

Vasospasme coronarien secondaire à l'administration de capécitabine

Marie-Claude Lord, Mylène Malenfant

Résumé

Objectifs : Décrire un cas de vasospasme coronarien survenu à la suite de la prise de capécitabine. Savoir comment reconnaître et gérer cet effet secondaire.

Résumé du cas : Une patiente de 76 ans, sans antécédents cardiaques, est traitée avec de la capécitabine pour une néoplasie du rectum. Elle développe un vasospasme coronarien cinq jours après le début de la chimiothérapie. Le traitement de capécitabine est donc interrompu, et un traitement pharmacologique avec du diltiazem et de la nitroglycérine est entrepris, ce qui permet d'enrayer ses symptômes cardiaques.

Discussion : Quelques autres rares cas de vasospasmes coronariens secondaires à la prise de capécitabine ont été rapportés. Les facteurs de risque de développer cette toxicité cardiaque sont peu connus ou controversés. Les symptômes se présentent dans les quatre à huit premiers jours après le début du traitement et sont similaires à ceux d'une crise d'angine. Le vasospasme est généralement soulagé par la nitroglycérine. Le traitement réside dans l'arrêt de l'administration de la capécitabine et dans l'introduction de bloqueurs des canaux calciques. Pour les patients qui développent ce genre de complication, il n'est pas recommandé de redonner de la capécitabine à cause du risque élevé de récurrence.

Conclusion : Une prise en charge rapide et efficace du vasospasme coronarien provoqué par la capécitabine permet d'éviter l'aggravation de l'atteinte cardiaque, d'où l'importance de savoir reconnaître cet effet indésirable lorsqu'il survient, comme cela a été fait dans le cas présenté.

Mots-clés : capécitabine, vasospasme coronarien, effet secondaire, 5-fluorouracile, cardiotoxicité

Introduction

La capécitabine est un antinéoplasique de la famille des antimétabolites fluoropyrimidiques. Elle est convertie en 5-fluorouracile (5-FU) grâce à un ensemble de réactions enzymatiques au site tumoral¹. La capécitabine est indiquée dans le cancer colorectal de stade III ou métastatique, ainsi que dans le cancer du sein avancé ou métastatique². Son principal avantage repose sur son administration orale, plus de 80 % des patients préfèrent la

voie orale à la voie intraveineuse³. La capécitabine représente également une économie de coût si l'on considère les coûts liés à l'administration de chimiothérapie intraveineuse³. Son profil d'effets secondaires est généralement favorable comparativement à d'autres solutions de traitement. Parmi ces effets secondaires, on retrouve la leucopénie, la diarrhée, les nausées et vomissements, les stomatites et l'érythème palmo-plantaire^{2,4}. La monographie du produit fait également mention des troubles cardiaques communs aux fluoropyrimidines : infarctus du myocarde, angine, arythmie, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque et changement à l'électrocardiogramme (ECG)². L'incidence de la cardiotoxicité à la capécitabine demeure cependant mal définie. Dans le cas du 5-FU, elle varie entre 1,27 % et 18 %, selon les références consultées^{4,7}. La cardiotoxicité secondaire aux fluoropyrimidines demeure moins connue que celle des anthracyclines et du trastuzumab. Cet article vise donc à présenter un cas de vasospasme à la capécitabine et une révision de la littérature s'y rapportant pour que nous puissions ainsi mieux reconnaître et traiter cet effet indésirable.

Présentation du cas

Il s'agit d'une femme de 76 ans atteinte d'une néoplasie du rectum (T3N0Mx), pour laquelle elle a subi une chirurgie il y a trois mois. Cette patiente n'a aucun antécédent cardiaque, elle est non fumeuse et ne consomme pas d'alcool de manière régulière. Elle est cependant traitée pour une hypertension artérielle et un glaucome et souffre de dyslipidémie non traitée. Sa médication habituelle, qu'elle prend depuis plusieurs mois déjà, est constituée de valsartan 80 mg une fois par jour, de gouttes ophtalmiques de dorzolamide/timolol, ainsi que d'acétaminophène et de lansoprazole au besoin.

Afin de traiter son cancer du rectum, la patiente entreprend une chimiothérapie adjuvante à base de capécitabine. Elle reçoit une dose de 2000 mg/m² par jour, divisée en deux prises, pendant 14 jours consécutifs suivis de 7 jours sans chimiothérapie. Les doses de capécitabine

Marie-Claude Lord, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne aux soins intensifs à l'Hôpital de Montmagny

Mylène Malenfant, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne en oncologie à l'Hôpital de Montmagny

ont été calculées en fonction de la surface corporelle de la patiente, qui est de 1,77 m² (taille : 162,5 cm, poids : 69,6 kg). Compte tenu de son âge, la dose de départ est inférieure à la dose recommandée de 2500 mg/m² par jour. Cependant, une augmentation était prévue après le premier cycle, si celui-ci était bien toléré.

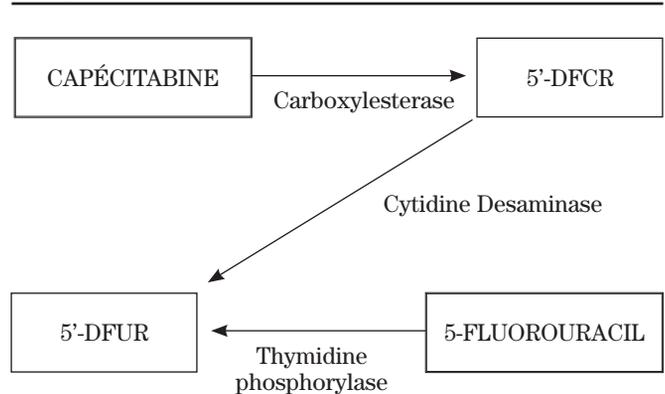
Cinq jours après le début de la prise de capécitabine, la patiente présente une douleur aux deux membres supérieurs accompagnée de diaphorèse. Cette douleur cesse d'elle-même approximativement 20 minutes plus tard. Cependant, elle récidive neuf heures plus tard. La patiente décide donc de se présenter à l'urgence de l'hôpital. À l'arrivée, sa douleur, qui persiste maintenant depuis 30 minutes, est rapidement soulagée par la prise de 160 mg d'acide salicylique et trois bouffées de nitroglycérine. Il semble qu'aucun effort physique n'ait été associé à l'apparition de ces douleurs. Un électrocardiogramme (ECG) démontre des changements en inféro-latéral avec sus-décalage du segment ST inférieur à 1 mm. La créatine kinase (CK) est à 78 U/L (normale = 50-200 U/L) tandis que les troponines sont à 0,08 ug/L (négatif < 0,05 ug/L, positif > 0,5 ug/L). Sa fonction rénale est normale. On suspecte donc un syndrome coronarien aigu, et l'urgentologue entreprend l'administration d'acide salicylique, du clopidogrel, une perfusion d'héparine non fractionnée, une perfusion de nitroglycérine et une autre de tirofiban. La prise de capécitabine est également interrompue. La patiente est hospitalisée pendant 24 heures sans récurrence de douleur, sans autre changement à l'ECG ni élévation des marqueurs cardiaques. Cependant, 39 heures après l'apparition de la première douleur, elle présente de nouveau une douleur aux bras, qui irradie au dos. Cette fois encore, la douleur est rapidement soulagée par la nitroglycérine. Le lendemain, un quatrième épisode de douleur se reproduit, toujours soulagé par la nitroglycérine. Encore une fois, ces deux autres épisodes n'ont pas été accompagnés d'élévation significative du segment ST à l'ECG ni d'augmentation notable des enzymes cardiaques.

L'équipe médicale suspecte de plus en plus un vasospasme coronarien secondaire à la prise de capécitabine. L'administration de clopidogrel et les perfusions intraveineuses d'héparine, de tirofiban et de nitroglycérine sont donc interrompues. On commence l'administration de diltiazem CD 120 mg par voie orale une fois par jour. On décide aussi de faire passer une coronographie à la patiente, étant donné les récurrences de douleurs plus de 48 heures après l'arrêt de la prise de capécitabine. L'examen ne démontre aucun signe de maladie coronarienne significative et révèle une fraction d'éjection du ventricule gauche de plus de 50 %. Les artères coronaires ne démontrent aucune obstruction majeure pouvant expliquer les symptômes de la patiente. Un diagnostic de vasospasme secondaire à la prise de capécitabine est donc posé, et la patiente interrompt définitivement ce médicament. Quelques jours plus tard, elle obtient son congé de l'hôpital et poursuit son traitement avec le diltiazem, l'acide salicylique et le reste de ses médicaments usuels.

Analyse

La capécitabine est un antimétabolite de la famille des fluoropyrimidines, qui est converti en 5-FU au moyen d'une transformation enzymatique complexe impliquant la carboxylesterase, la cytidine desaminase et la thymidine phosphorylase, tel que l'illustre la figure 1⁸. La capécitabine est considérée comme ayant une activité antitumorale sélective, puisque l'enzyme majeure impliquée dans son métabolisme en fluorouracil, la carboxylesterase, se situe principalement dans les cellules tumorales⁹.

Figure 1. Métabolisme de la capécitabine en 5-fluorouracil⁸



5'-DFCR: 5'-Deoxy-5-Fluorocytidine

5'-DFUR: 5'-Deoxy-5-Fluorouridine

Cardiotoxicité à la capécitabine

Les principales toxicités rencontrées en présence de capécitabine comprennent les diarrhées, les syndromes d'érythème palmo-plantaire, les nausées et vomissements, ainsi que les stomatites¹⁰. Quant à la cardiotoxicité induite par la capécitabine, elle est rare¹¹. Une revue de la littérature médicale nous a permis de recenser sept cas de vasospasmes coronariens provoqués par cette molécule. L'incidence de vasospasmes serait généralement estimée à 3 %¹². Une étude à répartition aléatoire de phase deux réalisée auprès de 109 patients souffrant de cancer colorectal et traités au moyen de la capécitabine a révélé une incidence de 4,5 % de cardiotoxicité. De ce pourcentage, 80 % des patients ont rapporté une douleur thoracique. Les douleurs débutaient entre quatre et huit jours après l'introduction de la capécitabine et disparaissaient avec l'arrêt de la chimiothérapie. Dans deux cas, la capécitabine a été réintroduite, ce qui a entraîné un retour des douleurs cardiaques¹³.

Cardiotoxicité au 5-FU

Les cas de cardiotoxicité secondaire au métabolite actif de la capécitabine, le 5-FU, sont beaucoup plus nombreux, le premier cas ayant été publié dans les années 1970¹⁴. De ce fait, les données disponibles sont plus nombreuses. La toxicité cardiaque secondaire à l'administration de 5-FU regrouperait l'angine, les infarctus du myo-

carde, les changements à l'électrocardiogramme, les arythmies supra-ventriculaires ou ventriculaires, l'insuffisance cardiaque, le choc cardiogénique, la dysfonction du ventricule gauche et la mort subite^{4,6}. La présentation la plus fréquente de la toxicité est celle de la crise d'angine : douleur à la poitrine, avec ou sans modifications à l'ECG et élévation des enzymes cardiaques^{1,4}. Une syncope ou des arythmies cardiaques durant la crise d'angine, ou immédiatement après, sont particulièrement suggestives d'angine vasospastique¹⁵. Avec le 5-FU, cette forme d'angine survient généralement dans les trois à quatre jours après le début du traitement⁴, bien qu'elle puisse aussi apparaître dès les premières heures qui suivent l'administration du produit⁹. L'incidence rapportée varie entre 1,27 % et 18 % selon la référence consultée. Il s'agit cependant d'une incidence inférieure à celle, bien connue, de la cardiotoxicité induite par les anthracyclines. La cardiotoxicité pouvant mettre la vie du patient en danger serait plus rare. Une étude effectuée chez 910 patients ayant reçu du 5-FU en perfusion ou en bolus a révélé une incidence d'arrêts cardiaques, d'arythmies ventriculaires et d'infarctus du myocarde de 0,55 %⁴. En pratique, des données cliniques probantes de cardiotoxicité sont rapportées chez 2 % seulement des patients traités au 5-FU⁹.

Facteurs prédisposant à la cardiotoxicité

Malheureusement, les facteurs de risque pour le patient de développer une cardiotoxicité au 5-FU ou à la capécitabine sont peu connus et sont controversés. Il semblerait que l'incidence de cardiotoxicité soit plus importante lors de l'administration de 5-FU en perfusion continue¹⁶. Néanmoins, des problèmes cardiaques ont été rapportés tant avec l'administration en bolus qu'avec la perfusion continue⁴. Les doses de 5-FU utilisées ont aussi été mises en cause dans l'apparition de cardiotoxicité. En effet, parmi les premiers cas rapportés, les doses quotidiennes utilisées étaient supérieures à 800 mg par jour¹⁶. Cependant, on retrouve maintenant dans la littérature médicale des cas de vasospasmes engendrés par des doses quotidiennes plus faibles^{6,7}. Dans le cas de la capécitabine, il semble que les patients ayant des antécédents de maladies coronariennes courraient plus de risques de

développer une cardiotoxicité. En effet, l'une des enzymes responsables de la conversion de la capécitabine en 5-FU, la thymidine phosphorylase, serait présente à la fois dans les tissus tumoraux et les plaques athérosclérotiques¹. Dans le cas du 5-FU, on rapporte que 18 % des patients qui développent de la cardiotoxicité ont des antécédents de maladies cardiaques¹². Certains cas de vasospasme ont cependant été rapportés chez des patients n'ayant aucun antécédent cardiaque, ce qui vient nuancer cette donnée⁴. Un déficit ou une mutation de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) peut aussi provoquer une accumulation du 5-FU, ce qui pourrait théoriquement augmenter le risque de cardiotoxicité¹⁷. Le DPD est une enzyme limitante du catabolisme des fluoropyrimidines¹⁷. Les autres facteurs de risques de développer une cardiotoxicité au 5-FU ou à la capécitabine sont mentionnés dans le tableau I.

Mécanisme de la cardiotoxicité

On s'explique encore mal le mécanisme de la cardiotoxicité induite par le 5-FU et la capécitabine. Un vasospasme des artères coronaires semble cependant en être la cause, puisqu'il a été démontré chez des modèles humains et animaux durant une perfusion de 5-FU¹. L'angine vasospastique ou encore, angine de Prinzmetal, du nom de celui qui l'a décrite, est une forme d'angine qui peut se produire avec ou sans sténose coronarienne. Elle se définit comme une contraction anormale de l'épicarde, ce qui résulte en une ischémie du myocarde¹⁷. Cette angine se produit généralement au repos, bien que la moitié des cas puissent être associés à l'effort¹⁵. Dans le cas du vasospasme induit par une fluoropyrimidine, l'hypothèse voudrait que le 5-FU agirait directement sur le muscle lisse des artères coronariennes, par l'intermédiaire de la protéine kinase C, en augmentant la contractilité de celui-ci, ce qui causerait le vasospasme^{15,18}. La durée de la dysfonction de l'endothélium après l'arrêt de l'administration du 5-FU n'est pas connue⁶. D'autres hypothèses pour expliquer le vasospasme ont été émises. Ainsi, une toxicité directe sur le myocarde a été démontrée chez des modèles animaux. Celle-ci pourrait être induite par une hypoxie cellulaire diffuse causée par un métabolite du 5-FU, qui interférerait avec le métabolisme

Tableau I : Facteurs de risque de développement du vasospasme coronarien en présence de capécitabine ou de 5-FU

Antécédents de maladie coronarienne (capécitabine) ^{12,17}	Dose utilisée (5-FU)
Administration en perfusion continue (5-FU)	Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase ¹⁸
Chimiothérapie à multiples agents	Premier cycle de chimiothérapie
Utilisation en combinaison avec d'autres chimiothérapies à potentiel cardiotoxique	Radiothérapie
Antécédents de cardiotoxicité au 5-FU ou à la capécitabine	Atteinte rénale

5FU: 5-fluorouracile

énergétique du muscle cardiaque^{1,7,11}. Dans les autres hypothèses, le 5-FU produirait un état hypercoagulable en diminuant la fibrinolyse¹⁶. Finalement, une action directe sur la conduction électrique ou un phénomène d'auto-immunisation ont aussi été avancés^{1,11}.

Discussion

Les symptômes cardiaques présentés par la patiente semblent correspondre à ceux des vasospasmes coronariens répertoriés dans la littérature scientifique. Les symptômes se sont présentés au cours des cinq premiers jours et sous la forme de douleurs thoraciques irradiant aux bras, avec changement à l'ECG (sans modification du segment ST). Cependant, la patiente n'a pas eu d'élévation des troponines ou de la créatinine kinase, ce qui laisse supposer que l'insulte cardiaque n'a pas été suffisante pour produire une nécrose significative. Selon l'algorithme de Naranjo, il est probable que le vasospasme ait été induit par la capécitabine¹⁹. La rareté de cet effet indésirable rend les professionnels de la santé moins sensibles à sa détection. Il est aussi difficile de déterminer quels patients pourraient courir plus de risques de développer une cardiotoxicité à la capécitabine, puisque les facteurs de risque sont encore très peu définis. Il semble que certains antécédents du patient, la dose utilisée et son mode d'administration influencent ce risque^{1,4}.

Traitement du vasospasme coronarien

La difficulté principale dans le traitement du vasospasme coronarien à la prise de capécitabine (ou de 5-FU) est d'abord de reconnaître cet effet indésirable lorsqu'il survient. S'il y a suspicion de vasospasme, la première intervention à effectuer est d'arrêter la capécitabine. Les symptômes cardiaques et les anomalies à l'ECG peuvent cependant subsister quelque temps malgré l'arrêt de la thérapie. Les patients chez qui l'administration de capécitabine avait été poursuivie ont, quant à eux, vu leur état se détériorer. Cette poursuite du traitement a été associée à des infarctus du myocarde, à des œdèmes pulmonaires et même, dans certains cas, au décès du patient⁹. Les conséquences d'un mauvais diagnostic lors d'un vasospasme induit par la capécitabine peuvent donc être périlleuses. On n'a pas encore bien établi le mode de gestion de la cardiotoxicité à la capécitabine et au 5-FU, outre l'arrêt de l'agent causal⁴. La toxicité est généralement réversible avec un traitement de soutien. Le traitement retenu dans la plupart des cas répertoriés est l'introduction d'un bloqueur de canaux calciques. Ce dernier

réduit en effet la contractilité cardiaque en diminuant l'influx de calcium. Les bêta-bloqueurs seraient généralement inefficaces dans ce type d'angine²⁰. Un dérivé de la nitroglycérine peut aussi être ajouté en cas de besoin, puisque ce type de produit favorise la vasodilatation des cellules musculaires lisses cardiaques⁶. Une stratification du risque coronarien est recommandée à la suite d'un épisode d'angine vasospastique au 5-FU ou à la capécitabine. Il n'est pas recommandé de réadministrer le 5-FU à cause du risque de récurrence de 82 % à 100 %⁷. À titre prophylactique, certains cliniciens vont jusqu'à recommander la prise de bloqueurs des canaux calciques et de nitrate aux patients ayant des antécédents coronariens lors de l'administration de 5-FU, même si ces patients n'ont jamais présenté de symptômes de cardiotoxicité^{6,7}.

Conclusion

Le présent article décrit un cas de vasospasme coronarien survenu cinq jours après l'administration de capécitabine, qui a évolué favorablement à la suite d'un traitement pharmacologique comportant du diltiazem, de la nitroglycérine et l'arrêt de l'administration de l'agent suspecté. Les cas de vasospasmes coronariens secondaires à la prise de capécitabine ne sont pas fréquents. Cette rareté entraîne une difficulté de diagnostic, qui peut mener à une sous-estimation des effets secondaires de ce type. Elle entraîne aussi une difficulté de gestion, puisque la conduite thérapeutique à tenir n'est pas clairement établie. La cessation de l'administration de l'agent causal et la prise de bloqueur des canaux calciques et de dérivés de la nitroglycérine ont cependant été répertoriées dans la grande majorité des cas recensés. Il est aussi recommandé que le 5-FU et la capécitabine ne soient pas réintroduits chez un patient ayant souffert de vasospasme secondaire à l'utilisation de l'une des ces molécules. Les professionnels entourant les patients traités au moyen du 5-FU ou de la capécitabine devraient être attentifs à l'apparition de cet effet indésirable, puisqu'il peut entraîner des complications mettant la vie du patient en danger.

Pour toute correspondance :
Marie-Claude Lord
Hôpital de Montmagny
274, rue Labrecque
Montmagny (Québec) G5V 4N5
Téléphone : 418 241-2854
Télécopieur : 418 248-7014
Courriel : mary_11@hotmail.com

Abstract

Objective: To describe a case of coronary vasospasm following treatment with capecitabine. To know how to recognize and manage this adverse effect.

Case Summary: A 76-year-old patient with no previous cardiac history was treated with capecitabine for a rectal neoplasm. She developed coronary vasospasm five days following the start of chemotherapy. Treatment with capecitabine was suspended and pharmacologic treatment with diltiazem and nitroglycerin was initiated to eliminate cardiac symptoms.

Discussion: A few other cases of coronary vasospasm secondary to capecitabine have been reported. Risk factors for developing this cardiac toxicity are not well known or are controversial. Symptoms appear within the first four to eight days after starting treatment and are similar to those of angina. Vasospasm is usually relieved with the administration of nitroglycerin. Treatment consists of discontinuing capecitabine and introducing calcium channel blockers. Because of the high risk of recurrence, it is not recommended to restart treatment with capecitabine in patients who have experienced this complication.

Conclusion: Early and effective management of coronary vasospasm secondary to capecitabine makes it possible to avoid worsening cardiac symptoms, hence the importance of knowing how to recognize this adverse effect when it happens, as was done in the case presented here.

Key words: capecitabine, coronary vasospams, adverse effect, 5-fluorouracil, cardiotoxicity

Références

1. Goldsmith YB, Roistacher N, Baum MS. Capecitabine-induced coronary vasospasm. *J Clin Oncol* 2008;26:3802-4.
2. Hoffmann-La Roche Limited. Xeloda (capecitabine). Monographie. Mississauga, Ontario. 2008.
3. Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, Fuhr HG, Andrasch H, Sigmund M. Capecitabine can induce acute coronary spasm syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2002;13:797-801.
4. Shoemaker LK, Arora U, Rocha Lima CM. 5-fluorouracil-induced coronary vasospasm. *Cancer Control* 2004;11:46-9.
5. Duran S, Bulur S, Sozen SB, Bilir C, Uyan C, Akdemir R. Images in emergency medicine: acute severe coronary spasm associated with 5-fluorouracil chemotherapy. *Emerg Med J* 2006;23:85.
6. Alter P, Herzum M, Schaefer JR, Maisch B. Coronary artery spasm induced by 5-fluorouracil. *Z Kardiol* 2005;94:33-7.
7. McGlinchey PG, Webb ST, Campbell NP. 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity mimicking myocardial infarction: a case report. *BMC Cardiovasc Disord.* 2001;1:3.
8. Site d'Action cancer Ontario, www.cancercare.on.ca/pdfdrugs/Capecitabine.pdf. (site visité le 20 janvier 2009).
9. Schnetzler B, Popova N, Collao Lamb C, Sappino AP. Coronary spasm induced by capecitabine. *Ann Oncol* 2001;12:723-4.
10. Groupe d'étude en oncologie du Québec. Capécitabine. <http://www.geog.com/> (site visité le 20 janvier 2009).
11. Aksoy S, Karaca B, Dincer M, Yalcin S. Common etiology of capecitabine and fluorouracil-induced coronary vasospasm in a colon cancer patient. *Ann Pharmacother* 2005;39:573-4.
12. Van Cutsem E, Hoff PM, Blum JL, Abt M, Osterwalder B. Incidence of cardiotoxicity with the oral fluoropyrimidine capecitabine is typical of that reported with 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2002;13:484-5.
13. Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B, Kocha W, Dalley D, Pazdur R et coll. Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2000;18:1337-45.
14. Dent RG, McColl I. Letter: 5-fluorouracil and angina. *Lancet* 1975;1:347-8.
15. Maseri A, Lanza G. Fluorouracil-induced coronary artery spasm. *Am J Med* 2001;111:326-7.
16. Gradishar WJ, Vokes EE. 5-fluorouracil cardiotoxicity: a critical review. *Ann Oncol* 1990;1:409-14.
17. Arbea L, Coma-Canella I, Martinez-Monge R, Garcia-Foncillas J. A case of capecitabine-induced coronary microspasm in a patient with rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2007;13:2135-7.
18. Lestuzzi C, Viel E, Picano E, Meneguzzo N. Coronary vasospasm as a cause of effort-related myocardial ischemia during low-dose chronic continuous infusion of 5-fluorouracil. *Am J Med* 2001;111:316-8.
19. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
20. Suresh V, Khavandi A, Hancock H. 5-fluorouracil induced coronary artery vasospasm. *Heart (British Cardiac Society)*. 2004;90:439.