

# Effets cardiovasculaires graves des chimiothérapies, thérapies ciblées et des traitements immunosuppresseurs

## Cardiovascular Toxicity Due to Chemotherapy, Targeted Therapies, and Immunosuppressive Drugs: a Narrative Review

G. Dumas · E. Canet

Reçu le 28 septembre 2015 ; accepté le 16 décembre 2015  
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

**Résumé** L'amélioration de la survie des patients d'oncologie et des patients immunodéprimés (transplantés d'organes, maladies auto-immunes) et l'augmentation de l'arsenal thérapeutique au cours des 20 dernières années ont fait apparaître de nouveaux profils de toxicité des traitements utilisés. Si les infections sévères restent la principale cause d'admission en réanimation chez ces patients, des complications cardiovasculaires variées peuvent survenir au cours des multiples lignes de traitement administrées. La toxicité cardiaque des anthracyclines est décrite depuis 1950 et est très bien documentée. Plus récemment, de multiples effets cardiovasculaires des thérapies ciblées (anticorps monoclonaux et inhibiteurs de tyrosine-kinase [ITK]) ont été rapportés, parmi lesquels : l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, l'ischémie myocardique, les troubles du rythme ou de la conduction cardiaques et l'épanchement péricardique. Un risque accru d'événements thromboemboliques veineux, mais aussi artériels, existe avec la majorité des chimiothérapies, hormonothérapies et thérapies ciblées, pouvant conduire le patient en réanimation dans les formes graves ou en raison de complications hémorragiques survenant sous traitement anticoagulant. Des atteintes microvasculaires attribuables aux traitements anticancéreux et immunosuppresseurs sont également rapportées, sous forme de syndromes de microangiopathie thrombotique (MAT) ou d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES). Enfin, des réactions d'hypersensibilité aux anticorps monoclonaux peuvent se manifester par des troubles de la régulation ten-

sionnelle ou d'authentiques états de chocs secondaires à des réactions de type anaphylactoïde à certains produits de chimiothérapie. Ces complications doivent être évoquées et dépistées par le réanimateur lorsqu'un patient immunodéprimé est admis en réanimation. Leur prise en charge est majoritairement symptomatique et non spécifique, fondée sur les recommandations générales. Leur caractère potentiellement réversible doit encourager une prise en charge maximaliste.

**Mots clés** Chimiothérapie · Toxicité · Cancer · Réanimation

**Abstract** Survival of cancer patients has dramatically increased with the development of new treatments such as targeted therapies. Nevertheless, physicians now face new challenges as identifying and addressing treatment toxicities. While infection remains the leading cause of intensive care unit (ICU) admissions in these patients, various cardiovascular toxicities may occur during multiple lines of chemotherapy and targeted therapies, with progressively higher cumulative doses. Anthracyclines cardiotoxicity was identified in 1950 and has been extensively reported. More recently, multiple cardiovascular side effects of targeted therapies (monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors) have been described, including severe hypertension, cardiac failure, arrhythmia, myocardial ischemia, and pericardial effusion. In addition, the risk of both venous and arterial thromboembolic events is increased with the use of chemotherapy and targeted therapies, which can lead to ICU admission in the severe forms or because of bleeding events related to anticoagulation therapy. Microvascular endothelial cell injuries induced by cancer therapies or immunosuppressive agents may be responsible for thrombotic microangiopathy or posterior reversible encephalopathy syndrome. Finally, acute hypersensitivity reactions to chemotherapy or monoclonal antibodies can cause changes in blood pressure or anaphylactoid shock in the most severe cases. Critically ill

---

G. Dumas  
Service d'hématologie, hôpital d'instruction des armées Percy,  
101, avenue Henri-Barbusse, BP 406,  
F-92141 Clamart cedex, France

E. Canet (✉)  
Service de réanimation médicale, hôpital Saint-Louis,  
1, avenue Claude-Vellefaux, F-75010 Paris, France  
e-mail : emmanuel.canet@aphp.fr

cancer patients who experienced chemotherapy-related cardiovascular events require the same therapeutic approach to the cardiopathic patients. Maximal intensive care support is justified as most of these toxicities are potentially reversible.

**Keywords** Chemotherapy · Toxicity · Cancer · Intensive care unit

### Abréviations

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche  
 VEGF : *vascular endothelial growth factor*  
 ITK : inhibiteurs de tyrosine-kinase  
 5-FU : 5-fluoro-uracile  
 GIST : tumeurs stromales gastro-intestinales  
 LAM : leucémie aiguë myéloblastique  
 EP : embolie pulmonaire  
 MVTE : maladie veineuse thromboembolique  
 MAT : microangiopathie thrombotique  
 HTA : hypertension artérielle  
 PRES : *posterior reversible encephalopathy syndrome*  
 PAI-1 : *plasminogen activator inhibitor-1*

### Introduction

Au cours des deux dernières décennies, le pronostic des patients atteints de cancers solides ou d'hémopathies malignes n'a cessé de s'améliorer, en grande partie du fait d'avancées thérapeutiques majeures [1]. À côté de la chimiothérapie classique, l'émergence de thérapies dites « ciblées », inhibant spécifiquement certaines voies de signalisation cellulaires, utilisées seules ou en association, constitue une révolution dans la prise en charge de ces patients. Cependant, ces améliorations sont à contrebalancer avec les effets indésirables, parfois graves, qui peuvent survenir tout au long du traitement de la maladie cancéreuse, mais aussi à plus long terme. Parmi eux, les événements cardiovasculaires représentent une des complications les plus préoccupantes [1]. Au-delà des effets pharmacologiques, l'allongement de l'espérance de vie et la fréquence des facteurs de risque cardiovasculaires volontiers partagés avec ceux des pathologies cancéreuses font du patient d'oncohématologie un sujet à haut risque cardiovasculaire. La fréquence de ces complications et leur impact sur le pronostic global des patients en ont fait une préoccupation majeure en oncohématologie, jusqu'à l'émergence d'une nouvelle spécialité : l'oncocardiologie [2].

Si les complications infectieuses ou les urgences tumorales représentent la majorité des causes d'admission en réani-

mation des patients d'oncohématologie [3], nul doute que les toxicités graves des traitements anticancéreux ne cesseront pas de s'accroître au cours des prochaines années.

Si chaque traitement possède un profil de toxicité qui lui est propre, l'ensemble du système cardiovasculaire peut être affecté. L'atteinte cardiaque (dysfonction ventriculaire, ischémie myocardique, trouble du rythme ou de la conduction, épanchement péricardique) reste la plus emblématique, en particulier depuis l'utilisation des anthracyclines dès les années 1950 [4], mais les modifications induites par les traitements sur les résistances vasculaires, la rhéologie sanguine et l'endothélium expliquent la survenue croissante d'événements thrombotiques artériels et veineux [5].

L'objectif de cette revue est de présenter les principales complications cardiovasculaires rencontrées avec les chimiothérapies et les immunosuppresseurs, en insistant sur celles susceptibles d'être rencontrées en réanimation.

### Complications cardiaques

#### Insuffisance cardiaque et cardiomyopathie

La complication la plus sévère des traitements anticancéreux reste probablement aujourd'hui encore la dysfonction cardiaque secondaire à la chimiothérapie [2]. Les agents les plus fréquemment incriminés sont les anthracyclines, les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs de tyrosine-kinase (ITK), les agents alkylants et l'interféron alpha [6]. Son incidence est difficile à apprécier et dépend de la définition retenue.

Actuellement, il est habituel de retenir l'un des quatre critères suivants pour établir le diagnostic de dysfonction cardiaque secondaire à la chimiothérapie [7] :

- une cardiomyopathie caractérisée par une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), globale ou prédominant sur le septum ;
- la présence de manifestations cliniques d'insuffisance cardiaque ;
- des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, tels que la tachycardie ou un galop ;
- une diminution de la FEVG d'au moins 5 % en dessous de 55 % en présence de signes ou de symptômes d'insuffisance cardiaque ou une diminution asymptomatique d'au moins 10 % de la FEVG en dessous de 55 %.

La présentation clinique ne diffère pas des autres causes d'insuffisance cardiaque, allant de la dysfonction systolique ou diastolique asymptomatique au choc cardiogénique [8]. L'atteinte cardiaque peut s'installer de façon aiguë, subaiguë ou chronique. La forme aiguë survient lors de l'administration même de la chimiothérapie, dans les heures ou la première semaine qui suit. La forme subaiguë, encore appelée forme chronique à début précoce, survient au cours de la

première année de traitement. La forme chronique ou tardive survient à distance (typiquement 10 à 20 ans) du traitement [9]. Ces deux dernières présentations réalisent habituellement un tableau de cardiomyopathie dilatée à coronaires le plus souvent saines [10].

La pathogénie de la cardiomyopathie secondaire à la chimiothérapie peut être classée en deux sous-types. Le type 1 est largement représenté par la toxicité des anthracyclines, dont le mécanisme est encore partiellement méconnu. Il fait suite à des lésions myocardiques structurelles et habituellement dose-dépendantes. Il est principalement attribué à des lésions des myocytes secondaires à la production de radicaux libres de l'oxygène responsables d'une augmentation du stress oxydatif. D'autres mécanismes ont été suggérés, tels qu'une apoptose directe des cellules myocardiques, des modifications transcriptionnelles de la production d'ATP par les myocytes, une répression de l'expression de l'ARN messager de la calcium-ATPase du réticulum sarcoplasmique entraînant une diminution de la contractilité ou encore une diminution prolongée de l'activité glutathion peroxydase et une altération de la chaîne respiratoire secondaire à des lésions de l'ADN mitochondrial [11]. L'analyse de biopsies endomyocardiques retrouve typiquement une modification de l'arrangement myofibrillaire avec lyse des myofibrilles, des inclusions mitochondriales, une dégénérescence vacuolaire avec rupture du réticulum endoplasmique et une fibrose interstitielle [12]. Au plan hémodynamique, on note fréquemment une élévation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche [11]. L'évolution est rarement réversible, aboutissant à un déclin de la fonction ventriculaire gauche pouvant conduire à une insuffisance cardiaque de sévérité variable. Dans tous les cas, l'altération de la « réserve myocardique » expose les sujets à une plus grande vulnérabilité à d'autres agressions myocardiques de natures variées (notamment infectieuses) pouvant concourir à la dysfonction cardiaque [13].

De description plus récente, le type 2 se caractérise par une dysfonction myocardique principalement décrite avec les nouvelles thérapies ciblées, comme l'emploi d'un anticorps monoclonal ciblant la protéine HER-2 (trastuzumab), en particulier dans le cancer du sein [14]. Contrairement au type 1, cette forme est habituellement réversible et indépendante de la dose. L'analyse de biopsie endomyocardique ne révèle habituellement pas de lésion structurelle [15]. Cette atteinte serait liée à un phénomène d'hibernation ou de sidération myocardique.

### *Agents conventionnels*

- Anthracyclines

Depuis leur introduction dans les années 1950, les anthracyclines se sont imposées parmi les agents anticancéreux les plus utilisés en oncologie solide (cancer du sein, sarcome) et

en hématologie (lymphome et leucémie aiguë). Il en existe plusieurs spécialités, qui diffèrent selon la structure chimique : daunorubicine, doxorubicine, épirubicine, idarubicine et esorubicine. Rapidement, le problème de la toxicité cardiaque cumulative de ces agents a été souligné [16]. La toxicité aiguë des anthracyclines reste un événement relativement rare (< 1 % des patients traités [17]), se traduisant par une altération de la fonction contractile transitoire, volontiers résolutive. Les formes chroniques représentent un problème majeur, avec une incidence de 1,6 à 2,1 % pour les formes précoces et jusqu'à 5 % pour les formes tardives [17]. Cette incidence varie en fonction du produit utilisé, de la dose et de l'âge des patients. Ainsi, les études s'intéressant à la toxicité des anthracyclines ont retrouvé une incidence d'insuffisance cardiaque allant de 7 à 26 % chez les patients traités par doxorubicine à la dose de 550 mg/m<sup>2</sup> et de 18 à 48 % à la dose de 700 mg/m<sup>2</sup> [18]. Ainsi, la dose maximale cumulative admise pour la doxorubicine est de 400 à 500 mg/m<sup>2</sup>. L'incidence serait plus faible pour l'épirubicine et l'idarubicine [19]. Les facteurs de risque reconnus sont la dose cumulée, l'administration sous forme de bolus intraveineux ou les doses uniques élevées, un antécédent d'irradiation thoracique, l'utilisation concomitante d'autres agents cardiotoxiques, le sexe féminin, les facteurs de risques cardiovasculaires et les âges extrêmes de la vie [19]. Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été formulées, avec un rôle probablement majeur de la production de radicaux libres de l'oxygène et la peroxydation des lipides membranaires des cardiomyocytes. La détérioration de la fonction contractile et la perte en cardiomyocytes entraînent une perte de l'épaisseur de la paroi ventriculaire gauche et une dilation de la cavité ventriculaire. Le tableau clinique est peu spécifique, avec une dysfonction uni- ou biventriculaire. Cette dysfonction peut être asymptomatique, découverte sur les données de l'échocardiographie (diminution de la contractilité, réduction de l'épaisseur de la paroi postérieure, augmentation de la postcharge ventriculaire, dysfonction diastolique) ou d'un test d'effort. Non traitée, l'évolution se fait vers une cardiopathie dilatée irréversible [20]. Le traitement ne diffère en rien de celui des autres causes d'insuffisance cardiaque. La prévention repose sur le respect des contre-indications, avec une évaluation systématique de la fonction ventriculaire gauche et du risque cardiovasculaire en préthérapeutique, le respect des doses cumulées et l'administration lente. L'utilisation d'un cardioprotecteur (le dexrazoxane) est limitée aux patientes adultes traitées pour un cancer du sein et qui ont reçu au préalable une dose de doxorubicine supérieure à 300 mg/m<sup>2</sup> ou d'épirubicine supérieure à 540 mg/m<sup>2</sup>.

- Agents alkylants

Le cyclophosphamide (Endoxan<sup>®</sup>) et l'ifosphamide (Holo-xan<sup>®</sup>) sont des agents alkylants bifonctionnels de type oxazaphosphorine, qui appartiennent à la classe des moutardes

azotées. Ils induisent des pontages bifonctionnels sur l'ADN. Une insuffisance cardiaque parfois mortelle a été décrite chez 7 à 28 % des patients traités par Endoxan<sup>®</sup> à forte dose [19,21].

Là encore, la toxicité semble être corrélée à la dose totale (> 1,5 mg/m par jour), à une exposition préalable à d'autres cardiotoxiques (anthracyclines, mitoxantrone) et à un antécédent d'irradiation médiastinale. Le tableau survient typiquement un à dix jours après la perfusion, généralement sous forme d'une myopéricardite et/ou d'un tableau d'insuffisance cardiaque [21]. L'étude histologique retrouve alors fréquemment un épaississement de la paroi ventriculaire avec une nécrose hémorragique myocardique [9]. Le mécanisme retenu serait une agression de l'endothélium et des myocytes médiées par un métabolite toxique [22]. Les anomalies régressent habituellement au bout d'une dizaine de jours.

Les manifestations associées à l'administration d'ifosphamide sont proches, bien que plus rares (17 %) [19]. La toxicité est principalement liée à la dose reçue et réalise un tableau d'insuffisance cardiaque survenant dans les 6 à 23 jours suivant l'administration.

#### • Taxanes

Les taxanes sont des molécules qui inhibent la polymérisation des microtubules et qui sont utilisées dans le traitement d'un grand nombre de tumeurs solides, en particulier dans le cancer du sein et de la prostate. Les principales molécules sont le paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>) et le docétaxel (Taxotère<sup>®</sup>). La survenue d'une insuffisance cardiaque est décrite dans 2,3 à 8 % des cas [23]. Cette toxicité survient essentiellement en association avec d'autres chimiothérapies cardiotoxiques : anthracyclines, cyclophosphamide, 5-fluoro-uracile (5-FU).

#### **Anticorps monoclonaux et inhibiteurs des tyrosines-kinases**

##### • Trastuzumab

Le trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) est un anticorps monoclonal humanisé qui cible HER-2, oncoprotéine transmembranaire appartenant à la famille des facteurs de croissance épidermique de type tyrosine-kinase, impliquée dans la prolifération cellulaire. L'amplification du proto-oncogène c-Erb2 codant pour cette protéine est impliquée dans 20 à 25 % des cancers du sein. Son utilisation est associée à la survenue d'une dysfonction cardiaque pouvant atteindre 28 % des patients traités [24]. Cette cardiotoxicité est plus fréquente (28 %) lors de l'utilisation concomitante d'anthracyclines, pour n'être plus que de 2 à 7 % lorsque le trastuzumab est utilisé seul, ou de 2 à 13 % s'il est associé aux taxanes [9]. Il s'agit le plus souvent d'une diminution asymptomatique de la FEVG, mais une insuffisance cardiaque symptomatique

est décrite dans près de 20 % des cas [24]. Au plan physiopathologique, il n'existe pas de modifications structurales du myocarde, et le mécanisme semble être une inhibition de diverses voies de signalisation cellulaire (par le blocage de ErbB2) impliquées dans la survie et la réparation des myocytes, à l'origine de la dysfonction ventriculaire gauche indépendante de la dose reçue. Parfois, l'IRM myocardique peut retrouver un retard de prise de contraste de la partie sous-épicaire de la paroi latérale du ventricule gauche évocatrice d'une myocardite [25]. Il semble exister une réversibilité dans les deux à quatre mois suivant l'arrêt du traitement [14,15]. Les principaux facteurs de risques reconnus sont l'âge supérieur à 50 ans, une coronaropathie préexistante, l'utilisation concomitante d'anthracyclines ou du cyclophosphamide.

Les autres anticorps monoclonaux sont plus rarement à l'origine de dysfonction cardiaque. Ainsi, l'utilisation du bévacizumab (Avastin<sup>®</sup>), anticorps monoclonal ciblant le *vascular endothelial growth factor* (VEGF), utilisé en particulier dans le traitement des tumeurs colorectales peut se compliquer de dysfonction cardiaque dans 2 à 4 % des cas, surtout chez les patients préalablement traités par anthracyclines ou aux antécédents d'irradiation médiastinale [9]. Cette dysfonction ventriculaire est essentiellement la conséquence d'une hypertension artérielle (HTA) non traitée. Le mécanisme semble être une augmentation de la postcharge, combinée à la réduction de la densité capillaire myocardique et à une fibrose secondaire à l'effet antiangiogénique de ce traitement [26].

##### • Inhibiteurs de tyrosine-kinase

Un grand nombre de molécules ciblant les récepteurs à activité tyrosine-kinase ont émergé en oncologie au cours des deux dernières décennies. Utilisées par voie orale, ces thérapies dites ciblées bloquent la signalisation cellulaire à l'origine de la prolifération des cellules tumorales.

L'imatinib (Glivec<sup>®</sup>), le dasatinib (Sprycel<sup>®</sup>) et le nilotinib (Tasigna<sup>®</sup>) sont des molécules utilisées principalement dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique et des leucémies aiguës lymphoblastiques avec présence du chromosome Philadelphie, à l'origine d'un gène de fusion *BCR/Abl*. Bien qu'ayant révolutionné la prise en charge de ces maladies, leur utilisation est associée à la survenue d'une insuffisance cardiaque avec une incidence variable selon les molécules, jusqu'à 2 à 4 % des cas pour le dasatinib, avec des formes sévères chez 1 % des patients [9]. Le mécanisme est mal compris, et la survenue de cette complication imprévisible. Les études in vitro semblent indiquer une cardiomyopathie toxique liée à l'inhibition de c-Abl au niveau des cardiomyocytes, à l'origine d'un stress oxydatif et d'altération mitochondriale. Il en résulte des anomalies cellulaires évocatrices de myopathie toxique et une diminution

de la contractilité ventriculaire gauche [27]. Le plus souvent, ces dysfonctions sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Le sunitinib (Sutent<sup>®</sup>), molécule ciblant les récepteurs du VEGF impliqués dans la néoangiogenèse tumorale, est actuellement utilisé dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), du cancer du rein métastatique et des tumeurs neuroendocrines pancréatiques. Chu et al. [28] ont analysé le profil de tolérance cardiovasculaire de ce traitement lors des études de phases I–II : 11 % des patients ont présenté une ischémie myocardique ou une insuffisance cardiaque symptomatique, et 28 % une réduction de la FEVG supérieure à 10 %. Cette toxicité s'exprime dès les premières semaines du traitement, et les patients ayant des antécédents cardiovasculaires ou préalablement exposés aux anthracyclines semblent particulièrement à risque. Le mécanisme passerait par une action sur les mitochondries en activant la voie de la caspase-9, qui activerait à son tour l'apoptose mitochondriale.

Le lapatinib (Tyverb<sup>®</sup>) est un ITK ciblant la protéine HER-2 impliquée dans certains cancers du sein. Son profil de tolérance cardiovasculaire semble meilleur que celui du trastuzumab. Néanmoins, sur 3 689 patients inclus dans les études de phases I–III, on observait une réduction d'au moins 20 % de la FEVG chez 1,6 % des patients et une insuffisance cardiaque symptomatique chez 0,2 % des cas [29].

D'autres traitements anticancéreux peuvent être à l'origine d'une insuffisance cardiaque, de façon plus anecdotique. Le Tableau 1 présente une liste non exhaustive des agents impliqués.

### Ischémie myocardique

Divers traitements anticancéreux sont associés à la survenue plus fréquente d'événements coronariens. Les mécanismes sont variables selon les molécules concernées. La présentation clinique n'est pas différente de celle observée en l'absence de traitement anticancéreux, et la prise en charge reste identique, bien que rendue parfois complexe par les comorbidités ou les cytopénies induites. Ainsi, la mise en place de stents actifs devra être discutée chez des patients à haut risque de thrombopénie, pour qui la double antiagrégation plaquettaire peut s'avérer difficile à maintenir.

Les antimétabolites, dont le chef de file est le 5-FU, sont fréquemment mis en cause dans la survenue d'événements coronariens [30]. Selon les études, l'incidence varie de 3 à 7,6 % avec une mortalité de 2,2 % [9,30]. Le spectre des manifestations cliniques est large, depuis la douleur angineuse jusqu'à l'infarctus constitué. Le mécanisme précis reste mal connu mais semble être lié à une dysfonction endothéliale et à un vasospasme des artères coronaires. La dose utilisée et la vitesse de perfusion semblent également jouer un rôle. La capécitabine (Xeloda<sup>®</sup>), forme orale du 5-FU, semble avoir une toxicité cardiaque plus rare [31]. L'utilisa-

tion prophylactique de vasodilatateurs coronaires (inhibiteurs calciques ou dérivés nitrés) n'a pas montré de bénéfices évidents. La réintroduction du traitement doit être prudente, a minima sous surveillance scopique chez les patients sans autre alternative thérapeutique [32].

Les vinca-alcaloïdes, largement utilisés dans le traitement des hémopathies, ont une toxicité neurologique connue. Cependant, la survenue d'événements ischémiques coronariens est rapportée, avec des modifications ECG, des douleurs angineuses ou des syndromes coronaires aigus ST+. Des cas d'angor de type Prinzmetal chez ces patients font également suspecter un vasospasme coronaire [33]. Les antécédents coronariens et de radiothérapie thoracique sont associés à la survenue de ces complications.

De même, les taxanes (paclitaxel–docétaxel) sont associés à un risque accru d'ischémie myocardique. Ainsi, dans une étude rétrospective portant sur les effets cardiovasculaires du paclitaxel à partir de quatre essais cliniques, un événement coronarien était noté chez 5 % des patients [34].

Le cisplatine, utilisé en oncologie solide et en hématologie, est associé à la survenue de complications aiguës au cours de la perfusion, telles qu'une douleur thoracique, des palpitations ou une élévation des enzymes cardiaques. Des altérations de la contractilité myocardique peuvent s'y associer. Par ailleurs, l'utilisation du cisplatine peut se compliquer à distance d'hypertension artérielle, d'hypertrophie myocardique et de syndromes coronariens aigus jusqu'à 20 ans après l'administration, comme cela a été mis en évidence dans le cancer du testicule [35].

Les complications ischémiques des nouvelles molécules ciblées ne sont pas rares. Les anti-VEGF comme le bévazumab (0,6 %), ou les ITK tels que le sorafénib (Nexavar<sup>®</sup>), sont associés à un risque accru d'événements thrombotiques artériels, dont ceux intéressant la circulation coronaire. Ainsi, près de 3 % des patients traités dans les essais de phase III par sorafénib pour des carcinomes hépatocellulaires ou des cancers du rein métastatiques ont présenté un événement coronarien [36].

### Troubles du rythme et de la conduction cardiaques

L'administration des agents anticancéreux peut s'associer à la survenue de troubles du rythme cardiaque. Ces complications restent rares, et l'incidence est méconnue.

Des cas d'arythmie ventriculaire ont été décrits avec l'utilisation du cyclophosphamide ou de l'ifosfamide à forte dose [37]. Des cas similaires ont été rapportés lors de traitements par taxanes [34] ou par 5-FU [38]. Enfin, la cardiopathie aiguë ou chronique aux anthracyclines peut se compliquer d'arythmies ventriculaires.

**Tableau 1** Principales chimiothérapies et biothérapies d'utilisation fréquente et leurs toxicités cardiovasculaires

	Insuffisance cardiaque/ cardiopathie	Ischémie myocardique	Troubles du rythme	Troubles de la conduction	HTA	Hypotension	MTVE	Accidents thrombotiques artériels	Épanchement péricardique
<b>Anthracyclines</b>									
Doxorubicine	+++								
Daunorubicine									
Épirubicine									
Idarubicine									
<b>Agents alkylants</b>									
Cyclophosphamide	++ (myocardite)								+
Ifosfamide	++		++						
Busulfan	+								+
Cisplatine	++	++			++				
Mitomycine C	++								
<b>Antimétabolites</b>									
5-FU	+	++							
	(rare choc cardiogénique)								
Capecitabine		+							
Cytarabine	+								+
<b>Antimicrotubules</b>									
Taxanes	+ à ++	++	rare	+					
Vinca-alcaloïdes	++	++							
<b>Anticorps monoclonaux</b>									
Bévacizumab	++				+++		+	+++	
Cetuximab						++ (A)	+		
Trastuzumab	++								
Rituximab	rare		++		++ (A)	++ (A)			
Alemtuzumab					+++ (A)	+++ (A)			
<b>Interleukines</b>									
IL-2			++			++++			

(Suite page suivante)

**Tableau 1 (suite)**

	Insuffisance cardiaque/ cardiopathie	Ischémie myocardique	Troubles du rythme	Troubles de la conduction	HTA	Hypotension	MTVE	Accidents thrombotiques artériels	Épanchement péricardique
Interféron alpha	+	++				+++			
<b>Autres</b>									
ITK	+++		+ à ++		++ (sumitinib et sorafénib)				++
Thalidomide			++			+	++		
ATRA						++			++
Arsenic			+++						
Pentostatine	++								
Étoposide						++			

HTA : hypertension artérielle ; MTVE : maladie thromboembolique veineuse ; ITK : inhibiteurs des tyrosines-kinases ; ATRA : acide tout transrétinoïque ; IL-2 : interleukine-2.  
 + : rare (< 1 %) ; ++ : possible (1-5 %) ; +++ : commun (6-10 %) ; ++++ : fréquent (> 10 %) ; (A) : mécanisme allergique ou apparenté (syndrome de relargage des cytokines).

La fibrillation auriculaire est un événement fréquent (18,3 %) chez les patients d'oncologie [39]. L'inflammation systémique pourrait jouer un rôle clé. Certaines thérapeutiques semblent favoriser la survenue de cette complication, comme l'ifosphamide, le melphalan, la gemcitabine, le cisplatine, le 5-FU, le docétaxel ou l'étoposide [40]. La prise en charge ne diffère en rien des autres cas, mais la survenue d'une thrombopénie inférieure à 50 000/mm<sup>3</sup> peut rendre difficile la gestion d'une anticoagulation au long cours.

La survenue d'une bradycardie ou d'un trouble de la conduction cardiaque n'est pas rare chez les patients d'oncologie. En plus de la fibrose myocardique observée chez les populations âgées ou aux antécédents d'irradiation médiastinale, plusieurs traitements peuvent favoriser la survenue d'un trouble de la conduction intracardiaque (Tableau 1).

Le paclitaxel est le premier agent reconnu responsable de troubles conductifs, avec une incidence qui varie de moins de 0,1 à 31 % [9,41]. Il semble que le paclitaxel possède un tropisme pour le système de Purkinje ou le système nerveux autonome. En particulier, il favoriserait le relargage d'histamine, ce qui augmenterait la consommation myocardique en oxygène, favoriserait la survenue de spasmes coronaires et entraînerait des effets chronotropes négatifs. On observe en particulier un allongement de la conduction atrioventriculaire et une dépression de la conduction sur le réseau de Purkinje à l'origine de la symptomatologie [42]. Le plus souvent, cette bradycardie est asymptomatique, mais peut se compliquer de syncopes et nécessiter la pose d'un pacemaker. Une prémédication par antihistaminique pourrait s'avérer utile, compte tenu du mécanisme impliqué [9].

La survenue de bradycardie chez les patients traités par thalidomide a été récemment rapportée avec une incidence variable, allant de 0,12 à 55 % [43]. Le mécanisme est méconnu. Il est généralement attribué à l'action sédatrice centrale de la thalidomide ou à une activation vasovagale responsable d'une hyperactivité du système nerveux parasympathique. Le plus souvent, la bradycardie est asymptomatique et ne justifie aucune mesure particulière. Parfois, une diminution de la dose et une éviction des autres traitements bradycardisants (bêtabloquants, digoxine, inhibiteurs calciques bradycardisants) permettent le contrôle de cet effet. Sinon, l'arrêt du traitement s'impose. Chez les patients ayant des troubles conductifs de haut degré ou chez qui le traitement ne peut être interrompu, l'implantation d'un pacemaker doit être envisagée [44]. Enfin, il ne faudra pas méconnaître une hypothyroïdie sous-jacente, favorisée par le traitement.

L'allongement de l'intervalle QT est fréquent chez les patients d'oncologie avec une incidence rapportée de 16 à 36 % [45]. En plus des dysfonctions d'organes (insuffisance rénale, hépatique, dysfonction cardiaque) ou des troubles électrolytiques favorisés par les vomissements, diarrhées et diminution des apports, de nombreux

médicaments (antiémétiques, antifongiques, antibiotiques) participent à ce risque et exposent le patient à des troubles du rythme ventriculaire graves [45]. Par ailleurs, certaines molécules anticancéreuses favorisent l'allongement de l'intervalle QT. Il s'agit essentiellement de l'arsenic trioxide utilisé dans la leucémie promyélocytaire (LAM3), avec une incidence de 26 à 93 % et des ITK (dasatinib, lapatinib, nilotinib), avec une incidence de 1 à 10 % [9]. Le vorinostat utilisé dans le traitement des lymphomes cutanés est également en cause (3,5 à 6 %). Si le mécanisme est inconnu, il est vraisemblable que le blocage du courant potassique sortant soit en cause. La prise en charge est non spécifique, et les mesures préventives reposent sur une surveillance régulière de l'électrocardiogramme.

## Épanchement péricardique

Plusieurs médicaments ont été associés à la survenue d'épanchements des séreuses, en particulier de la séreuse péricardique.

Il s'agit avant tout de l'imatinib (Glivec®), responsable d'une rétention hydrosodée parfois sévère, rarement fatale, qui peut aboutir à un tableau d'anasarque [46]. Cette toxicité semble être dose-dépendante, survenant chez 50 à 70 % des patients recevant des doses supérieures à 300 mg/j.

L'acide tout transrétinoïque, traitement clé des LAM3, peut être responsable d'un syndrome dit de différenciation ou ATRA-syndrome, à l'origine d'épanchement des séreuses, de fièvre et de dyspnée, qui peut justifier le recours transitoire à une corticothérapie courte.

Les agents alkylants utilisés à fortes doses comme le busulphan ou le cyclophosphamide peuvent être à l'origine de péricardite, d'épanchement péricardique, voire de tamponnade [9].

Enfin, la radiothérapie médiastinale peut se compliquer d'épanchements péricardiques parfois graves ou de péricardites constrictives à un stade plus tardif.

## Complications thromboemboliques

La maladie tumorale multiplie le risque de complications thromboemboliques par 4 [47]. La survenue de ces complications est associée à une diminution de la survie des patients [48]. Si le décès est parfois lié à l'évolution métastatique de la maladie cancéreuse, il peut survenir précocement en rapport avec une embolie pulmonaire (EP) massive ou à un accident grave des anticoagulants qui peut conduire le patient en réanimation. La majorité des événements survient dans le territoire veineux (thrombose veineuse profonde, thrombose sur dispositif intraveineux, EP), mais 10 à 30 % sont artériels (accident vasculaire cérébral, infarctus

du myocarde, endocardite marastique, microangiopathie thrombotique [MAT]) [49]. L'incidence de ces complications dépend du type de tumeur, de sa localisation (estomac, pancréas) et de son étendue (métastatique ou non), de facteurs liés au patient (âge, immobilisation prolongée, compression extrinsèque, déshydratation, dénutrition), et également des thérapeutiques utilisées pour le traitement de la maladie tumorale [50]. Le recours à une chirurgie lourde est un facteur de risque bien identifié. En effet, à procédure équivalente, le patient cancéreux a un risque d'EP fatale en postopératoire multiplié par 3 par rapport au patient non cancéreux [51]. Les chimiothérapies, les hormonothérapies et l'utilisation croissante des thérapies ciblées peuvent également majorer le risque thromboembolique.

## Veineuses

La thrombose veineuse est la deuxième cause de mortalité chez le patient cancéreux. Les séries autopsiques documentent une maladie veineuse thromboembolique (MVTE) chez 50 % des patients cancéreux [52]. La chimiothérapie a été identifiée comme un facteur de risque de MVTE [53]. Dans une étude américaine cas-témoin réalisée en 2000, le risque de MVTE était multiplié par 6,5 (IC 95 % : 2,1–20,2) chez les patients cancéreux recevant de la chimiothérapie et 4,1 (IC 95 % : 1,9–8,5) chez les patients cancéreux ne recevant pas de chimiothérapie par rapport aux patients non cancéreux [54]. Les mécanismes évoqués pour expliquer cette majoration du risque thrombotique sont multiples et probablement associés : toxicité endothéliale directe, apoptose et nécrose cellulaires avec expression de facteur tissulaire, relargage de cytokines pro-inflammatoires, activation plaquettaire, anomalies induites de l'hémostase (baisse de la protéine C, de la protéine S, de l'antithrombine III, augmentation de PAI-1) avec état d'hypercoagulabilité [55]. Le tamoxifène utilisé dans les cancers du sein majore le risque de MVTE, particulièrement dans les deux premières années de traitement et en association avec la chimiothérapie [56,57]. Les traitements antiangiogéniques sont également associés à une augmentation du risque de MVTE [58]. Le bévacizumab est un anticorps monoclonal anti-VEGF utilisé dans le traitement de certains cancers du côlon, du sein ou du poumon métastatiques. Dans une méta-analyse récente, les patients traités par bévacizumab avaient un risque relatif de 1,33 (IC 95 % : 1,13–1,56) de MVTE [59]. Parmi les thérapies ciblées, certains ITK (sunitinib, sorafénib) sont également associés à un risque accru de MVTE [60]. La thalidomide ou le lénalidomide, utilisés en association avec la dexaméthasone ou la chimiothérapie dans le traitement du myélome, sont associés à un risque de MVTE de 12 à 28 % [61,62]. La L-asparaginase, utilisée dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique, est responsable d'une baisse de l'antithrombine III, avec jusqu'à 36 % de MVTE.

Il est important de souligner qu'avec la L-asparaginase, près de la moitié des épisodes thrombotiques concernent le système nerveux central [63].

La prévalence de l'EP est significativement plus élevée chez les patients ayant un cancer. Une étude norvégienne rapportant les résultats de 6 197 autopsies de patients porteurs d'un cancer retrouvait une EP dans 10,5 % des cas (contre 8,4 % en l'absence de cancer). La prévalence la plus élevée concernait les patientes ayant un cancer de l'ovaire décédées en contexte de soins palliatifs (34,6 %) [64]. Une étude française rapporte les résultats de la réanimation chez 119 patients admis pour une EP grave, dont 41 avaient un cancer solide, 27 une hémopathie maligne et 51 aucune maladie tumorale. Le délai médian entre le diagnostic de la maladie maligne et la survenue de l'EP grave était de 3,3 mois (0,6–24) pour les cancers solides et de cinq mois (1,9–71) pour les hémopathies malignes. La survenue d'une complication hémorragique sous traitement anticoagulant (12 % des patients) n'étant pas différente entre les trois groupes. La mortalité hospitalière était de 14 % chez les patients indemnes de maladie tumorale, de 26 % chez les patients ayant une hémopathie maligne et de 32 % chez les patients ayant un cancer solide. Un traitement fibrinolytique a été administré à 13 % des patients sans différence entre les trois groupes. En analyse multivariée, l'existence d'un cancer solide était indépendamment associée à survenue d'une complication grave (saignement majeur, arrêt cardiaque, récurrence de l'EP) avec un odds ratio de 5,45 (IC 95 % : 1,15–25,8 ;  $p = 0,03$ ) [65].

Le traitement des EP et des TVP fait appel à une anticoagulation efficace par héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire. Les anticoagulants oraux de type antivitamine K sont déconseillés en raison de leur difficulté d'utilisation dans cette population (interactions médicamenteuses, dénutrition, troubles digestifs, dysfonction hépatique), augmentant le risque hémorragique. Les filtres caves sont fréquemment utilisés chez les patients présentant une contre-indication à l'anticoagulation ou en cas de récurrence de la MVTE sous traitement médical. L'utilisation de fibrinolytiques en cas de choc cardiogénique associé est délicate en raison de fréquentes contre-indications théoriques : thrombopénie profonde, complications hémorragiques, chirurgie récente ou métastases multiples [66].

### Artérielles

Les macrothromboses artérielles sont moins fréquentes que les thromboses veineuses. Néanmoins, il a été rapporté 7 % de thromboses artérielles (ischémie myocardique et accident vasculaire cérébral) chez des patients traités pour un cancer de prostate par l'association docétaxel–thalidomide [67]. Les thérapies antiangiogéniques sont les médicaments les plus impliqués dans les complications thrombotiques artérielles,

avec une incidence allant jusqu'à 11 % [68]. Dans une étude reprenant les résultats de cinq essais randomisés ayant inclus 1 745 patients (cancers métastatiques du côlon, du sein ou non à petites cellules du poumon), l'utilisation du bévacizumab en association avec la chimiothérapie était associée à 3,8 % de thromboses artérielles contre 1,7 % chez les patients traités par chimiothérapie sans bévacizumab. En analyse multivariée, un antécédent de thrombose artérielle, l'âge supérieur à 65 ans et l'utilisation du bévacizumab étaient associés à la survenue d'une complication thrombotique artérielle [69]. Il faut aussi mentionner que le bévacizumab est associé à une majoration du risque hémorragique [70]. Concernant les ITK, une augmentation modérée du risque thrombotique artériel a été rapportée avec le sorafénib comparé au placebo (3 vs < 1 % ;  $p = 0,01$ ) dans un essai randomisé réalisé chez des patients ayant un cancer du rein [36].

Des microthromboses artérielles peuvent également survenir dans le cadre d'une MAT associée au cancer. La MAT est définie par l'association d'une anémie hémolytique non immune (présence de schizocytes sur le frottis sanguin) et d'une thrombopénie. Elle peut entraîner des microthromboses artérielles responsables de défaillances d'organe. Dans la majorité des cas, la MAT chez le patient cancéreux est directement liée à l'évolution métastatique de la maladie tumorale et est associée à un mauvais pronostic [71]. Parfois, la MAT peut être secondaire au traitement anticancéreux. Les premières molécules identifiées ont été la mitomycine C (incidence 2 à 15 % des cas, relation dose-dépendance) et la gemcitabine (0,25 à 0,4 % des cas) [72]. D'autres cas de MAT ont été rapportés avec l'utilisation de l'interféron alpha, le cisplatine, la daunorubicine, l'aracytine ou la bléomycine, sans qu'il soit possible d'en préciser l'incidence réelle [73]. Plus récemment, les thérapies antiangiogéniques ont été associées à la survenue de MAT, notamment le bévacizumab et le sunitinib [72,74]. En transplantation d'organe solide ou en hématologie, les anticancéreux (ciclosporine, tacrolimus) et le sirolimus peuvent également être responsables de MAT [74]. Le traitement des MAT associées aux médicaments est mal codifié. L'arrêt de la molécule impliquée, le contrôle tensionnel et le traitement symptomatique des défaillances d'organe en constituent la base. Si le pronostic des MAT associées aux chimiothérapies conventionnelles est mauvais, il semble qu'il soit meilleur avec les thérapies ciblées et les immunosuppresseurs, où des récupérations complètes sont possibles avec l'arrêt de la molécule incriminée [72].

## Troubles de la régulation tensionnelle

### Hypertension artérielle

L'HTA est une comorbidité fréquente chez les patients d'oncologie. La néoangiogenèse tumorale est une des

cibles thérapeutiques nouvelles dans le traitement du cancer. Les thérapies antiangiogéniques ciblant le VEGF ou ses récepteurs se sont imposées dans la prise en charge de nombreux cancers solides [75]. Rapidement, il est apparu que ces traitements pouvaient se compliquer d'une HTA, habituellement dans le mois suivant leur introduction. Ainsi, dans les essais cliniques, une HTA était observée chez 4 à 35 % des patients traités par bévécizumab. Les formes sévères sont rares, mais 1,7 % des patients doivent être hospitalisés, et des cas d'HTA maligne avec encéphalopathie hypertensive ou d'hémorragie intracrânienne sont possibles [9]. Il semblerait exister une relation de dose-intensité [76], et des données suggèrent une corrélation positive entre efficacité du traitement et survenue d'une HTA [77].

Les mêmes constatations sont observées avec les ITK ciblant le VEGF. Ainsi, 5 à 25 % des patients traités par sunitinib et 17 à 43 % des patients sous sorafénib dans les essais cliniques développent une HTA. Les formes sévères (grades 3–4) concernent jusqu'à 30 % des cas avec le sorafénib et 17% avec le sunitinib [9].

Le mécanisme est encore largement méconnu, mais semble directement corrélé à l'inhibition du VEGF, qui entraînerait une diminution de la synthèse d'acide nitrique/NO dans la paroi des artérioles. Il en résulterait une vasoconstriction artériolaire, une élévation des résistances périphériques et une élévation de la pression artérielle [75]. Le traitement antihypertenseur repose sur les recommandations habituelles, avec une préférence pour ceux ayant une action sur le système rénine-angiotensine. La prise en charge des formes sévères repose sur l'arrêt du traitement et une thérapie antihypertensive par voie intraveineuse. L'utilisation préférentielle de dérivés nitrés est suggérée mais sans preuve [78]. Il faut souligner les interactions thérapeutiques fréquentes via le CYP3A4 avec le sorafénib. Les inhibiteurs calciques bradycardisants seront à éviter, au risque d'augmenter les concentrations sériques de sorafénib [9].

L'HTA est une des principales toxicités des anticalcineurines (ciclosporine et tacrolimus) avec la néphrotoxicité. Ainsi, 50 à 90 % des greffés rénaux ont une pression artérielle élevée ou nécessitent un traitement antihypertenseur [79]. L'association avec les corticoïdes et les inhibiteurs de m-TOR (sirolimus) est synergique sur la néphrotoxicité et l'hypertension. Les mécanismes sont plurifactoriels (vasoconstriction, dysfonction endothéliale, rétention sodée) [80]. Des cas de *posterior reversible encephalopathy syndrome* (PRES) ou d'HTA maligne sont possibles. Les inhibiteurs calciques sont des molécules de choix. L'HTA peut être le reflet d'un surdosage médicamenteux et imposer l'arrêt transitoire du traitement ou l'ajustement posologique.

## Hypotension artérielle

L'hypotension artérielle est une complication plus rare des traitements anticancéreux. L'administration trop rapide d'étoposide, un alcaloïde utilisé dans le traitement de nombreuses hémopathies malignes ou en oncologie solide (cancer du poumon ou du testicule), est fréquemment responsable d'une hypotension artérielle. Plus rarement, des réactions de type anaphylactoïde sont rapportées [81].

Des réactions d'hypersensibilité sont fréquentes lors de l'administration d'anticorps monoclonaux. Ces réactions sont observées généralement au cours de la première administration et correspondraient à un relargage massif de cytokines, pouvant entraîner des manifestations variées : hyper- ou hypotension, bronchospasme, fièvre, frissons... généralement prévenues par l'administration de corticoïdes, d'antihistaminiques et une vitesse de perfusion lente. Des formes plus sévères (< 1 %) responsables de tableau de choc (cardiogénique ou vasoplégique), d'arythmies ventriculaires graves ou d'ischémie myocardique sont possibles et peuvent conduire au décès du patient. L'alemtuzumab (MabCampath<sup>®</sup>), le cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) et le rituximab (Mabthera<sup>®</sup>) sont les molécules les plus souvent incriminées [82]. Les taxanes (paclitaxel-docétaxel) sont également pourvoyeurs de réactions d'hypersensibilité, par un relargage massif d'histamine [83].

L'interleukine 2 (IL-2) à forte dose est probablement la substance la plus cardiotoxique. D'utilisation encore restreinte (cancer du rein et mélanome métastatique), son administration peut se compliquer d'un tableau mimant celui d'un choc septique associant hypotension avec ou sans fuite capillaire (hypoalbuminémie-œdème) et insuffisance respiratoire aiguë [84]. Dans 6 à 21 % des cas, des troubles du rythme supraventriculaire ou ventriculaire peuvent survenir, généralement du fait d'une myocardite ou d'une cardiomyopathie spécifique. Des cas d'ischémie myocardique sont possibles, en particulier chez les patients coronariens connus. Le mécanisme suggéré serait une altération de la microcirculation et/ou une nécrose cytotoxique secondaire à l'interaction entre l'IL-2, les lymphocytes activés et les cardiomyocytes responsables de la destruction du tissu myocardique [85].

L'interféron alpha peut également être responsable d'hypotension, d'hypertension ou d'arythmies ventriculaires dans les deux à huit heures suivant l'injection [5]. Des troubles du rythme cardiaque (habituellement supraventriculaires) ou de la conduction concerneraient jusqu'à 20 % des patients. Il existe également un risque majoré d'ischémie myocardique chez les patients coronariens, du fait d'une augmentation de la demande en oxygène secondaire à un syndrome pseudogrippal fréquent. Des cas de cardiomyopathie lors d'utilisations prolongées ont été également décrits [84].

De façon plus anecdotique, la thalidomide peut fréquemment entraîner une hypotension artérielle ou accentuer une hypotension orthostatique préexistante, habituellement sans gravité [43].

## Implications pour le réanimateur

### Prise en charge en réanimation

Le réanimateur peut être schématiquement confronté à cinq tableaux cliniques chez un patient recevant de la chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur :

- une insuffisance cardiaque aiguë parfois compliquée d'un choc cardiogénique ;
- un trouble du rythme cardiaque mal toléré ;
- une EP grave ;
- un PRES compliqué de troubles de la vigilance et/ou de convulsions ;
- une réaction anaphylactique ou anaphylactoïde grave parfois compliquée d'un choc.

L'incidence exacte des formes graves de ces complications n'est pas bien connue, car elles sont peu rapportées. Néanmoins, avec l'utilisation croissante des thérapies ciblées et le vieillissement de la population, elles seront probablement de plus en plus rencontrées dans les années à venir. À titre informatif, dans une étude prospective multicentrique récente incluant 1 011 patients d'hématologie dans 17 centres français et belges de réanimation, 138 (13,6 %) étaient admis pour une complication cardiovasculaire, 71 (7,1 %) recevaient de la chimiothérapie en réanimation et 37 (3,7 %) avaient une admission en rapport avec une complication grave de la chimiothérapie [3]. Il est important de souligner qu'en raison de l'amélioration du pronostic de ces

patients en réanimation et du caractère potentiellement réversible de ces toxicités cardiovasculaires, une prise en charge maximaliste doit être encouragée. Dans l'étude précédemment citée, l'admission en réanimation pour une complication grave de la chimiothérapie n'était pas associée à une surmortalité précoce. La gestion de ces complications cardiovasculaires en réanimation est non spécifique et fait appel à l'arrêt des molécules incriminées et à un traitement symptomatique des défaillances d'organe. Concernant l'insuffisance cardiaque aiguë secondaire aux anthracyclines, deux études récentes ont montré que l'utilisation précoce d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (énalapril) ou d'un bêtabloquant (carvédilol) pourrait permettre une récupération complète (42 %) ou partielle (13 %) de la FEVG [4]. Le Tableau 2 présente les principales thérapeutiques ayant montré un bénéfice dans la prise en charge des complications cardiovasculaires des chimiothérapies. Le Tableau 3 présente les dix points essentiels à retenir concernant les complications cardiovasculaires graves des traitements immunosuppresseurs et anticancéreux (Tableau 3).

### Cas particulier de l'administration d'une chimiothérapie en réanimation

Les patients d'oncologie peuvent être admis en réanimation pour des complications directement en rapport avec la pathologie tumorale et justifiant une chimiothérapie en urgence : syndrome de lyse, leucostase, syndrome d'activation macrophagique, CIVD, infiltration d'organe par la tumeur ou masse tumorale compressive. Il s'agit d'une situation à risque nécessitant une bonne expertise et une bonne collaboration entre le réanimateur et l'oncologue ou l'hématologue. L'administration de chimiothérapie chez des patients fragiles présentant une ou plusieurs défaillances d'organe et parfois une infection synchrone est à risque

**Tableau 2** Traitement des complications cardiovasculaires

Complication cardiovasculaire	Traitement	Effets attendus
Insuffisance cardiaque	IEC, ARA II, $\beta$ -bloquant	Diminue le remodelage, améliore la fonction cardiaque, améliore la survie [30,89]
Cardiomyopathie	IEC	Ralentit la progression de cardiomyopathie [90]
Dysfonction ventriculaire	IEC (énalapril) ; $\beta$ -bloquant (carvédilol)	Récupération partielle ou complète de la fonction systolique du ventricule gauche [4]
Thrombose veineuse	Anticoagulation par HNF ou HBPM	Limite l'extension de la thrombose, prévient la récurrence, restaure l'endothélium [91]
Hypertension artérielle	IEC, ARA II	Contrôle de la pression artérielle, prévient ou diminue la protéinurie [92]

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; HNF : héparine non fractionnée ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire. Tableau adapté des références suivantes : [4,30,89,91,92].

**Tableau 3** Les dix points clés à retenir

- Les patients immunodéprimés et d'oncohématologie sont des patients à haut risque d'événements cardiovasculaires
- La cardiopathie aux anthracyclines est une complication fréquente, qui peut survenir dans les suites immédiates du traitement ou à distance. Le risque est l'évolution vers une cardiomyopathie dilatée généralement irréversible. L'introduction précoce d'IEC et de bêtabloquants pourrait améliorer le pronostic
- L'ischémie myocardique est fréquente, d'autant plus que le patient est âgé. Certaines thérapies (5-FU, ITK) peuvent en favoriser la survenue
- La maladie thromboembolique veineuse est la deuxième cause de mortalité chez le patient cancéreux. Le risque persiste tout au long de la maladie cancéreuse, particulièrement sous chimiothérapie
- Les inhibiteurs du VEGF et les ITK exposent à des accidents thrombotiques artériels dans n'importe quel territoire
- L'évaluation du risque de thrombopénie induite est importante dans la décision thérapeutique avant la réalisation de geste endovasculaires, car la gestion des anticoagulants (héparines de bas poids moléculaire ou non fractionnées) et des antiagrégants plaquettaires peut s'avérer délicate
- Les inhibiteurs du VEGF et les anticalcineurines peuvent être à l'origine d'une HTA sévère et/ou compliquée. Celle-ci peut être parfois le témoin d'un surdosage
- Des microangiopathies thrombotiques médicamenteuses (gemcitabine, bévacizumab, anticalcineurines) ne sont pas rares. La recherche de schizocytes sur le frottis sanguin dans un contexte évocateur permet le diagnostic. La réalisation d'échanges plasmatiques n'est pas recommandée dans cette situation
- À côté d'une cause septique ou cardiogénique, la survenue d'un état de choc ou d'une hypotension au décours de l'administration d'un traitement (anticorps monoclonaux, interleukine, étoposide) doit faire poser la question d'une étiologie anaphylactoïde ou apparentée (syndrome de libération cytokinique)
- La gestion de ces complications cardiovasculaires en réanimation est non spécifique et fait appel à l'arrêt des molécules incriminées et à un traitement symptomatique des défaillances d'organe

élevé de complications. Néanmoins, quatre études récentes ont démontré la faisabilité de l'administration de chimiothérapie chez des patients de réanimation avec 60 à 75 % de survie à la sortie de réanimation [86–88]. Deux cas fatals de choc cardiogénique ont été rapportés, ce qui représentait 1,7 % des patients recevant de la chimiothérapie en réanimation [86,87].

## Conclusion

Les patients recevant de la chimiothérapie conventionnelle, des thérapies ciblées ou des immunosuppresseurs sont une population à risque de complications cardiovasculaires, les plus sévères d'entre elles pouvant conduire en réanimation. Ces complications contribuent à la morbidité liée au cancer. Il faut savoir les évoquer cliniquement chez les patients cancéreux admis en réanimation et s'aider des biomarqueurs, de l'ECG et de l'échographie cardiaque pour les dépister précocement. La prise en charge est non spécifique et fondée sur les recommandations existantes pour les patients non cancéreux (notamment pour l'insuffisance cardiaque). Un traitement précoce semble associé à une bonne réversibilité, mais ces données sont à confirmer par des études prospectives, notamment dans les formes graves de toxicité. Un suivi cardiologique est indispensable pour prévenir les complications à long terme.

**Liens d'intérêts :** Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

1. Vogelzang NJ, Benowitz SI, Adams S, et al (2012) Clinical cancer advances 2011: Annual Report on Progress Against Cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 30:88–109
2. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, et al (2010). Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 102:14–25
3. Azoulay E, Mokart D, Pène F, et al (2013) Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium: a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol* 31:2810–8
4. Berardi R, Caramanti M, Savini A, et al (2013) State of the art for cardiotoxicity due to chemotherapy and to targeted therapies: a literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* 88:75–86
5. Senkus E, Jassem J (2011) Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 37:300–11
6. Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ, et al (2010) Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis* 53:94–104
7. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al (2002) Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 20:1215–21
8. Wu MY, Liu KS, Lin PJ, et al (2009) Resuscitation of acute anthracycline-induced cardiogenic shock and refractory hypoxemia

- with mechanical circulatory supports: pitfalls and strategies. *Resuscitation* 80:385–6
9. Yeh ETH, Bickford CL (2009) Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 53:2231–47
  10. Isner JM, Ferrans VJ, Cohen SR, et al (1983) Clinical and morphologic cardiac findings after anthracycline chemotherapy. Analysis of 64 patients studied at necropsy. *Am J Cardiol* 51:1167–74
  11. Elliott P (2006) Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. *Semin Oncol* 33:S2–S7
  12. Mackay B, Ewer MS, Carrasco CH, Benjamin RS (1994) Assessment of anthracycline cardiomyopathy by endomyocardial biopsy. *Ultrastruct Pathol* 18:203–11
  13. Ali MK, Ewer MS, Gibbs HR, et al (1994) Late doxorubicin-associated cardiotoxicity in children. The possible role of intercurrent viral infection. *Cancer* 74:182–8
  14. Ewer MS, Lippman SM (2005) Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 23:2900–2
  15. Ewer MS, Vooletich MT, Durand J-B, et al (2005) Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 23:7820–6
  16. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al (1979) Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 91:710–7
  17. Wouters KA, Kremer LCM, Miller TL, et al (2005) Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol* 131:561–78
  18. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS (2003) Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 97:2869–79
  19. Pai VB, Nahata MC (2000) Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 22:263–302
  20. Altena R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, et al (2009) Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol* 10:391–9
  21. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, et al (1991) Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 9:1215–23
  22. Kupari M, Volin L, Suokas A, et al (1990) Cardiac involvement in bone marrow transplantation: electrocardiographic changes, arrhythmias, heart failure and autopsy findings. *Bone Marrow Transplant* 5:91–8
  23. Gharib MI, Burnett AK (2002) Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis. *Eur J Heart Fail* 4:235–42
  24. Guarnieri V, Lenihan DJ, Valero V, et al (2006) Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 24:4107–15
  25. Wadhwa D, Fallah-Rad N, Grenier D, et al (2009) Trastuzumab mediated cardiotoxicity in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study. *Breast Cancer Res Treat* 117:357–64
  26. Chen MH, Kerkelä R, Force T (2008) Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation* 118:84–95
  27. Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, et al (2006) Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 12:908–16
  28. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al (2007) Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet Lond Engl* 370:2011–9
  29. Perez EA, Koehler M, Byrne J, et al (2008) Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3,689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc* 83:679–86
  30. de Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, et al (1992) Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 10:1795–1801
  31. Jensen SA, Sørensen JB (2006) Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol* 58:487–93
  32. Meyer CC, Calis KA, Burke LB, et al (1997) Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy* 17:729–36
  33. Lejonc JL, Vernant JP, Macquin J, Castaigne A (1980) Myocardial infarction following vinblastine treatment. *Lancet Lond Engl* 2:692
  34. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, et al (1991) Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol* 9:1704–12
  35. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, et al (2000) Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 18:1725–32
  36. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al (2007) Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356:125–34
  37. Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE, et al (1993) High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med* 118:31–6
  38. Ng M, Cunningham D, Norman AR (2005) The frequency and pattern of cardiotoxicity observed with capecitabine used in conjunction with oxaliplatin in patients treated for advanced colorectal cancer (CRC). *Eur J Cancer* 41:1542–6
  39. Guzzetti S, Costantino G, Fundarò C (2002) Systemic inflammation, atrial fibrillation, and cancer. *Circulation* 106:e40
  40. van der Hooft CS, Heeringa J, van Herpen G, et al (2004) Drug-induced atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 44:2117–24
  41. Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, et al (1993) Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol* 20:1–15
  42. Arbuck SG, Strauss H, Rowinsky E, et al (1993) A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr* 15:117–130
  43. Clark TE, Edom N, Larson J, Lindsey LJ (2001) Thalomid (Thalidomide) capsules: a review of the first 18 months of spontaneous postmarketing adverse event surveillance, including off-label prescribing. *Drug Saf* 24:87–117
  44. Kaur A, Yu SS, Lee AJ, Chiao TB (2003) Thalidomide-induced sinus bradycardia. *Ann Pharmacother* 37:1040–3
  45. Yusuf SW, Razeghi P, Yeh ETH (2008) The diagnosis and management of cardiovascular disease in cancer patients. *Curr Probl Cardiol* 33:163–96
  46. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al (2002) Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 346:645–52
  47. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR (2005) Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 293:715–22
  48. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA (2000) Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 343:1846–50
  49. Sack GH, Levin J, Bell WR (1977) Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* 56:1–37
  50. Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA (2003) Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Hematol* 72:43–52
  51. Kakkar AK, Williamson RC (1999) Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 25:239–43
  52. Thompson CM, Rodgers LR (1952) Analysis of the autopsy records of 157 cases of carcinoma of the pancreas with particular

- reference to the incidence of thromboembolism. *Am J Med Sci* 223:469–78
53. Levine MN, Gent M, Hirsh J, et al (1988) The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 318:404–7
  54. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al (2000) Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 160:809–15
  55. Mitchell L, Hoogendoorn H, Giles AR, et al (1994) Increased endogenous thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia: risk of thrombotic complications in l'asparaginase-induced antithrombin III deficiency. *Blood* 83:386–391
  56. Pritchard KL, Paterson AH, Fine S, et al (1997) Randomized trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy added to tamoxifen as adjuvant therapy in postmenopausal women with node-positive estrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer: a report of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Breast Cancer Site Group. J Clin Oncol* 15:2302–11
  57. Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, et al (2009) Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Cancer* 115:4442–9
  58. Kuenen BC, Levi M, Meijers JCM, et al (2003) Potential role of platelets in endothelial damage observed during treatment with cisplatin, gemcitabine, and the angiogenesis inhibitor SU5416. *J Clin Oncol* 21:2192–8
  59. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al (2008) Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 300:2277–85
  60. Ryberg M (2013) Cardiovascular toxicities of biological therapies. *Semin Oncol* 40:168–77
  61. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al (2006) Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 24:431–6
  62. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al (2008) Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 22:414–23
  63. Goyal G, Bhatt VR (2015) L-asparaginase and venous thromboembolism in acute lymphocytic leukemia. *Future Oncol* 11:2459–70
  64. Svendsen E, Karwinski B (1989) Prevalence of pulmonary embolism at necropsy in patients with cancer. *J Clin Pathol* 42:805–9
  65. Valade S, Lemiale V, Roux A, et al (2015) Life-threatening complications and outcomes in patients with malignancies and severe pulmonary embolism. *Thromb Res* 135:610–5
  66. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et al (2013) International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 11:56–70
  67. Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, et al (2004) Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 22:2532–9
  68. Zangari M, Fink LM, Elice F, et al (2009) Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. *J Clin Oncol* 27:4865–73
  69. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al (2007) Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 99:1232–9
  70. Macedo LT, da Costa Lima AB, Sasse AD (2012) Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. *BMC Cancer* 12:89
  71. Lechner K, Obermeier HL (2012) Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine (Baltimore)* 91:195–205
  72. Blake-Haskins JA, Lechleider RJ, Kreitman RJ (2011) Thrombotic microangiopathy with targeted cancer agents. *Clin Cancer Res* 17:5858–66
  73. Zuber J, Martinez F, Droz D, et al (2002) Alpha-interferon-associated thrombotic microangiopathy: a clinicopathologic study of 8 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 81:321–331
  74. Ponticelli C, Banfi G (2006) Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Am J Transplant* 19:789–94
  75. Kamba T, McDonald DM (2007) Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer* 96:1788–95
  76. Kabbinnar FF, Schulz J, McCleod M, et al (2005) Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 23:3697–705
  77. Rixe O, Billemont B, Izzedine H (2007) Hypertension as a predictive factor of Sunitinib activity. *Ann Oncol* 18:1117
  78. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, et al (2008) Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 9:117–23
  79. Wadei HM, Textor SC (2010) Hypertension in the kidney transplant recipient. *Transplant Rev* 24:105–20
  80. Hoom EJ, Walsh SB, McCormick JA, et al (2012) Pathogenesis of calcineurin inhibitor-induced hypertension. *J Nephrol* 25:269–75
  81. Sambasivan K, Mahmoud S, Kokache A, et al (2014) Hypersensitivity reactions to etoposide phosphate. *J Oncol Pharm Pract* 20:158–60
  82. Yeh ETH (2006) Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy. *Annu Rev Med* 57:485–98
  83. Schimmel KJM, Richel DJ, van den Brink RBA, Guchelaar HJ (2004) Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev* 30:181–91
  84. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, et al (2005) Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 23:7685–96
  85. Slørdal L, Spigset O (2006) Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug Saf* 29:567–86
  86. Wohlfarth P, Staudinger T, Sperr WR, et al (2014) Prognostic factors, long-term survival, and outcome of cancer patients receiving chemotherapy in the intensive care unit. *Ann Hematol* 93:1629–36
  87. Song JU, Suh GY, Chung MP, et al (2011) Risk factors to predict outcome in critically ill cancer patients receiving chemotherapy in the intensive care unit. *Support Care Cancer* 19:491–5
  88. Darmon M, Thiery G, Ciroidi M, et al (2005) Intensive care in patients with newly diagnosed malignancies and a need for cancer chemotherapy. *Crit Care Med* 33:2488–93
  89. Collins C, Weiden PL (1987) Cardiotoxicity of 5-fluorouracil. *Cancer Treat Rep* 71:733–6
  90. Tallaj JA, Franco V, Rayburn BK, et al (2005) Response of doxorubicin-induced cardiomyopathy to the current management strategy of heart failure. *J Heart Lung Transplant* 24:2196–201
  91. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A (2005) Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 6:401–10
  92. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al (2010) Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 102:596–604