

SOMMAIRE

Introduction	2
Objectifs de l'étude.....	6
Méthodes	7
Schéma, population de l'étude.....	7
Standardisation de la prise en charge.....	7
Recueil des données	8
Données biologiques	10
Critères de jugement	10
Analyses statistiques.....	11
Résultats	12
Caractéristiques de la population	12
Incidence de la cardiotoxicité	17
Facteurs prédictifs de cardiotoxicité.....	19
Prise en charge en cas de cardiotoxicité suspectée ou certaine	21
Discussion	23
Principaux résultats de l'étude.....	23
Evaluation de la cardiotoxicité	23
Analyse des facteurs prédictifs de cardiotoxicité dans notre étude	24
Marqueurs précoces de cardiotoxicité.....	26
Evaluation de l'observance aux protocoles et des pratiques en cas d'apparition d'une cardiotoxicité dans notre étude	27
Conclusion	29
Bibliographie.....	30
Annexes.....	39

Introduction

Avec plus de 150 000 décès par an en France, le cancer représente la première cause de mortalité (1). Actuellement, environ 370 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année et on estime qu'un homme sur deux et une femme sur trois se verront diagnostiquer un cancer avant l'âge de 85ans. Malgré une incidence qui ne cesse d'augmenter, la mortalité par cancer est en nette diminution ces dernières années. Ceci peut être attribué aux nombreuses campagnes de prévention, aux progrès des techniques de dépistage mais aussi à la recherche dans ce domaine permettant l'essor de nouvelles thérapeutiques anti-cancéreuses, toujours plus efficaces. Ainsi, la prévalence de personnes, en France, traitées ou qui ont été traitées pour un cancer, ne cesse d'augmenter ; nous comptons plus de 3 millions de personnes de plus de 15ans qui ont ou ont eu un cancer au cours de leur vie (2-4). Le cancer peut donc parfois être considéré comme une maladie chronique et, ainsi, la qualité de vie et le devenir des patients sont devenus des enjeux nouveaux. Ce concept de maladie de longue durée, introduit en effet une nouvelle problématique que sont les complications liées à l'exposition des thérapeutiques anti-cancéreuses. On sait en effet que ces traitements, qu'il s'agisse de chimiothérapies « conventionnelles » comme les Anthracyclines ou de molécules plus récentes comme les « thérapies ciblées », sont associés à l'apparition d'effets secondaires, notamment cardiovasculaires, qui apparaissent parmi les plus graves (5). De plus, le vieillissement de la population générale et l'existence de facteurs de risque communs aux cancers et pathologies cardiovasculaires, font que les patients traités pour un cancer sont souvent plus vulnérables face à ce type de complications (6).

Un des exemples les plus frappants est celui du cancer du sein. Avec plus de 54000 nouveaux cas chaque année et un taux d'incidence de 94,7 pour 100 000 femmes, il représente le deuxième cancer le plus fréquent en France et le plus fréquent chez la femme. La détection de plus en plus précoce mais aussi les avancées dans le traitement du cancer du sein ont conduit à un nombre croissant de survivants et on estime aujourd'hui à 650 000 le nombre de patients qui ont ou ont eu un cancer du sein au cours de leur vie (2). Ces survivants sont à risque de complications cardiovasculaires à long terme, d'une part, du fait de facteurs de risque communs comme le tabagisme et l'obésité et d'autre part, du fait de la potentielle toxicité cardiaque des traitements actuels du cancer du sein

comme les Anthracyclines, les anti-HER2 (trastuzumab et pertuzumab) et la radiothérapie (7-9). Ainsi, pour les patientes diagnostiquées à un stade précoce et celles les plus âgées, les maladies cardiovasculaires représentent une plus grande menace de mortalité que le cancer du sein lui-même (10-11). Le risque de décès par maladie cardiovasculaire est plus important chez les patients ayant survécu à un cancer du sein que chez les patients sans histoire de cancer du sein.

Ces complications cardiovasculaires sont regroupées sous le terme de cardiotoxicité qui définit tout événement cardiovasculaire, que ce soit l'apparition ou l'aggravation d'une pathologie préexistante, chez un patient traité pour un cancer par une ou des molécules connues pour leur potentielle toxicité cardiaque. Différents types de cardiotoxicité sont décrits. Il peut s'agir d'une hypertension artérielle, d'un allongement du QT corrigé, d'un trouble du rythme, d'une pathologie thrombo-embolique artérielle ou veineuse ou enfin, d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche associée ou non à de l'insuffisance cardiaque.

Les mécanismes physiopathologiques de cette toxicité myocardique sont aujourd'hui bien connus et il est classique de les séparer en deux grands types. La toxicité de type 1, dont le chef de file sont les Anthracyclines, liée à l'inhibition de la Topoisomérase II et la libération de radicaux oxydatifs, est dite dose-dépendante avec effets cumulatifs liés à la dose reçue, et plutôt irréversible avec nécrose myocytaire (12-13). A l'opposé, la toxicité de type 2, représentée par les thérapies ciblées dont le plus classique est le Trastuzumab, qui agissent sur des voies de signalisation cellulaires spécifiques, est dite dose-indépendante, et plutôt réversible par dysfonction myocytaire (14-15). Cette classification est cependant imparfaite et les phénomènes décrits sont parfois intriqués ; une toxicité irréversible est par exemple parfois constatée sous thérapie ciblée (**Annexe 1**).

La fréquence et la gravité des toxicités cardiovasculaires liées au traitement du cancer, qui peuvent entraver le pronostic du patient, soit par perte de chance du fait de l'arrêt des thérapeutiques anti-cancéreuses, soit du fait de la toxicité cardiovasculaire elle-même, justifient la mise en place de protocoles de soins et de surveillance standardisés. Pourtant, les recommandations quant à la prise en charge de ces patients étaient rares il y a encore peu de temps. Une enquête récente menée par notre équipe a même révélé une grande hétérogénéité dans la surveillance et la prise en charge des patients traités pour un cancer par une molécule potentiellement cardio-toxique (16).

C'est ainsi que ces dernières années, face à ces pathologies émergentes, est apparue la nécessité d'une collaboration étroite entre cardiologues et oncologues pour assurer une prise en charge globale des patients traités pour un cancer (17-19). Est alors née une nouvelle spécialité, la cardio-oncologie (20-21) dont les défis sont multiples et passent par l'évaluation du risque cardiovasculaire pré-thérapeutique, la prévention des effets toxiques cardiaques et le dépistage spécifique et précoce d'une éventuelle cardiotoxicité (y compris à long terme) afin d'initier son traitement le plus tôt possible. Tout ceci doit être réalisé en concertation avec l'équipe d'oncologie afin de décider du management de la thérapie anti-cancéreuse, notamment en présence d'une cardio-toxicité afin de ne pas contre indiquer trop vite le traitement.

En 2009, la première société savante consacrée à cette thématique, l'« International CardiOncology Society » a été créée. C'est en 2015 que s'est créé le premier centre français de cardio-oncologie, le « Centre Méditerranéen Hospitalo-Universitaire de Cardiologie Oncologique (Medi-CO center) » au sein du CHU de Marseille à l'Hôpital Nord.

Parmi les différents types de cardiotoxicité, l'apparition d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche apparaît comme l'une des plus graves. Plusieurs définitions de cette dysfonction systolique ventriculaire gauche ont été proposées et nous retiendrons, dans notre étude, celle proposée par le dernier consensus d'expert de 2016 : une baisse de 10 points de la FEVG initiale avec une FEVG résiduelle inférieure à 50%, confirmé à 2-3 semaines du diagnostic (22). Bien que la baisse de la FEVG soit le marqueur de référence pour le diagnostic de cette complication, on sait qu'il s'agit d'un paramètre trop tardif. En effet, une large étude portant sur des femmes traitées par Anthracycline et plus ou moins Trastuzumab pour un cancer du sein, a montré qu'une baisse de la FEVG après traitement était liée à un taux élevé d'évènements cardiovasculaires au cours du suivi (23). Un des défis actuels est donc de détecter le plus précocement possible cette complication, avant même l'apparition d'une baisse de la FEVG.

Aujourd'hui, le dosage de la troponine et la mesure du strain longitudinal global (SLG) apparaissent dans le dernier consensus d'experts comme des outils d'évaluation du risque et de dépistage précoce de la dysfonction systolique VG. Leur mesure itérative est ainsi recommandée au cours du suivi d'un patient traité pour un cancer, à une fréquence adaptée au type de molécule reçue. Ces recommandations s'appuient sur plusieurs études qui ont suggéré que l'élévation de la troponine ou la baisse de SLG prédisaient l'apparition précoce ou plus tardive d'une dysfonction cardiaque. La troponine est un complexe protéique qui entre dans la constitution des fibres musculaires et

régule leur contraction. Il s'agit d'un complexe formé de trois protéines : les troponines I, C et T. Il existe des isoformes spécifiques du muscle cardiaque pour les troponine T et I, qui ont donc un intérêt clinique puisque l'élévation de leur taux sérique (en général une valeur supérieure au 99^e percentile) signera de manière spécifique une agression myocytaire. Plusieurs études, menées notamment par l'équipe italienne du Dr Cardinale, ont montré, chez des patients traités par Anthracyclines ou Trastuzumab, une très bonne corrélation entre élévation de la troponine et apparition d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche au cours du suivi (24-26). Le SLG est un paramètre d'évaluation de la fonction systolique ventriculaire gauche. Il correspond à l'étude de la déformation du tissu myocardique par mesure du raccourcissement d'un segment myocardique par rapport à son état initial dans les différents axes de l'espace. Il a, lui aussi, été largement étudié et plusieurs travaux récents ont montré sa valeur dans la détection précoce d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche. Il est maintenant reconnu qu'une altération du SLG précède l'altération de la FEVG (27) et il a été montré que ce dernier est également un marqueur fiable et précoce de dysfonctionnement cardiaque chez les patients traités pour un cancer du sein (28-29). D'autres études ont montré que de coupler mesure du SLG et dosage de la troponine permettait d'augmenter la sensibilité et la spécificité pour prédire une cardiotoxicité chez les patients traités par Anthracyclines (30-31). Par ailleurs, la détection précoce d'une dysfonction cardiaque est d'autant plus importante qu'il a été démontré que la récupération ventriculaire gauche était d'autant meilleure que le traitement était instauré rapidement. Plusieurs travaux montrent que l'introduction de bêtabloquants ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), à un stade précoce, permettrait même de prévenir l'altération de la FEVG au long cours (32).

Ainsi, le dernier consensus d'experts a défini la dysfonction systolique VG patente comme une diminution de la FEVG de 10 points par rapport à la FEVG initiale (avec FEVG résiduelle < 50%) et la dysfonction systolique ventriculaire gauche infra-clinique comme une baisse relative de 15% du SGL et/ou une élévation de la troponine (22).

L'application de ces recommandations récentes, dont la plupart ont un faible niveau de preuve, n'a pas été étudiée dans la pratique quotidienne.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'incidence de survenue d'une cardiotoxicité selon les recommandations chez les patients traités pour un cancer du sein par Anthracycline et/ou anti HER2 en 2017, et de déterminer les facteurs prédictifs. Nous avons ensuite étudié les pratiques en cas de cardiotoxicité suspectée ou certaine et le devenir des patients pris en charge de manière standardisée au sein de notre centre de cardio-oncologie.

Méthodes

Schéma, population de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, ayant inclus tous les patients majeurs, suivis au sein du Medi-CO Center à Marseille, de sa création en Juillet 2015 au 31 Décembre 2017, et pour lesquels une thérapie par Anthracyclines et/ou anti HER2 était envisagée dans le cadre d'un cancer du sein. Etaient exclus les patients qui n'avaient bénéficié que d'une seule consultation et ceux qui n'avaient pas bénéficié d'une évaluation pré-thérapeutique.

Standardisation de la prise en charge

La prise en charge de chaque patient était standardisée, à partir de protocoles établis par les cardiologues et oncologues du CHU de Marseille, selon les recommandations d'experts actuelles et en fonction du traitement reçu :

- Lorsque la chimiothérapie envisagée comprenait une Anthracyclines, une évaluation cardiologique complète pré-thérapeutique ainsi qu'un dosage initial des biomarqueurs (Troponine I ultrasensible et BNP) étaient recommandés. Les patients bénéficiaient ensuite d'un dosage de la Troponine (dans le même laboratoire) après chaque cure en fin de perfusion, dans le service d'oncologie. En cas de troponine négative, les nouvelles évaluations cardiologiques étaient réalisées à la fin de la chimiothérapie puis à 6 mois, 1 an et 5 ans.
- Lorsque le traitement envisagé comprenait un anti HER2, la même évaluation cardiologique pré-thérapeutique avec dosage initial des biomarqueurs étaient réalisés. Les dosages de Troponine étaient également répétés après chaque cure en fin de perfusion, dans le service d'oncologie. En cas de Troponine négative, une nouvelle évaluation cardiologique était préconisée tous les 3 mois pendant la première année puis à une fréquence à adapter au cas par cas.

Sous Anthracycline et/ou anti HER2, en cas de troponine positive, une évaluation cardiologique était préconisée avant la prochaine cure de chimiothérapie. En cas d'élévation de la troponine et/ou de baisse significative du SLG, le patient devait être revu en consultation de cardio-oncologie dans les 3 semaines. Une élévation de la troponine était définie, selon les recommandations, par un taux supérieur au 99^{ème} percentile soit 0,04 ug/l (33). Les protocoles de suivi utilisés selon le traitement reçu et de prise en charge en cas d'apparition éventuelle d'une cardiotoxicité figurent en annexe 2.

Chaque évaluation de cardiologique était réalisée au sein du Medi-CO Center, par un cardiologue expert, au cours de vacations dédiées. Il s'agissait de consultations standardisées qui comprenaient toutes : un examen clinique cardiovasculaire complet (interrogatoire et examen physique) avec prise de la pression artérielle, un électrocardiogramme (ECG) 12 dérivations, une échocardiographie trans-thoracique (ETT) avec mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par Simpson Biplan ou visuellement si le Simpson Biplan n'était pas réalisable, du SGL par « *speckle tracking imaging* » sur les vues apicales 2, 3 et 4 cavités, du flux doppler transmitral et des pressions artérielles pulmonaires systoliques sur flux d'insuffisance tricuspide.

A la fin de chaque consultation, le cardiologue remplissait une fiche standardisée comprenant les résultats détaillés de son examen clinique, de l'ECG, de l'ETT ainsi qu'une conclusion et une conduite à tenir, à savoir une éventuelle modification thérapeutique, la prescription d'un examen complémentaire supplémentaire ou d'une surveillance particulière. Les renseignements démographiques et oncologiques n'étaient rentrés qu'une seule fois, à la fin de la première consultation.

La fiche standardisée, renseignée après chaque consultation, figure en annexe 3.

Recueil des données

Données démographiques, oncologiques et cardiologiques

Les données démographiques, oncologiques et cardiologiques étaient recueillies à partir des fiches standardisées renseignées à chaque consultation. Certaines données complémentaires, notamment des données oncologiques, pouvaient être recherchées dans le dossier informatisé du patient.

Les données démographiques recueillies étaient les suivantes :

- L'âge et le sexe du patient
- La taille, le poids, l'indice de masse corporelle
- Les noms du médecin généraliste, de l'oncologue et du cardiologue traitants
- Les facteurs de risque cardiovasculaires préexistants : tabagisme actuel ou ancien, hypertension artérielle (HTA), dyslipidémie, diabète, hérédité coronaire
- Les antécédents cardiovasculaires préexistants : coronaropathie/cardiopathie ischémique, valvulopathie, fibrillation atriale, thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire, stimulateur/défibrillateur cardiaque, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- Les traitements cardiovasculaires en cours

Les données oncologiques recueillies étaient les suivantes :

- Le type de cancer et son stade
- La date du diagnostic
- Les différentes chimiothérapies envisagées, en cours ou terminées
- Les dates de chaque cure d'Anthracyclines et/ou d'anti HER2 ainsi que les posologies exactes ont, elles, été recherchées dans le dossier informatisé du patient. Les doses cumulées étaient exprimées en mg/m² pour les Anthracyclines et ramenées à une équivalence de Doxorubicine lorsqu'il s'agissait d'une autre molécule, selon les coefficients d'équivalence utilisées dans les recommandations. Par exemple, ce coefficient est de 0,7 pour l'Epirubicine (22). Les doses cumulées étaient exprimées en mg/kg pour les anti HER2.

Les données cardiologiques recueillies étaient les suivantes :

- Les signes fonctionnels cardiovasculaires : classe NYHA, angor, lipothymie, palpitations, syncope, claudication
- Les signes physiques cardiovasculaires : souffle, présence de signes d'insuffisance cardiaque droite et/ou gauche, pouls périphériques, fréquence cardiaque et pression artérielle
- Les éléments électrocardiographiques : rythme, durée de l'espace PR, largeur des QRS, indice de Sokolov, présence d'une surcharge ventriculaire ou atriale, présence d'un bloc de branche, trouble de la repolarisation, calcul du QT corrigé selon la formule de Bazett
- Les éléments échographiques : FEVG et la méthode d'évaluation, SLG, flux doppler transmitral et PAPS.

Etaient également recueillies à partir de ces fiches standardisées, la prise en charge préconisée par le cardiologue à la fin de chaque consultation, à savoir, une modification thérapeutique et/ou une surveillance particulière

Données biologiques

Les données biologiques étaient recueillies à partir des dossiers informatisés des patients. Etaient notés :

- La date et la valeur de la troponine initiale, c'est-à-dire avant toute injection d'Anthracycline et/ou d'anti HER2
- La date et la valeur de la première troponine en cas d'absence de troponine initiale
- La valeur des troponines dosées après chaque cure d'Anthracyclines et/ou d'anti HER2. L'absence de dosage de troponine après une de ces cures était également notée

Critères de jugement

Dans cette étude, le critère de jugement principal était l'apparition d'une cardiotoxicité au cours ou après un traitement par Anthracycline et/ou anti HER2. Il s'agissait d'un critère composite défini par :

- L'apparition d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche « patente » comme définie par les recommandations d'expert, à savoir, une baisse absolue de la FEVG de 10 points par rapport à la FEVG initiale avec une FEVG résiduelle inférieure à 50% (22)
- Ou une baisse relative du SLG d'au moins 15% par rapport au SLG initial (34)
- Ou une élévation de la troponinémie sur un ou plusieurs dosages au-dessus du 99^{ème} percentile (soit 0,04ng/ml pour le laboratoire utilisé de l'AP-HM) (22)

Le critère de jugement secondaire était l'observation de toute modification thérapeutique et/ou du rythme de surveillance, préconisée par le médecin en fin de consultation, en cas de cardiotoxicité. Une modification thérapeutique était définie par l'ajout d'un traitement à visée cardiovasculaire ou la modification de sa posologie, ou la suspension temporaire ou définitive du traitement anti-cancéreux. Une modification du rythme de surveillance était définie par des consultations de cardio-oncologie plus rapprochées par rapport à la fréquence préconisée par le protocole de suivi.

Analyses statistiques

Les données qualitatives ont été exprimées en effectifs et pourcentages. Elles ont été comparées en utilisant le test de chi 2. Les données quantitatives ont été exprimées en médianes associées aux intervalles interquartiles (IQR) qui correspondaient aux intervalles entre les premiers et troisièmes quartiles (1^{er}-3^{ème} quartile). Elles ont été comparées en utilisant le test t- de Student. Le seuil de 5% est retenu pour définir la significativité. Les odds ratio (OR) ainsi que leurs intervalles de confiances à 95% ont été estimés par analyse univariée et expriment un sur-risque de présenter une cardiotoxicité en fonction des variables démographiques, cardiologiques, et oncologiques étudiées.

Résultats

Caractéristiques de la population

Entre Juillet 2015 et Décembre 2017, 104 patients ont été suivis au sein du Medi-CO Center dans le cadre d'un cancer du sein pour lequel une chimiothérapie par Anthracyclines et/ou anti HER2 était envisagée. Ils avaient tous bénéficié d'au moins une consultation de cardio-oncologie. Parmi ces 104 patients, 47 ont été exclus : 6 qui n'avaient finalement reçu ni Anthracycline ni anti HER2, 8 qui ont été suivis dans un autre centre, 20 n'avaient bénéficié que d'une seule consultation de cardio-oncologie pré-thérapeutique et 13 pour absence d'évaluation pré-thérapeutique. 57 patients ont finalement été inclus dans notre cohorte (**Figure 1**).

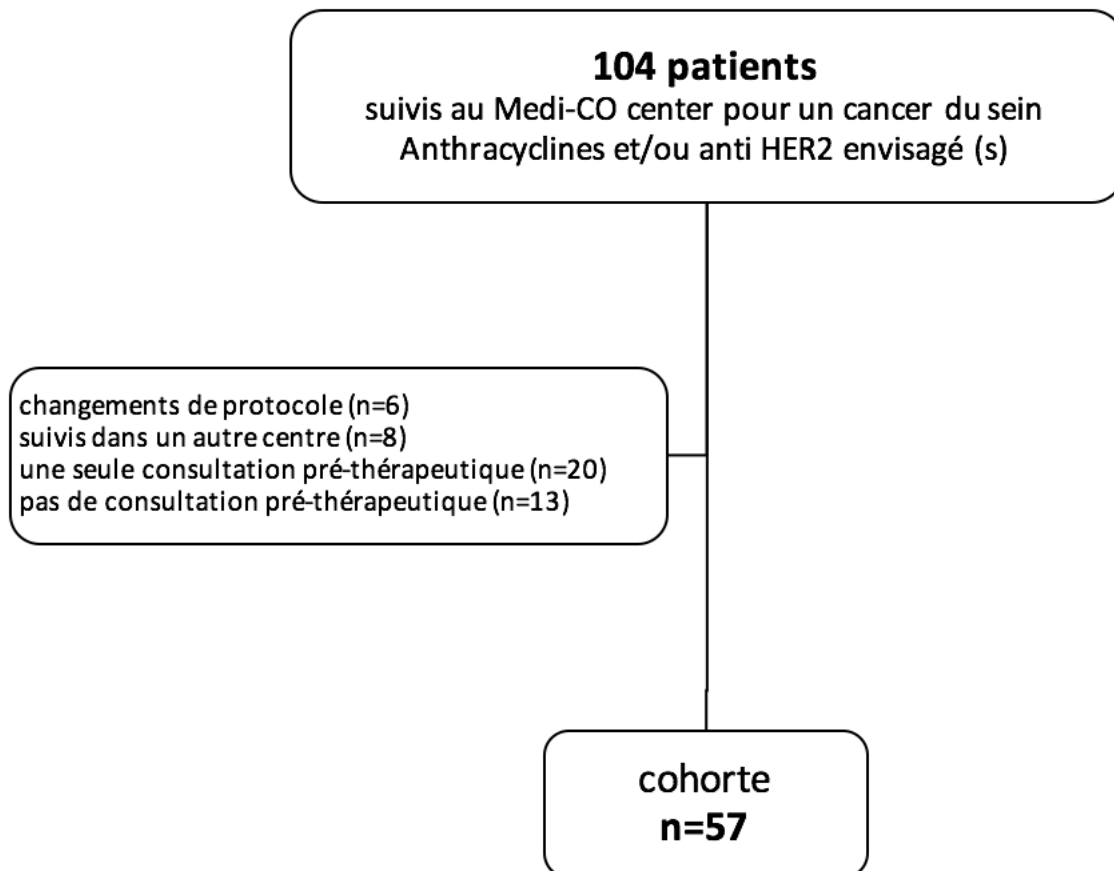


Figure 1 : Sélection des patients

L'âge médian lors de la première consultation était de 53 ans (IQR, 47-65) ; il s'agissait de 56 femmes et un homme. Trois patients (5%) avaient une cardiopathie antérieure : un patient présentait une coronaropathie, un deuxième patient une cardiomyopathie dilatée découverte lors de la consultation pré-thérapeutique, le dernier patient une coronaropathie, une fibrillation atriale paroxystique et un rétrécissement mitral modéré. Dix-neuf patients ne présentaient aucun facteur de risque cardiovasculaire, 20 présentaient 1 facteur de risque cardiovasculaire et 18 présentaient au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaires.

Les différentes lignes de chimiothérapie comprenaient une Anthracycline pour 46 patients, un anti HER2 pour 3 patients et une Anthracycline suivie d'un anti HER 2 pour 8 patients. Aucun patient n'avait reçu d'Anthracycline et /ou d'anti HER2 avant l'inclusion. Les caractéristiques démographiques et oncologiques de la population sont décrites dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et oncologiques de la cohorte

Patients (N = 57)	
Age, médiane (IQR)	53 (47-65)
Sexe féminin, n (%)	56 (98)
IMC (kg/m ²), médiane (IQR)	24,3 (21,9-30,8)
Facteurs de risque cardiovasculaires	
0 FdR, n (%)	19 (33)
≥ 2 FdR, n (%)	20 (35)
HTA, n (%)	16 (28)
Dyslipidémie, n (%)	10 (18)
Diabète, n (%)	7 (12)
Tabac, n (%)	21 (37)
Hérédité, n (%)	6 (11)
Antécédents cardiovasculaires	
Coronaropathie, n (%)	2 (4)
CMD	1 (2)
FA/Flutter, n (%)	1 (2)
Valvulopathie, n (%)	1 (2)
Evènement thrombo-embolique veineux, n (%)	5 (9)
PM/DAI, n (%)	0
AVC/AIT, n (%)	0
AOMI, n (%)	0
Traitements à visée cardiovasculaire	
IEC/ARA II	12 (21)
Béta-bloquant	4 (7)
Anti-aldostérone	1 (2)
Statine	6 (11)
Traitements anticancéreux	
Anthracycline, n (%)	54 (95)
Dose cumulée, mg/m ² *	210 (210-210)
Trastuzumab, n (%)	11 (19)
Radiothérapie thoracique, n (%)	29 (51)

Les données quantitatives sont exprimées en médiane (25-75e percentile). N (%) pour effectifs (pourcentages) exprimant les variables qualitatives. *équivalence Doxorubicine

AIT : accident ischémique transitoire ; AVC : accident vasculaire cérébral ; ARA II : antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; CMD : cardiomyopathie dilatée ; DAI : Défibrillateur automatique implantable ; FA : fibrillation atriale ; HTA : hypertension artérielle
IMC : indice de masse corporelle ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; IQR : intervalle interquartile ; PM : Pace Maker

Tous les patients avaient bénéficié d'une évaluation pré-thérapeutique avec évaluation de la FEVG dont la médiane était de 68% (65-71). SGL de référence a pu être mesuré pour 52 patients dont la médiane était de -20,7 (-19 ; - 22). Seule une patiente présentait une cardiomyopathie avec FEVG abaissée à 45% avant le début de la chimiothérapie, diagnostiquée lors de la consultation cardio-oncologique pré-thérapeutique. Aucun patient ne présentait une maladie cardiovasculaire déséquilibrée au moment de la première consultation. Le dosage de la troponine pré-thérapeutique était disponible pour 47 patients sur les 57 ; ils étaient tous négatives (<0,04 ng/mL).

Les caractéristiques cardiologiques observées lors la consultation pré-thérapeutique sont résumées dans le **Tableau 2**.

Tableau 2 : Caractéristiques cardiologiques de la cohorte lors de la consultation pré-thérapeutique

Patients (N=57)	
Signes fonctionnels	
Dyspnée	
NYHA 1-2, n (%)	55 (98)
NYHA 3-4, n (%)	1 (2)
Angor, n (%)	1 (2)
Lipothymie, n (%)	1 (2)
Syncope, n (%)	0
Palpitations, n (%)	4 (7)
Claudication intermittente, n (%)	0
Signes physiques*	
FC, bpm	81 (72-89)
PAS, mmHg	127 (121-135)
PAD, mmHg	72 (66-80)
Souffle, n (%)	0
Signes d'insuffisance cardiaque, n (%)	1 (2)
Electrocardiogramme	
Trouble de la conduction	
Bloc de branche gauche, n (%)	0
Bloc de branche droit, n (%)	3 (5)
Trouble du rythme, n (%)	0
Echocardiographie	
FEVG, %	
Médiane (IQR)	68 (65-71)
FEVG < 50%, n (%)	1 (2)
GLS, %	-20,7 (-19 ; - 22)
Biologie	
Troponne I initiale, médiane (IQR), ng/ml	0 (0-0)
Négative, n (%)	47(100)
BNP initial, médiane (IQR), ng/ml	16 (9-28)

Les données quantitatives sont exprimées en médiane (25-75e percentile). N (%) pour effectifs (pourcentages) exprimant les variables qualitatives. * données disponibles pour 56 patients

BNP : Brain Natriuretic Peptid ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; FC : fréquence cardiaque ; SLG : Strain Longitudinal Global ; IQR : intervalle interquartile ; NYHA : New York Heart Association ; PAD : pression artérielle diastolique ; PAS : pression artérielle systolique

Incidence de la cardiotoxicité

Après un délai médian de suivi de 177 jours (90-284), 17 patients (30%) ont présenté une cardiotoxicité imputable à l'exposition à une Anthracycline et/ou un anti HER2. L'âge médian de ces 17 patients était de 53 ans (47-54). Parmi eux, 14 n'avaient reçu que des Anthracyclines et 3 patients avaient bénéficié d'une Anthracycline suivie d'anti HER2. La dose cumulée médiane d'Anthracycline était de 210 mg/m² (210- 210) d'équivalent doxorubicine, exactement identique à la médiane de la dose cumulée reçue dans le groupe sans cardiotoxicité.

La cardiotoxicité était une dysfonction systolique ventriculaire gauche avec baisse de 25 points de la FEVG par rapport à la FEVG de base et une FEVG résiduelle à 40% dans un cas (2%), une baisse isolée du SLG dans 9 cas (53%), une élévation isolée de la troponine dans 4 cas (7%) et une baisse du SLG associée à une élévation de la troponine dans 3 cas (5%). Le délai médian d'apparition d'une cardiotoxicité était de 177 jours (90-284).

Les principales caractéristiques des patients ayant présenté une cardiotoxicité au cours du suivi sont regroupées dans la **Figure 2** et le **Tableau 3**.

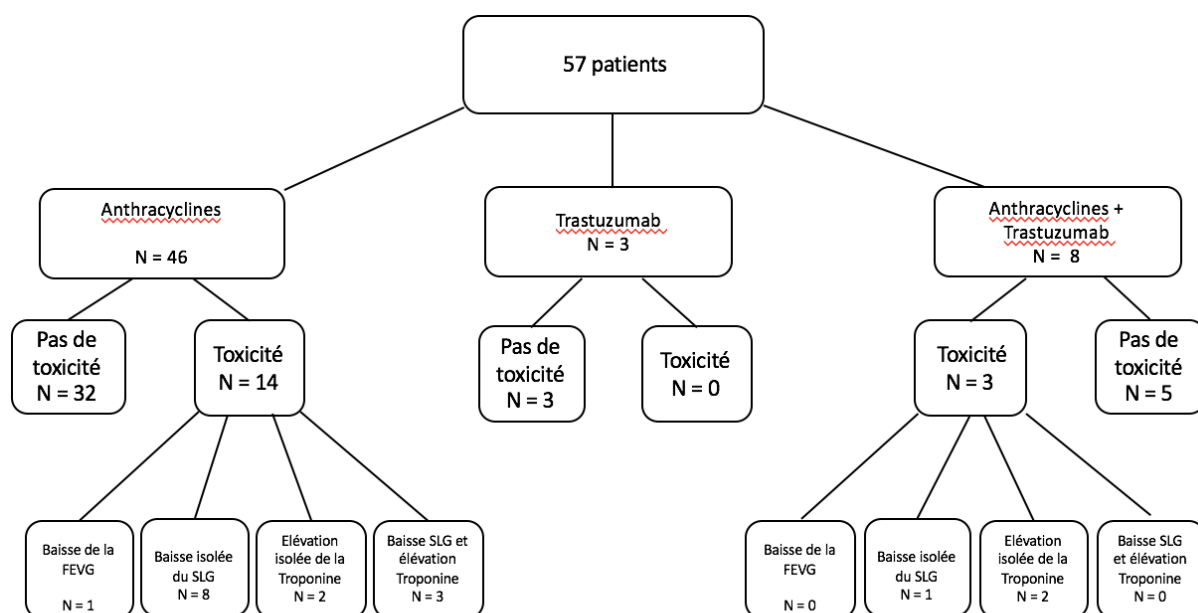


Figure 2 : Incidence et type de cardiotoxicité en fonction de la molécule

Tableau 3 : Principales caractéristiques des patients ayant présenté une cardiotoxicité au cours du suivi

	Age	Nb de FdR CV	≥ 2 FdR CV	FEVG initiale	GLS initial	Tropo initiale	Baisse FEVG	Baisse SLG	Elévation TnI	Dose cumulée AC* (mg/m ²)	Médiane cures TZT (IV + SC)	Délais toxicité (Jours/cures AC-TZT)
1	64	2	Oui	65	na	0,015	oui	na	Non	210	0 + 0	90/3-0
2	47	1	Non	63	-21,9	0	non	oui	Non	210	3 + 11	284/3-14
3	42	0	Non	70	-20,5	0	non	oui	Non	210	0 + 0	115/4-0
4	64	1	Non	66	-17,2	na	non	oui	Non	140	0 + 0	29/2-0
5	46	0	Non	68	-22	0	non	oui	Non	210	0 + 0	91/3-0
6	53	2	Oui	77	-21	0,008	non	oui	Non	210	0 + 0	260/3-0
7	52	0	Non	69	-22,2	0	non	oui	Non	210	0 + 0	177/4-0
8	52	1	Non	75	-22,5	0	non	Oui	Non	156	0 + 0	84/3-0
9	56	1	Non	75	-26,2	0	Non	Oui	Non	210	0 + 0	311/3-0
10	47	1	Non	71	-20,9	0	Non	Oui	Non	210	0 + 0	299/3-0
11	39	0	Non	68	-21,1	0	Non	Non	Oui	280	3 + 4	349/4-7
12	69	2	Oui	63	-19,4	Na	Non	Non	Oui	70	0 + 0	1 : 1-0
13	82	3	Oui	67	-19,3	0	Non	Non	Oui	210	0 + 1	105/4-1
14	43	0	Non	68	-22,1	0	Non	Non	Oui	70	0 + 0	1/1-0
15	60	1	Non	66	-22,1	0	Non	Oui	oui	420	0 + 0	399/6-0
16	60	2	Oui	71	-20	0	non	oui	oui	420	0 + 0	274/6-0
17	64	3	Oui	60	-18	0	non	oui	oui	210	0 + 0	177/3-0
\$	53 (47-54)	1 (0-2)	6 (35)	68 (66-71)	-21,1 (-19,9 ; -22,1)	0 (0-0)	1 (6)	9 (53)	7 (41)	210 (210-210)		

\$ les données quantitatives sont exprimées en médiane (25-75e percentile). Les données qualitatives sont exprimées en effectif (pourcentage). *équivalence Doxorubicine. AC : Anthracycline ; FdR CV : facteur de risque cardiovasculaire ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, IV : intraveineux ; SC : sous-cutané ; SLG : Strain Longitudinal Global ; TZT : Trastuzumab ; TnI : Troponine I

Facteurs prédictifs de cardiotoxicité

Le développement d'une cardiotoxicité, notre critère composite, concernait donc 17 patients (30%). Le seul facteur statistiquement associé au développement d'une cardiotoxicité comme nous l'avons définie était l'IMC ; les patients qui n'ont pas présenté de cardiotoxicité avaient un IMC médian de 28 kg/m², significativement plus haut que celui des patients qui ont présenté une cardiotoxicité au cours du suivi (OR : 0,83 ; IC 95% : 0,70-0,94 ; p = 0,005).

La prise d'Anthracycline ou d'une hormonothérapie, l'existence d'une cardiopathie antérieure ou le nombre de facteurs de risque cardiovasculaires n'étaient pas associés de manière significative à la survenue d'une cardiotoxicité. Sans que les seuils de significativité ne soient atteints, le traitement antérieur par inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs de l'Angiotensine II semblait avoir tendance à être un facteur protecteur (OR = 0,47, IC ?) et le tabagisme semblait avoir tendance à être un facteur de risque de cardiotoxicité (OR = 2,28, IC ?).

L'administration de Trastuzumab était un facteur prédictif d'élévation isolée de la troponine (p = 0,02 ; OR = 12,5 ; IC = [1,80-141]).

Les données concernant les facteurs associés à la survenue d'une cardiotoxicité sont représentées dans le **Tableau 4**.

Tableau 4 : Facteurs prédictifs de survenue d'une cardiotoxicité

Facteurs testés	Groupe sans cardiotoxicité (n=40)	Groupe avec cardiotoxicité (n=17)	P
Age, médiane (IQR)	54 (47-65,5)	53 (47-64)	0,8
Sexe féminin, n (%)	40 (100)	16 (94%)	0,3
IMC (kg/m2)	28 (23-32)	23 (20-24)	0,005
FdR CV			
Nombre médian (IQR)	1 (0-2)	1 (0-2)	0,8
HTA, n (%)	13 (33)	3 (18)	0,34
Dyslipidémie, n (%)	7 (18)	3 (18)	1
Diabète, n (%)	5 (13)	2 (12)	1
Tabac, n (%)	13 (33)	9 (53)	0,15
Hérédité, n (%)	4 (10)	2 (12)	1
Cardiopathie antérieure*	3 (6)	0	0,55
Traitements à visée CV			
IEC/ARA II, n (%)	10 (25)	2 (12)	0,31
Béta bloquant, n (%)	3 (8)	1 (6)	1
Anti-aldostérone, n (%)	1 (3)	0	1
Statine, n (%)	4 (10)	2 (12)	1
Durée d'évolution du cancer, médiane (jours)	89 (60-115)	80 (48-117)	0,17
Anthracycline, n (%)	37 (93)	17 (100)	0,55
Trastuzumab, n (%)	7 (18)	4 (24)	0,71
Hormonothérapie, n (%)	21 (53)	7 (41)	0,43
Signes d'insuffisance cardiaque, n (%)	1 (3)	0	1
FEVG initiale %, médiane (IQR)	67 (65-72)	68 (66-71)	0,59
< 50%, n (%)	1 (3)	0	1
SLG initial \$ %, médiane (IQR)	-20,5 (-21,7 ; -18,3)	-21,1 (-19,9 ; -22,1)	0,25

Les données quantitatives sont exprimées en médiane (25-75e percentile).

* cardiopathie antérieure : coronaropathie, fibrillation atriale, valvulopathie au moins modérée.
\$GLS : disponible pour 36 patients du groupe sans cardiotoxicité et pour 16 patients du groupe avec cardiotoxicité

ARA II : antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II ; FdR CV : facteur de risque cardiovasculaire ;
FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; HTA : hypertension artérielle ; IMC : indice de masse corporelle ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; IQR : intervalles interquartiles ; SLG : Strain Longitudinal Global

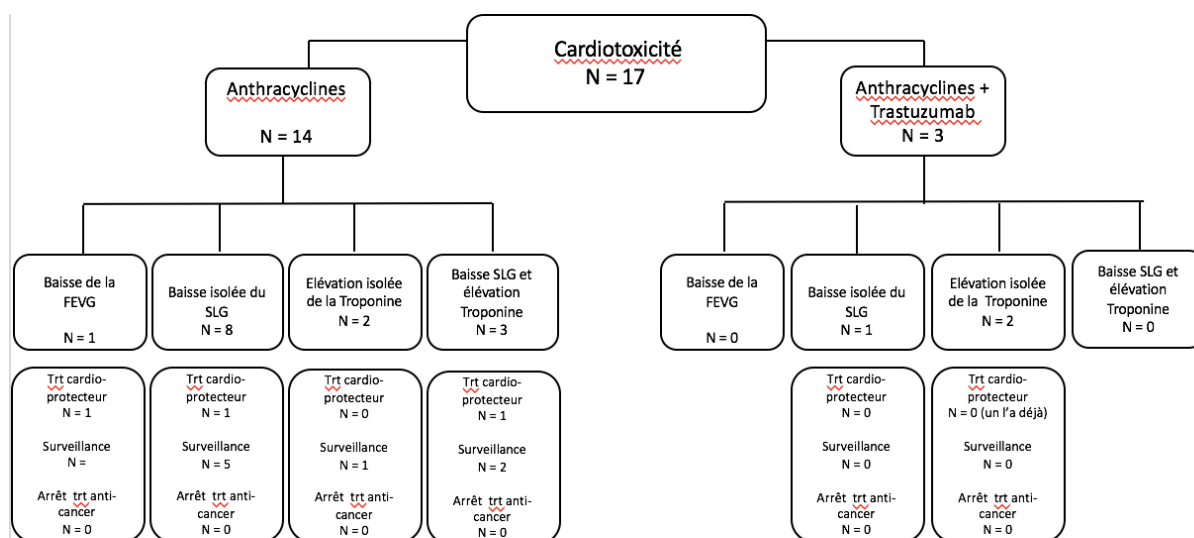
Prise en charge en cas de cardiotoxicité suspectée ou certaine

La prise en charge des 17 patients ayant présenté une cardiotoxicité au cours du suivi est résumée dans la **Figure 3**.

La seule patiente qui a présenté une dysfonction systolique ventriculaire gauche patente était parfaitement asymptomatique au moment du diagnostic de la cardiotoxicité, qui s'est donc fait sur les données de l'échographie et notamment de la FEVG mesurée lors d'une consultation de suivi de cardio-oncologie. En fin de consultation, le cardiologue expert a introduit un traitement cardio-protecteur par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et Bêtabloquant ainsi que du Kardégic devant des troubles de la cinétique segmentaire pouvant évoquer une origine ischémique. Etait également préconisé un bilan étiologique comprenant notamment une coronarographie et une IRM cardiaque. La chimiothérapie était quant à elle, poursuivie puisque non contre indiquée devant une FEVG résiduelle à 40%. Le bilan étiologique ne sera finalement jamais réalisé pour des raisons inconnues et la patiente sera perdue de vue.

Parmi les 16 autres patients, qui avaient présenté une baisse du SLG et/ou une élévation de la troponine, un traitement cardio-protecteur par antagoniste des récepteurs de l'Angiotensine II a été introduit chez deux d'entre eux, et un patient était déjà traité par IEC et bêtabloquant au moment du diagnostic, qui ont été poursuivis à la même posologie. Le traitement anti-cancéreux n'a été suspendu, même temporairement, chez aucun patient. Douze ont bénéficié d'une réévaluation en cardio-oncologie après le diagnostic de cardiotoxicité ; aucun d'entre eux a présenté une baisse de la FEVG lors de cette réévaluation. Parmi ces 12 patients, il s'agissait d'une consultation précoce, c'est-à-dire d'une consultation de cardio-oncologie supplémentaire par rapport au protocole établi en l'absence de cardiotoxicité, pour 8 d'entre eux ; 3 patients avaient été revus à 3 semaines, 1 patient à un mois et 4 patients à 3 mois. Parmi les 4 patients qui n'ont pas été revus en consultation après le diagnostic, la cardiotoxicité avait été portée dans le mois précédant la fin de l'étude pour 3 d'entre eux.

Figure 3 : Prise en charge des 17 patients ayant présenté une cardiotoxicité au cours du suivi



Discussion

Principaux résultats de l'étude

Cette étude montre que les signes évocateurs de cardiotoxicité ont été identifiés précocement après un délai médian de 177 jours (90-284) chez 30% des patients traités par Anthracyclines et/ou Trastuzumab pour un cancer du sein. Néanmoins, il ne s'agissait jamais de formes graves. En effet, un seul patient a présenté une insuffisance cardiaque résolutive après courte cure de diurétique, et un seul autre une baisse significative de la FEVG. Les autres patients ont présenté une élévation de la troponine et/ou une baisse du SGL. Malgré un faible effectif et un délai de suivi très court, nous avons pu identifier l'IMC bas comme un facteur prédictif de cardiotoxicité.

Evaluation de la cardiotoxicité

La cardiotoxicité est un diagnostic difficile à poser. Il est en effet parfois difficile de s'assurer de l'imputabilité directe entre le traitement anticancéreux et la survenue de la cardiotoxicité du fait notamment que les patients traités pour un cancer reçoivent généralement plusieurs molécules cardiotoxiques voire une radiothérapie, elle aussi potentiellement pourvoyeuse d'effets indésirables cardiovasculaires. Dans notre population, les protocoles de chimiothérapie étaient homogènes du fait qu'il s'agissait uniquement de patients traités pour un cancer du sein, en première ligne pour 97% d'entre eux. Il n'existait pas de différence significative entre les groupes « toxicité » ou « absence de toxicité » pour la variable hormonothérapie (OR : 0,65 ; IC : 0,21-1,97 ; $p = 0,4$). Par ailleurs, notre critère de jugement principal, bien que composite, ne comprenait que des paramètres bien définis et admis de tous dans le diagnostic de cardiotoxicité liée aux traitements anticancéreux (35). Les dosages de troponine étaient tous réalisés dans le même laboratoire de biochimie de l'hôpital Nord de Marseille, les mesures de FEVG et de SLG sur un même appareil et par des opérateurs entraînés, souvent unique au cours du suivi d'un patient. Nous pouvons donc accorder du crédit à nos taux d'incidence de cardiotoxicité.

Une seule patiente a présenté une baisse de la FEVG au cours du suivi. Ce résultat est cohérent avec les données de la littérature qui rapportent, pour des doses cumulées de Doxorubicine inférieures à 250 mg/m², des taux faibles de dysfonction systolique ventriculaire gauche avec baisse de la FEVG, inférieurs à 1%.

Une élévation de la troponine a été observée chez 12% des patients de notre étude. Ce taux est relativement bas par rapport à ceux rapportés dans la littérature qui sont plutôt entre 30 et 33% (36-43). Il est à noter qu'il s'agit d'études relativement anciennes et qui ont été menées chez des patients traités par des chimiothérapies hautes doses, protocoles différents de ceux utilisés aujourd'hui. D'autre part, ni la technique de dosage, ni le seuil de positivité de la troponine n'étaient standardisés entre ces différentes études. Il existait également une hétérogénéité dans les protocoles d'échantillonnage utilisés ; l'augmentation des concentrations de troponine a été détectée à différents intervalles après l'administration de la chimiothérapie dans les diverses études, indiquant qu'il peut être nécessaire de recueillir plusieurs échantillons de sang pour démontrer l'augmentation possible du marqueur. Dans notre étude, nous avons utilisé la Troponine I car semblant supérieure dans la littérature et pour des raisons de commodités et d'applicabilité en vie réelle, elle était dosée quasi- immédiatement après la cure de chimiothérapie, dans le service d'oncologie (44).

Analyse des facteurs prédictifs de cardiotoxicité dans notre étude

L'évaluation des facteurs associés à la diminution de la FEVG seule n'a pu être réalisée du fait du manque d'effectifs de patients concernés, raison pour laquelle nous avons choisi un critère de jugement composite.

Le seul facteur significativement associé à la survenue d'une cardiotoxicité telle que définie par notre critère de jugement était l'IMC ; l'IMC médian dans le groupe de patients qui n'avaient pas présenté de cardiotoxicité était significativement plus haut et était supérieur à la normale puisqu'à 28 kg/m². Ce résultat peut paraître paradoxal étant donné que le surpoids est considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire. Cependant, ce paradoxe a déjà été identifié à plusieurs reprises dans la littérature, notamment chez des patients insuffisants cardiaques (45-48). Une étude rétrospective menée sur 7767 patients atteints d'insuffisance cardiaque stable ont été classés selon leur indice de masse corporelle (IMC) en 4 groupes : maigres (IMC <18.5), normaux (IMC, 18.5-24.9, en surpoids (IMC, 25.0-29.9), et obèses (IMC > or =30.0).

Sur un suivi de 37 mois et après analyse multivariée, les patients obèses ou en surpoids présentaient des taux de mortalité significativement plus faible que les patients de poids « normal » (HR = 0.88; IC 95% = 0.80-0.96, et HR = 0.81; IC 95% = 0.72-0.92, respectivement) (49). Les mécanismes de ce paradoxe ne sont à ce jour pas élucidés mais méritent d'être analysés au cours d'autres études. Les posologies des chimiothérapies étant indexées à la surface corporelle, l'hypothèse de doses cumulées plus faibles chez les patients plus corpulents n'est pas valable dans notre étude.

Sans qu'il y ait de significativité, le traitement antérieur par inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs de l'Angiotensine II semblait avoir tendance à être un facteur protecteur (OR = 0,47 ; IC = 0,08-1,89 ; p = 0,3). Cette tendance, qui est cohérente avec les données de la littérature, pourrait potentiellement être confirmée par une étude de plus grand effectif. Les IEC/ARA II sont effectivement les molécules qui ont été le mieux étudiées pour prévenir la dysfonction systolique VG chez les patients traités pour un cancer. L'étude PRADA, menée chez des patients atteints d'un cancer du sein et pour qui un traitement adjuvant par Anthracycline était envisagé a montré qu'il existait une réduction de l'altération de la FEVG chez les patients traités de manière concomitante par Candesartan par rapport au groupe placebo (0.8% versus 2.6% in the placebo group, $P=0.026$) (50). Les bêtabloquants ont eux aussi fait l'objet de plusieurs études. Une première, menée sur 50 patients traités par Anthracyclines pour un cancer du sein a montré une baisse significative de la FEVG à 6mois dans le groupe Placebo alors qu'il n'existait pas de différence dans le groupe traité par Carvedilol (68.9 vs. 52.3; $p < 0.001$ et 70.5 vs. 69.7, $p = 0.3$ respectivement) (51). Une autre étude plus récente, menée chez 200 patients eux aussi traités par Anthracycline pour un cancer du sein, n'a pas montré de différence entre les deux groupes, Carvedilol et placebo, sur la survenue d'une dysfonction ventriculaire gauche définie par une baisse de 10 points de la FEVG initiale. Une élévation de la troponine I était cependant plus souvent observée dans le groupe placebo (52). Les résultats de ces études sont mitigés et il n'existe pas, à l'heure actuelle, de directive formelle quant à l'instauration d'un traitement cardio-protecteur en prévention.

La prise d'Anthracycline n'était pas un facteur associé à la survenue d'une cardiotoxicité. Ceci peut s'expliquer par un manque de puissance de l'étude mais aussi du fait de doses cumulées d'Anthracycline plus faibles que celles reçues par les patients dans les études plus anciennes. Il est à noter cependant que tous les patients qui ont présenté une cardiotoxicité avaient reçu des Anthracyclines.

Le Trastuzumab (Herceptin), est un anticorps monoclonal humanisé dirigé

contre le récepteur HER2, et est donc prescrit dans le traitement des cancers du sein exprimant cet onco-récepteur. Lors des études précliniques chez l'animal ou lors des premières études cliniques chez l'homme, aucun événement cardiaque n'avait été rapporté (53). Or, il apparaît clairement de nos jours que cette molécule peut conduire au développement de cardiomyopathie toxique (54-55), conséquence directe de l'inhibition du récepteur HER2, exprimés sur les cellules cancéreuses mais aussi à la surface des cardiomyocytes (56). Il a été montré que ce risque de cardiotoxicité est majoré en cas d'association avec des Anthracyclines (57-59), cette voie agissant normalement comme un mécanisme de réparation des lésions myocardiques (60-61). Malgré un petit effectif, ce sur-risque en cas d'association Anthracyclines/Trastuzumab semble être vérifié dans notre étude. En effet, l'administration de Trastuzumab était un facteur prédictif d'élévation isolée de la troponine ($p = 0,02$; OR = 12,5 ; IC = [1,80-141]). Parmi les 4 patients qui avaient présenté une élévation isolée de la Troponine, 3 avaient reçu du Trastuzumab après une première ligne d'Anthracycline.

Marqueurs précoces de cardiotoxicité

Un des défis actuels majeurs de la cardio-oncologie est le dépistage le plus précoce possible de la survenue d'une cardiotoxicité, notamment d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche, complication parmi les plus graves. La baisse de la FEVG étant un paramètre trop tardif (62), il apparaît indispensable de rechercher des marqueurs plus sensibles et surtout plus précoces associés à la survenue de cette complication. Selon les données de la littérature, l'élévation des biomarqueurs cardiaques, en particulier la Troponine (63-71) ou la baisse du SLG (72-73) sont très bien corrélés à la survenue d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche ultérieure. Sawaya et son équipe a même suggéré que l'utilisation conjointe de la Troponine et du SLG permettait d'augmenter la sensibilité pour la détection précoce d'une atteinte cardiaque post chimiothérapie jusqu'à 97%, contre 89% avec la Troponine seule (74). Dans notre étude, 16 patients ont présenté une élévation de la Troponine I et/ou une baisse du SLG. Parmi ces 16 patients, aucun des 12 qui ont été réévalué ultérieurement n'a présenté de baisse significative de la FEVG. Même si le suivi médian de ces 12 patients après le diagnostic de cardiotoxicité était relativement court, à savoir de 318 jours (180-351) et que la toxicité cardiaque, notamment sous Anthracyclines, peut être plus tardive, il est important de souligner que le suivi standardisé de ces patients au sein de notre centre de cardio-oncologie a permis de les identifier précocement comme patients à risque, de mettre en place une surveillance rapprochée voire l'instauration d'un

traitement cardio-protecteur et ainsi de limiter l'évolution de la cardiotoxicité vers la baisse de la FEVG.

Parmi les biomarqueurs cardiaques étudiés dans la littérature, l'élévation du BNP a elle aussi été largement étudiée. Bien que certaines études aient soutenu son rôle dans le diagnostic de cardiotoxicité chez les adultes atteints de cancer du sein (75-76), d'autres études ont montré que le BNP ne permettait pas d'identifier ces patients (77-78). Il est important de souligner que de nombreux paramètres sont susceptibles de faire varier le taux de BNP, comme l'âge, la fonction rénale, l'IMC ou les conditions de charge, elles-mêmes modifiées par le remplissage vasculaire des patients prescrit au cours de nombreuses chimiothérapies. Il existe donc aujourd'hui un manque de consensus concernant le rôle de ce peptide dans le diagnostic et le pronostic de la cardiotoxicité. Dans notre expérience, le dosage du BNP présente cependant un grand intérêt, du fait d'une très bonne valeur prédictive négative, en cas de symptômes tels que dyspnée et/ou œdèmes, dont les étiologies peuvent être multiples chez un patient traité pour un cancer.

Evaluation de l'observance aux protocoles et des pratiques en cas d'apparition d'une cardiotoxicité dans notre étude

Les protocoles de suivi standardisés utilisés dans notre étude étaient des protocoles établis, en concertation avec les oncologues, par les cardiologues du Medi-CO Center du CHU de Marseille selon les données actuelles disponibles dans ce domaine.

En accord avec les recommandations, un traitement par IEC et Béta-bloquant a été introduit chez la patiente qui a présenté, dans notre étude, une baisse de la FEVG. Plusieurs études ont également montré que la récupération de la FEVG était d'autant meilleure que le traitement était introduit précocement (79-81). Si l'introduction du traitement de l'insuffisance cardiaque est bien codifiée en cas d'apparition d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche, il n'existe pas, à l'heure actuelle, de conduite à tenir standardisée dans le cadre de la prévention. En effet, les résultats des études dans ce domaine sont mitigés (82-83) et des études de plus grande ampleur s'avèrent nécessaires.

En cas d'élévation de la troponine et ou/ de baisse du SLG, il n'existe pas de recommandation de haut niveau quant à l'intérêt d'introduire un traitement cardio-protecteur. Le dernier avis d'experts, indique qu'un traitement par IEC et/ou bêtabloquant peut être envisagé en cas d'élévation de la troponine mais n'a pas retenu la baisse du SLG comme une indication à ce traitement cardio-

protecteur (85). Il s'appuie notamment sur une étude menée chez des patients sous chimiothérapie haute dose ayant présenté une élévation de la troponine et qui a montré que seuls les patients sans IEC développaient une diminution de la FEVG (86). Dans notre cohorte, un traitement par ARA II a été introduit chez un seul des 7 patients qui ont présenté une élévation de la Troponine. Il s'agissait d'une patiente probablement plus sévère que les autres, qui avait également présenté une baisse du SLG et la seule à être symptomatique au moment du diagnostic de la cardiotoxicité, puisqu'admise aux Urgences dans le cadre d'une décompensation cardiaque globale. Parmi ces 7 patients, un autre était déjà traité par ARA II et bêta-bloquant, poursuivis à la même posologie. Aucun n'a évolué vers une baisse de la FEVG. De nouvelles études, de plus haut niveau de preuve, devront être menées sur ce sujet afin d'homogénéiser les pratiques.

Conclusion

Dans notre étude, 30% des patients ont présenté des signes évocateurs de cardiotoxicité, dont une seule baisse de la FEVG. Parmi les patients qui avaient présenté une élévation de la troponine et/ou une baisse du SLG, aucun de ceux réévalués n'a évolué vers une dysfonction systolique VG « patente ». Ces résultats en vie réelle, encourageants, sont les premiers de notre centre sur la prise en charge standardisée des patients traités par Anthracycline et/ou Trastuzumab pour un cancer du sein et justifient pleinement l'essor de la cardio-oncologie. D'autres études en vie réelle, de plus grands effectifs et sur un suivi plus prolongé, devront être menées pour développer les connaissances en terme de prévention et de dépistage précoce des effets cardiotoxiques des traitements anticancéreux, afin d'homogénéiser les pratiques autour de recommandations de plus haut niveau de preuve. Ces efforts permettront d'améliorer la qualité de vie et la survie des patients traités pour un cancer.

Bibliographie

1. Inserm-CépiDc (Centre d'Epidémiologie sur les causes médicales de décès)
2. Les cancers en France, édition 2013. Institut national du cancer.
3. 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; 49:1374-1403.
4. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012 ;62 :220-241
5. De Forni M, Armand JP. Cardiotoxicity of chemotherapy. *Curr Opin Oncol.* 1994 ;6 :340 –344.
6. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2013;31: 3673 – 3680.
7. Perez et al. Four-year follow-up of Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2011 Sep 1;29(25):3366-73.
8. Slamon et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:1273-1283
9. Baselga et al. Adjuvant Trastuzumab: a milestone in the treatment of HER-2-positive early breast cancer. *The oncologist* 2006;11-90001-4
10. Chapman et al. Competing causes of death from a randomized trial of extended adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100:252–260
11. Hanrahan et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a, bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2007 Nov 1;25(31):4952-60.
12. Mc Gowan et al: Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity
13. Lenneman et al: Cardio-oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circulation Research.* 2016 ;118 :1008-1020

14. Hahn et al: Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3000665
15. Ewer et al: Reversibility of Trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*. 2005; 23:7820-7826.
16. Jovenaux L, Cautela J, Resseguier N, et al. Practices in management of cancer treatment-related cardiovascular toxicity: a cardio-oncology survey. *International journal of cardiology*, 2017 Mar 21. S0167-5273(16)34781-7.
17. Van Heeckeren WJ, Bhakta S, Ortiz J, et al. Promise of new vascular-disrupting agents balanced with cardiac toxicity: is it time for oncologists to get to know their cardiologists? *J Clin Oncol*. 2006;24(10):1485–8.
18. Ewer MS, Ewer SM et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol*. 2010 ;7(10):564–75.
19. Fleissig A, Jenkins V, Catt S, Fallowfield L Et al. Multidisciplinary teams in cancer care: are they effective in the UK? *Lancet Oncol*. 2006;7(11):935–43.
20. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(1):14–25.
21. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Cardio-oncology: a new medical issue. *E cancer medical science*. 2008;2:126.
22. Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines 2016
23. Tan-Chiu E., Yothers G., Romond E., Geyer C.E. Jr., Ewer M., Keefe D. et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer. *J Clin Oncol*. NSABP B-31.

24. Cardinale et al. Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity : Clinical and Prognostic Implications of Troponin I Evaluation. *J Clin Oncol*. 2010;28:3910-3916.
25. Neilan et al. Tissue Doppler imaging predicts left ventricular dysfunction and mortality in a murine model of cardiac injury. *European Heart Journal*. 2006 ;27, 1868–1875.
26. Stoodley et al. Two dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *European Journal of Echocardiography*. 2011;12, 945–952
27. Negishi et al : Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity)
28. Sawaya et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *The American Journal of Cardiology*. 2011;01.006.
29. Sawaya et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and Trastuzumab. *Cir Cardiovasc Imaging*. 2012;596-603.
30. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*.2010
31. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, 2017
32. Plana J. C, 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. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(9):911–939.
33. Dolci et al. Biochemical Markers for Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *American Journal of Clinical Pathology*. 2015.

34. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high- dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:517-522.
35. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol*. 2002;13:710-715.
36. Sandri MT, Cardinale D, Zorzino L, et al. Minor increases in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy. *Clin Chem*. 2003;49:248-252.
37. Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, et al. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann Hematol*. 2003;82:218-222
38. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004 ;109 :2749-2754.
39. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effects of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351:145-152.
40. Kilickap S, Barista I, Akgul E, et al. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol*. 2005;16:798-804.
41. Horacek JM, Pudil R, Tichy M, et al. Cardiac troponin I seems to be superior to cardiac troponin T in the early detection of cardiac injury associated with anthracycline treatment. *Onkologie*. 2008; 31(10):559–560).
42. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH et al. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:789- 795.
43. Lissin LW, Gauri AJ, Froelicher VF, Ghayoumi A, Myers J, Giacommini J et al. The prognostic value of body mass index and standard exercise testing in male veterans with congestive heart failure. *J Card Fail* 2002;8:206- 215.

44. Osman AF, Mehra MR, Lavie CJ, Nunez E, Milani RV et al. The incremental prognostic importance of body fat adjusted peak oxygen consumption in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2126- 2131.
45. Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M et al. Body mass and survival in patients with chronic heart failure without cachexia: the importance of obesity. *J Card Fail* 2003;9:29-35.
46. Jephtha P. Curtis et al. The Obesity Paradox : Body Mass Index and Outcomes in Patients With Heart Failure. *ARCH INTERN MED*. 2005.
47. Effect of candesartan and metoprolol on myocardial tissue composition during anthracycline treatment: the PRADA trial. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2017;10.1093.
48. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy
49. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy Related Cardiotoxicity *JACC* 2018
50. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, Lenihan DJ et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new in- sights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*. 2005;23:7820–7826.
51. Raschi E et al. Anticancer drugs and cardiotoxicity: Insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacol Ther*. 2010;125(2):196-218
52. Bria E et al. Trastuzumab cardiotoxicity : biological hypotheses and clinical open issues. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8(12):1963-71.
53. Campone M, E Bourbouloux and P Fumoleau. Cardiac dysfunction induced by trastuzumab, *Bull Cancer*. 2004; 913:166-73.
54. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH et al. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracy- cline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:3808–3815.

55. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, Martino S, Gralow JR, Dakhil SR, Ingle JN, Winer EP, Gelmon KA, Gersh BJ, Jaffe AS, Rodeheffer RJ. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*. 2008;26:1231–1238.
56. Suter TM, Procter M, Van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:3859–3865.
57. Wadugu B, Kühn B et al. The role of neuregulin/ErbB2/ErbB4 signaling in the heart with special focus on effects on cardiomyocyte proliferation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302:H2139–H2147.
58. De Korte MA, de Vries EG, Lub-de Hooge MN, et al. ¹¹¹Indium-trastuzumab visualises myocardial human epidermal growth factor receptor 2 expression shortly after anthracycline treatment but not during heart failure : a clue to uncover the mechanisms of trastuzumab-related cardiotoxicity. *Eur J Cancer*. 2007;43 : 2046–2051.
59. Nielsen D, Jensen JB, Dombernowsky P, et al. Epirubicin cardiotoxicity : a study of 135 patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1990;8(11):1806–1810.
60. Herman EH, Lipshultz SE, Rifai N, et al. Use of cardiac troponin T levels as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer Res*. 1998;58:195–197.
61. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36(2):517–522.
62. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol*. 2002; 13(5):710–71.
63. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*. 2010; 28(25):3910–3916.

64. Sandri MT, Cardinale D, Zorzino L, et al. Minor increases in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy. *Clin Chem*. 2003; 49(2):248–252.
65. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011; 107(9):1375–1380.
66. Ky B, Putt M, Sawaya H, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(8):809–816.
67. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT, Panteghini M et al. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol*. 2008; 130(5):688–695
68. Specchia G, Buquicchio C, Pansini N, et al. Monitoring of cardiac function on the basis of serum troponin I levels in patients with acute leukemia treated with anthracyclines. *J Lab Clin Med*. 2005; 145(4):212–220).
69. Mornos C, Petrescu L. Early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity : the value of considering both global longitudinal left ventricular strain and twist. *Can J Physiol Pharmacol*. 2013; 91(8):601–607.
70. Mavinkurve-Groothuis AM, Marcus KA, Pourier M, et al. Myocardial 2D strain echocardiography and cardiac biomarkers in children during and shortly after anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukaemia (ALL): a prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013; 14(6):562–569.
71. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wiegers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:596–603.

72. Feola M, Garrone O, Occelli M, Francini A, Biggi A, Visconti G, Albrile F, Bobbio M, Merlano M. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. *Int J Cardiol.* 2011;148:194–198.
73. Pichon MF, Cvitkovic F, Hacene K, Delaunay J, Lokiec F, Collignon MA, Pecking AP. Drug-induced cardiotoxicity studied by longitudinal B-type natriuretic peptide assays and radionuclide ventriculography. *In Vivo.* 2005;19:567–576.
74. Morris PG, Chen C, Steingart R, Fleisher M, Lin N, Moy B, Come S, Sugarman S, Abbruzzi A, Lehman R, Patil S, Dickler M, McArthur HL, Winer E, Norton L, Hudis CA, Dang CT. Troponin I and C-reactive protein are commonly detected in patients with breast cancer treated with dose-dense chemotherapy incorporating trastuzumab and lapatinib. *Clin Cancer Res.* 2011;17:3490–3499.
75. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, Gosavi S, Carver JR, Wiegers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol.* 2011;107:1375–1380.
76. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:213–220.
77. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131:1981–1988.
78. Tallaj JA, Franco V, Rayburn BK, Pinderski L, Benza RL, Pamboukian S, Foley B, Bourge RC et al. Response of doxorubicin-induced cardiomyopathy to the current management strategy of heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:2196–2201.

79. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, Gravdehaug B, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bratland Å, Storås TH, Hagve TA et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2×2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37:1671–1680.
80. Farol A, Melegari E, Aquilina M, Scarpi E, Ibrahim T, Maltoni R, Sarti S, Cecconetto L, Pietri E, Ferrario C, Fedeli A, Faedi M, Nanni O, Frassinetti GL, Amadori D, Rocca A. Trastuzumab-induced cardiotoxicity in early breast cancer patients: a retrospective study of possible risk and protective factors. *Heart*. 2013;99:634–639.
81. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, Inanc M, Dogan A, Yazici C, Berk V, Karaca H, Kalay N, Oguzhan A, Ergin A. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:81–89.
82. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH et al. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardio-protection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:324 – 331.
83. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, Martinelli G, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Prevention of high-dose chemotherapy–induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin- converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;114:2474–2481.

Annexes

Annexe 1. Mécanismes des cardiotoxicités de type I et de type II : *Plana J. C., 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. Journal of the American Society of Echocardiography. 2014*

	Type I	Type II
Characteristic agent	Doxorubicin	Trastuzumab
Clinical course and typical response to antiremodeling therapy (β -blockers, ACE ¹ inhibitors)	may stabilize, but underlying damage appears to be permanent and irreversible; recurrence in months or years may be related to sequential cardiac stress	high likelihood of recovery (to or near baseline cardiac status) in 2-4 months after interruption (reversible)
Dose effects	cumulative, dose-related	not dose-related
Effect of rechallenge	high probability of recurrent dysfunction that is progressive; may result in intractable heart failure or death	Increasing evidence for the relative safety of rechallenge (additional data needed)
Ultrastructure	vacuoles; myofibrillar disarray and dropout; necrosis (changes resolve over time)	Not apparent ultra structural abnormalities (thought not thoroughly studied)

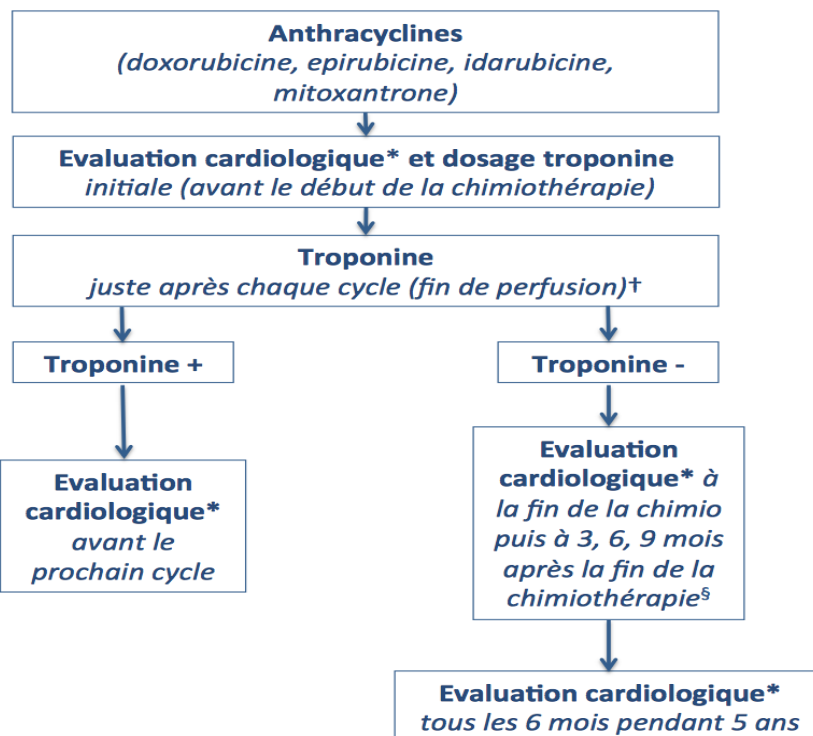
¹ ACE, Angiotensin-converting enzyme

Annexe 2. Fiches de suivi du gMEDICO

*Une évaluation cardiologique comportera systématiquement au moins une consultation avec prise de pression artérielle, glycémie, bilan lipidique, calcul du DFG, un ECG et une échocardiographie trans-thoracique (ETT). Les mesures de strain longitudinal global et FeVG 3D (si réalisable) sont recommandées avec la même machine.

†Les dosages devront être réalisés toujours par le **même laboratoire** (même type de troponine, même méthode de mesure). Troponine + si $>0,04 \mu\text{g/L}$ (ou $>99^{\text{ème}}$ percentile).

§Réévaluation à effectuer avant chaque cycle si la dose cumulée $> 240\text{mg/m}^2$.

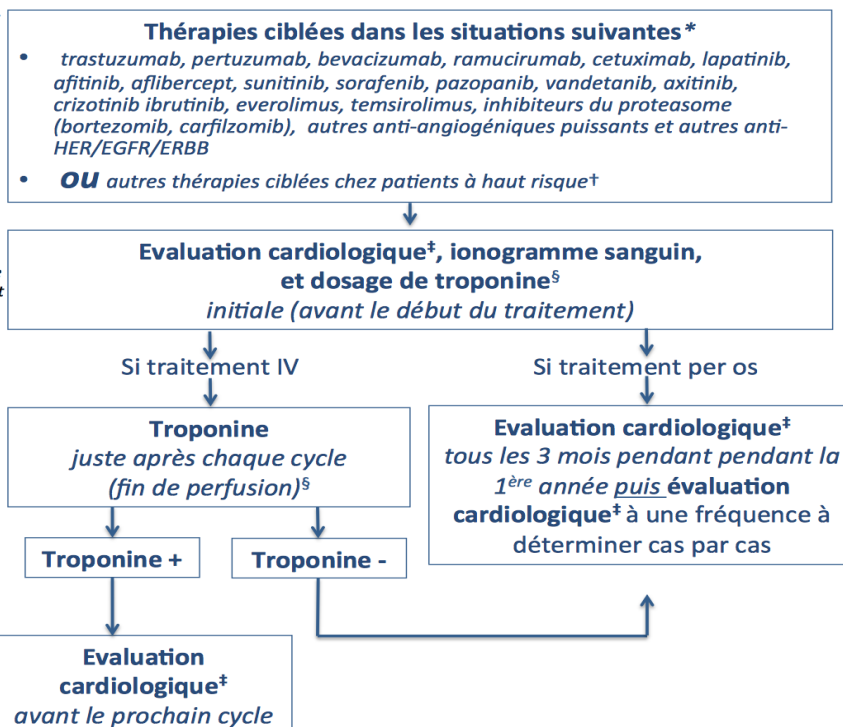


*Dans les autres cas se référer au RCP pour chaque molécule.

†Symptômes cardio-vasculaires, ou patients porteurs d'une maladie cardio-vasculaire avérée, ou patients avec ECG initial anormal, ou âge ≥ 75 ans, ou ≥ 2 facteurs de risque cardiovasculaires hormis l'âge.

‡Une évaluation cardiologique comportera systématiquement au moins une consultation avec prise de pression artérielle, glycémie, bilan lipidique, calcul du DFG, un ECG et une échocardiographie trans-thoracique (ETT). Les mesures de strain longitudinal global et FeVG 3D (si réalisable) sont recommandées avec la même machine.

§Les dosages devront être réalisés toujours par le **même laboratoire** (même type de troponine, même méthode de mesure). En cas d'administration IV, les dosages devront être réalisés juste après la perfusion.



Annexe 2 (suite). Fiches de suivi du gMEDICO

PRISE EN CHARGE D'UNE DYSFONCTION SYSTOLIQUE VENTRICULAIRE GAUCHE et/ou INSUFFISANCE CARDIAQUE

Bilan pré-thérapeutique

- Recherche de facteurs de risque ou d'antécédents cardio-vasculaires
- Recherche autre cause (coronaropathie, dysthyroïdie...)

Diagnostic de la dysfonction systolique

Diminution de plus 10 unités de la FeVG jusqu'à une valeur de FeVG <50% (à confirmer à 2-3 semaines)

Réversible : si retour à la FeVG initiale à 5 unités près

Partiellement réversible : si récupération d'au moins 10 unités de FeVG mais restant inférieure de plus de 5 unités par rapport à la valeur de base

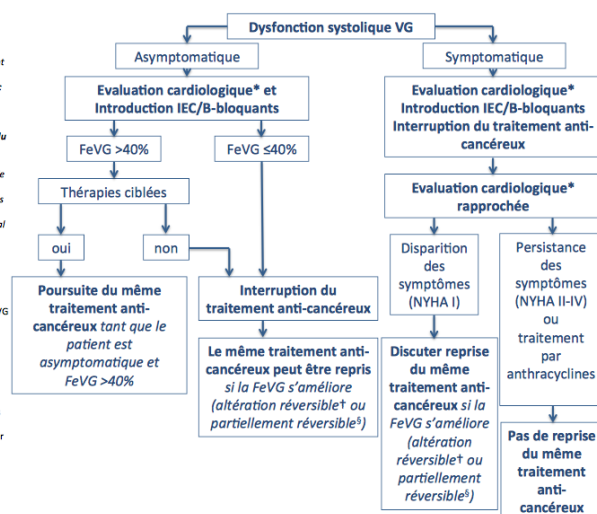
Irréversible : si récupération de la FeVG inférieure à 10 unités

Traitement

*Une évaluation cardiologique comportera systématiquement au moins une consultation avec prise de pression artérielle, glycémie, bilan lipidique, calcul du DFG, un ECG et une échocardiographie trans-thoracique (ETT). Les mesures de strain longitudinal global et FeVG 3D (si réalisable) sont recommandées avec la même machine.

†si retour à la FeVG initiale à 5 unités près.

‡si récupération d'au moins 10 unités de FeVG mais restant inférieure de plus de 5 unités par rapport à la valeur de base.



Annexes 2 (suite). Fiches de suivi du gMEDICO

PRISE EN CHARGE D'UNE ELEVATION DU TAUX DE TROPONINE ET/OU D'UNE DIMINUTION DU GLS

Bilan pré-thérapeutique

- Recherche de facteurs de risque ou d'antécédents cardio-vasculaires
- ECG initial de dépistage

Élévation du taux de troponine

Les dosages devront être réalisés toujours par le même laboratoire (même type de troponine, même méthode de mesure)

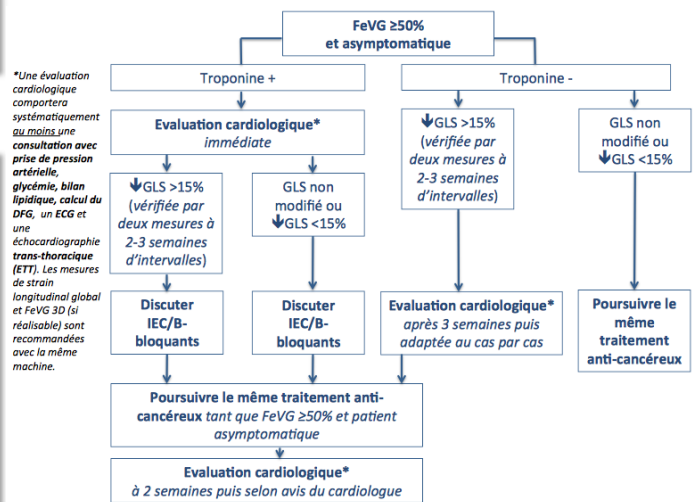
**Taux >0.04 ng/mL
ou > 99^{ème} percentile**

Diminution du GLS

Les mesures de strain longitudinal global (GLS) devront être effectuées avec la même machine, être interprétées en fonction de la volémie et de la pression artérielle évaluées le jour même

Diminution (Δ relatif) >15%

Traitement



Annexe 3. Fiche d'évaluation cardiologique



Centre méditerranéen
hospitalo-universitaire
d'onco-cardiologie
Medi-CO center

CHU MARSEILLE - HÔPITAL NORD
CENTRE MÉDITERRANÉEN HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
DE CARDIO-ONCOLOGIE (Medi-CO)

Docteur Jennifer CAUTELA - Professeur Franck THUNY



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Rendez-vous
oncosafety.cardio@ap-hm.fr

Fiche d'évaluation à joindre avec le compte-rendu d'échocardiographie

<p>Données de base</p> <p>Date d'évaluation: _____</p> <p>Nom de naissance: _____</p> <p>Nom marital: _____</p> <p>Prénom: _____</p> <p>Date de naissance: _____</p> <p>Age: _____ ans</p> <p>Taille (cm): _____</p> <p>Poids (Kg): _____</p> <p>IMC (Kg/m2): _____</p> <p>Surface corporelle (m2): _____</p> <p>Téléphone: _____</p> <p>Médecin traitant: _____</p> <p>Oncologue: _____</p> <p>Cardiologue: _____</p> <p>Néoplasie traitée</p> <p>Type: _____</p> <p>Stade: _____</p> <p>date de diagnostic: _____</p> <p>Cardiopathie connue: _____</p> <p>Facteurs de risque CV</p> <p>Tabac: _____</p> <p>HTA: _____</p> <p>Dyslipidémie: _____</p> <p>Diabète: _____</p> <p>Hérédité: _____</p> <p>Autres antécédents:</p> <p>_____</p> <p>Traitements habituels:</p> <p>_____</p> <p>Echocardiographie (résumé)</p> <p>Echographie: _____</p> <p>FeVG méthode: _____</p> <p>FeVG de référence (%): _____</p> <p>FeVG actuelle (%): _____</p> <p>FeVG variation absolue (%): _____</p> <p>GLS de référence (%): _____</p> <p>GLS actuel (%): _____</p> <p>GLS variation relative (%): _____</p> <p>E/A: _____</p> <p>E/e' moyen: _____</p> <p>PAPs (mmHg): _____</p>	<p>Traitement anticancéreux</p> <p>Anthracyclines: _____ Molécule: _____</p> <p>Dose administrée: _____</p> <p>Dose cumulée (g/m2): _____</p> <p>Date de la dernière prise: _____</p> <p>Anti-Her2: _____ Molécule: _____</p> <p>Dose administrée: _____</p> <p>Date de la dernière prise: _____</p> <p>Anti-VEGF et Anti-VEGFR non ITKs: _____</p> <p>Molécule: _____</p> <p>Dose administrée: _____</p> <p>Date de la dernière prise: _____</p> <p>ITKs: _____</p> <p>Molécule(s): _____</p> <p>Dose administrée: _____</p> <p>Date de la dernière prise: _____</p> <p>Hormonothérapie: _____</p> <p>Molécule(s): _____</p> <p>Dose administrée: _____</p> <p>Date de la dernière prise: _____</p> <p>Autres molécules (1): _____</p> <p>Molécule(s): _____</p> <p>Dose administrée: _____</p> <p>Date de la dernière prise: _____</p> <p>Autres molécules (2): _____</p> <p>Molécule(s): _____</p> <p>Dose administrée: _____</p> <p>Date de la dernière prise: _____</p> <p>Autres molécules diverses (3): _____</p> <p>Molécule(s): _____</p> <p>Date de la dernière prise: _____</p> <p>Troponine</p> <p>Effectuée: _____</p> <p>Type: _____</p> <p>Ultra-sensible: _____</p> <p>Date prélèvement: _____</p> <p>Laboratoire: _____</p> <p>Taux de référence (micro-g/L): _____</p> <p>Taux actuel (micro-g/L): _____</p> <p>Variation absolue (micro-g/L): _____</p> <p>Autres examens (BNP, IRM...):</p> <p>_____</p>	<p>Signes fonctionnels</p> <p>NYHA: _____</p> <p>Angor: _____</p> <p>Palpitations: _____</p> <p>Lipothymies: _____</p> <p>Syncopes: _____</p> <p>Claudication intermittente: _____</p> <p>Signes physiques</p> <p>PAS (mmHg): _____</p> <p>PAD (mmHg): _____</p> <p>FC (bpm): _____</p> <p>Ins. cardiaque gauche: _____</p> <p>Ins. cardiaque droite: _____</p> <p>Souffle cardiaque: _____</p> <p>Signes vasculaires:</p> <p>_____</p> <p>ECG</p> <p>Rythme: _____</p> <p>PR (ms): _____</p> <p>QRS (ms): _____</p> <p>BBG: _____</p> <p>BBD: _____</p> <p>Sokolov (mm): _____</p> <p>SVG: _____</p> <p>SVD: _____</p> <p>Axe QRS: _____</p> <p>HAG: _____</p> <p>HAD: _____</p> <p>QTm (ms): _____</p> <p>QTc (ms): _____</p> <p>Ondes Q de nécrose: _____</p> <p>Troubles de la repolarisation: _____</p> <p>Radiothérapie:</p> <p>Si oui, dose reçue: _____</p> <p>Si oui, champ concerné: _____</p>
---	---	---

CONCLUSION

EXAMENS A PREVOIR ET SUIVI PRECONISE

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé

Introduction : L'augmentation du nombre de survivants d'un cancer ces dernières années a conduit à la progression des complications cardiovasculaires liées à l'exposition aux traitements anti-cancéreux. La détection précoce de ces cardiotoxicités, notamment de la dysfonction systolique ventriculaire gauche, source d'une morbi-mortalité importante, apparaît comme un challenge. La baisse de la FEVG étant un paramètre trop tardif, il est actuellement recommandé de suivre la troponine et le Strain Longitudinal Global. Mais, l'application de ces recommandations récentes, dont la plupart ont un faible niveau de preuve, n'a pas été étudiée dans la pratique quotidienne.

Objectif : Evaluer l'incidence des cardiotoxicités, selon les recommandations, chez les patients traités pour un cancer du sein par Anthracycline et/ou anti HER2, et de déterminer les facteurs prédictifs.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, ayant inclus tous les patients majeurs suivi de manière standardisée au Medi-CO Center à Marseille, dans le cadre d'un cancer du sein traité par Anthracyclines et/ou anti HER2. Une cardiotoxicité était définie par une élévation de la troponine ou une baisse du SLG ou de la FEVG comme définis dans les recommandations. Les données étaient recueillies à partir des fiches standardisées renseignées en fin de chaque consultation ou dans le dossier informatisé des patients pour la troponine, prélevée après chaque cure.

Résultats : Entre Juillet 2015 et Décembre 2017, 104 patients ont été suivis au sein du Medi-CO Center. Quarante-sept patients ont été exclus et 57 étaient finalement inclus dans l'étude. Dix-sept patients (30%) ont présenté une cardiotoxicité avec un délai médian d'apparition de 177 jours (90-284). Il s'agissait d'une baisse de la FEVG (2%), de 9 (53%) altération isolée du SLG, de 4 (7%) élévation isolée de la troponine et de 3 (5%) baisse du SLG associée à une élévation de la troponine. Le seul facteur statistiquement associé à l'apparition d'une cardiotoxicité était l'IMC bas (OR : 0,83 ; IC 95% : 0,70-0,94 ; $p = 0,005$).

Conclusion : Les signes évocateurs de cardiotoxicité ont été identifiés précocement chez 30% des patients traités par Anthracyclines et/ou Trastuzumab pour un cancer du sein. Néanmoins, il ne s'agissait jamais de formes graves. Malgré un faible effectif et un délai de suivi court, nous avons identifié l'IMC bas comme facteur prédictif de cardiotoxicité. Aucun des patients qui avaient présenté une élévation de la troponine et/ou une baisse du SLG n'a évolué vers une altération de la FEVG. Ces premiers résultats, très encourageants, justifient pleinement l'essor de la cardio-oncologie. D'autres études en vie réelle devront être menées pour développer les connaissances dans ce domaine afin d'homogénéiser les pratiques autour de recommandations de plus haut niveau de preuve. Ces efforts permettront d'améliorer encore la qualité de vie et la survie des patients traités pour un cancer.

Mots-clés : cardiotoxicite, cancer du sein, anthracyclines, trastuzumab, anti-HER2, Cardio-oncologie.