

Prise en charge cardio-oncologique: un nouveau défi pour le praticien

Dr MOHAMED ALI ZEMARE^a, Dre VALÉRIE DUCHATELLE^b, Dre RALUCA ALEXE^b,
Dr BOJAN DJOKIC^b, Dr CHRISTOPHE SIERRO^b et Dr GRÉGOIRE GIROD^b

Rev Med Suisse 2023; 19: 471-6 | DOI : 10.53738/REVMED.2023.19.817.471

L'essor de l'oncologie médicale, le vieillissement des populations et l'amélioration de la survie des patients atteints de cancer sont autant de variables qui expliquent l'exposition grandissante à des thérapies anticancéreuses potentiellement cardiotoxiques. Une approche multidisciplinaire entre le médecin de première ligne et les différents spécialistes permettra de prévenir et de repérer précocement les complications cardiovasculaires liées aux traitements, avec un impact réel sur le pronostic oncologique et cardiovasculaire. Nous résumons dans cet article les dernières recommandations de la Société européenne de cardiologie en matière de stratification du risque cardiovasculaire à travers l'utilisation de données cliniques, biologiques et de l'imagerie cardiaque.

Cardio-oncological risk stratification and follow up: a new challenge for the general practitioner

Rise of medical oncology, aging of populations and survival rates' improvement of patients suffering from cancer are all factors contributing to exponential rise of the exposure of patients to cardiotoxic therapies. A multidisciplinary approach including a close cooperation between general practitioner and specialists will promote an early identification and treatment of cardiovascular complications related to cancer treatments. This strategy has proven to have a truly positive impact on both cardiovascular and oncologic prognosis. We will summarize throughout this article the last recommendations established by the European Society of Cardiology in terms of cardiovascular risk stratification and follow up planning through the use of clinical, biological and cardiac imaging data.

INTRODUCTION

Le potentiel cardiotoxique des thérapies contre le cancer intéresse tous les domaines de la cardiologie, de l'insuffisance cardiaque (IC) aux troubles du rythme, en passant par les coronaropathies, les péricardites ou encore les myocardites. Le **tableau 1** rassemble quelques exemples de thérapies oncologiques fréquemment utilisées et à risque de toxicité cardiovasculaire relative au traitement du cancer (TCV-RTC). Le risque de développer une TCV-RTC augmente de manière significative lorsque le patient présente des facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV) et de manière encore plus drastique s'il souffre préalablement d'une maladie cardiovasculaire (MCV) ou s'il a déjà été exposé à un traitement oncologique cardiotoxique. Dans ce contexte, il convient d'attirer l'attention

du praticien sur l'importance capitale du dépistage et de la stratification minutieuse du risque CV pour tous les patients amenés à recevoir une thérapie oncologique à potentiel cardiotoxique. Cette approche permet l'identification précoce des patients à haut risque de TCV-RTC, la prise en compte de ce risque par les oncologues dans leur choix thérapeutique et la personnalisation des stratégies de surveillance (**tableau 2**). De même, chez les patients survivants du cancer (SC), la mise en place d'un suivi adapté au long cours et basé sur le risque de TCV-RTC retardée aura un impact pronostique important. À titre d'exemple, on peut citer le cas des survivantes de cancers du sein: après 10 ans, la mortalité CV est supérieure à la mortalité liée au cancer (**figure 1**).

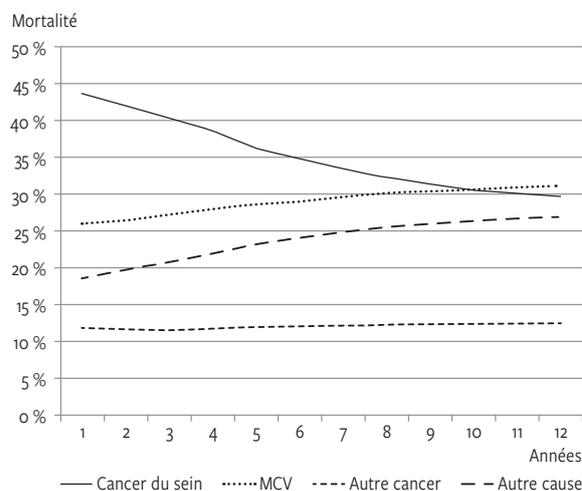
ÉVALUATION ET STRATIFICATION DU RISQUE BASAL DE TCV-RTC

Évaluation du risque basal

Afin d'établir une stratégie individualisée de prévention de TCV-RTC, il est important d'évaluer le risque CV global, sans retarder la prise en charge oncologique, une fois le diagnostic posé. La première étape est le recueil exhaustif de données cliniques générales, des FRCV et des antécédents CV et onco-

FIG 1 Causes cumulées de mortalité après un diagnostic du cancer du sein

La survie au long cours (> 10 ans) des patients survivants du cancer est principalement liée à la mortalité CV.
MCV: maladie cardiovasculaire.



(Adaptée de réf. 6).

^aService de médecine interne, Centre hospitalier du Valais romand, 1950 Sion, ^bService de cardiologie, Centre hospitalier du Valais romand, 1950 Sion
ali.zemare@hopitalvs.ch | valerie.duchatelle@hopitalvs.ch | raluca.alex@hopitalvs.ch
bojan.djokic@hopitalvs.ch | christophe.sierro@hopitalvs.ch | gregoire.girod@hopitalvs.ch

TABLEAU 1 Quelques thérapies anticancéreuses et leurs toxicités cardiovasculaires les plus fréquentes

Agent	Type de cancer	Molécules courantes	Voie	Durée de traitement	Type de toxicité	Réversibilité
Anthracyclines	Sein	Doxorubicine, épirubicine	IV	3-4 mois	Dysfonction du VG	Non
Anti-HER-2	Sein	Trastuzumab (Herceptin), pertuzumab (Perjeta)	IV	12 mois	Dysfonction du VG	Oui
Inhibiteur de check point	Sein triple négatif, mélanome, poumon, etc.	Pembrolizumab (Keytruda), ipilimumab (Yervoy), nivolumab (Opdivo)	IV	12 mois ou au long cours	Péricardite, myocardite	Souvent
Inhibiteurs des récepteurs androgéniques	Prostate	Enzalutamide (Xtandi)	PO	Au long cours	Allongement du QT	Oui
Inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton	LLC, maladie de Waldenström	Ibrutinib (Imbruvica)	PO	Au long cours	Fibrillation atriale++, HTA, dysfonction du VG	Oui

TABLEAU 2 Stratification du risque et recommandations de prise en charge

La stratification du risque doit s'effectuer avant le début des thérapies cardiotoxiques, l'identification de la TCV-RTC et le suivi au long cours des survivants du cancer.
 cTn : troponines cardiaques; CV : cardiovasculaire; HFA: Heart Failure Association; ICOS: International Cardio-Oncology Society; NP: peptide natriurétique; TCV-RTC: toxicité cardiovasculaire relative au traitement du cancer.

Recommandations	Niveau de preuve	Classe
-----------------	------------------	--------

Recommandations pour la stratification du risque CV basal avant le début des thérapies cardiotoxiques

La stratification du risque de toxicité CV avant de débuter une thérapie oncologique à potentiel cardiotoxique est recommandée chez tous les patients atteints de cancer	I	B
L'utilisation de l'échelle d'évaluation du risque CV HFA-ICOS doit être considérée pour la stratification du risque de toxicité CV	Ila	C
La réalisation d'un ECG est recommandée chez tous les patients	I	C
La mesure du taux basal de NP et/ou cTn est recommandée chez tous les patients	I	C
Une échocardiographie est recommandée chez tous les patients atteints de cancer à haut et très haut risques de TCV-RTC, avant le début des traitements oncologiques	I	C

Recommandation pour l'identification et la prise en charge de la TCV-RTC pendant les traitements

Une évaluation CV par un spécialiste est recommandée pour le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de cancer qui présentent une cardiotoxicité nouvelle pendant et après la fin des traitements oncologiques	I	C
---	---	---

Recommandations pour le suivi au long cours des patients exposés à des thérapies cardiotoxiques

Une évaluation des facteurs de risque CV est recommandée dans la première année suivant la fin des thérapies oncologiques et dans le cadre du suivi au long cours	I	B
Une éducation thérapeutique est recommandée chez tous les patients atteints de cancer afin de favoriser une hygiène de vie saine et une identification précoce des signes cliniques et symptômes de maladie CV	I	C

logiques, y compris l'exposition préalable à des traitements cardiotoxiques (anthracyclines, radiothérapie médiastinale, etc.) (figure 2). Il n'est pas toujours aisé d'identifier les thérapies reçues dans le passé, mais les anthracyclines sont facilement repérables à l'anamnèse: il s'agit d'un produit rouge administré par voie intraveineuse et très émétisant. Les patients s'en souviennent facilement.

Bien qu'initialement développés pour la prédiction du risque de mortalité CV à 10 ans dans la population générale, les scores de risque CV SCORE2 et SCORE2-OP (old people, à employer chez les personnes de > 65 ans) sont aussi utilisés en oncologie.^{1,2} La priorité est de corriger les FRCV identifiés à travers des mesures hygiéno-diététiques (cessation du tabagisme, alimentation saine, activité physique) et l'instauration de thérapies adaptées. Une attention particulière doit être accordée aux interactions médicamenteuses des thérapies oncologiques avec les statines et les thiazidiques. Les cibles thérapeutiques pour les valeurs de pression artérielle et de cholestérol sont identiques à celles de la population générale ne souffrant pas de diabète et basées sur le score CV.

Un ECG est réalisé pour tous les patients, avec un accent mis sur ceux destinés à recevoir des traitements susceptibles de prolonger l'intervalle QT ou ayant un potentiel arythmogène. Les causes réversibles d'allongement du QT seront corrigées (arrêt des diurétiques hypokaliémisants, correction des hypokaliémies liées aux vomissements).

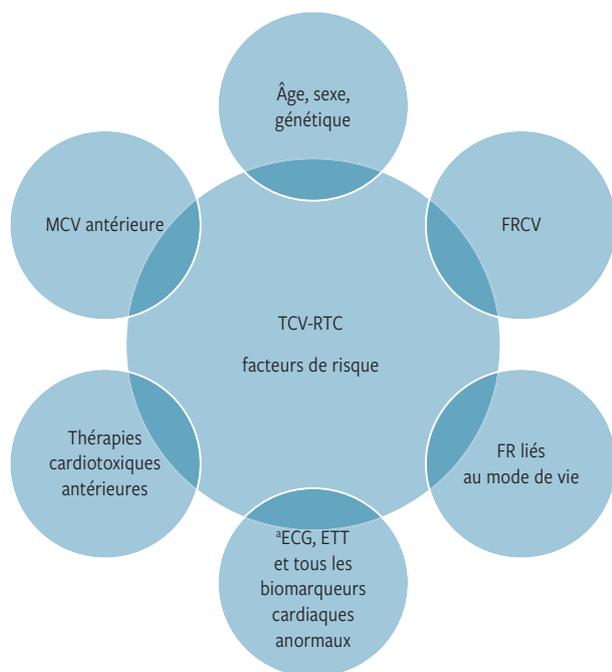
L'utilisation des biomarqueurs cardiaques dans la stratification du risque de TCV-RTC est largement recommandée, même si l'interprétation pronostique de leurs variations reste sujette à controverse. Les plus étudiés sont la troponine et le NT-proBNP. Le taux basal de troponine est généralement plus élevé que la norme chez les patients déjà atteints d'une MCV ou ayant déjà reçu une thérapie cardiotoxique, c'est pourquoi sa valeur doit être connue. Une valeur basale élevée de troponine semble indiquer un risque accru de TCV-RTC sous trastuzumab (anti-HER-2 fréquemment utilisé dans le cancer du sein).³

L'imagerie CV joue un rôle important dans l'identification des patients avec une MCV asymptomatique. Elle permet de révéler

FIG 2 Liste des variables pour l'évaluation du risque de TCV-RTC

BNP: peptide natriurétique de type B; cTn: troponines cardiaques; CV: cardiovasculaire; DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé; ETT: échocardiographie transthoracique; FR: facteurs de risque; FRCV: facteurs de risque cardiovasculaire; HbA1c: hémoglobine glyquée; MCV: maladie cardiovasculaire; NT-proBNP: N-terminal proBNP; TCV-RTC: toxicité cardiovasculaire relative aux traitements du cancer.

^bIncluant la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la taille, le poids et l'indice de masse corporelle.



Évaluation clinique	Tests complémentaires ^a
<ul style="list-style-type: none"> • Historique du traitement du cancer • Historique cardiovasculaire • Facteurs de risque cardiovasculaire • Examen physique • Mesure des signes vitaux^b 	<ul style="list-style-type: none"> • BNP ou NT-proBNP, cTn • Glycémie à jeun, HbA1c / Profil lipidique • Fonction rénale (DFGe) • ECG • ETT

(Adaptée de réf. 7).

des anomalies, comme une cardiopathie hypertensive ou ischémique encore méconnue, augmentant la vulnérabilité du patient face à une TCV-RTC. Facile d'accès et non irradiante, l'échocardiographie transthoracique (ETT) permet de repérer de manière fiable et précoce une large palette de cardiopathies préexistantes ou imputables au traitement oncologique. Elle devrait être proposée à tous les patients à risque de TCV-RTC avant, pendant et après le traitement.

Stratification du risque

Pour affiner le risque de TCV-RTC, l'ESC recommande l'utilisation de l'échelle proposée par l'Association européenne d'hématologie et la Société internationale de cardio-oncologie (HFA-ICOS) (tableau 3). Une version extensive de l'échelle HFA-ICOS est disponible dans les annexes des dernières recommandations 2022 de l'ESC via le lien <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.⁴ Cette échelle englobe de manière simplifiée les outils habituels de calcul du risque, en y intégrant les variables clinico-biologiques, radiologiques et

les thérapies oncologiques. Cette échelle permet l'identification précoce des patients à haut risque de TCV-RTC, qui peuvent ainsi être référés vers une consultation dédiée (figure 3). Le centre hospitalier du Valais romand propose depuis 2021 une consultation spécialisée de cardio-oncologie, en collaboration étroite avec l'équipe d'oncologie et les cardiologues de ville.

SUIVI DES PATIENTS EXPOSÉS À DES TRAITEMENTS CARDIOTOXIQUES

L'identification des patients présentant des signes de TCV-RTC est capitale. En effet, le degré de sévérité de la TCV-RTC justifiera parfois l'interruption, voire l'arrêt définitif du traitement oncologique responsable de la toxicité. Une telle décision repose sur une concertation multidisciplinaire car l'interruption d'une chimiothérapie peut avoir des répercussions sur le pronostic oncologique. Par exemple, en cas de cancer du sein HER-2 positif, si la thérapie ciblée anti-HER-2 (trastuzumab, pertuzumab) ne peut être délivrée à dose

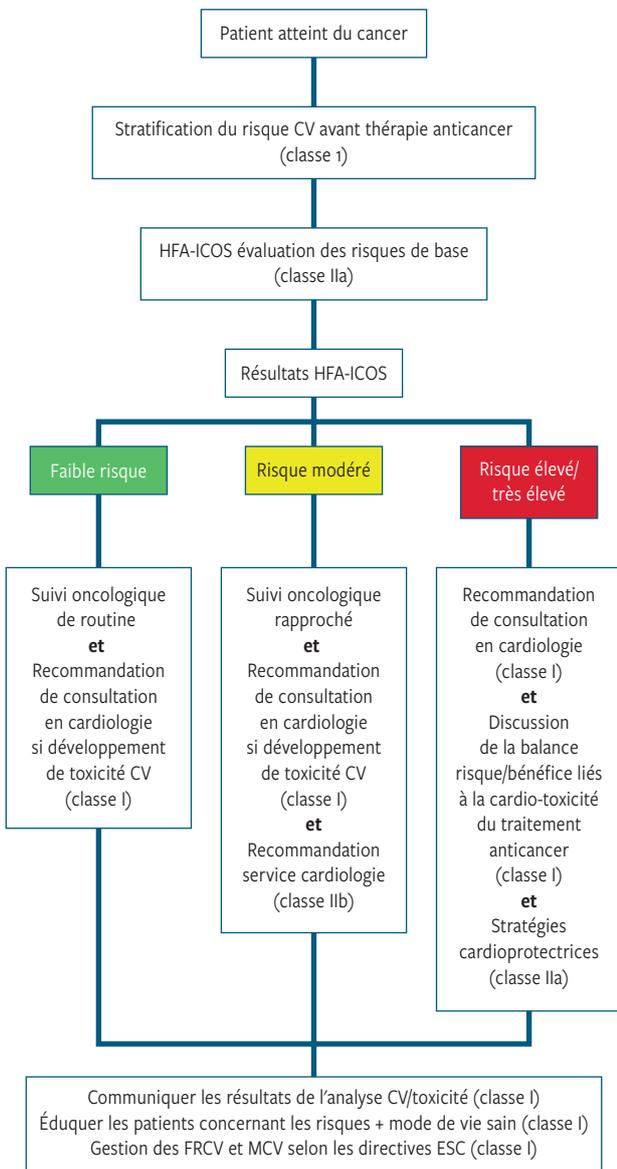
TABLEAU 3 Facteurs associés à un risque de toxicité cardiaque des anthracyclines

Stratification du risque de toxicité cardiaque secondaire à l'administration des anthracyclines, selon le score HFA-ICOS.
ATC: anthracyclines; ATCD: antécédents; FDR: facteur de risque; NP: peptide natriurétique.

Facteurs de risque	Niveau de risque
Insuffisance cardiaque ou cardiomyopathie	Très haut risque
Valvulopathie sévère	Haut risque
ATCD d'infarctus du myocarde ou de revascularisation coronaire	Haut risque
Angor stable	Haut risque
FEVG < 50%	Haut risque
50 < FEVG < 54	Risque moyen
Élévation de la troponine avant administration des ATC	Risque moyen
Élévation du BNP ou du NT pro BNP avant administration des ATC	Risque moyen
Âge ≥ 80 ans	Haut risque
65 < âge < 79 ans	Risque moyen
Hypertension artérielle	Risque moyen
Diabète	Risque moyen
Insuffisance rénale chronique	Risque moyen
Exposition préalable aux ATC	Haut risque
Radiothérapie de l'hémi champ thoracique gauche ou médiastinale	Risque moyen
Tabagisme actif ou ATCD de tabagisme	Risque moyen
IMC ≥ 30 kg/m ²	Risque moyen
Interprétation du niveau de risque	Score HFA-ICOS
Faible risque	0-1 FDR
Risque intermédiaire	2-4 FDR
Haut risque	≥ 5 FDR ou 1 FDR de haut risque
Très haut risque	1 FDR de très haut risque

FIG 3 Suivi après stratification du risque CV selon l'échelle HFA-ICOS

L'orientation vers une consultation spécialisée est recommandée pour les patients à haut et très haut risques.
 CV: cardiovasculaire; ESC: Société européenne de cardiologie; FRCV: facteurs de risque cardiovasculaire; HFA: Heart Failure Association; ICOS: International Cardio-Oncology Society; MCV: maladie cardiovasculaire.



(Adaptée de réf. 7).

complète, le pronostic oncologique sera réservé. Dans de nombreux cas, la détection précoce de la TCV-RTC et l'introduction rapide de thérapies cardioprotectrices aboutiront à une récupération de cette toxicité permettant au patient de terminer son traitement, augmentant ainsi ses chances de guérison.

Indépendamment des valeurs basales, toute élévation des biomarqueurs cardiaques en cours de traitement oncologique doit faire suspecter une TCV-RTC encore infraclinique. La Société européenne de cardiologie (ESC) recommande le dosage des biomarqueurs avant et durant le traitement pour

les patients à risque de TCV-RTC. Par exemple, le suivi de la troponine pour les patients au bénéfice d'une immunothérapie de la famille des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire facilitera le diagnostic précoce de myocardite immuno-induite,⁵ une complication rare mais associée à une morbi-mortalité importante. En pratique, tout patient présentant des signes cliniques ou biologiques de TCV-RTC devra être référé à une consultation spécialisée de cardio-oncologie avant la cure suivante de chimiothérapie.

IDENTIFICATION ET SUIVI DES SURVIVANTS DU CANCER À RISQUE DE TCV-RTC

Tous les SC, quel que soit le traitement reçu, doivent avoir une première évaluation de leur risque CV une année après la fin du traitement oncologique. Certains patients SC exposés à des thérapies cardiotoxiques sont en effet à risque de développer des TCV-RTC après la fin de leur traitement. Ce risque est plus important pour les patients ayant développé une cardiotoxicité pendant le traitement et ceux qui ont reçu des thérapies hautement cardiotoxiques (anthracyclines, anti-HER-2, radiothérapie médiastinale, greffe de cellules souches hématopoïétiques). Cette évaluation vise à identifier des patients à haut risque de TCV-RTC retardée et qui devront faire l'objet d'un suivi cardiologique au long cours (tableau 4).

Patients SC à haut risque de TCV-RTC retardée et nécessitant un suivi cardiologique au long cours

Les patients asymptomatiques n'ayant pas présenté de TCV-RTC mais étant identifiés à haut risque de TCV-RTC au long cours devront bénéficier d'une première évaluation cardiologique spécialisée avec ETT une année après la fin des traitements. Le rythme de suivi ultérieur dépendra du profil de risque. À titre d'exemple, la cardiotoxicité des radiothérapies médiastinales se déclare généralement 10 à 15 ans après l'exposition aux rayons, justifiant de décaler l'initiation du suivi de 5 ans et de le poursuivre plus de 20 ans. D'un autre

TABLEAU 4 Patients nécessitant un suivi cardio-oncologique prolongé

Le tableau indique les patients SC à haut risque de TCV-RTC à la fin des traitements cardiotoxiques pour lesquels un suivi cardio-oncologique au long cours est nécessaire.
 cTn: troponines cardiaques; CV: cardiovasculaire; HFA: Heart Failure Association; HP: hématopoïétique; ICOS: International Cardio-Oncology Society; RT: radiothérapie; SC: survivant du cancer; TCV-RTC: toxicité cardiovasculaire relative au traitement du cancer.

Patients SC n'ayant pas présenté de TCV-RTC pendant le traitement mais qui sont à risque de TCV-RTC au long cours:

- Patients présentant un risque CV basal élevé ou très élevé selon l'échelle HFA-ICOS (tableau 3)
- Patients asymptomatiques et exposés à des thérapies oncologiques spécifiques avec un risque important de TCV-RTC à long terme (anthracyclines, RT médiastinale, greffe cellules souches hématopoïétiques)
- Patients n'ayant pas présenté de TCV-RTC pendant les traitements et présentant des anomalies cliniques, échocardiographiques et ou biologiques durant la première année suivant la fin des thérapies cardiotoxiques

Patients qui ont développé une TCV-RTC modérée ou sévère pendant le traitement du cancer et qui présentent une récupération complète ou incomplète

côté, les patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques ou de hautes doses d'anthracyclines sont à risque de complications déjà dans les 5 ans après la fin des traitements et seront revus précocement, avec un suivi annuel.

La place centrale du praticien à toutes les étapes du processus est à souligner, en particulier après la fin des thérapies cardiotoxiques. L'identification et la correction des FRCV traditionnels sont essentielles, à travers la promotion des mesures hygiéno-diététiques et la prescription de traitements adaptés. Là encore, l'utilisation du SCORE2 permettra d'établir les cibles thérapeutiques. Les patients seront aussi régulièrement sensibilisés aux symptômes de cardiotoxicité retardée. Ces éléments seront communiqués au spécialiste, qui pourra à son tour proposer un suivi adapté. Enfin, on demandera au médecin traitant d'être attentif à l'identification des patients SC guéris de longue date et à haut risque de TCV-RTC retardée qui ne bénéficieraient pas encore d'un suivi adéquat. Ce cas de figure reste malheureusement trop fréquent, notamment chez les SC traités il y a plus de 15 ans. Par exemple, un homme de 40 ans avec antécédent de lymphome traité par irradiation médiastinale à l'âge de 20 ans ou une femme de 60 ans aux antécédents de cancer du sein traité par anthracyclines et radiothérapie sur le sein gauche devraient être adressés à un cardiologue.

Patients SC avec antécédent de TCV-RTC guérie ou persistante

Les patients touchés par une cardiotoxicité symptomatique modérée ou sévère pendant les traitements et présentant une récupération complète devront, pour la plupart, continuer le suivi et les thérapies cardioprotectrices initiées pendant le traitement du cancer. Pour les patients asymptomatiques ou ayant présenté une TCV-RTC légère avec récupération complète, une désescalade thérapeutique sera discutée au cas par cas. C'est notamment le cas des dysfonctions ventriculaires gauches secondaires aux thérapies ciblées anti-HER-2 car leur cardiotoxicité est en principe réversible. Les patients

victimes d'une TCV-RTC pendant le traitement oncologique avec une récupération incomplète continueront un traitement et un suivi cardiologique rapproché au long cours.

CONCLUSION

La cardio-oncologie est une spécialité dynamique en plein essor. À travers cet article, nous souhaitons attirer l'attention du médecin de première ligne sur son rôle central dans l'identification, le traitement et le suivi des patients potentiellement exposés à un risque de TCV-RTC. Une prise en charge précoce individualisée apporte au patient un bénéfice pronostique réel. La correction des FRCV reste essentielle, de même que la stabilisation d'une MCV préexistante. Les patients à haut risque devraient idéalement être référés à une consultation spécialisée de cardio-oncologie, en collaboration avec leur cardiologue traitant et leur oncologue.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les FRCV doivent être systématiquement recherchés et traités avant, pendant et après l'exposition à des thérapies cardiotoxiques
- Les signes de maladie CV doivent être systématiquement recherchés avant l'initiation des traitements oncologiques
- L'utilisation de l'échelle HFA-ICOS pour la stratification du risque CV basal est recommandée
- Tout patient à haut risque de toxicité cardiovasculaire relative au traitement du cancer (TCV-RTC) selon l'échelle de risque HFA-ICOS, ou présentant des signes de TCV-RTC, doit être référé à un spécialiste
- Les patients à haut risque de TCV-RTC après traitement doivent bénéficier d'un suivi spécialisé au long cours

1 *SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European Heart Journal*. 2021 Jul 1;42(25):2439-54. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab309.
2 SCORE2, SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*. 2021 Jul 1;42(25):2455-67. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab312.
3 Zardavas D, Suter TM, Van Veldhui-

sen DJ, et al. Role of Troponins I and T and N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide in Monitoring Cardiac Safety of Patients with Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Receiving Trastuzumab: A Herceptin Adjuvant Study Cardiac Marker Substudy. *J Clin Oncol*. 2017 Mar 10;35(8):878-84. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.7916.
4 *Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the

European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020 Nov;22(11):1945-60. DOI: 10.1002/ejhf.1920.
5 Delombaerde D, Vervloet D, Franssen C, et al. Clinical implications of isolated troponinemia following immune checkpoint inhibitor therapy. *ESMO Open*. 2021 Aug;6(4):100216. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100216.
6 *Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppe C, et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 2011

Jun 20;13(3):R64. DOI: 10.1186/bcr2901.
7 **Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022 Nov 1; 43(41):4229-361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244.

* à lire
** à lire absolument