



HAL
open science

Évaluation de la toxicité musculaire de la chimiothérapie lors d'une épreuve fonctionnelle à l'exercice

A. Secq, J. Coquart, G. Prum, A. Dujon, B. Madru, A. Radji, D. Stepowski, M. Netchitailo, D. Maure, A. Molina, et al.

► To cite this version:

A. Secq, J. Coquart, G. Prum, A. Dujon, B. Madru, et al.. Évaluation de la toxicité musculaire de la chimiothérapie lors d'une épreuve fonctionnelle à l'exercice. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2019, 36 (3), pp.364-368. 10.1016/j.rmr.2018.11.006 . hal-02355358

HAL Id: hal-02355358

<https://hal.science/hal-02355358>

Submitted on 26 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

rnr170136-R3
Fascicule vert
Cas clinique

Evaluation de la toxicité musculaire de la chimiothérapie lors d'une EFX

Assessment of muscular toxicity due to chemotherapy by cardio-pulmonary exercise testing

A Secq¹, J Coquart², G Prum¹, A Dujon³, B Madru⁴, A Radji⁵, D Stepowski⁶, M Netchitailo¹,
D Maure¹, A Molina¹, A Boutry¹, D Debeaumont¹

¹CHU-Hôpitaux de Rouen, Unité de Physiologie Respiratoire et Sportive, Rouen, France

²UFR STAPS, CETAPS, EA3832, Université de Rouen, Mont Saint Aignan, France.

³Service de Chirurgie Thoracique, Clinique du Cèdre, Bois-Guillaume, France.

⁴Cabinet de Pneumologie, Le Petit-Quevilly, France.

⁵Service de Cancérologie, Clinique Saint-Hilaire, Rouen, France.

⁶CHU-Hôpitaux de Rouen, Service de Cardiologie, Rouen, France.

Titre court :

Toxicité musculaire de la chimiothérapie

Auteur correspondant :

Coquart Jérémy

Normandie Université, CETPAS, Boulevard Siegfried,
76 821 Mont Saint Aignan, France.

Téléphone : +33 (0)2 32 10 77 85. E-mail : jeremy.coquart@yahoo.com

Reçu le : 02.06.17

Accepté le : 02.11.18

Déclaration de liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

Résumé

Introduction. L'exploration fonctionnelle à l'exercice (EFX) est couramment utilisée pour évaluer l'aptitude aérobie, apprécier la tolérance respiratoire à l'effort ou encore apporter des éléments pronostiques. De ce fait, elle entre souvent dans le bilan préopératoire des patients atteints de cancer avant chirurgie. Ce cas clinique présente le bilan d'un patient en instance de chirurgie thoracique, pour lequel une baisse importante de l'aptitude aérobie a été constatée en possible lien avec une toxicité de la chimiothérapie.

Observation. Ce cas clinique concerne un homme sportif de 66 ans ayant un carcinome bronchique à grandes cellules. Deux cures de chimiothérapie lui ont alors été prescrites. Une pneumonectomie gauche a ensuite été indiquée. Un bilan préopératoire a été réalisé. L'EFX a permis de constater une stagnation dans la consommation d'oxygène après le premier seuil ventilatoire, malgré une augmentation continue du débit de dioxyde de carbone, du débit ventilatoire, ainsi que la fréquence cardiaque. De plus, la consommation maximale d'oxygène était faible, et une diminution du pouls en oxygène au pic de l'effort était aussi observée.

Conclusion. Nous supposons que la limitation à l'effort était liée à une limitation de l'extraction musculaire d'en oxygène, pouvant être expliquée par une possible toxicité musculaire liée à la chimiothérapie.

MOTS CLES : Aptitude aérobie ; Différence artérioveineuse en oxygène ; Limitation périphérique musculaire ; Cancer.

Assessment of muscular toxicity due to chemotherapy by cardio-pulmonary exercise testing

Summary

Introduction. Cardio-pulmonary exercise testing (CPET) is frequently used to assess aerobic capacity, to evaluate respiratory tolerance and to provide prognostic information. Therefore, CPET is often incorporated in the preoperative assessment of cancer patients before surgery. This clinical case report presents the preoperative assessment of a patient before thoracic surgery, in whom an important decrease of aerobic capacity was noted, possibly because of muscular toxicity linked to chemotherapy. d.pa@splf.org

Case report. This clinical case concerns a fit, 66 year-old man with a large cell carcinoma of the bronchus. He had received 2 cycles of adjuvant chemotherapy. Subsequently, a left pneumonectomy had been proposed and preoperative assessment performed. CPET showed no further increase in oxygen uptake after the first ventilatory threshold, in spite of increases in carbon dioxide output, minute ventilation and heart rate. Moreover, maximal oxygen uptake was low and there was a decrease of oxygen pulse at maximal effort.

Conclusion. We suggest that the limitation of effort was due to a limitation of muscular oxygen extraction, which could be explained by possible muscular toxicity due to chemotherapy.

Key words : Aerobic capacity; Arterio-venous oxygen difference, Muscular limitation, Cancer.

INTRODUCTION

L'exploration fonctionnelle à l'exercice (EFX) permet d'évaluer objectivement l'aptitude aérobie des patients, d'apprécier la tolérance respiratoire à l'effort, et d'apporter des éléments pronostiques selon la pathologie étudiée [1]. L'EFX fait également parti du bilan pré-opératoire de certaines chirurgies thoraciques. Nous rapportons le cas d'un patient en attente de chirurgie thoracique dans un contexte de carcinome pulmonaire, ayant bénéficié d'une chimiothérapie, et pour lequel une possible toxicité directe musculaire pourrait être suggérée.

OBSERVATION

A la suite de la découverte d'un carcinome bronchique à grandes cellules, un homme de 66 ans (1,73 m, 74 kg, indice de masse corporelle : $24,7 \text{ kg.m}^{-2}$) sportif a réalisé une EFX dans le cadre du bilan préopératoire d'une pneumonectomie gauche. Ses antécédents étaient un tabagisme (sevré depuis 9 mois), une hypertension artérielle, une chirurgie bilatérale de cataracte et une chirurgie bilatérale de varices. Son seul traitement était un antihypertenseur. Chef de chantier à la retraite, une exposition à l'amiante ne pouvait être exclue.

En 2015, lors d'un bilan de dyspnée d'effort, une masse a été mise en évidence sur la radiographie thoracique, et mesurée à $50 \times 84 \text{ mm}$ au scanner. La dyspnée était évaluée à 0 sur le questionnaire modifié du Medical Research Council (mMRC). Elle apparaissait pour des efforts sportifs (le patient pratiquait 3h de tennis par semaine, avec une diminution de ses capacités à l'effort). Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) étaient dans les limites de la normale (volume expiratoire maximal seconde = 2,61 L, 83% de la valeur théorique ; capacité vitale = 3,67 L, 88% de la valeur théorique, rapport de Tiffeneau = 0,71 ; capacité pulmonaire totale = 5,73 L, 85% ; capacité inspiratoire = 2,66 L, 88%). La ponction-biopsie scanno-guidée concluait à un carcinome à grandes cellules. Le bilan d'extension (scanner cérébral, tomographie par émission de positrons) ne montrait pas de localisation

secondaire en dehors de l'hypermétabolisme d'une formation ganglionnaire de la fenêtre aorto-pulmonaire. La classification TNM était pTa, pN1, R0, Stade IIa. Après réunion de concertation pluridisciplinaire et devant le bon état général du patient (indice de performance OMS = 0, perte de 3 kg depuis le diagnostic), deux cures de chimiothérapie néo-adjuvante (Alimta 950 mg et Carboplatine 415 mg) ont été réalisées. La réponse radiologique à ce traitement était satisfaisante mais non suffisante, les dimensions de la masse passant de 50 × 84 mm à 40 × 31 mm. Le patient avait perdu 8 kg, conservait un bon état général, mais décrivait une dyspnée (mMRC = 1) en post-cure de chimiothérapie limitant ses activités (avec un retour à l'état de base entre les cures). Une chirurgie de résection a été proposée.

Les EFR retrouvaient un volume expiratoire maximal seconde = 2,860 L, 94% de la valeur théorique ; capacité vitale = 3,910 L, 90% de la valeur théorique ; rapport de Tiffeneau = 0,73 ; capacité pulmonaire totale = 6,86 L, 102% ; capacité inspiratoire = 3,15 L, 105% ; volume résiduel = 3,21 L, 129%). La capacité de transfert du monoxyde de carbone (TLCO) était altérée (63% de la valeur théorique ; 76% après correction à la concentration d'hémoglobine : 14,6 g.dL⁻¹).

Lors de l'EFX (bicyclette ergométrique, puissance initiale de 30 W, puis un incrément de 15 W.min⁻¹), une stagnation précoce de la consommation d'oxygène ($\dot{V}O_2$) a été constatée après le premier seuil ventilatoire (SV_1 ; $\dot{V}O_2 = 12,9 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$), malgré une augmentation continue du débit de dioxyde de carbone ($\dot{V}CO_2 = 13,2$ et $24,0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, respectivement au SV_1 et à la consommation maximale d'oxygène : $\dot{V}O_{2\text{max}}$), du débit ventilatoire ($\dot{V}E = 38$ et $81 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ au SV_1 et à $\dot{V}O_{2\text{max}}$ respectivement) et de la fréquence cardiaque (FC = 119 et 155 bpm au SV_1 et à $\dot{V}O_{2\text{max}}$; Figure 1). La $\dot{V}O_{2\text{max}}$ était faible ($15,2 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, 58% $\dot{V}O_{2\text{max}}$ théorique). La maximalité de l'EFX était confirmée par plusieurs critères en fin d'effort (plateau de $\dot{V}O_2$, quotient respiratoire = 1,59 ; $\dot{V}E = 81 \text{ L}$, 101% ; réserve ventilatoire = 29% ; FC = 155 bpm, 93% FC maximale théorique). La puissance maximale développée

était de 120 W. La dyspnée, évaluée à 7/10 sur l'échelle de Borg, a motivé l'arrêt de l'épreuve par le patient. La fatigue musculaire était évaluée à 5/10. L'équivalent respiratoire en oxygène ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$) confirmait que le SV_1 était associé à la cassure de la courbe de ventilation ($\dot{V}E/\dot{V}O_2 = 40$; Figure 2). La figure 3 montrait une absence de désaturation (saturation en oxygène = 98 et 100%, respectivement au repos et à l'effort maximal), ainsi qu'un pouls en oxygène ($\dot{V}O_2/FC$) diminuant au pic de l'effort. Afin de ne pas méconnaître une origine cardiaque à cette limitation à l'effort, et devant un infléchissement de la courbe du pouls d'oxygène, des échographies au repos et à l'effort ont été réalisées. L'échographie à l'effort (bicyclette ergométrique, puissance de 100 W, FC = 111 bpm, 72% FC maximale théorique) a été interrompue pour dyspnée et fatigue musculaire. Ces examens n'ont pas permis de retrouver d'anomalies échographiques au repos (pas de dilatation, ni d'hypertrophie des ventricules ou oreillettes ; fraction d'éjection du ventricule gauche = 74% ; pas de valvulopathie mitrale ou aortique, ni d'épanchement ; pas d'argument pour une hypertension artérielle pulmonaire), comme à l'effort.

Depuis, la pneumonectomie gauche a été réalisée. Cependant, un cancer résiduel a été retrouvé et trois nouvelles cures de chimiothérapie ont été mises en place. Suite à cela, aucune anomalie n'a été constatée par tomodensitométrie thoracique. Son état général était conservé (OMS = 1), avec une dyspnée au moindre effort. La dyspnée semblait d'origine séquellaires post-pneumoectomie et probablement majorée par la chimiothérapie.

DISCUSSION

Un plateau précoce de $\dot{V}O_2$ à l'effort peut s'expliquer par deux mécanismes physiologiques principaux : une stabilisation ou une chute du débit cardiaque à l'effort, ou une limitation de la $Da-vO_2$ (équation de Fick $\dot{V}O_2 = VES \times FC \times Da-vO_2$ avec VES correspondant au volume d'éjection systolique et la $Da-vO_2$ à la différence artérioveineuse en oxygène). Devant l'absence de trouble du rythme ou de la conduction pouvant altérer le VES

et/ou la FC, ou d'anomalie échocardiographique, il est probable que la $Da-vO_2$ plafonnait, voire diminuait. De plus, la baisse du pouls d'oxygène au pic de l'effort en présence d'une réponse normale du VES à l'effort confirmée par échocardiographie suggérait une baisse de l'extraction ou de l'utilisation périphérique en oxygène. L'hypothèse d'une atteinte vasculaire périphérique avait été écartée par un écho-doppler artériel des membres inférieurs.

De ce fait, nous supposons que la limitation à l'effort chez ce patient puisse être expliquée par une limitation périphérique musculaire.

D'autre part, la limitation à l'effort chez ce patient peut aussi être expliquée par une limitation physiologique, en lien avec l'atteinte de la réserve chronotrope. A la fin de l'EFX, la FC était de 155 bpm, soit 101% de la FC maximale théorique. D'un point de vue physiologique, l'effort se trouvait donc limité par l'impossibilité de poursuivre l'augmentation du débit cardiaque à l'effort à FC maximale.

Ces hypothèses (*i.e.*, une limitation périphérique musculaire et une limitation physiologique par l'atteinte de la réserve chronotrope) peuvent en premier lieu être expliquées par une possible toxicité musculaire liée à la chimiothérapie.

Il est généralement admis que la chimiothérapie affecte les systèmes cardiovasculaire, hématologique et respiratoire [2]. Elle est connue pour diminuer la capacité maximale aérobie en affectant principalement le système de transport en oxygène. Sur le plan cardiovasculaire, elle peut induire des dysfonctions diastolique et systolique, une ischémie ou de l'hypertension artérielle [3], alors que les effets graves de l'Alimta (tel qu'un infarctus du myocarde) sont rarement rapportés [4], et les sels de platine n'ont pas d'effets cardiaques connus.

Sur le plan hématologique, une anémie est très fréquemment observée chez les patients atteints de cancer [5]. Des corrélations modérées ($r = 0.39-0.49$) ont déjà été observées entre le taux d'hémoglobine et la $\dot{V}O_2$ max chez des patientes atteintes de cancers du sein [6].

Sur le plan respiratoire, le transfert alvéolo-artériel en oxygène est souvent altéré après chimiothérapie (jusqu'à 11% du TLCO), en particulier avec les sels de platine [7]. De plus, Travers *et al.* [8] rapportaient également une baisse du transfert alvéolo-capillaire chez des patients atteints de différents types de cancers, avec une corrélation significative entre le $\dot{V}O_2\text{max}$ et le TLCO ($p < 0,0005$; $r = 0,50$). Dans le cas présenté, et en accord avec les études précédentes [7-8], le TLCO était abaissé (63% de la valeur théorique), ainsi que la capacité aérobie.

Les effets de la chimiothérapie sur le système de délivrance de l'oxygène ont peu été étudiés et restent mal connus [9]. Cependant, plusieurs équipes suggèrent une toxicité musculaire directe, par atteinte du muscle squelettique, liée en partie à l'état pro-inflammatoire secondaire au cancer, et à un effet direct cytotoxique associé de la chimiothérapie [10-11]. Précédemment, Travers *et al.* [8] ont confirmé la faiblesse musculaire générale chez les patients atteints de cancer en observant une diminution de la force musculaire squelettique et l'apparition précoce du SV_1 . Selon ces auteurs, cette faiblesse musculaire est multifactorielle. La principale cause semble être la modification du muscle squelettique liée à la néoplasie, au déconditionnement et/ou à la toxicité du médicament (*e.g.*, perte de neurones sensoriels et moteurs, changements dans le métabolisme musculaire entraînant une possible atrophie, perte de myofibrilles...) [8].

Dans le cas présenté, la principale explication était une atteinte musculaire liée à une toxicité mitochondriale de chimiothérapie, en l'absence d'atteinte cardiovasculaire ou ventilatoire pathologique. Toutefois, l'hypothèse d'un déconditionnement n'est pas totalement à exclure puisque le patient a cessé toute activité physique au début de la chimiothérapie. Ce déconditionnement ne permettait cependant pas d'expliquer le plateau précoce de $\dot{V}O_2$ ni la très faible $\dot{V}O_2\text{max}$ chez un individu habituellement entraîné. De plus, pour confirmer l'hypoxie tissulaire par diminution de la $Da-vO_2$, une mesure de la lactatémie aurait été

intéressante. Une lactatémie supérieure à la normale durant l'effort (*e.g.*, lors d'un exercice sous maximal à puissance constante) aurait permis de témoigner d'un métabolisme musculaire aérobie altéré, en lien avec l'utilisation préférentielle de la voie glycolytique (filiale anaérobie lactique). De même, une biopsie musculaire aurait pu également apporter des éléments diagnostiques complémentaires. Ces examens n'ont pu être réalisés en pratique courante.

Récemment, Fresard *et al.* [12] ont comparé les EFX de patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules après chimiothérapie néo-adjuvante aux EFX des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie. Les résultats confirmaient une altération de l'aptitude aérobie, observable par la faible $\dot{V}O_2$ au SV_1 et au pic, chez les patients traités par chimiothérapie. Celle-ci était probablement attribuable à une toxicité périphérique de la chimiothérapie, puisqu'une baisse de la $Da-vO_2$ était retrouvée chez ces patients (même lorsqu'ajustée au TLCO et à l'hémoglobine) entraînant un trouble dans le transport de l'oxygène vers le muscle lors de l'effort, sans autre anomalie cardiaque ou ventilatoire associée. Malheureusement, l'EFX n'a pas permis de distinguer de manière formelle les différentes toxicités, et il n'existait pas de comparaison avant et après chimiothérapie dans cette étude [12]. Des résultats similaires (*i.e.*, baisse de la $\dot{V}O_{2max}$, SV_1 précoce, TLCO réduite et dyspnée accrue) ont été observés précédemment par Travers *et al.* [8] chez des patients atteints de différents types de cancers (à l'exclusion de cancers pulmonaires).

Par conséquent, la participation d'une toxicité musculaire propre à la chimiothérapie doit être évoquée chez les patients présentant un plateau de $\dot{V}O_2$ précoce avec une $\dot{V}O_{2max}$ diminuée (non en lien avec le niveau d'activité physique), d'autant plus si les réserves chronotrope et ventilatoire sont atteintes en fin d'effort. Il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve de cette atteinte mais l'altération de l'extraction en oxygène peut être démontrée en calculant indirectement la $Da-vO_2$ grâce au système de mesure du débit cardiaque par impédancemétrie. Les remaniements musculaires pourraient sûrement être limités par un

entretien musculaire régulier dans le cadre de programmes de réentraînement à l'effort chez les patients traités par chimiothérapie, comme c'est déjà le cas pour les cancers du sein ou du colon.

Références

1. Aguilaniu B, Wallaert B. EFX : de l'interprétation à la décision médicale. Margaux Orange, Paris, 2015, 548 pages.
2. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2010;21:277-82.
3. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231-47.
4. [No authors listed]. Pemetrexed: new drug. Pleural mesothelioma: a first encouraging trial. *Prescrire Int* 2005;14:212-4.
5. Grotto HZW. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Med Oncol Northwood Lond Engl* 2008;25:12-21.
6. Dolan LB, Gelmon K, Courneya KS, Mackey JR, Segal RJ, Lane K, et al. Hemoglobin and aerobic fitness changes with supervised exercise training in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2010;19:2826-32.
7. Leo F, Solli P, Spaggiari L, Veronesi G, de Braud F, Leon ME, et al. Respiratory function changes after chemotherapy: an additional risk for postoperative respiratory complications? *Ann Thorac Surg* 2004;77:260-5.
8. Travers J, Dudgeon DJ, Amjadi K, McBride I, Dillon K, Laveneziana P, et al. Mechanisms of exertional dyspnea in patients with cancer. *J Appl Physiol* 2008;104:57-66.
9. Lakoski SG, Eves ND, Douglas PS, Jones LW. Exercise rehabilitation in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:288-96.

10. Braun TP, Szumowski M, Levasseur PR, Grossberg AJ, Zhu X, Agarwal A, et al. Muscle atrophy in response to cytotoxic chemotherapy is dependent on intact glucocorticoid signaling in skeletal muscle. *PloS One* 2014;9:e106489.
11. Stene GB, Helbostad JL, Amundsen T, Sørhaug S, Hjelde H, Kaasa S, et al. Changes in skeletal muscle mass during palliative chemotherapy in patients with advanced lung cancer. *Acta Oncol Stockh Swed* 2015;54:340-8.
12. Fresard I, Licker M, Adler D, Lovis A, Robert J, Karenovics W, et al. Preoperative Peak Oxygen Uptake in Lung Cancer Subjects With Neoadjuvant Chemotherapy: A Cross-Sectional Study. *Respir Care* 2016;61:1059-66

Légende des figures

Figure 1 : Présentation de la consommation d'oxygène ($\dot{V}O_2$), du débit ventilatoire ($\dot{V}E$), ainsi que les fréquences cardiaque (FC) en fonction du temps lors de l'épreuve fonctionnelle à l'exercice.

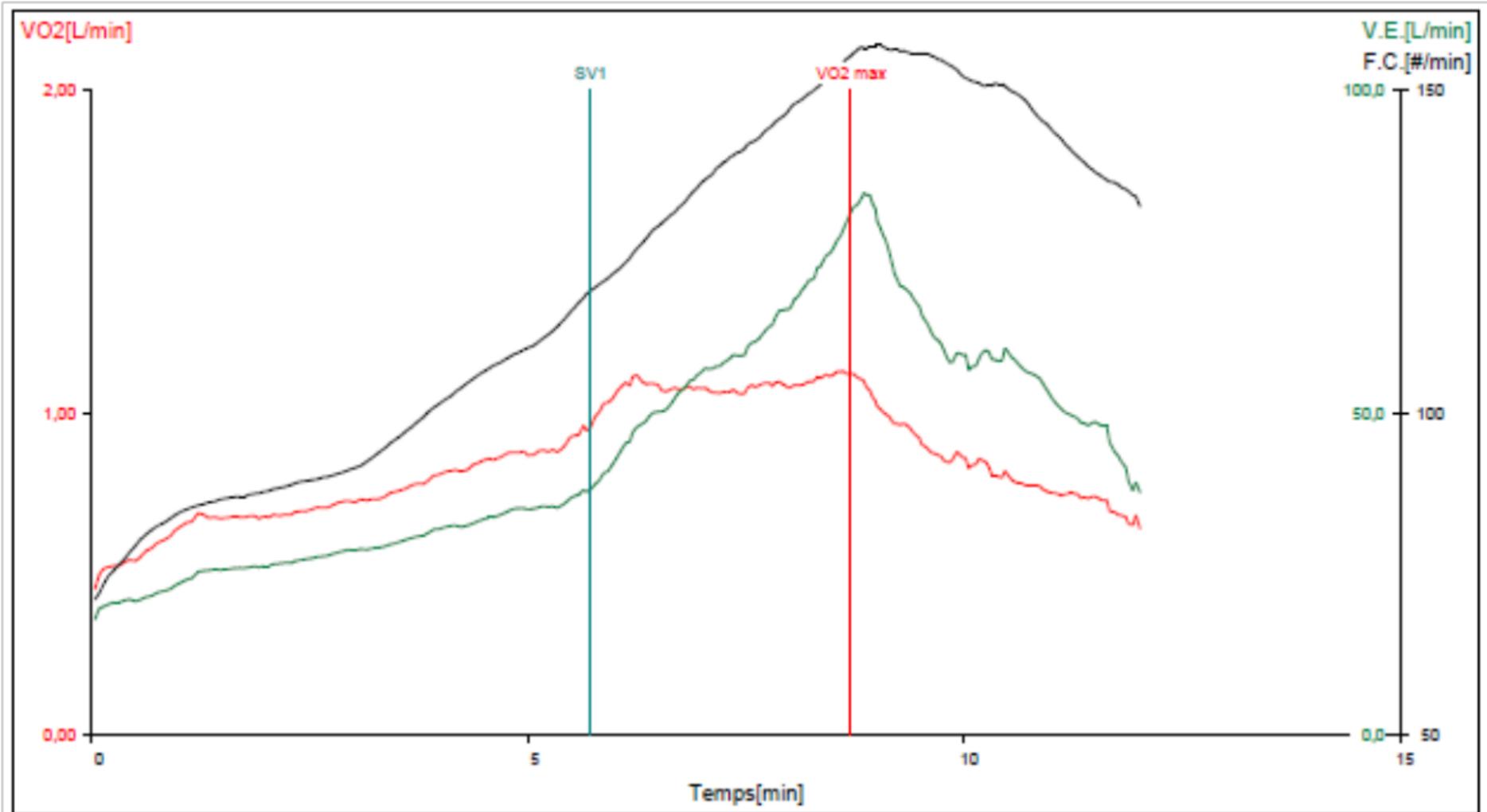
Légende : SV_1 : premier seuil ventilatoire ; $\dot{V}O_{2max}$: consommation maximale d'oxygène.

Figure 2 : Présentation des équivalents respiratoires en oxygène ($EqO_2 = \dot{V}E / \dot{V}O_2$) et en dioxyde de carbone ($EqCO_2 = \dot{V}E / \dot{V}CO_2$) en fonction du temps lors de l'épreuve fonctionnelle à l'exercice.

Légende : SV_1 : premier seuil ventilatoire.

Figure 3 : Présentation de la saturation en oxygène (SaO_2) et du pouls en oxygène ($\dot{V}O_2 / FC$) en fonction du temps lors de l'épreuve fonctionnelle à l'exercice.

Légende : SV_1 : premier seuil ventilatoire ; $\dot{V}O_{2max}$: consommation maximale d'oxygène.



Eq O2[]

Eq CO2[]

79 79

63 63

47 47

31 31

18 18

0 0

SV1

Temps[min]

