

Toxicité cardiaque et 5-fluorouracile

Anne-Catherine Claikens, François D'Heygere ¹

Cardiac toxicity of 5-fluorouracil

A 53-year-old patient attended the emergency department, on two occasions, because of angina symptoms following the administration of 5-fluorouracil. This treatment was employed in a preoperative neoadjuvant approach in the setting of a recent diagnosis of colorectal cancer (T3N1M0). The patient's troponin levels were normal, the electrocardiogram depicted ischemic-type damages, whereas the coronary angiography showed no obstructive component. Overall, 5-fluorouracil can be associated with cardiac toxicity that manifests itself as pectoral angina, infrequently resulting in irreversible, potentially lethal, cardiac pathologies. While multiple risk factors and action mechanisms have been proposed in the literature, they are still largely unknown among practitioners. Diagnosis is primarily based on electrocardiographic findings, as cardiac biomarkers and coronary angiography findings may be normal. As cardiac toxicity can be asymptomatic, electrocardiographic monitoring is recommended. If cardiac toxicity is suspected during treatment, chemotherapy should be discontinued and vasodilators be administered. Chemotherapy can be reinitiated later on or substituted by alternative treatments, depending on the patients, their willingness, the type of toxicity observed, as well as the type of cancer to be treated. Further studies are required to improve and further the knowledge on this topic on one hand and on the other, to develop preventative techniques, performing diagnostic methods, and adequate treatments of 5-fluorouracil-induced cardiac toxicity.

KEY WORDS

Cardiac toxicity, 5-fluorouracil, Risk factors, Diagnosis, Treatment

Cet article présente le cas d'un patient de 53 ans qui s'est présenté aux urgences, à deux reprises, avec des symptômes d'angor après administration de 5-fluorouracile, traitement utilisé comme approche néo-adjuvante préopératoire dans le cadre d'un cancer rectal.

Le 5-fluorouracile est pourvoyeur d'une toxicité cardiaque qui se manifeste essentiellement par de l'angine de poitrine mais qui, moins fréquemment, peut donner des pathologies cardiaques irréversibles, voire potentiellement létales. Plusieurs cas de toxicité cardiaque ont déjà été décrits, mais la compréhension du mécanisme sous-jacent ainsi que de la prise en charge optimale et les mesures de prévention restent encore mal connues.

Que savons-nous à ce propos ?

La reconnaissance de la toxicité cardiaque induite par le 5-fluorouracile est importante. Elle peut en effet mener à des complications potentiellement mortelles, ou conduire à un arrêt précoce ou une réduction de la dose de chimiothérapie réduisant dès lors son efficacité dans le traitement de la tumeur.

Que nous apporte cet article ?

Cet article reprend les facteurs de risque de développer une toxicité cardiaque lors d'un traitement par 5-fluorouracile et la prise en charge des patients. Il démontre cependant la méconnaissance de la toxicité cardiaque induite par le 5-fluorouracile et la nécessité d'améliorer les connaissances à ce sujet, pour développer des mesures de prévention, une bonne méthode diagnostique et un plan de prise en charge adéquat.

What is already known about the topic?

An improved understanding of the cardiac toxicity of 5-fluorouracil is medically essential. This agent can cause serious complications, which are potentially lethal or possibly lead to premature chemotherapy discontinuation or dose reduction, which, in turn, reduces the effectiveness of anti-tumor therapy.

What does this article bring up for us?

This article presents different proposals as for risk factors, diagnostic methods, and management techniques from the scientific literature. In addition, the paper likewise highlights a lack of understanding about 5-fluorouracil-induced cardiac toxicity, as well as the need to raise knowledge on this subject, along with appropriate preventive measures, good diagnostic methodology, and adequate management plan.

INTRODUCTION

Le 5-fluorouracile est un analogue pyrimidique fréquemment indiqué comme traitement chimiothérapeutique de nombreuses tumeurs solides, dont le cancer colorectal. Il présente de multiples effets secondaires, dont une toxicité cardiaque moins connue mais pourtant potentiellement létale. Plusieurs cas de toxicité cardiaque ont déjà été décrits, mais la compréhension du mécanisme sous-jacent ainsi que de la prise en charge optimale et les mesures de prévention sont encore mal connues. (1)(2)(3)(4)

CAS CLINIQUE

Un traitement radio-chimio-thérapeutique préopératoire à base de 5-fluorouracile a été prescrit à un homme de 53 ans diagnostiqué d'un adénocarcinome rectal de grade T3N1M0.

Cinq jours après sa première séance de chimiothérapie par 5-fluorouracile le patient se présente aux urgences avec une douleur constrictive au niveau de la poitrine ; la douleur est apparue brutalement et irradie vers le cou et la mâchoire. Elle est essentiellement présente à l'effort mais persiste également au repos. À l'anamnèse systématique, le patient ne présente aucune autre plainte.

Le patient n'a aucun antécédent cardiaque. Son seul antécédent notable étant son adénocarcinome rectal. Il a été fumeur pendant 15 ans, mais a arrêté depuis plus de 10 ans. Il n'a pas d'autre facteur de risque cardiovasculaire connu. Il n'a aucun antécédent familial cardiaque et n'a aucune allergie connue.

Lors de sa prise en charge aux urgences, le patient présente une tension artérielle de 136/80 mmHg, un pouls de 76 Bpm, une fréquence respiratoire de 12 cycles par minute, et une saturation en oxygène de 98%,

L'examen cardiovasculaire est normal, ainsi que l'auscultation pulmonaire. Le thorax n'est pas douloureux à la palpation. Le patient ne présente pas d'œdème malléolaire, les mollets sont souples et non douloureux. Le reste de l'examen clinique est sans particularités.

Aux urgences, une analyse biochimique du sang et un ECG sont réalisés. Les résultats de l'analyse biochimique montrent des troponines T normales à 5 ng/l (< 14 ng/l), une augmentation des D-dimères à 938 µg/l (<550 µg/l), une CRP à 7.1 mg/l (< 5mg/l) et une hypercholestérolémie avec un cholestérol total à 239 mg/dl (<190 mg/dl) et un LDL-cholestérol à 185 mg/dl (<130 mg/dl). L'ECG, quant à lui, présente un rythme sinusal sans aucune anomalie.

Le patient est renvoyé à domicile avec une prescription de nitrés ainsi qu'un rendez-vous chez le cardiologue. Deux jours plus tard, le patient se présente à nouveau aux urgences avec des plaintes similaires. Les mêmes examens complémentaires sont à nouveau réalisés et montrent des résultats négatifs similaires à la première consultation. Comme il s'agit d'une récurrence, le patient est transféré au service de cardiologie pour un bilan complémentaire.

L'échocardiographie ne montre pas d'anomalie. Par contre, lors de l'épreuve d'effort, le patient se plaint d'une constriction thoracique apparaissant à 125 Watt, avec une fréquence cardiaque de 110 Bpm et une tension artérielle de 160/90mmHg associé à une dépression du segment ST en V1 et une sus-élévation du segment ST dans les dérivations inférieures à l'ECG (Figure 1). Les plaintes et les anomalies ECG disparaissent à l'arrêt de l'effort.

Suite à ces résultats, une coronarographie est réalisée. Celle-ci ne montre pas de sténose coronaire significative pouvant expliquer les symptômes.

Une scintigraphie ventilation/perfusion est réalisée de sorte à exclure l'hypothèse d'une embolie pulmonaire. Celle-ci étant négative, le diagnostic retenu est celui de spasmes coronaires.

Dès lors, le patient est renvoyé à domicile avec un traitement médicamenteux à base de diltiazem retard à 200 mg par jour, de l'aspirine à 80 mg par jour et des statines pour traiter l'hypercholestérolémie.

DISCUSSION

Le 5-FU est un antimétabolite, qui est largement utilisé depuis la démonstration de son efficacité anti tumorale en 1957 (1,4,5,6,7). Le 5-FU présente de multiples effets secondaires comprenant les complications communes aux chimiothérapies ainsi qu'une toxicité neurologique et une toxicité hématologique fréquemment décrites. Le 5-FU présente également une toxicité cardiaque qui a été reportée pour la première fois en 1969. Depuis lors, de nombreux cas de toxicité cardiaque ont été décrits, mais il existe très peu d'études cliniques qui se concentrent sur les stratégies de prévention et de prise en charge de cette toxicité (1).

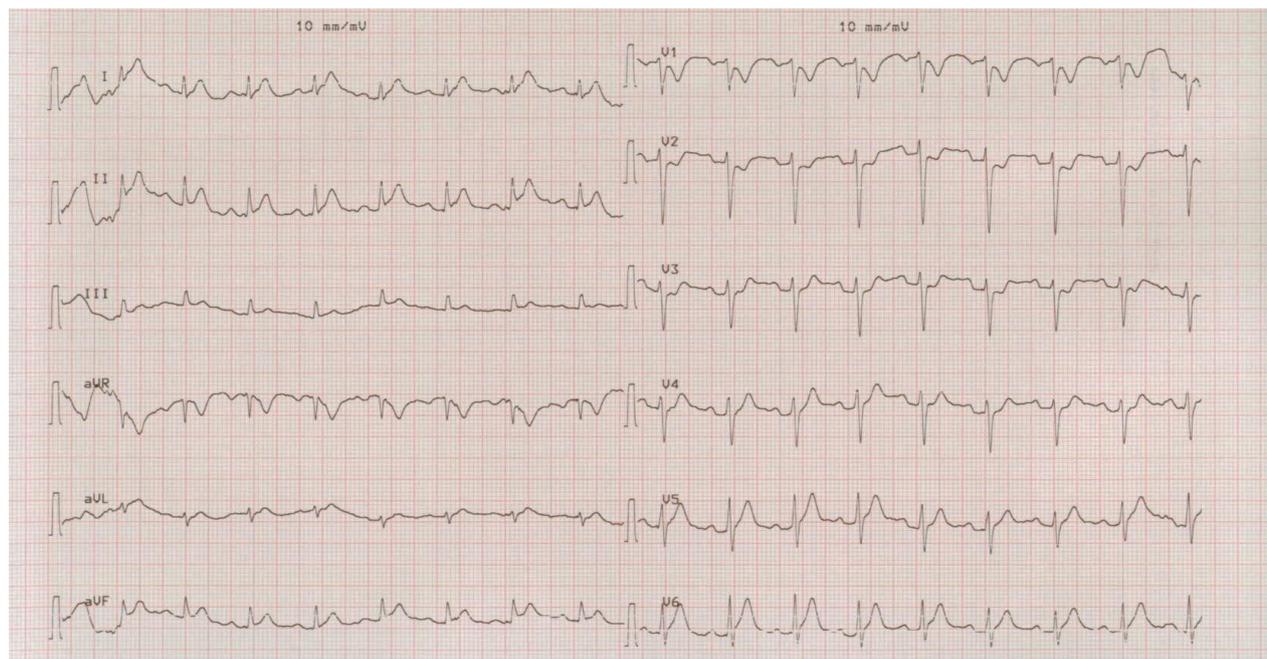
La manifestation clinique la plus fréquente de cette toxicité cardiaque est l'angine de poitrine. (1,4,6-9) Moins fréquemment, on retrouve des cas d'infarctus du myocarde, de cardiomyopathies et de péricardites, ainsi que des cas d'arythmies et de mort subite. (1)(6)(9)(10) Les manifestations cliniques surviennent habituellement 2 à 5 jours après le début de l'administration, elles sont habituellement réversibles mais peuvent parfois être irréversibles, voire potentiellement létales (1,6).

En plus de ces toxicités cardiaques symptomatiques, certains patients présentent des anomalies asymptomatiques à l'ECG, qui sont essentiellement des anomalies de type « ischémiques », mais plusieurs types d'arythmies ont été décrites (1,5,7,8).

L'incidence de la toxicité cardiaque est actuellement établie entre 1,2 et 18% (3,8,10). Le taux de mortalité est estimé entre 2,2 et 13,3% et est plus élevé chez les sujets avec une pathologie cardiaque sous-jacente (8,10).

Plusieurs facteurs de risque de la toxicité cardiaque ont été décrits, mais ils restent mal connus. Il semblerait qu'il y ait une différence significative entre l'administration en bolus ou en perfusion continue (1,5,7,9,10). Plus de cas de toxicité cardiaque retardée ont été constatés avec l'administration en continu (1,5,10).

FIGURE 1. Electrocardiogramme à l'effort après 8min50sec montrant une sus-élévation du segment ST dans les dérivations inférieures et une dépression du segment ST en V1.



Néanmoins, l'administration en bolus à doses trop élevées augmente, elle aussi, le risque de toxicité cardiaque (4,6,8).

Le 5-FU est souvent administré en association à d'autres chimiothérapies, ce qui augmenterait le risque de toxicité cardiaque (1,5,6). Cela a été le plus souvent reporté avec l'association de Platines (1,5,6,7).

L'exposition concomitante ou antérieure à de la radiothérapie sous forme d'irradiation thoracique a également été décrite comme facteur de risque de toxicité cardiaque (1,5).

Le risque de toxicité cardiaque est également majoré chez les patients avec une pathologie cardiaque préexistante. (1,4,5,6,8,10). Le risque semble surtout plus important chez les patients avec des antécédents d'ischémie myocardique (1,6).

Une altération de la fonction rénale pourrait également être un facteur de risque. Plusieurs études suggèrent que la toxicité cardiaque du 5-FU est principalement induite par ses métabolites dont l'excrétion est rénale. Dès lors, une diminution de la fonction rénale pourrait mener à une accumulation de ceux-ci. Néanmoins, cela n'a encore jamais été démontré (8). La principale hypothèse du mécanisme d'action de cette toxicité cardiaque est l'induction de vasospasmes coronariens qui seraient lié à l'activation de la protéine kinase C par le 5-FU dans les cellules musculaires vasculaires (1,2,5,8,9,10).

Malgré tout, la prévention de ces vasospasmes par la prise d'anticalciques ne se révèle pas efficace. Une autre hypothèse est que le 5-FU aurait également un effet toxique non-vasospastique sur les cellules endothéliales et induirait la formation de microthrombi (1,2,9,10). De plus, dans certains cas, l'échocardiogramme a montré une diminution de la fraction d'éjection et des akinésies

régionales qui ne correspondent pas aux territoires de distribution des artères coronaires, soulignant la possibilité d'une toxicité myocardique directe (8,9,10).

Il existe de nombreuses autres hypothèses de mécanismes d'action de cette toxicité cardiaque qui est sûrement multifactorielle et reste encore mal comprise (1,2,10,11).

Chez un patient qui développe une toxicité cardiaque suite à la prise de 5-FU, il est essentiel de faire un diagnostic précoce pour éviter la progression et les complications, potentiellement létales, de cette toxicité. Ce diagnostic repose essentiellement sur une anamnèse et un examen clinique complet (1).

Néanmoins, cette toxicité cardiaque peut parfois être asymptomatique et non détectable à l'examen clinique. C'est pourquoi il est recommandé d'identifier les patients à risque et de les monitorer durant l'administration de la chimiothérapie. Ces patients à risques sont essentiellement les patients avec une pathologie cardiaque sous-jacente et ceux recevant une dose plus élevée (1,6). Il a également été proposé de réaliser un monitoring chez tous les patients, même ceux sans facteur de risque, car ils peuvent aussi être sujet à une toxicité cardiaque (4). Ce monitoring peut être réalisé soit par un dosage des biomarqueurs cardiaques (1,6), soit par électrocardiographie continue durant l'administration du 5-FU (5).

Il a cependant été observé que le monitoring électrocardiographique est plus sensible pour détecter la toxicité cardiaque que les biomarqueurs cardiaques, qui ne sont pas toujours augmentés en cas de toxicité cardiaque induite par le 5-FU (1,4,7).

Plusieurs études ont évalué l'efficacité de la prise d'agents vasodilatateurs durant l'administration de la chimiothérapie comme technique de prévention, mais elles restent limitées et les résultats sont contradictoires.

(1)(6)(8) Par contre, en cas de toxicité cardiaque induite par 5-FU, il est recommandé d'administrer un agent vasodilatateur comme les nitrés ou antagonistes calciques comme traitement (1,3,4,5).

En cas d'anomalies à l'ECG associées à des symptômes d'angor, le patient doit immédiatement être transféré dans le service de cardiologie, où il est recommandé de réaliser une coronarographie, surtout chez les patients à plus haut risque de toxicité cardiaque (1).

Lorsqu'une toxicité cardiaque est suspectée, il est également recommandé d'arrêter immédiatement la chimiothérapie (1,3,4,5). La décision d'une reprise du 5-FU repose sur une discussion multidisciplinaire entre oncologues et cardiologues, qui dépend surtout du type de toxicité cardiaque et de l'existence ou non d'une alternative thérapeutique raisonnable (1,9). Si on décide de réadministrer le 5-FU, il est recommandé d'au préalable prendre en charge les facteurs de risque cardiovasculaire du patient, comme l'arrêt du tabagisme, le traitement de l'hypertension artérielle, la prise de statines, et le contrôle du diabète (1). Lors de la reprise du traitement, il est recommandé de surveiller le patient régulièrement par des ECG en ambulatoire. Le traitement doit être réadministré à doses réduites avec la prise d'agents vasodilatateurs (1,4,5,9).

Néanmoins, il y a toujours un risque de récurrence, c'est pourquoi la plupart des études suggèrent d'éviter cette ré-administration et de plutôt choisir un traitement alternatif si la situation le permet (9,11).

Dans le cas clinique reporté ci-dessus, l'hypothèse diagnostique principale est un angor suite à des spasmes coronaires induits par le 5-FU.

Lors du diagnostic, une discussion a eu lieu pour déterminer s'il poursuivait sa chimiothérapie avec le 5-FU ou si on changeait de traitement. La décision a été de poursuivre avec le 5-FU, s'appuyant essentiellement sur la volonté du patient, et parce que ces spasmes coronaires ont été considérés comme légers et contrôlables par l'absence de tout effort. Avant la ré-administration, le patient a néanmoins reçu des statines pour contrôler son hypercholestérolémie comme indiqué, ainsi que du diltiazem, un anticalcique, et de l'aspirine, un antiagrégant plaquettaire, comme traitements préventif d'un incident coronarien spastique ou obstructif. On lui a également prescrit un dérivé nitré sublingual, qui est un agent vasodilatateur, à prendre en cas de récurrence.

CONCLUSION

La reconnaissance de la toxicité cardiaque du 5-FU est cliniquement importante. Elle peut en effet mener à des complications graves, potentiellement mortelles, ou à des complications moins graves mais amenant à un arrêt précoce ou une réduction de la dose de la chimiothérapie, réduisant dès lors son efficacité dans le traitement de la tumeur. Même si plusieurs cas et plusieurs études ont été publiés à ce sujet, la toxicité cardiaque induite par le 5-FU reste encore mal connue. Il est essentiel de continuer à l'étudier afin de mieux identifier les personnes à risque et de pouvoir prendre des mesures de prévention adéquates via des traitements médicamenteux ou éventuellement le choix de thérapie alternative. Il est également important de mieux comprendre la physiopathologie de cet effet, de sorte à développer des méthodes diagnostiques précises ainsi qu'un plan de prise en charge adapté.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Le diagnostic de la toxicité cardiaque induite par le 5-fluorouracile se fait essentiellement par électrocardiographie. En cas de suspicion de toxicité cardiaque, la chimiothérapie doit être arrêtée et des vasodilatateurs doivent être administrés. La chimiothérapie peut être réinitialisée ou remplacée par des traitements alternatifs en fonction de la volonté du patient, du type de toxicité et du type de cancer.

RÉFÉRENCES

1. Layoun ME, Wickramasinghe CD, Peralta MV, Yang EH. Fluoropyrimidine-induced Cardiotoxicity: Manifestations, Mechanism, and Management. *Curr Oncol Rep*. 2016 Jun;18(6):35.
2. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014 Sep 4;15:47.
3. Cianci G, Morelli MF, Cannita K, Morese R, Ricevuto E, Di Rocco ZC, *et al*. Prophylactic options in patients with 5-fluorouracil-associated cardiotoxicity. *Br J Cancer*. 2003 May 19; 88(10): 1507–1509.
4. Francis N. The need for routine monitoring of cardiac function in patients receiving 5-fluorouracil infusion. *Clin J Oncol Nurs*. 2014 Jun;18(3):360-2.
5. Robben NC, Pippas AW, Moore JO. The syndrome of 5-fluorouracil cardiotoxicity. An elusive cardiopathy. *Cancer*. 1993 Jan 15;71(2):493-509.
6. Meyer CC, Calis KA, Burke LB, Walawander CA, Grasela TH. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy*. 1997 Jul-Aug;17(4):729-36.
7. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, Nielsen DL. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: A systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev*. 2013 Dec;39(8):974-84.
8. Jensen SA, Sørensen JB. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006 Oct;58(4):487-93.
9. Deboever G, Hiltrop N, Cool M, Lambrecht G. Alternative treatment options in colorectal cancer patients with 5-fluorouracil or capecitabine induced cardiotoxicity. *Clin Colorectal Cancer*. 2013 Mar;12(1):8-14.
10. Lamberti M, Porto S, Zappavigna S, Addeo E, Marra M, Miraglia N, *et al*. A mechanistic study on the cardiotoxicity of the 5-fluorouracil in vitro and clinical and occupational perspective. *Toxicol Lett*. 2014 Jun 16;227(3):151-6.
11. Kelly C, Bhuva N, Harrison M, Buckley A, Saunders M. Use of raltitrexed as an alternative to 5-fluorouracil and capecitabine in cancer patients with cardiac history. *Eur J Cancer*. 2013 Jul;49(10):2303-10.

AFFILIATIONS

- 1 Service de Gastro-Entérologie, AZ Groeninge Kortrijk, 8500 Courtrai, Belgique

CORRESPONDANCE

Dr. ANNE-CATHERINE CLAIKENS

Assistante de chirurgie
Clinique Sainte-Elisabeth Namur,
5000 Namur, Belgique
anne-catherine.claikens@student.uclouvain.be