

LA CARDIOTOXICITÉ DES TRAITEMENTS ANTI-CANCÉREUX

P. FRÈRES (1), A. PONCIN (1), M. MOONEN (2), CL. JOSSE (3), C. OURY (4), V. BOURS (5),
P. LANCELLOTTI (6), G. JERUSALEM (7)

RÉSUMÉ : Les cancers sont de plus en plus fréquents et leurs traitements de plus en plus agressifs. En conséquence, les médecins se trouvent régulièrement confrontés aux effets secondaires des traitements cytotoxiques. La cardiotoxicité induite par les traitements anti-cancéreux est une complication gravissime, car elle peut être mortelle et provoque un arrêt temporaire, voire définitif, des traitements. Dans cet article, nous décrivons les mécanismes, le dépistage et la prise en charge multidisciplinaire de la cardiotoxicité des agents anti-cancéreux.

MOTS-CLÉS : *Cancer - Traitements - Cardiotoxicité - Chimiothérapie - Trastuzumab*

CANCER THERAPY-INDUCED CARDIOTOXICITY

SUMMARY : The incidence of cancer is raising and the treatments are increasingly aggressive. Consequently, physicians are regularly facing side effects of cytotoxic therapies. Cancer-therapy-induced cardiotoxicity is a serious complication because it can be fatal and causes a temporary or permanent cessation of the treatment. In this article, we summarize the mechanisms, the monitoring and the multidisciplinary management of patients with cancer-therapy induced cardiotoxicity.

KEYWORDS : *Cancer - Therapies - Cardiotoxicity - Chemotherapy - Trastuzumab*

INTRODUCTION

Plusieurs traitements anti-cancéreux – la chimiothérapie, la radiothérapie et les thérapies ciblées – peuvent être à l'origine d'une toxicité cardiaque. Cette toxicité inclut l'hypertension artérielle (HTA), les arythmies, les altérations de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et l'insuffisance cardiaque. Elle touche plus spécifiquement les patients présentant des facteurs de risque cardio-vasculaire (obésité, diabète, HTA) et la population pédiatrique. Cet effet secondaire, parfois dévastateur, est connu depuis de nombreuses années et ses bases moléculaires sont partiellement élucidées. Cependant, à l'heure actuelle, il est toujours difficile de prédire et prévenir une atteinte cardiaque liée à un traitement cytotoxique (1).

Dans ce contexte, le clinicien pourrait bénéficier d'un biomarqueur permettant de détecter précocement, voire de prédire, une atteinte myocardique liée à la chimiothérapie. Les

marqueurs cardiaques classiques (troponines, NT-proBNP) et l'échocardiographie doppler 2D ne sont pas suffisamment sensibles pour détecter une toxicité cardiaque infra-clinique. Dans cet article, nous présentons une revue de la littérature sur la cardiotoxicité des agents anti-cancéreux et sur les méthodes biologiques et échographiques pour détecter précocement cette toxicité.

TRAITEMENTS ANTI-CANCÉREUX CARDIOTOXIQUES

ANTHRACYCLINES

Les anthracyclines sont utilisées depuis les années 1960 dans de nombreux types de cancers : cancers du sein, sarcomes, lymphomes, leucémies ... (2, 3). Les mécanismes de leur cardiotoxicité impliquent des cassures d'ADN par inhibition de la topoisomérase 2, une perturbation de l'homéostasie du calcium, une inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale et la formation de radicaux libres aboutissant à l'apoptose des cardiomyocytes (3).

Sur le plan clinique, on distinguera 2 types de cardiotoxicité (2) :

a) une toxicité aiguë, qui se traduit par des modifications de l'ECG (modifications aspécifiques du segment ST, prolongation de l'intervalle QT), des altérations modérées à sévères de la FEVG, voire des arythmies ventriculaires malignes. Ce type de réaction survenant directement après l'infusion de la drogue, est rare (< 1 % des cas) et généralement réversible en 1 semaine;

b) une toxicité chronique, qui entraînera une diminution progressive et irréversible de la

(1) Assistant clinique, aspirant FRS-FNRS, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège, Belgique.

(2) Chef de clinique, Service de Cardiologie, CHU de Liège, Belgique.

(3) Chercheur postdoctoral, Laboratoire de Génétique Humaine, GIGA, Université de Liège, Belgique.

(4) Maître de recherche FRS-FNRS, GIGA-Sciences cardiovasculaires, Université de Liège, Belgique.

(5) Chef de Service, Service de Génétique Humaine, CHU de Liège, Chargé de cours, Université de Liège, Belgique.

(6) Professeur d'Imagerie fonctionnelle en Echographie, GIGA-Sciences cardiovasculaires, Université de Liège, Responsable du Service des Soins intensifs, Service de Cardiologie, CHU de Liège, Belgique.

(7) Chargé de cours, Université de Liège, Chef de Service, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège, Belgique.

FEVG. La cardiotoxicité chronique peut être précoce, apparaissant dans l'année (2 % des cas), ou tardive, jusqu'à 20 ans après l'arrêt des traitements (4 à 5 % des cas). Elle constitue un véritable défi : des études pédiatriques ont montré qu'environ 65 % des patients présentent une anomalie cardiaque 6 ans après la fin des anthracyclines (4, 5).

Le facteur de risque principal de la toxicité cardiaque chronique est la dose cumulée d'anthracycline. Les doses totales de doxorubicine et d'épirubicine sont ainsi limitées à 500 et 800-900 mg/m², respectivement. Les autres facteurs de risque sont : le sexe féminin, un antécédent de radiothérapie thoracique, l'âge (sujets jeunes et âgés), l'association avec d'autres agents cardiotoxiques (par exemple trastuzumab et taxane en cas de cancer du sein HER2), un traitement prolongé avec des doses rapprochées et une pathologie cardio-vasculaire sous-jacente (2, 3).

Lors d'un traitement par anthracycline, une évaluation cardiaque (échocardiographie doppler 2D et ECG) doit être réalisée régulièrement : avant le début du traitement, après une dose cumulée de doxorubicine de 300, 400 et 500 mg/m², 6 mois après la fin de la chimiothérapie, puis tous les ans pendant 2 à 3 ans et enfin tous les 3 à 5 ans à vie. Les guidelines de l'ESMO (European Society of Medical Oncology) recommandent d'interrompre l'anthracycline lorsque la FEVG diminue de plus de 15 % (ou de > 10 % pour des valeurs inférieures à 50 %). Un contrôle de l'échocardiographie devra être réalisé à 3 semaines afin de confirmer les valeurs de FEVG (2, 6).

Ces dernières années, des analogues de la doxorubicine sous forme liposomale pégylée (Caelyx®, Myocet®), ont été développés afin de réduire la cardiotoxicité de la doxorubicine. Ces analogues sont remboursés dans le traitement de certaines tumeurs solides (cancer de l'ovaire et du sein, sarcome de Kaposi et des tissus mous). La dose cumulée maximale de doxorubicine sous forme liposomale est de 550 mg/m². Les perfusions continues de doxorubicine, en 48 à 96h, permettent également de réduire la cardiotoxicité du produit, probablement en diminuant son pic de concentration plasmatique (7).

Le dexrazoxane est un chélateur du fer qui diminue significativement le risque de cardiotoxicité associé aux anthracyclines. Le mécanisme moléculaire n'est pas clair, mais le dexrazoxane semble lier le fer libéré par les

cellules myocardiques lésées. Cette drogue pourrait cependant interférer avec l'efficacité et augmenter la toxicité médullaire de la chimiothérapie. Elle est, donc, uniquement indiquée en cas de cancer du sein métastatique lorsque la dose cumulée de doxorubicine est $\geq$ à 300 mg/m² et que le risque de cardiotoxicité est important (8). Le rôle protecteur des bêta-bloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des sartans au cours d'un traitement par anthracyclines doit encore être validé (2).

ANTIMÉTABOLITES

Le 5-fluorouracil (5-Fu) et la capécitabine (Xeloda®), une forme orale du 5-Fu, sont utilisés dans de nombreux types de cancers solides (cancers de la sphère ORL, du sein, de l'estomac, du pancréas, du côlon,...). Ces drogues constituent, après les anthracyclines, la deuxième cause de cardiotoxicité induite par la chimiothérapie. La toxicité cardiaque du 5-Fu survient dans 8 % des cas et se traduit le plus souvent par une douleur thoracique angineuse dans les 72 heures après l'administration du produit. La douleur est généralement accompagnée de modifications de l'ECG (élévation du segment ST, inversion des ondes T) et, plus rarement, d'une élévation des enzymes cardiaques (9).

Plusieurs mécanismes ont été proposés tel un vasospasme coronaire, une atteinte endothéliale ou une cardiomyopathie de stress type takotsubo. Cet angor survient particulièrement chez les patients avec des facteurs de risque cardio-vasculaire ou un antécédent de radiothérapie thoracique. Les protocoles d'infusion continue semblent plus à risque que l'administration en bolus (p.ex. dans les schémas FOLFOX et FOLFIRI utilisés dans le cancer colorectal). L'angor est généralement réversible à l'arrêt du 5-Fu et après l'administration de dérivés nitrés ou d'antagonistes calciques. En principe, la survenue de cet effet secondaire contre-indique l'administration ultérieure de 5-Fu (10,11).

AGENTS ALKYLANTS

Le cyclophosphamide et l'ifosfamide administrés à hautes doses sont associés à un risque de décompensation cardiaque aiguë. Ceci a été illustré par une série de 32 patients traités par cyclophosphamide à 180 mg/kg pendant 4 jours dans le cadre d'une allogreffe de cellules souches pour hémopathie. Avec ce protocole, 9 patients ont développé une insuffisance cardiaque congestive dans les 3 semaines et 6 en sont morts (12).

Le cyclophosphamide a aussi été associé à l'apparition d'un épanchement péricardique hémorragique, typiquement dans la première semaine de traitement, pouvant conduire à une tamponnade fatale. Cet épanchement est probablement lié à une atteinte de l'endothélium capillaire et est efficacement traité par glucocorticoïdes dans la majorité des cas (13).

La famille des platines (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine) augmente le risque de pathologie cardio-vasculaire au sens large (p.ex. syndrome de Raynaud, HTA, dyslipidémie, cardiomyopathie ischémique ou accident vasculaire cérébral). Cette toxicité apparaît sur le long terme et nécessite une surveillance prolongée, p.ex. chez les jeunes hommes traités par cisplatine pour un cancer du testicule (14). Par ailleurs, le cisplatine est responsable d'une néphrotoxicité aboutissant à des troubles électrolytiques (hypomagnésémie, hypokaliémie) et à diverses arythmies.

INHIBITEURS DES MICROTUBULES

Les alcaloïdes de la pervenche (principalement, la vinblastine, mais aussi la vincristine et la vinorelbine) sont associés à un risque d'HTA et de cardiopathie ischémique.

Les taxanes (docétaxel, paclitaxel, nab-paclitaxel), utilisés en monothérapie, provoquent le plus souvent des arythmies (bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, tachycardie ventriculaire). La cardiotoxicité des anthracyclines est potentialisée par leur association avec un taxane, comme c'est le cas dans les schémas de chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante du cancer du sein (3, 11).

HORMONOTHÉRAPIES

Les inhibiteurs de l'aromatase (Aromatase Inhibitors, AI) sont indiqués dans le traitement adjuvant du cancer du sein hormono-sensible en post-ménopause. Une méta-analyse, regroupant 19.000 patientes, suggère que les AI sont associés à une augmentation du risque relatif d'événements cardio-vasculaires par rapport au tamoxifène (risque relatif de 1,31). Le risque absolu reste cependant faible, de l'ordre de 0,5 %. Le mécanisme proposé est une perturbation du profil lipidique induite par l'AI (15).

THÉRAPIES CIBLÉES

Le trastuzumab (Herceptine®) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2). Le trastuzumab joue un rôle pri-

mordial dans le traitement des stades précoces et avancés des cancers du sein présentant une surexpression de HER2 (15 à 20 % des cas). Sa cardiotoxicité implique le plus souvent une réduction asymptomatique de la FEVG et, rarement, une insuffisance cardiaque congestive. Le risque de cardiotoxicité est compris entre 2 et 13 %, particulièrement après 50 ans et lors de l'utilisation concomitante d'anthracyclines. Le mécanisme moléculaire est distinct de celui des anthracyclines : le trastuzumab diminue la contractilité des cardiomyocytes sans entraîner leur apoptose. Par conséquent, sa cardiotoxicité est réversible, le plus souvent en 2 à 4 mois (11). Une échocardiographie doppler 2D doit être réalisée avant le début du traitement, à 3, 6, 12 et 18 mois, puis tous les ans (16). Lorsque la FEVG diminue de > 15 %, ou de > 10 % pour des valeurs inférieures à 50 %, le trastuzumab devra être interrompu. La fonction cardiaque sera alors réévaluée après 4 semaines et, en cas de normalisation et en l'absence de symptômes d'insuffisance cardiaque (dyspnée, prise de poids, œdème), le trastuzumab pourra être repris (17). Trois agents anti-HER2, avec un mécanisme d'action différent du trastuzumab, ont été récemment développés (lapatinib, pertuzumab et trastuzumab emtansine) et, malgré des données limitées, ces nouvelles molécules semblent moins cardiotoxiques (18).

Les traitements ciblés contre le récepteur du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) réduisent l'angiogenèse tumorale au prix d'une toxicité cardio-vasculaire significative. Ces thérapies ciblées incluent des anticorps monoclonaux (bêvacizumab, ramucirumab) et des inhibiteurs de tyrosine kinase (sunitinib, sorafénib, pazopanib, axitinib, carbozantinib, ponatinib, vandétanib, aflibercept). Elles sont utilisées dans plusieurs variétés de cancers (cancer du poumon, du rein, du côlon, de l'estomac, du foie, de la thyroïde, sarcome des tissus mous, GIST, glioblastome).

Tous les inhibiteurs de l'angiogenèse disponibles sur le marché sont associés à l'apparition d'une HTA. L'incidence globale de cette HTA, tous grades et traitements confondus, est de 25 %, avec une HTA sévère dans 7 à 8 % des cas (19, 20). Le mécanisme moléculaire est partiellement compris : l'inhibition du VEGF diminue la production de monoxyde d'azote (NO), un puissant vasodilatateur, et empêche la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (phénomène de raréfaction capillaire), aboutissant à l'augmentation des résistances vascu-

lares périphériques (21). L'apparition précoce d'une HTA systolique ou diastolique sous bévacycumab ou sunitinib pourrait même constituer un marqueur prédictif (surrogate marker) d'une réponse favorable au traitement, mais ce point est encore débattu à l'heure actuelle (22). Les spécialistes recommandent une évaluation rigoureuse des facteurs de risque cardio-vasculaire et un contrôle strict de la pression artérielle (PA) avant de débiter ce type de traitement. Une fois instauré, la PA devra être mesurée régulièrement, surtout les 2 premières semaines. Les patients qui développent une HTA (PA > 140/90 mmHg ou PA diastolique > 20 mmHg par rapport au départ) devront être traités avec, pour objectif, une PA < 140/90 mmHg, et < 130/80 mmHg en cas de diabète ou d'insuffisance rénale chronique. Le choix de l'antihypertenseur est guidé par les comorbidités du patient. On évitera les inhibiteurs du CYP3A4 (p.ex. vérapamil, diltiazem) avec le sorafénib et le sunitinib qui sont partiellement métabolisés via cette enzyme. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les bêta-bloquants peuvent généralement être utilisés, notamment le nébivolol (Nobiten®) qui augmente la libération endothéliale de NO (23).

Une augmentation du risque d'accident thromboembolique artériel (ATE) a été associée à l'utilisation du bévacycumab, de l'aflibercept et du ramucirumab. La physiopathologie de cet effet secondaire n'est pas connue. On suppose qu'en inhibant le VEGF, ces drogues diminuent les propriétés anticoagulantes de la membrane endothéliale. Pour cette raison, on évitera d'utiliser les anti-angiogénèses chez des patients avec un antécédent d'ATE dans les 6 à 12 mois. L'augmentation du risque d'accident thromboembolique veineux sous inhibiteurs de l'angiogénèse n'est pas claire (24).

Les anti-VEGF, en particulier le sunitinib, peuvent aussi provoquer une diminution de la FEVG et un allongement de l'espace QT. Il est donc nécessaire de réaliser une échocardiographie et un ECG avant de débiter le traitement et d'assurer une surveillance rapprochée, en particulier chez le sujet âgé (25).

MÉTHODES DE DÉTECTION DE LA CARDIOTOXICITÉ INDUITE PAR LES AGENTS ANTI-CANCÉREUX

La méthode de surveillance la plus utilisée à l'heure actuelle est l'échographie cardiaque bidimensionnelle (2D). Cependant, il n'existe pas de recommandations claires des socié-

tés scientifiques concernant les modalités de ce suivi (fréquence, durée, type d'examen). L'échographie cardiaque 2D est malheureusement peu sensible pour détecter la cardiotoxicité liée aux traitements anti-cancéreux. Ceci est principalement dû au fait que la FEVG diminue tardivement dans le décours de l'atteinte cardiaque et que l'examen est opérateur-dépendant (2). Il est donc primordial d'évaluer de nouvelles méthodes afin d'identifier et traiter rapidement les patients concernés.

MÉTHODES BIOLOGIQUES

Le rôle des biomarqueurs dans la détection précoce de la toxicité cardiaque des traitements anti-cancéreux doit encore être validé par des études prospectives. Les biomarqueurs représentent cependant un potentiel intéressant, car ils sont facilement accessibles.

La troponine I est un marqueur sensible et spécifique de la lésion myocardique, comme l'infarctus du myocarde ou la myocardite. Des études ont montré que les patients ayant des troponines I élevées durant et après une chimiothérapie à base d'anthracyclines pour différents types de cancer présentaient une plus haute incidence d'événements cardiaques (26, 27). L'inconvénient des troponines I est que leur augmentation implique une lyse des cellules myocardiques, ce qui n'est pas forcément le cas lors de la chimiothérapie, et leur demi-vie est relativement courte (3–12h), ce qui requiert de multiples prises de sang rapidement après le traitement.

Le NT-pro-BNP (Brain Natriuretic Peptide) est sécrété par les ventricules cardiaques lorsque ceux-ci sont distendus. Le NT-pro-BNP est un marqueur validé dans l'insuffisance cardiaque. Des études ont démontré qu'une élévation persistante du NT-pro-BNP après un traitement par anthracyclines peut être corrélée à la diminution de la FEVG en échographie. De plus, l'augmentation du NT-pro-BNP sous anthracyclines est prédictive d'une toxicité tardive du traitement. Cependant, la valeur seuil de NT-pro-BNP n'est pas encore déterminée et ce biomarqueur ne peut remplacer l'échographie pour dépister une toxicité cardiaque aiguë (28, 29).

En complément de ces biomarqueurs cardiaques classiques, de nouveaux biomarqueurs (ST2, galactine 3, microARNs, ...) sont actuellement évalués dans le dépistage de la cardiotoxicité induite par les traitements anti-cancéreux.

MÉTHODES D'IMAGERIE

L'échographie cardiaque 2D reste l'examen de référence, car elle est facilement accessible. Cependant, comme décrit ci-dessus, la reproductibilité de l'examen est discutable. L'autre difficulté des techniques d'échographie est que le seuil pathologique pour la FEVG n'est pas fixé. Ainsi, la sensibilité de l'échographie 2D augmentera d'autant plus que le seuil pathologique est bas. L'échographie avec contraste ou tridimensionnelle (3D) pourrait, dans l'avenir, remédier à ces problèmes, mais les données sont actuellement insuffisantes (30).

Pour les patients qui présentent une FEVG comprise entre 50 et 59 % en échographie 2D, une exploration complémentaire peut être préconisée. La ventriculographie isotopique (MUGA scan) et l'IRM cardiaque permettent de détecter des modifications de la structure ou de la fonction cardiaque liées aux drogues cytotoxiques lorsque les résultats de l'échographie sont sub-optimaux. Ces examens ont comme inconvénient de ne pas être facilement accessibles (30).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le panel d'agents anti-cancéreux avec une cardiotoxicité potentielle devient de plus en plus large. Dans ce domaine, la prévention est la clé. Les médecins généralistes et les oncologues doivent en effet traiter précocement les facteurs de risque cardio-vasculaires chez les patients, particulièrement lorsque l'objectif du traitement est curatif. Une collaboration dynamique avec les cardiologues est également indispensable afin d'identifier les patients à risque et de détecter rapidement une toxicité cardiaque. Le monitoring optimal des patients sous traitements oncologiques cardiotoxiques fait l'objet de recommandations internationales (31), mais de nombreuses questions restent encore sans réponse. Une étude prospective sur la cardiotoxicité observée dans le traitement du cancer du sein est en cours en Europe. L'objectif est d'obtenir des données supplémentaires sur le dépistage, le monitoring et le traitement de ces patientes (32).

BIBLIOGRAPHIE

- Meinardi MT, Gietema JA, van Veldhuisen DJ et al.— Long-term chemotherapy-related cardiovascular morbidity. *Cancer Treat Rev*, 2000, **26**, 429–447.
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T et al.— Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2010, **21** (Suppl 5), v277–282.
- Sandhu H, Maddock H.— Molecular basis of cancer-therapy-induced cardiotoxicity: introducing microRNA biomarkers for early assessment of subclinical myocardial injury. *Clin Sci*, 2014, **126**, 377–400.
- Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM et al.— Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 1738–1743.
- Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M et al.— Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol*, 2000, **19**, 191–196.
- Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T et al.— American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 127–145.
- Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ et al.— Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*, 2010, **10**, 337.
- van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM.— Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, CD003917–7.
- Saif MW, Shah MM, Shah AR.— Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf*, 2009, **8**, 191–202.
- Stewart T, Pavlakakis N, Ward M.— Cardiotoxicity with 5-fluorouracil and capecitabine: more than just vasospastic angina. *Intern Med J*, 2010, **40**, 303–307.
- Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL et al.— Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 7685–7696.
- Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ et al.— Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med*, 1981, **141**, 758–763.
- Appelbaum F, Strauchen JA, Graw RG et al.— Acute lethal carditis caused by high-dose combination chemotherapy. A unique clinical and pathological entity. *Lancet*, 1976, **1**(7950), 58–62.
- Huddart RA, Norman A, Shahidi M et al.— Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol*, 2003, **21**, 1513–1523.
- Cuppon F, Bria E, Verma S et al.— Do adjuvant aromatase inhibitors increase the cardiovascular risk in postmenopausal women with early breast cancer? Meta-analysis of randomized trials. *Cancer*, 2008, **112**, 260–267.
- Fox KF.— The evaluation of left ventricular function for patients being considered for, or receiving Trastuzumab (Herceptin) therapy. *Br J Cancer*, 2006, **95**, 1454.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J et al.— Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 1673–1684.
- Fedele C, Riccio G, Malara AE et al.— Mechanisms of cardiotoxicity associated with ErbB2 inhibitors. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, **134**, 595–602.

19. An MM, Zou Z, Shen H et al.— Incidence and risk of significantly raised blood pressure in cancer patients treated with bevacizumab: an updated meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, **66**, 813–821.
20. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S.— Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*, 2009, **48**, 9–17.
21. Sica DA.— Angiogenesis inhibitors and hypertension: an emerging issue. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 1329–1331.
22. Hurwitz HI, Douglas PS, Middleton JP et al.— Analysis of early hypertension and clinical outcome with bevacizumab: results from seven phase III studies. *Oncologist*, 2012, **18**, 273–280.
23. Maitland ML, Bakris GL, Black HR et al.— Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst*, 2010, **102**, 596–604.
24. Zangari M, Fink LM, Elice F et al.— Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 4865–4873.
25. Force T, Krause DS, Van Etten RA.— Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer*, 2007, **7**, 332–344.
26. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A et al.— Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*, 1999, **36**, 517–522.
27. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A et al.— Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*, 2004, **109**, 2749–2754.
28. Germanakis I, Anagnostatou N, Kalmanti M.— Troponins and natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, **51**, 327–333.
29. Vogelsang TW, Jensen RJ, Hesse B, Kjaer A.— BNP cannot replace gated equilibrium radionuclide ventriculography in monitoring of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Int J Cardiol*, 2008, **124**, 193–197.
30. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, et al.— Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*, 2012, **30**, 2876–2884.
31. Plana JC, Galderisi M, Barac A et al.— Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Amer Soc Echocardiogr*, 2014, **27**, 911–939.
32. Jerusalem G, Moonen M, Frères P, Lancellotti P.— The European Association of Cardiovascular Imaging/Heart Failure Association Cardiac Oncology Toxicity Registry: long-term benefits for breast cancer treatment. *Future Oncology*, 2015, Web. DOI: 10.2217/fon.15.227.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr P. Frères, Service d'Oncologie médicale, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : pierre.freres@gmail.com