

La cardio-oncologie : une discipline en plein essor



Dr Anne-Catherine Bernard

service de cardiologie



Dr Stella Marchetta

service de cardiologie



Dr Clara Douin

service de cardiologie



Dr Anne-Sophie Crochelet

service de cardio-pédiatrie

1. INTRODUCTION

Le cancer et les maladies cardiovasculaires sont les deux pathologies les plus fréquentes dans les pays développés. La cardio-oncologie (ou oncocardiologie) est une nouvelle thématique interdisciplinaire qui a connu un très grand essor ces dernières années. Le développement rapide des nouveaux traitements oncologiques a eu comme effet l'amélioration de la survie des patients cancéreux mais également une exposition à une toxicité du système cardiovasculaire (cardiotoxicité). Le développement d'une cardiotoxicité a un impact négatif sur la survie de ces patients qui, de plus en plus nombreux, ne sont pas pris en charge de façon optimale, en l'absence d'organisation adaptée et de recherche dédiée⁽¹⁾. Des études observationnelles qui se sont intéressées au devenir des patients guéris de leur maladie oncologique ont démontré que les affections cardiovasculaires représentaient une cause importante de morbi-mortalité au sein de cette population⁽²⁾. Le but du cardio-oncologue est d'assurer la prise en charge des patients cancéreux avec les meilleurs traitements, en prévenant et en limitant au minimum les dégâts cardiovasculaires. Cet aspect est l'un des plus importants de la discipline, car la survenue d'une atteinte cardiaque peut sérieusement compromettre la poursuite du traitement oncolytique et, dès lors, la survie des patients cancéreux⁽³⁻⁴⁾.

2. GÉNÉRALITÉS SUR LES TOXICITÉS

Le spectre des manifestations toxiques cardiologiques est très large et les thérapies anti-cancéreuses peuvent provoquer des effets cardiotoxiques à court et long terme. Les atteintes cardiovasculaires peuvent être causées par les agents de chimiothérapie, d'immunothérapie ou par l'irradiation médiastinale.

La définition de la cardiotoxicité varie selon les différentes lignes directrices qu'elles soient cardiologiques ou oncologiques. Selon la Société européenne de cardiologie (ESC), elle est définie par une FEVg (fraction d'éjection ventriculaire gauche) < 50 %, une chute de 10 % par rapport à la FEVg de base ou une chute de 15 % du GLS (global longitudinal strain) par rapport à la valeur de départ⁽⁵⁾. Selon la Société européenne d'oncologie, une FEVg < 55 % est considérée comme anormale, ainsi

qu'une FEVg chutant > 5 % en-dessous de 55 % associée à des symptômes d'ordre cardiovasculaire ou chutant > 10 % sans symptômes⁽⁵⁾. La survenue d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche plus ou moins sévère est l'effet secondaire le plus redouté compte tenu de son pronostic péjoratif⁽⁶⁾.

Les fréquences et les mécanismes de ces toxicités sont variables, dépendant de la chimiothérapie administrée, de son dosage et de l'administration concomitante d'autres agents cardiotoxiques. Une évaluation du profil de risque cardiovasculaire est indispensable en début de traitement (voir infra).

On distingue globalement 2 types de toxicité :

- **Toxicité type 1** : cas typique des anthracyclines (ANT, doxorubicine, epirubicine, daunorubicine...). Ces thérapies peuvent entraîner une dysfonction systolique du ventricule gauche et/ou une insuffisance cardiaque plus ou moins symptomatique. L'incidence d'évènement cardiovasculaire à 10 ans après un traitement par anthracyclines (ANT) varie de 2 à 5 % pour les patients à risque intermédiaire et de > 5 % pour les patients à haut risque. Cette cardiotoxicité est proportionnelle à la dose cumulée (0,2 % à 100 % pour des doses cumulées de 150 à 850g/m²) conditionnant directement l'intensité du suivi (tableau 3)^(5,7).

Cette toxicité est considérée comme irréversible. En effet, les anthracyclines semblent affecter la fonction cardiaque en produisant la formation de radicaux libres, induisant l'apoptose cardiomyocytaire, dommage irréversible et le remplacement du myocyte par un tissu fibreux⁽⁸⁾.

- **Toxicité type 2** : cas typique des thérapies moléculaires ciblées, notamment les anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab...), fréquemment utilisés dans le traitement des cancers mammaires. Leur utilisation résulte en un risque faible à modéré de cardiotoxicité, qui se manifeste typiquement par une réduction asymptomatique de la FEVg et moins souvent par un tableau d'insuffisance cardiaque⁽⁹⁾. L'incidence de l'atteinte cardiaque

liée au trastuzumab varie en fonction de l'utilisation préalable ou non d'anthracyclines : 1-2 % à 1 an sans traitement préalable par anthracyclines VS 2-4 % à 1 an en cas d'utilisation préalable d'anthracyclines⁽¹⁰⁾. A l'inverse de la toxicité des anthracyclines, celle liée à l'utilisation de trastuzumab ne semble pas être dépendante de la dose. La toxicité de type 2 est le plus souvent associée à une perte de contractilité (forme d'hibernation myocardique) plutôt qu'à une destruction cellulaire et est donc le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement et/ou à l'instauration d'un traitement cardioprotecteur adapté⁽⁶⁾.

Les autres traitements anti-néoplasiques et leur éventuelle cardiotoxicité ne seront pas amplement détaillés dans cet article (tableau 1).

Toute thérapie anti-cancéreuse ayant un impact sur la sécurité cardiaque nécessite une évaluation approfondie en début de traitement et une surveillance plus ou moins rapprochée.

tableau 1 – THÉRAPIES ANTI-CANCÉREUSES POTENTIELLEMENT ASSOCIÉES À DES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES

AGENT ANTICANCÉREUX	TYPE DE CANCER	TYPE DE CARDIOTOXICITÉ	FRÉQUENCE
Anthracyclines (doxorubicin, epirubicin...)	Sein, sarcome, poumon, gastrique, prostate, vessie, leucémie/lymphome	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance cardiaque (IC) Dysfonction systolique ventriculaire gauche (DSVG) 	Commune : 6-8 % en moyenne
Anticorps monoclonaux HER-2 (trastuzumab, pertuzumab...)	Sein, gastro-oesophagien	<ul style="list-style-type: none"> IC DSVG 	Commune : <ul style="list-style-type: none"> 1-2 % à 1 an si pas de traitement par anthracyclines préalable 2-4 % à 1 an si traitement préalable par anthracyclines
Agents alkylants - cyclophosphamide < ifosfamide	Sein, lymphome, myélome, sarcome	<ul style="list-style-type: none"> IC DSVG Myopéricardite Arythmie 	Commune pour ifosfamide (7-28 %), Rare pour cyclophosphamide
Antimétabolites (5-FU, capecitabine...)	Côlon, pancréas, sein...	<ul style="list-style-type: none"> Vasospasme coronaire Ischémie myocardique Arythmie 	Commune : 8 %
Inhibiteur de la tyrosine kinase (sunitinib, sorafenib...)	Hépatocellulaire, rein, thyroïde...	<ul style="list-style-type: none"> Hypertension artérielle (HTA) IC DSVG Maladie vasculaire Arythmie dont FA (fibrillation auriculaire) Troubles métaboliques (dyslipidémie, hyperglycémie...) 	Commune : 25 % ; HTA sévère 7-8 % Commune : 2-4 %
Inhibiteur checkpoint (immunothérapie : nivolumab, ipilimumab...)	Mélanome, poumon, lymphome, vessie...	<ul style="list-style-type: none"> Myocardite Arythmie et troubles conductifs DSVG Ischémie myocardite Hypotension artérielle Vasculite Péricardite 	Rare : 1 %
Inhibiteur du protéasome (carfilzomib > bortezomib...)	Myélome multiple, lymphome	<ul style="list-style-type: none"> IC DSVG Maladie thromboembolique veineuse (MTEV) HTA 	Commun : ≥5 % avec carfilzomib, 1-5 % avec bortezomib
Anti-microtubules (taxanes)	Sein, ovaire...	<ul style="list-style-type: none"> Tachy-bradycardie, troubles conductifs Ischémie (IC et DSVG) 	Commune : 2-8 %
Thérapie endocrine (SERM : tamoxifen...)	Sein	<ul style="list-style-type: none"> MTEV Allongement QT 	Commun : ≥5 %
Irradiation médiastinale (>10Gy)	Sein, poumon	<ul style="list-style-type: none"> Coronaropathie Valvulopathies (valves G>D, insuffisance > sténose, dépendante du nombre de Gy, incidence augmente avec âge) Maladie péricardique Troubles conductifs 	Commun : 10 % en moyenne : 1 % à 10 ans, 4 % à 15 ans et 9 % à 25 ans Commune : moyenne 15-30 % : 45 % à 20 ans, 60 % à 25 ans (avec méthodes diagnostiques sophistiquées) Rare : 1-10 % (moyenne 2,5 %)

3. BILAN CARDIOLOGIQUE AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT

Il est actuellement reconnu qu'un suivi cardiologique est nécessaire chez le patient cancéreux afin d'établir son risque de cardiotoxicité lié au traitement et par conséquent, adapter son suivi. Ce risque est évalué par une anamnèse approfondie (avec une attention particulière aux antécédents oncologiques du patient, tableau 2), un examen clinique, la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) et d'une échographie cardiaque (ETT) complète qui servira de référence⁽⁶⁾.

Lors de cette évaluation initiale, il est primordial de chercher et traiter correctement les facteurs de risque cardiovasculaire (dyslipidémie, hypertension artérielle, diabète), les comorbidités (par ex : artériopathie périphérique) et de mettre de l'ordre dans les traitements médicamenteux afin de minimiser les interactions et effets secondaires potentiels (par ex ; hémorragies, allongement intervalle QT corrigé)^(3, 6). Cette consultation prétraitement est également l'occasion de donner des conseils au patient en vue d'améliorer son hygiène de vie : sevrage tabagique, alimentation équilibrée, exercice physique régulier et gestion du stress. Il est effectivement prouvé qu'une activité physique régulière diminue le risque d'effets secondaires et exerce un effet favorable sur la fatigue et la dépression. Dans ce contexte particulier, celle-ci doit être d'intensité modérée, dynamique et résistive, d'environ 20 minutes par session, de 3 à 5 fois par semaine⁽⁹⁾.

Bilan électrocardiographique

Les patients atteints de cancer peuvent présenter un large éventail d'arythmies cardiaques telles que de la tachycardie sinusale, de la bradycardie sinusale, des tachyarythmies et des troubles de la conduction, déjà présents chez un tiers avant le traitement⁽⁶⁾.

L'allongement de l'intervalle QTc est à la fois induit par certaines chimiothérapies et d'autres facteurs tels que certains traitements (antibiotiques, antifongiques, antidépresseurs) et troubles électrolytiques (liés notamment aux troubles digestifs secondaires). Même si le risque d'arythmie maligne reste assez rare, ce paramètre doit être évalué chez tous les patients avant l'initiation ou l'ajustement d'un traitement par l'une des deux formules standardisées (Bazett's ou Fridericia's)⁽³⁾. La limite supérieure chez l'homme et la femme est respectivement de 450 ms et 460 ms. Au-delà de 500 ms, d'une majoration de 60 ms par rapport à la valeur de départ ou d'un trouble du rythme, le traitement doit être arrêté ou modifié⁽⁶⁾.

L'arythmie supraventriculaire la plus fréquente est la fibrillation auriculaire (FA), pouvant être liée directement au traitement, à la dysfonction ventriculaire gauche, aux effets tumoraux directs ou en post-opératoire d'une néoplasie opérée (principalement pulmonaire)⁽⁶⁾.

tableau 2 – FACTEURS DE RISQUE DE CARDIOTOXICITÉ

FACTEURS LIÉS AUX THÉRAPIES	FACTEURS LIÉS AUX PATIENTS
<p>Faible risque de cardiotoxicité</p> <ul style="list-style-type: none"> Faible dose d'ANT (ex : doxorubicine <200mg/m², épirubicine < 300 mg/m²) trastuzumab sans ANT 	<ul style="list-style-type: none"> Age > 18 ans < 50 ans Age 50-64 ans 1-2 facteurs de risque cardiovasculaire : hypertension artérielle, dyslipidémie, obésité, diabète, tabagisme Age 65 ans > 2 facteurs de risque cardiovasculaire : hypertension artérielle, dyslipidémie, obésité, diabète, tabagisme Antécédents de maladie cardiovasculaire : coronaropathie, artériopathie, cardiomyopathie, valvulopathie sévère, décompensation cardiaque FEVG 50-54 % avant l'initiation d'un traitement Antécédents de traitement oncologique
<p>Risque intermédiaire de cardiotoxicité</p> <ul style="list-style-type: none"> Dose modérée d'ANT (ex : doxorubicine 200-400 mg/m², épirubicine 300-600 mg/m²) ANT suivie de trastuzumab Thérapies par inhibiteur des tyrosines kinases au VEGF 2^e et 3^e générations des inhibiteurs des tyrosines kinases Bcr-Abl Inhibiteurs des protéasomes Combinaison de certaines thérapies auto-immunes 	
<p>Risque élevé de cardiotoxicité</p> <p>Traitement simultané par ANT et trastuzumab</p> <ul style="list-style-type: none"> Dose élevée d'ANT (ex : doxorubicine 400 mg/m², épirubicine 600 mg/m²) Dose modérée d'ANT associée à de la radiothérapie thoracique gauche Troponine us élevée après un traitement par ANT, avant l'initiation d'une thérapie par trastuzumab Radiothérapie thoracique 30 Gy incluant le cœur Thérapies par inhibiteur des tyrosines kinases au VEGF suivant une thérapie par ANT 	

Une anticoagulation est instaurée si le score de CHA2DS2-VASc est ≥ 2 et en l'absence d'un risque hémorragique trop élevé (taux de plaquettes $> 50000/\text{mm}^3$). L'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux est validée dans plusieurs études mais doit être discutée au cas par cas en raison du risque d'interaction médicamenteuse⁽¹⁰⁾.

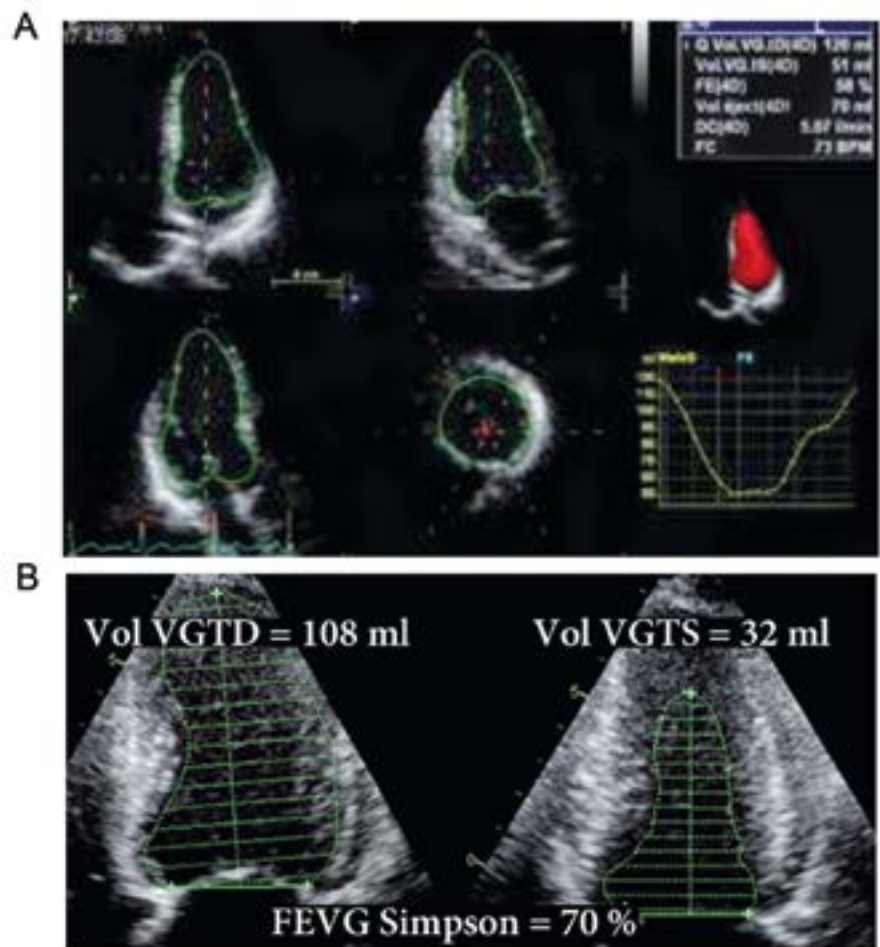
Une surveillance électrocardiographique est généralement recommandée (avant le traitement, 7 jours, 15 jours après puis mensuellement durant les trois premiers mois). Cette surveillance peut être accentuée comme c'est le cas lors de l'utilisation de pyrimidines et analogues en raison du risque d'ischémie secondaire⁽⁶⁾.

Échographie cardiaque transthoracique (ETT)

L'ETT est l'examen clé du bilan initial et pour le suivi du patient oncologique en raison de son accessibilité, de son faible coût, de sa reproductibilité et de son innocuité. Il est préférable que cet examen soit réalisé par le même opérateur durant le suivi afin de minimiser les variations interobservateurs⁽⁷⁾.

Le paramètre le plus communément utilisé pour monitorer la fonction cardiaque est le calcul de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVg). Une FEVg $> 55\%$ est considérée comme normale. Les dernières recommandations préconisent son évaluation en imagerie tridimensionnelle (3D), dans un laboratoire d'échographie. Si la technique bidimensionnelle est uniquement accessible, la méthode du Simpson biplan modifiée est préconisée (figure 1). Bien que la FEVg soit un paramètre robuste d'évaluation cardiaque dans la population générale, cette méthode de mesure (et principalement en 2D) ne permet pas l'identification de changements mineurs ou débutants⁽¹¹⁾.

figure 1
A) Calcul FEVg selon la méthode du 3D.
B) Calcul FEVg selon la méthode du Simpson biplan (2D).



C'est grâce à l'étude des fibres longitudinales, se situant dans le sous-endocarde, que l'on peut détecter des changements infracliniques. L'analyse de la déformation de ces fibres est réalisée grâce à la méthode du Speckle Tracking permettant de suivre les marqueurs acoustiques dans les différents plans de l'espace (strain). Cela se fait automatiquement grâce au software adapté. Compte tenu qu'il s'agit d'un raccourcissement, cette valeur est négative^(11, 12).

Un strain longitudinal global (GLS) est considéré comme critique entre -16 à -18% et comme pathologique en dessous de -16% (figure 2). Une alternative (moins performante) au Speckle Tracking est l'étude du déplacement

de l'anneau mitral en Doppler tissulaire (S'septal et S'latéral) ou en M-mode (MAPSE septal et latéral)^(7, 11, 12).

La méthode du Speckle Tracking (programme automatique sur les appareils échographiques de dernière génération) permet de calculer le strain longitudinal dans les différents plans du VG. A partir de cela, le strain longitudinal moyen (GLS) est obtenu (figure 2, graphique de l'œil de bœuf, en bas à droite).

Le reste de l'examen échographique est standard (évaluation de la fonction diastolique, du ventricule droit, détection d'une hypertension pulmonaire, d'une valvulopathie, ou d'un épanchement péricardique, tableau 3)⁽⁷⁾.

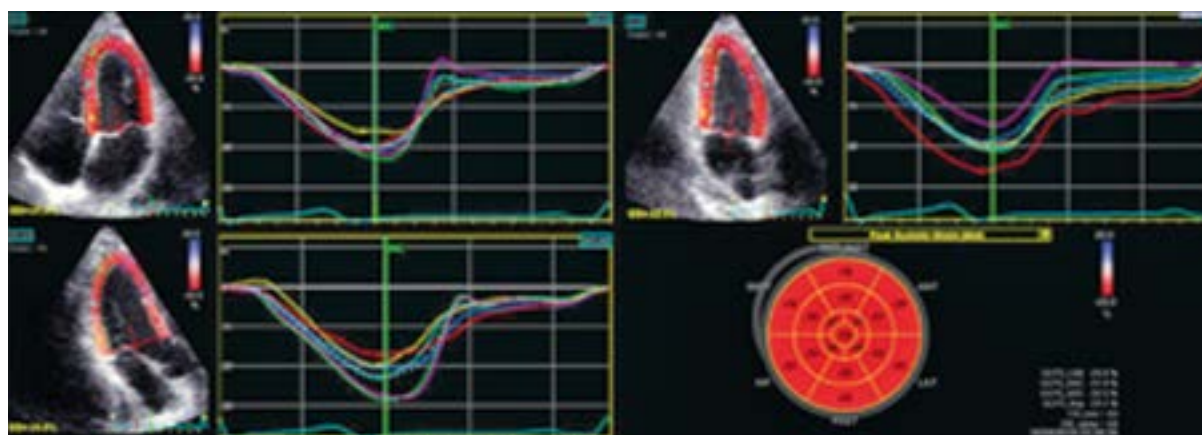


figure 2 – Méthode du Speckle Tracking (programme automatique sur les appareils échographiques de dernière génération) permettant de calculer le strain longitudinal dans les différents plans du VG. A partir de cela, le strain longitudinal global (GLS) est obtenu (graphique de l'œil de bœuf, en bas à droite).

tableau 3 – **PROTOCOLE D'UNE ÉCHOGRAPHIE CARDIAQUE COMPLÈTE DANS LE CADRE DU SUIVI DU PATIENT ONCOLOGIQUE**

PARAMÈTRES	CHANGEMENTS CONSIDÉRÉS COMME SIGNIFICATIFS
Fonction et dimension VG <ul style="list-style-type: none"> • FEVg par méthode 2D (Simpson) ou 3D • Calcul du GLS • Volumes VG par 2D ou 3D 	<ul style="list-style-type: none"> • Chute FEVg > 10% en 2D ou >5% en 3D → reflète une dysfonction systolique débutante • Chute GLS > 10-15% par rapport au GLS initial → reflète une dysfonction longitudinale débutante • ↑ 15 ml pour volume téléstolique, 30-35 ml pour volume télédiaastolique → reflète l'état volémique et le remodelage cardiaque
Fonction ventriculaire droite, pression pulmonaire et volémie <ul style="list-style-type: none"> • TAPSE, FAC, strain paroi libre VD, FEVd (3D) • V max flux tricuspïdien • Dimension veine cave inférieure (VCI) 	<ul style="list-style-type: none"> • TAPSE <17mm, FAC <35%, strain VD <20%, FEVd < 45% → reflète une dysfonction cardiaque droite • Vélacitè du flux tricuspïdien > 2.8m/s → probable hypertension pulmonaire • VCI > 21 mm ou < 13 mm → reflète l'état volémique du patient

Autres modalités d'imagerie

- **La scintigraphie myocardique au technétium-99m** : cette technique a été la première utilisée dans les années 70 et a été largement étudiée pour mettre au point les déclinés de la FEVg chez les patients recevant des anthracyclines. Sa validité est similaire à l'IRM cardiaque et à l'échographie 3D pour la mesure de la FEVg. En pratique courante, cet examen reste irradiant et ne permet pas de donner des informations concernant la taille des oreillettes, une éventuelle valvulopathie ou un épanchement péricardique⁽⁷⁾.
- **La résonance magnétique avec l'injection de gadolinium** : cette technique est la méthode de référence pour le calcul de la FEVg, de la FEVd (ventricule droit) et des dimensions ventriculaires avec exactitude. C'est également la seule méthode qui permet d'identifier une fibrose intramyocardique. Vu son accessibilité limitée et son coût élevé, cet examen est réservé aux cas équivoques, pour confirmer la cardiotoxicité ou dans les cas de myocardites auto-immunes (urgence médicale)⁽⁷⁾.
- **L'échographie de contraste** permet d'améliorer significativement la qualité de l'imagerie cardiaque dans certains cas difficiles (patients peu échogènes, obèses, opérés au niveau de la région thoracique ou mammaire gauche). Cette modalité d'imagerie est facilement accessible et reproductible. La seule limitation est le coût de l'agent de contraste utilisé (SonoVueR), non remboursé en Belgique et par conséquent, à charge de l'hôpital (±90 €)⁽⁷⁾.
- **L'échographie cardiaque à la dobutamine ou le coronaroscanner** sont deux examens qui peuvent compléter le bilan de routine en cas de suspicion d'ischémie myocardique (plaintes angoreuses/dyspnée inexpliquée, patient à risque cardiovasculaire intermédiaire ou élevé, avec l'utilisation de certaines chimiothérapies à risque : fluorouracil, bevacizumab, sorafenib, et sunitinib)⁽⁷⁾.

Les biomarqueurs

Le dosage des biomarqueurs (troponines ultrasensibles (us) et/ou Nt proBNP) est utilisé chez certains patients à haut risque, afin de détecter des anomalies cardiaques infracliniques pouvant éventuellement influencer le type du traitement, le type de cardio-protection et l'intensification de la surveillance.

Les troponines cardiaques sont les biomarqueurs de choix pour la détection des lésions myocardiques. Les troponines us I ont été les plus étudiées dans la cardiotoxicité aux anthracyclines. Elles semblent à la fois prédictives et proportionnelles au degré d'atteinte cardiaque⁽⁷⁾.

La pro-BNP est un peptide natriurétique sécrétée essentiellement par les myocytes du ventricule gauche en réponse à une tension pariétale en cas d'hypervolémie et/ou d'augmentation de la pression intracardiaque. Elle est ensuite scindée en 2 fractions ; le BNP et le NT-pro-BNP, couramment dosés au laboratoire. Contrairement aux troponines I, ce biomarqueur reflète principalement l'état volémique du patient et le degré d'insuffisance cardiaque plutôt qu'un signe de cardiotoxicité précoce⁽⁷⁾.

En fonction du type d'agent utilisé (type I ou type II), un algorithme de départ est proposé. Celui-ci inclut le calcul de la FEVg (méthode 3D ou 2D Simpson), le calcul de la fonction longitudinale et le dosage des troponines us I (figure 3).

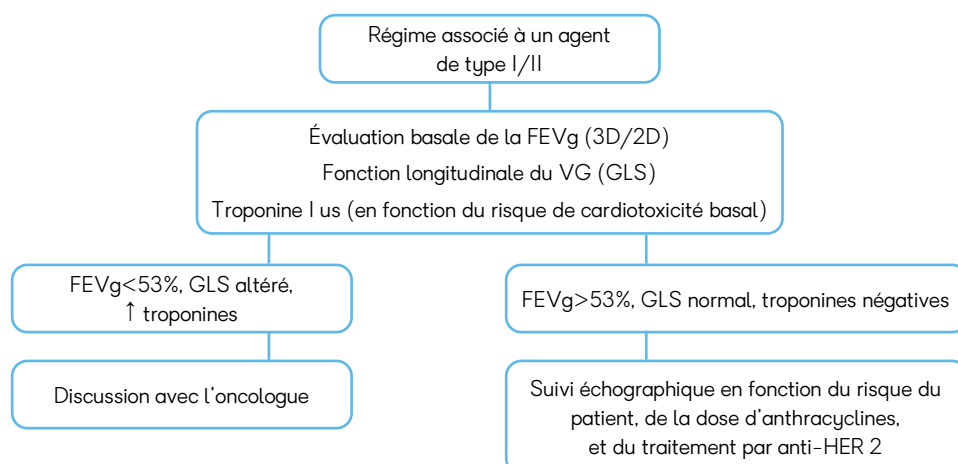


figure 3 – Algorithme de départ avant l'initiation d'une chimiothérapie par anthracyclines ou anti-HER 2

4. APPROCHE INTÉGRÉE ET SUIVI DU PATIENT

La définition de la cardiotoxicité varie quelque peu selon les sociétés de cardiologie ou d'oncologie européennes.

Chez les patients avec une fonction systolique normale mais reconnus à haut risque cardiovasculaire et devant recevoir plusieurs agents cardiotoxiques, un traitement cardioprotecteur prophylactique peut être envisagé, comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ou sartan si intolérance) et un bêtabloquant cardio-sélectif⁽³⁾.

4.1. SUIVI DURANT UNE CHIMIOTHÉRAPIE PAR ANTHRACYCLINES (AGENT DE TYPE I)

Cette potentielle cardiotoxicité est dose-dépendante, conditionnant directement l'intensité du suivi (tableau 4). Le suivi cardiaque comprend un dosage des biomarqueurs cardiaques toutes les 3 à 6 semaines ou avant chaque cycle de chimiothérapie et une réévaluation de la FEVg après une dose cumulative de doxorubicine de 250 mg/m² (ou son équivalent pour les autres anthracyclines) et puis tous les 100 mg/m² et à la fin du traitement. S'il existe déjà une dysfonction cardiaque avant traitement, le suivi cardiologique doit avoir lieu avant chaque nouveau cycle⁽³⁾.

Si la FEVg chute de 10 %, mais reste > 50 %, ou chute < 50 % mais en restant > 40 %, chez un patient asymptomatique, il est recommandé d'introduire un traitement cardioprotecteur par inhibiteur de l'enzyme de conversion

(IEC) (ou sartan) et bêtabloquant si possible et de réévaluer le patient après chaque cure. En cas de dysfonction cardiaque symptomatique et/ou si la FEVg descend en dessous de 40 %, le traitement de l'insuffisance cardiaque doit être mis en place selon les recommandations de l'ESC⁽⁶⁾.

4.2 SUIVI DURANT UNE CHIMIOTHÉRAPIE PAR ANTI-HER 2 (AGENT DE TYPE II)

Les patients recevant des thérapies ciblées anti-Her 2 doivent bénéficier d'un suivi échographique tous les 3 mois, pouvant être modulable en fonction du risque basal et de la stabilité échographique. Chez les patients métastatiques, nécessitant une thérapie au long cours, et asymptomatiques d'un point de vue cardiovasculaire, le suivi peut être espacé (tableau 5)^(7,5).

En cas de dysfonction cardiaque modérée (FEVg 40 %), il est également recommandé d'introduire un traitement cardioprotecteur par IEC (ou sartan) et bêtabloquant si possible et de réévaluer le patient tous les mois. Notons que le trastuzumab peut être poursuivi avec une insuffisance cardiaque modérée si le patient est asymptomatique et correctement traité⁽³⁾. En cas de dysfonction cardiaque symptomatique et/ou si la FEVg descend en dessous de 40 %, le traitement de l'insuffisance cardiaque doit être mis en place selon les recommandations de l'ESC⁽⁶⁾.

tableau 4 – SURVEILLANCE ÉCHOGRAPHIQUE DURANT UN TRAITEMENT PAR ANTHRACYCLINES

RISQUE DE CARDIOTOXICITÉ BASAL	SUIVI ETT DURANT LA CHIMIOTHÉRAPIE	SUIVI APRÈS LA FIN DE LA CHIMIOTHÉRAPIE
Faible	<ul style="list-style-type: none"> • Au départ • Après chaque cycle cumulant une dose à vie de 240 mg/m² de doxorubicine ou équivalent • Après chaque addition de 100 mg/m² de doxorubicine au-dessus de 240 mg/m² ou tous les 2 cycles 	<ul style="list-style-type: none"> • 12 mois après la fin du traitement • Tous les 5 ans
Intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> • Au départ • Après 50 % du traitement total prévu ou tous les 2 cycles • Après chaque cycle cumulant une dose à vie de 240 mg/m² de doxorubicine ou équivalent 	<ul style="list-style-type: none"> • 12 mois après la fin du traitement • Tous les 5 ans
Sévère	<ul style="list-style-type: none"> • Au départ • Tous les 2 cycles • A envisager après chaque cycle au-dessus de 240 mg/m² de doxorubicine ou équivalent 	<ul style="list-style-type: none"> • 6 à 12 mois après la fin du traitement • Tous les 2 à 3 ans • Tous les 5 ans

tableau 5 – SURVEILLANCE ÉCHOGRAPHIQUE DURANT UN TRAITEMENT PAR ANTI-HER 2

RISQUE DE CARDIOTOXICITÉ BASAL	SUIVI ETT DURANT LA CHIMIOTHÉRAPIE	SUIVI APRÈS LA FIN DE LA CHIMIOTHÉRAPIE
Traitement (néo) adjuvant par traztuzumab		
Faible	<ul style="list-style-type: none"> • Au départ • Tous les 4 cycles 	<ul style="list-style-type: none"> • Optionnel 6-12 mois après la fin du traitement
Intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> • Au départ • Tous les 3 cycles • Tous les 4 cycles si stable après 4 mois 	<ul style="list-style-type: none"> • 6 mois après la fin du traitement • Optionnel à 12 mois après la fin du traitement
Élevé	<ul style="list-style-type: none"> • Au départ • Tous les 2 cycles • Tous les 3 cycles si stable après 3 mois 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 et 12 mois après la fin du traitement • Optionnel à 6 mois après la fin du traitement
Traitement au long cours avec thérapies anti-HER 2		
Faible	<ul style="list-style-type: none"> • Au départ • Tous les 4 cycles la 1^{ère} année, puis tous les 6 cycles la 2^e année, puis tous les 6 mois 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas indiqué sauf si symptomatique
Intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> • Au départ • Tous les 3 cycles et si reste stable réduire à tous les 6 mois 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas indiqué sauf si symptomatique

4.3 SUIVI ÉCHOGRAPHIQUE DURANT UN TRAITEMENT PAR INHIBITEUR DU FACTEUR DE CROISSANCE VASCULAIRE ENDOTHÉLIAL (VEGFi) ET INHIBITEUR DE LA TYROSINE KINASE BCR-ABL

En l'absence d'études prospectives à ce sujet, les experts sont d'avis de réaliser une ETT tous les 4 mois au cours de la 1^{ère} année, avec une évaluation précoce 2 à 4 semaines après le début du traitement chez les patients présentant un risque cardiovasculaire initial élevé. Chez les patients nécessitant un traitement à long terme par VEGFi ou Bcr-Abl, le contrôle échographique peut être espacé à 6 ou 12 mois tant qu'ils restent asymptomatiques et sans événements cliniques au cours de la 1^{ère} année⁽⁵⁾.

Notons que les VEGFi sont susceptibles de provoquer de l'hypertension artérielle, justifiant un suivi adéquat et l'instauration d'un traitement adapté. L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone semble être un élément central qui doit être privilégié. Les antagonistes calciques dihydropyridines sont également un bon choix alors que les antagonistes calciques non dihydropyridines doivent être évités en raison des interactions médicamenteuses potentielles (inhibiteurs puissants des cytochromes CYP3A4 et CYP3A5 et donc risque de surdosage si associés à des médicaments métabolisés par cette voie)⁽⁶⁾.

Chez les patients candidats au dasatinib pour la leucémie myéloïde chronique, l'évaluation d'une hypertension pulmonaire préexistante est recommandée et devra être surveillée tout au long du traitement par ETT. La décision d'arrêter le traitement si une hypertension pulmonaire est détectée doit être confirmée par un cathétérisme cardiaque droit⁽⁵⁾.

4.4 SUIVI ÉCHOGRAPHIQUE DURANT UN TRAITEMENT PAR INHIBITEUR DE PROTÉASOME

Les inhibiteurs du protéasome sont les thérapies ciblées pour le myélome multiple. Ils sont associés à un risque modérément accru de troubles cardiaques. Une ETT basale est donc recommandée (et permettra également d'exclure une amyloïdose AL) et doit être réitérée chez les patients à risque modéré ou sévère et recevant du carfilzomib⁽⁵⁾.

4.5 TRAITEMENT PAR IMMUNOTHÉRAPIE

Les dysfonctions cardiaques liées à ces nouvelles thérapies sont relativement rares mais sont grevées d'un taux élevé de mortalité (25-50% en ce qui concerne la myocardite auto-immune, pouvant conduire au choc cardiogénique).

Des dépistages échographiques en série peuvent être envisagés chez les patients à haut risque (plusieurs immunothérapies associées, ou association avec un 2^e médicament potentiellement cardiotoxique, ou chez un patient présentant une cardiopathie préexistante). Le moment et la durée de la surveillance restent à déterminer car la myocardite et la péricardite sévères apparaissent généralement tôt (au cours des 4 premiers cycles), tandis que le dysfonctionnement non inflammatoire du VG apparaît plus tard⁽⁵⁾.

En cas de suspicion d'atteinte cardiaque chez un patient sous immunothérapie, il est important de réaliser un bilan cardiologique exhaustif : ECG, biomarqueurs, CRP, sérologies virales, ETT avec GLS et IRM. Si tout s'avère négatif, une biopsie myocardique doit être envisagée afin de ne pas manquer ou même retarder le diagnostic de myocardite auto-immune. Si ce diagnostic est confirmé, l'immunothérapie doit être immédiatement interrompue et une corticothérapie systémique à haute dose doit être instaurée (1000 mg/j par voie intraveineuse puis en prise orale à une posologie de 1mg/kg/j jusqu'à résolution des symptômes)⁽³⁾.

4.6 AUTRES

Les syndromes coronariens aigus, complications rares, imposent une prise en charge adaptée au cas par cas. Si le mécanisme incriminé est un vasospasme et que le traitement responsable de celui-ci doit être repris, un traitement préalable par dérivés nitrés et/ou antagonistes calciques doit être proposé⁽³⁾.

La péricardite peut être un effet secondaire à la fois de la chimiothérapie [anthracyclines, cyclophosphamide, analogues des bases pyrimidiques (5-fluorouracil⁽¹³⁾, cytarabine), bléomycine] ou de la radiothérapie. Elle est traitée par l'administration de corticoïdes et de colchicine. Parfois, le traitement médicamenteux n'est pas suffisant et un drainage percutané ou chirurgical accompagné d'une fenêtré pleuro-péricardique peut être nécessaire⁽⁶⁾.

5. SUIVI CARDIOLOGIQUE AU TERME DU TRAITEMENT

Il est judicieux d'informer les patients au sujet du risque accru de problème cardiovasculaire à long terme après chimiothérapie et/ou radiothérapie thoracique, de sorte qu'ils puissent adapter leur hygiène de vie et bénéficier d'un suivi cardiaque prolongé.

Pour les patients ayant reçu une chimiothérapie cardiotoxique (et en particulier par anthracyclines), les recommandations suggèrent une consultation de cardiologie 6 à 12 mois après la fin du traitement. Un suivi tous les 2 ans sera classiquement agencé par la suite. Rappelons que la toxicité cardiaque peut se manifester plus de 10 ans après la chimiothérapie⁽⁵⁾.

En ce qui concerne la radiothérapie thoracique, celle-ci peut être responsable de coronaropathie et valvulopathie. Une consultation de cardiologie est dès lors proposée aux patients 5 ans après la fin des rayons puis tous les 3 à 5 ans s'ils restent asymptomatiques^(3,6).

Enfin, pour les patients chez qui une dysfonction cardiaque voire une insuffisance cardiaque est diagnostiquée, un suivi cardiologique annuel est agencé et le traitement à visée cardiologique introduit précédemment doit être poursuivi^(3,6).

6. ET EN PÉDIATRIE ?

Actuellement, 79% des enfants atteints d'un cancer (tous cancers confondus) arrivent à l'âge adulte. Les effets secondaires à long terme des différents traitements reçus durant l'enfance peuvent altérer la qualité de vie à l'âge adulte. Les agents de chimiothérapie, principalement les anthracyclines et les platines peuvent induire une toxicité au niveau de la fonction cardiaque et de l'endothélium vasculaire, augmentant le risque de développer une maladie cardiovasculaire. Des études pédiatriques ont montré une détérioration de la fonction cardiaque jusqu'à 30 ans après chimiothérapie.

Au Groupe santé CHC, les patients pédiatriques ayant bénéficié d'une chimiothérapie sont suivis régulièrement selon les recommandations émises par le Children's Oncology Group for Childhood Cancer Survivors (tableau 6).

tableau 6 – FRÉQUENCES DES ÉCHOCARDIOGRAMMES OU SCANS MUGA (VENTRICULOGRAFIE ISOTOPIQUE)

AGE AU TRAITEMENT*	RADIATIONS AVEC IMPACT POTENTIEL SUR LE CŒUR	DOSE D'ANTHRACYCLINES	FRÉQUENCE RECOMMANDÉE
<1 an	Oui	Toutes les doses	Tous les ans
	Non	<200 mg/m ²	Tous les 2 ans
		≥200 mg/m ²	Tous les ans
1-4 ans	Oui	Toutes les doses	Tous les ans
	Non	<100 mg/m ²	Tous les 5 ans
		≥100 à <300 mg/m ²	Tous les 2 ans
≥5 ans	Oui	<300 mg/m ²	Tous les 2 ans
		≥300 mg/m ²	Tous les ans
	Non	<200 mg/m ²	Tous les 5 ans
		≥200 à <300 mg/m ²	Tous les 2 ans
		≥300 mg/m ²	Tous les ans
Tous les âges avec diminution de la fonction sériée			Tous les ans

*Age au moment de la première thérapie cardiotoxique (anthracyclines ou radiation quel que soit le premier traitement donné).

Le bilan avant traitement consiste en la réalisation d'un ECG et d'une échocardiographie (évaluation de la fonction cardiaque notamment la fraction d'éjection ventriculaire gauche; FEVg). Après le traitement, il consiste en la réalisation d'un ECG, d'une échocardiographie, d'une épreuve d'effort au début de l'adolescence et éventuellement d'une IRM durant l'adolescence en cas d'anomalie chronique à l'échographie cardiaque.

7. CONCLUSION

L'amélioration des traitements anticancéreux et l'introduction de nouvelles thérapies ciblées permettent une nette amélioration de la survie des patients. Mais ces traitements peuvent engendrer une toxicité cardiaque et vasculaire, responsable de morbi-mortalité représentant un enjeu de santé publique. La cardio-oncologie est une spécialité en plein essor imposant une communication interdisciplinaire. Le cardiologue doit avoir une connaissance approfondie du pronostic, du plan de traitement et de son bénéfice escompté, des toxicités cardiaques et non-cardiaques pertinentes et des options thérapeutiques alternatives. A l'inverse, l'oncohématologue (et le radiothérapeute) doivent être informés des facteurs de risque cardiovasculaire (CV) du patient, de l'existence d'une pathologie cardiaque préexistante et de son pronostic. Ce dialogue constant entre praticiens apportera les soins optimaux aux patients atteints de cancer, sur la base des meilleures pratiques cliniques, sans compromettre

la santé CV. Le bilan d'évaluation complémentaire de telles toxicités s'est développé ces dernières années et repose sur des techniques d'imagerie et biologiques de plus en plus spécifiques.

L'établissement de recommandations spécifiques par les différentes sociétés savantes et les démarches promotionnelles actives de la Société européenne de cardiologie^(6,14) confèrent dorénavant à la cardio-oncologie le statut de spécialité, avec ses prérequis et ses spécificités de diagnostic, de prise en charge, de dépistage et de formation. La recherche aidera à définir les meilleures stratégies de prévention, détection précoce et prise en charge des complications CV liées à la thérapie anticancéreuse. L'éducation des fournisseurs de soins de santé, en particulier la prochaine génération de cardiologues et d'hémo-oncologues, ainsi que des patients, sur l'importance de la santé CV et du traitement anticancéreux devrait se traduire par de meilleurs résultats cliniques pour le cancer et les complications cardiovasculaires.



CONTACTS / RENDEZ-VOUS CARDIOLOGIE

CLINIQUE CHC HERMALLE	04 374 70 70
CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 00
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 50 35
CLINIQUE CHC WAREMME	019 33 94 41
CENTRE MÉDICAL CHC LIÈGE PRÉMONTRÉS	04 223 73 37
CENTRE SANTÉ 98	04 325 05 98

CARDIO-PÉDIATRIE

CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 00
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 50 20
CLINIQUE CHC WAREMME	019 33 94 41

RÉFÉRENCES

1. Masters GA, Krilov L, Bailey HH et al. Clinical cancer advances 2015: Annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2015; 33:786-809.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374-403.
3. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO Guidelines. *Ann Oncol* 2020; 31:171-90.
4. Lancellotti P, Moonen M, Galderisi M. Chimeric antigen receptor T-cells and cardiovascular toxicity: cause for concern? *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:3109-11.
5. Celutkien J, Poldil R, Lopez-Fernández T et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020; 22:1504-1524.
6. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37:2768-801.
7. 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. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 2014; 15:1063-1093.
8. Tan TC, Neilan TG et al. Anthracyclines-induced Cardiomyopathy in adults. *Compr Physiol* 2015; 5:1517.
9. Hayes SC, Spence RR, Galvao DA, Newton RU. Australian Association for Exercise and Sport Science position stand: optimising cancer outcomes through exercise. *J Sci Med Sport* 2009; 12:428 – 434.
10. Mosarla RC, Vaduganathan M, Qamar A et al. Anticoagulation Strategies in Patients With Cancer: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(11):1336-1349.
11. Perk G, Tunick PA, Kronzon I et al. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography – from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20:234-243.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1-39.e14.
13. Maréchal S, Houbiers G, Graas MP, Focan C. 5-Fluorouracil-induced pericarditis: case report and literature survey. *Belg J Med Oncol* 2016; 10(1):35-37.
14. Lancellotti P, Suter TM, Lopez-Fernandez T et al. Cardio-Oncology services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J* 2019; 40:1756-63.