

CARDIO-ONCOLOGIE, POURQUOI EST-CE UNE NOUVELLE SPÉCIALITÉ ?

MOONEN M (1), NGUYEN TRUNG ML (1), DENEYE M (1), LANCELLOTTI P (1, 2)

RÉSUMÉ : La cardio-oncologie est une nouvelle spécialité interdisciplinaire apparue au cours des dix dernières années. Avec le développement de thérapies anticancéreuses de plus en plus puissantes qui améliorent la survie au cancer, mais régulièrement au prix d'une toxicité cardiovasculaire, est apparue une demande de services spécialisés en cardio-oncologie. Par ailleurs, les maladies cardiovasculaires sont plus fréquentes et plus graves chez les patients atteints de cancer que dans la population générale. La cardio-oncologie se concentre sur la prévention, la détection, la surveillance et le traitement des maladies cardiovasculaires survenant chez les patients atteints de cancer et, principalement, la prise en charge des effets secondaires de la chimiothérapie et de la radiothérapie.

MOTS-CLÉS : *Cancer - Cardio-toxicité - Chimiothérapie - Radiothérapie - Cardio-oncologie*

CARDIO-ONCOLOGY, WHY IS IT A NEW SPECIALTY ?

SUMMARY : Cardio-oncology is a new interdisciplinary specialty that has emerged over the past ten years. With the development of increasingly potent cancer therapies which improve cancer survival, but at the cost of cardiovascular toxicity, the demand for specialized cardio-oncology services has emerged. Also, cardiovascular diseases are more common and more serious in cancer patients than in the general population. Cardio-oncology focuses on the prevention, detection, monitoring, and treatment of cardiovascular diseases in cancer patients, mostly those occurring as a side effect of chemo- and radiotherapy.

KEYWORDS : *Cancer - Cardio-toxicity - Chemotherapy - Radiotherapy - Cardio-oncology*

INTRODUCTION

Guérir le cancer est devenu un «défi sociétal». Les moyens alloués à la recherche contre le cancer ont permis une meilleure compréhension de la carcinogenèse et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Ces avancées ont abouti à la production de nouveaux agents anti-cancéreux venant compléter l'arsenal thérapeutique à la disposition des oncologues. Parallèlement, les programmes de dépistage du cancer, que ce soit dans la population générale ou au sein des populations à risque, permettent de diagnostiquer la maladie à un stade précoce et, dès lors, potentiellement curable. Il en résulte une réduction significative de la mortalité associée au cancer et l'augmentation de la cohorte des survivants de cette affection.

Les études observationnelles qui ont envisagé la question du devenir de ces patients guéris de leur maladie oncologique démontrent que les affections cardiovasculaires (CV) représentent une cause importante de mortalité dans cette population (1). Récemment, une grande cohorte américaine de survivants du cancer avec près de 40 ans de suivi a été publiée (2, 3). Les auteurs y ont observé 1,4 fois plus de mortalité CV chez les survivants du cancer que dans la

population générale, correspondant à 3,6 décès supplémentaires pour 10.000 personnes-année. Ces résultats semblent concordants avec ceux d'une étude anglo-saxonne publiée antérieurement et qui portait sur plus de 200.000 survivants (4). Le risque de mortalité cardiaque le plus élevé a été enregistré après lymphome de Hodgkin, avec un taux de mortalité standardisé atteignant 4,2, correspondant à un excès de plus de 20 décès; de plus, la tranche d'âge des 15-19 ans au moment du diagnostic de cancer semble être affectée de la mortalité cardiaque la plus élevée par rapport aux autres tranches d'âge (2, 3).

Quels pourraient être les déterminants d'une telle augmentation de la mortalité CV dans la population des patients ayant survécu à un cancer ? En l'état, plusieurs hypothèses ont été formulées. Tout d'abord, on constate que les maladies CV et les cancers partagent des facteurs de risque (FR) communs, d'où cette association fréquente de facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV), voire de maladies cardiaques, et d'un cancer. Une étude récente a analysé les données de 20.305 participants, provenant de deux cohortes, Framingham Heart Study et PREVEND («Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease») (5). Ces patients étaient indemnes de cancer au départ et l'ont développé au cours de la période de suivi (durée médiane de 15 ans). Les FRCV conventionnels principalement l'âge, le sexe masculin et le tabagisme, le score de risque de mortalité CV à 10 ans et les concentrations de peptides natriurétiques étaient associés à un risque accru de cancer. À l'inverse, un mode de vie sain du point de vue CV était associé à un risque moindre de

(1) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.

(2) Professeur ULiège, Directeur du GIGA Cardiovascular Sciences, Liège, Belgique.

Figure 1. Cardio-Oncologie : objectifs

Équipe de Cardio-Oncologie				
	Avant le traitement anti-cancéreux	Pendant le traitement anti-cancéreux	Après le traitement anti-cancéreux	
Diagnostic du cancer Médecins référents	Problèmes CV préexistants - Identification - Optimisation - « Meilleur traitement médical »	Surveillance du patient à haut risque - Symptômes/signes - ECG - Échocardiographie - Biomarqueurs cardiaques	Évaluation CV à la fin du traitement - Symptômes/signes - ECG - Echocardiographie - Biomarqueurs cardiaques	Recommandations chez les patients sans événements CV Surveillance à long terme
	Évaluation préopératoire - Évaluation du risque - Optimisation	Toxicité CV liée au traitement anticancéreux - Identification - « Meilleur traitement médical »	Patients en rémission - Surveillance/identification - Évaluation des nouveaux symptômes - « Meilleur traitement médical » - Conseils si récurrence/second cancer	
	Évaluation cardiologique baseline en vue d'un traitement à haut risque de cardio-toxicité		Avant une grossesse programmée	
	Approche multidisciplinaire chez un patient à haut risque pour optimiser le schéma thérapeutique	Approche multidisciplinaire si l'arrêt du traitement anticancéreux est envisagé		
Collaboration avec les médecins traitants pour l'identification des symptômes évocateurs d'une cardiotoxicité et le contrôle optimal des FRCV				

CV : cardiovasculaire. FRCV : facteurs de risque cardiovasculaire.

cancer. Le fait d'être porteur d'une maladie CV préexistante ou la survenue d'événements CV pendant la période d'observation n'apparaissent pas, quant à eux, prédictifs du risque de cancer. Il est dorénavant établi que certains traitements anti-cancéreux présentent une cardiotoxicité qui peut parfois s'avérer irréversible. La présence de FRCV ou d'une atteinte CV préexistante chez un patient cancéreux potentialise ce risque de cardiotoxicité (6, 7). Il faut finalement souligner que le cancer lui-même peut également toucher directement ou indirectement le système CV. Ces manifestations indirectes pourraient être qualifiées de paranéoplasiques. Certaines sont déjà bien détaillées, comme l'endocardite marastique ou la maladie thromboembolique veineuse, mais beaucoup d'autres ne sont pas encore comprises, voire même décrites (8).

De ces connexions multiples entre maladies CV et affections oncologiques, il résulte que la mortalité CV observée chez les survivants d'un cancer est largement supérieure à la mortalité CV attendue, mais surtout, qu'elle se manifeste prématurément (9, 10). Cette problématique relève d'une préoccupation de santé publique dès lors que cette population tant à croître pour les raisons évoquées ci-dessus.

CARDIO-ONCOLOGIE : UNE SPÉCIALITÉ AUX DIVERSES MISSIONS

La cardio-oncologie est une spécialité concernée par la prise en charge de tous les aspects CV d'un patient porteur d'une néoplasie, qu'elle soit active ou guérie. Les patients qui nous sont adressés sont donc à différents stades du traitement du cancer (Figure 1) (11).

Avant l'initiation du traitement oncolytique, il s'agira, le plus souvent, de faire un état des lieux CV et d'identifier les éventuelles atteintes CV qui pourraient compromettre une prise en charge optimale de l'affection oncologique (12). Il convient également, à cette occasion, de s'assurer ou de faire en sorte que les patients porteurs d'affections cardiaques bénéficient du « meilleur traitement médical » de celles-ci, c'est-à-dire un traitement qui est en accord avec les recommandations en vigueur (8). C'est aussi l'occasion d'éventuellement modifier le traitement pharmacologique vers les molécules qui vont offrir la meilleure cardio-protection et de s'assurer de l'absence d'interactions médicamenteuses qui pourraient se révéler dangereuse. Il convient également de vérifier qu'un éventuel traitement antithrombotique administré au long cours demeure recommandé après

le diagnostic de cancer, dans le but de limiter, autant que faire se peut, le risque de complications hémorragiques qui pourraient survenir si une chirurgie est envisagée ou si une chimiothérapie thrombopénisante est administrée (13).

L'évaluation cardiologique initiale («baseline») est également d'une importance extrême pour les patients chez qui est planifié un traitement associé à une cardiotoxicité. On comprend facilement qu'en l'absence d'une évaluation CV exhaustive et de données quantifiées, aucune certitude ne pourra jamais être obtenue quant au diagnostic d'une cardiotoxicité du traitement anticancéreux (14, 15). Dans ce sens, le groupe de travail de cardio-oncologie de la Société Européenne de Cardiologie a émis des recommandations quant à l'évaluation «baseline» des patients qui seront exposés à une chimiothérapie associée à une cardiotoxicité potentielle (16). Les objectifs clairement formulés sont de garantir le maintien des patients souffrant d'un cancer sous thérapies efficaces aussi longtemps que recommandé et d'augmenter la proportion de patients cancéreux qui terminent leur traitement sans interruption pour complications CV. Ce document d'experts propose de classer les patients en fonction d'une estimation du risque de cardiotoxicité. Quatre catégories sont proposées : les faibles risques (< 2 %), les risques intermédiaires (2-9 %), les hauts risques (10-19 %) et les très hauts risques (\geq 20 %) (17). Des principes généraux sont également édictés. On pointera surtout celui qui formule explicitement le fait que les patients cancéreux identifiés comme présentant un risque accru de toxicité CV liée au traitement du cancer ne devraient, en aucun cas, voir leur traitement anticancéreux suspendu ou contre-indiqué, à moins qu'ils n'aient été étiquetés à risque élevé/très élevé, et que cette décision ait fait l'objet d'une concertation multidisciplinaire. Sept profils ont été développés et adaptés aux 7 principales classes de chimiothérapies associées à un risque de cardiotoxicité (Tableau I). Les paramètres qui permettent d'estimer le risque reposent sur l'identification des FRCV conventionnels, des éventuelles pathologies CV pré-existantes, l'exposition éventuelle antérieure à des agents dont la cardiotoxicité est cumulative, le dosage des biomarqueurs cardiaques, l'analyse de l'électrocardiogramme et les données de l'échocardiographie. En fonction de la catégorie dans laquelle un patient va se trouver, des recommandations de monitoring pourront être formulées.

En cours de traitement, il s'agit de réaliser une surveillance des paramètres de la fonction systolique ventriculaire gauche chez les patients

Tableau I. Classes de chimiothérapies associées à une cardiotoxicité potentielle et pour lesquelles une évaluation «baseline» du risque cardio-oncologique est recommandée

Anthracyclines
Thérapies ciblées anti-HER2
Inhibiteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF)
Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant BCR-ABL de 2 ^{ème} et 3 ^{ème} générations
Inhibiteurs du protéasome et médicaments immunomodulateurs imides (thalidomide et analogues) indiqués dans le myélome multiple
Thérapies combinées par inhibiteurs RAF et MEK
Antiandrogènes et analogues de la gonadoréline indiqués dans le cancer de la prostate

exposés à des traitements oncolytiques associés à une potentielle cardiotoxicité. Celle-ci peut s'exprimer sous la forme d'une dysfonction systolique subclinique ou clinique, tel que classiquement dans des schémas de chimiothérapie qui comprennent des hautes doses d'anthracyclines, ou des agents anti-HER2. La prévention de la cardiotoxicité est ainsi devenue un objectif commun des cardiologues et des oncologues (8, 11).

Les cardio-oncologues sont évidemment amenés à prendre en charge des patients qui développent une cardiotoxicité. 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 (13-18). Le spectre des manifestations toxiques cardiologiques est très large : hypertension artérielle, syndrome coronarien aigu, arythmies, complications thrombo-emboliques, hypertension pulmonaire, atteintes péricardiques et, surtout, survenue d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche, effet secondaire le plus redouté compte tenu de son pronostic péjoratif (8). Des myocardites peuvent aussi être observées dans le décours des immunothérapies (18). Dans une étude récente qui a recensé de façon prospective les patients pris en charge dans un service de cardio-oncologie (Royal Brompton Hospital, London, UK), les auteurs rapportent que 88 % des patients adressés pour prise en charge d'une dysfonction ventriculaire gauche attribuable aux chimiothérapies (anthracyclines, anti-HER2, inhibiteurs des tyrosines kinases) ont été jugés aptes à la poursuite du traitement après optimisation et titration du

traitement cardioprotecteur (19). Ces données confirment l'importance de la discipline.

Finalement, la cardio-oncologie se préoccupera aussi du suivi à long terme des patients traités par des agents associés à une potentielle cardiotoxicité d'expression tardive (11).

DES SPÉCIALISTES EN CARDIO-ONCOLOGIE

Parallèlement à la complexification des traitements anti-cancéreux, on assiste également à la diversification des outils pour le monitoring cardiologique. Connaître les atouts et les limites de chacun d'eux, en association avec l'expertise des recommandations de prescription des traitements pharmacologiques cardiologiques, permet de garantir une sécurité cardiaque optimisée, pendant et après le traitement anti-cancéreux (20).

Le cardio-oncologue est un spécialiste compétent pour la prévention, le diagnostic précoce et la prise en charge des différentes atteintes cardiaques secondaires au cancer ou à ses traitements. Il dispose de compétences avancées dans les domaines de l'imagerie cardiaque et de l'insuffisance cardiaque. Concernant l'échocardiographie, on exige un niveau d'expertise compatible avec la réalisation d'explorations avec un très haut niveau de reproductibilité, élément fondamental pour le monitoring de l'administration des agents associés à une cardiotoxicité aiguë de type dysfonction systolique (14, 15). La technique doit également offrir une évaluation 3D de la fonction systolique et l'étude du «strain» global longitudinal (21, 22). Le cardio-oncologue est informé de la nomenclature oncologique et des schémas d'administration des agents oncolytiques. Ses missions sont la prise en charge clinique des patients, l'éducation et la recherche. Il évolue au sein d'une équipe multidisciplinaire : le rôle de l'oncologue est de sélectionner les patients à référer pour prise en charge cardio-oncologique et celui du cardiologue est de faciliter la prise en charge oncologique.

DES SERVICES DE CARDIO-ONCOLOGIE

L'établissement de programmes institutionnels de monitoring cardiologique standardisé en fonction du type de cancer et des traitements administrés est désormais devenu incontournable (23). Ces programmes doivent voir le jour dans les centres qui combinent une offre de prise en charge cardiologique et oncologique,

par l'intermédiaire de la création de services de cardio-oncologie. Un rapport récent établi par le groupe de travail de cardio-oncologie de la Société Européenne de Cardiologie, énumère les raisons pour la mise en place de tels services, et en décrit l'organisation et l'implantation (11). Ces services de cardio-oncologie doivent être conçus comme une alliance multidisciplinaire de professionnels dédiés à la prise en charge des patients cancéreux dans le but de rencontrer des objectifs qualitatifs pré-spécifiés :

- communication et coordination efficace entre les professionnels impliqués dans la prise en charge des patients cancéreux;
- développement et application de protocoles institutionnels dans le but de réduire les décisions individuelles;
- optimisation de la prise en charge cardiologique des patients nécessitant l'administration d'agents associés à une potentielle cardiotoxicité;
- prévention, diagnostic précoce et traitement des complications cardiovasculaires associées aux thérapies oncolytiques dans le but de réduire les interruptions ou arrêts de traitement;
- coordination de l'enseignement et de la recherche;
- surveillance de la qualité des soins prodigués.

L'exécution de ces missions nécessite, au-delà des moyens humains, des ressources techniques (échocardiographie, IRM et scanner cardiaque, dosages de biomarqueurs) et un support administratif.

CONCLUSION

La cardio-oncologie est une spécialité émergente, imposant désormais un dialogue permanent entre le cardiologue, d'une part, l'oncologue, l'hématologue et le radiothérapeute, d'autre part. Ce dialogue est actuellement surtout organisé autour de la gestion des toxicités cardiaques des chimiothérapies, mais ne peut désormais plus se limiter à ce seul aspect. L'établissement de recommandations spécifiques par les différentes sociétés savantes et les démarches promotionnelles actives de la Société Européenne de Cardiologie (8, 11) 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.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ferlay J, Steliarova, Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 2013, **49**, 1374-403.
2. Lancellotti P, Nguyen Trung ML, et al. Cancer and cardiovascular mortality risk: is the die cast? *Eur Heart J* 2021; **42**:110-2.
3. Wang L, Wang F, Chen L, et al. Long-term cardiovascular disease mortality among 160 834 five-year survivors of adolescent and young adult cancer: an American population-based cohort study. *Eur Heart J* 2021;**42**:101-9.
4. Henson KE, Reulen RC, Winter DL, et al. Cardiac mortality among 200 000 five-year survivors of cancer diagnosed at 15 to 39 years of age: the Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study. *Circulation* 2016;**134**:1519-31.
5. Lau ES, Paniagua SM, Liu E, et al. Cardiovascular risk factors are associated with future cancer. *JACC CardioOncol* 2021;**3**:48-58.
6. Lancellotti P, Galderisi M, Donal E, et al. Protocol update and preliminary results of EACVI/HFA Cardiac Oncology Toxicity (COT) Registry of the European Society of Cardiology. *ESC Heart Fail* 2017;**4**:312-8.
7. Abdel-Qadir H, Thavendiranathan P, Austin PC, et al. Development and validation of a multivariable prediction model for major adverse cardiovascular events after early stage breast cancer: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2019;**40**:3913-20.
8. 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.
9. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J* 2019;**40**:3889-97.
10. Lancellotti P, Marechal P, Donis N, et al. Inflammation, cardiovascular disease, and cancer: a common link with far-reaching implications. *Eur Heart J* 2019;**40**:3910-3912.
11. Lancellotti P, Suter TM, Lopez-Fernandez T, et al. Cardio-oncology services : rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J* 2019;**40**:1756-63.
12. Barros-Gomes S, Herrmann J, Mulvagh SL, et al. Rationale for setting up a cardio-oncology unit: our experience at Mayo Clinic. *Cardiooncology* 2016;**2**:5.
13. 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.
14. Plana J, 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;**15**:1063-93.
15. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;**14**:721-40.
16. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:1504-24.
17. 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;**22**:1945-60.
18. 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.
19. Pareek N, Cevallos J, Moliner P, et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom-a five-year experience. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:1721-31.
20. Lenihan DJ, Hartlage G, DeCara J, et al. Cardio-oncology training: a proposal from the International Cardioncology Society and Canadian Cardiac Oncology Network for a new multidisciplinary specialty. *J Card Fail* 2016;**22**:465-71.
21. Moonen M, Oury C, Lancellotti P. Cardiac imaging: multimodality advances and surveillance strategies in detection of cardiotoxicity. *Curr Oncol Rep* 2017;**19**:63.
22. Keramida K, Farmakis D, López Fernández T, Lancellotti P. Focused echocardiography in cardio-oncology. *Echocardiography* 2020;**37**:1149-58.
23. Lancellotti P, De Pauw M, Claeys M. Cardio-oncology: where do we stand for in Belgium? *Acta Cardiol* 2020;**75**:1-5.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Marie Moonen, Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.

Email : m.moonen@chuliege.be