



## Cardio-oncologie et dysfonction ventriculaire gauche

Jennifer CAUTELA Centre Méditerranéen Hospitalo-Universitaire de cardiologie oncologique, CHU de Marseille, Hôpital Nord [jennifer.cautela@ap-hm.fr](mailto:jennifer.cautela@ap-hm.fr) - [ncosafety.cardio@ap-hm.fr](mailto:ncosafety.cardio@ap-hm.fr)

**A**u cours des quatre dernières décennies, la mortalité par cancer a considérablement diminué du fait notamment de meilleures techniques de dépistage et d'une amélioration de la prise en charge thérapeutique.

Le cancer apparaît ainsi parfois comme une « maladie chronique », c'est à dire une maladie de longue durée, évolutive, souvent associée à une invalidité et à de potentielles complications graves. Ce processus fait en effet émerger un autre type de menace sur la santé des patients atteints de cancer ou ayant survécu à cette maladie : les complications en lien avec leurs traitements. Parmi celles ci, les complications cardio-vasculaires sont parmi les plus graves. Elles regroupent essentiellement les dysfonctions ventriculaires par atteinte myocardique directe (cardiomyopathies toxiques) compliquées ou non d'insuffisance cardiaque, l'ischémie myocardique, l'hypertension artérielle, les accidents thromboemboliques, les troubles du rythme et l'allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme. De plus, avec le vieillissement de la population, les cancers surviennent souvent chez des patients âgés, déjà porteurs de facteurs de risque cardio-vasculaire, les rendant plus exposés pour développer ce genre de complications. Afin de mieux prendre en charge ces pathologies émergentes, une nouvelle spécialité a ainsi vu le jour : la cardio-oncologie. Des protocoles de suivi et de prise en charge des patients recevant une thérapie anti-cancéreuse potentiellement cardio-toxique ont ainsi été proposés, permettant notamment de détecter, à l'aide d'une approche multiparamétrique, une dysfonction systolique ventriculaire gauche (VG) de façon précoce.

### || Cardio-oncologie une nouvelle spécialité ?

Auparavant, le rôle du cardiologue dans la prise en charge d'un patient atteint de cancer se limitait le plus souvent à celui de consultant ponctuel, à qui l'on demandait une « mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FeVG) au cours d'une chimiothérapie ». Cette attitude est insuffisante pour deux raisons principales. D'une part,

d'autres cardio-toxicités sont possibles et non explorées par une échographie cardiaque isolée. D'autre part, la FeVG est un facteur très tardif et peu sensible de dysfonction systolique VG, ne permettant qu'un traitement lui aussi tardif. De plus, il était rare qu'un cardiologue possède les connaissances nécessaires en oncologie pour orienter spécifiquement son examen face aux différents traitements anti-cancéreux reçus par le patient.

Aujourd'hui, en bénéficiant d'une formation double, les équipes de cardio-oncologie sont aptes à remplir les missions suivantes :

- évaluer le risque cardiovasculaire avant traitement,
- prévenir les effets toxiques cardiaques chez les patients à risque,
- dépister de façon spécifique et précoce les effets toxiques de chaque traitement anti-cancéreux, pendant et après la fin du traitement (y compris à long terme),
- prendre en charge les atteintes cardiovasculaires liées au traitement, en concertation avec l'équipe d'oncologie et de décider notamment du management de la thérapie anti-cancéreuse en présence d'une cardio-toxicité.

Le but de cette démarche est de ne pas contre-indiquer trop vite une thérapie anti-cancéreuse qui, parfois, reste la seule arme pour sauver la vie du patient. Enfin, cette prise en charge précoce et globale est d'autant plus importante que le pronostic cardiovasculaire après apparition d'une dysfonction systolique VG dépend de la précocité de mise en route du traitement cardiologique<sup>1</sup>.

La première unité de cardio-oncologie a été créée en 2000 aux Etats-Unis au MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas par Daniel Lenihan et Edward Yeh. Devant l'essor considérable de cette nouvelle discipline, la première société savante consacrée à cette thématique, l'« International CardiOncology Society » a été créée en 2009. En Europe, il a fallu attendre 2011 avec la création de l'Institut Européen d'Oncologie de Milan par Carlo Cipolla et Daniela Cardinale. En 2015 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.

Actuellement, il n'existe pas encore de recommandations de haut niveau de preuve en cardiologie pour guider la prise en charge de ces toxicités. Notre conduite à tenir doit donc s'appuyer sur la base de deux documents : **le consensus d'expert** récemment publié par l'*European Association of Cardio-Vascular Imaging / American Society of Echography* (EACVI/ASE) et **les recommandations de l'European Society for Medical Oncology (ESMO)**. Ces documents traitent principalement de la dysfonction systolique VG.

## || Les différentes classes thérapeutiques

Les effets adverses sont décrits depuis les années 70 pour les **anthracyclines**. Il s'agit dans ce cas d'une toxicité dite de « type I », c'est-à-dire peu réversible, dose dépendante et cumulative, justifiant les limitations de doses actuelles (par exemple 450mg/m<sup>2</sup> pour la doxorubicine).

A présent, il existe de nouvelles classes thérapeutiques anti-cancéreuses également potentiellement pourvoyeuses d'altération de la fonction systolique VG. C'est le cas par exemple des **thérapies ciblées**. Cette nouvelle famille thérapeutique englobe plusieurs groupes de molécules qui agissent sur une voie de signalisation cellulaire, ciblant plus spécifiquement les cellules cancéreuses et un type d'anomalie moléculaire précis. L'utilisation de ces thérapies marque l'entrée dans une ère de la médecine personnalisée, où à chaque tumeur correspond un traitement.

Une des premières molécules dans cette famille est **le trastuzumab**, un anticorps monoclonal recombinant ciblant spécifiquement les récepteurs HER2. Il est indiqué chez les patientes porteuses d'un cancer du sein dont l'analyse immunohistochimique retrouve une surexpression de ce récepteur HER2. Malheureusement, ces thérapies ne sont pas toujours si « ciblées » et font preuve également d'effets pléiotropes, notamment au niveau cardiaque, si la voie de signalisation moléculaire concernée est également impliquée dans le métabolisme cardiaque. On comprend alors que l'effet de cette deuxième grande classe de molécules n'est pas dose-dépendant et que la toxicité est le plus souvent réversible après arrêt du traitement (lorsque que la voie de signalisation n'est plus ciblée). On parle alors de toxicité de « type II ». A noter que cette classification « type I / type II », bien que toujours utilisée, semble insuffisante, puisque les mécanismes physiopathologiques, parfois intriqués, peuvent entraîner des toxicités irréversibles même sous thérapie ciblée.

L'incidence de la toxicité cardiaque sous trastuzumab

est caractérisée comme fréquente (apparition d'une dysfonction systolique VG chez  $\geq 1/100$  patients mais  $\leq 1/10$ )<sup>4</sup>. En revanche nous avons à l'heure actuelle peu de recul concernant le grand nombre de molécules émergentes, tels que **les inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK)**. Les études ne possèdent en effet qu'un faible effectif de patients hyper-sélectionnés, avec peu d'évènements sur le suivi. Parmi les ITK, seuls ceux ciblant la voie du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) sont réputés pour leurs effets cardio-vasculaires. Par exemple, **le sorafenib** ou **le sunitinib** peuvent classiquement être à l'origine d'une hypertension artérielle sévère ou d'évènements ischémiques. Mais il faut garder à l'esprit qu'une cardio-toxicité est possible avec toutes ces nouvelles molécules, et de ce fait rester vigilant. Pour preuve, **le crizotinib**, a fait l'objet, en post commercialisation uniquement, d'une mise en garde supplémentaire. Celle-ci a été publiée par l'ANSM en octobre 2015, devant la constatation en phase IV de nombreux cas d'insuffisance cardiaque congestive, parfois fatale (40 cas, soit 0,27% et 15 évolutions fatales depuis 2013). L'intensité et la gravité de ces effets n'avaient pas été constatées dans l'étude pour l'AMM. Au total, il existe un grand nombre de molécules anti-cancéreuses pourvoyeuses de cardio-toxicité. Ces complications peuvent grever le pronostic vital du patient, ou encore limiter les protocoles de traitement anti-cancéreux, rendant capital leur dépistage et leur prise en charge.

## || Méthodes de dépistage de la cardiotoxicité

L'apparition d'une dysfonction systolique VG est une des cardio-toxicités les plus graves. Classiquement, l'examen diagnostique de référence est l'échographie cardiaque trans-thoracique pour mesure de la FeVG. On retrouve dans la littérature plusieurs définitions pour parler de dysfonction VG, ce qui est source de confusion. Le seuil de FeVG qu'il faut retenir est celui proposé par l'EACVI/ASE : **diminution de la FeVG de plus de 10% par rapport à une valeur initiale avant traitement avec une valeur inférieure à 53%**. L'altération de la FeVG peut être compliquée d'insuffisance cardiaque congestive ou rester asymptomatique et découverte fortuitement sur un examen de suivi. Cependant, 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 phénomène tardif et peu sensible. Un dépistage de la dysfonction systolique VG infraclinique, avant même l'altération de la FeVG, pourrait permettre un traitement préventif et ainsi limiter cette cardio-toxicité. En effet, on retrouve plusieurs travaux qui montrent que l'in-

production de bêta-bloquants ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), à un stade précoce de la dysfonction VG (par exemple suite à une élévation de la troponine) permettrait de prévenir l'altération de la FeVG au long cours<sup>5</sup>. Même pris à un stade tardif, ils sembleraient favoriser la récupération de celle-ci<sup>6</sup>.

**Le calcul du strain myocardique et le dosage de la troponine** semblent être adaptés pour ce dépistage puisque ce sont deux marqueurs pronostiques précoces d'une dysfonction systolique VG, infra-clinique. Ces marqueurs ont d'ailleurs déjà fait preuve de leur efficacité dans l'évaluation pronostique au cours du suivi de patients recevant des anthracyclines<sup>7</sup> ou du trastuzumab<sup>8</sup>.

**La troponine I (TnI) ou T (TnT)**, biomarqueur sérique sensible et spécifique d'une agression myocytaire, a en effet largement été étudiée. Une des études les plus importantes chez l'adulte est celle de Cardinale et al.<sup>7</sup> qui portait sur 703 patients traités par de fortes doses de chimiothérapies, essentiellement d'anthracyclines. Celle-ci analysait l'évolution de dosages itératifs de la TnI avant, pendant et après traitement. Après un suivi moyen de 3 ans, une augmentation de la TnI était significativement corrélée à une diminution de la FeVG. De plus, la plupart des événements cardio-vasculaires (mort subite, mort d'origine cardiaque, œdème aigu pulmonaire, insuffisance cardiaque congestive et dysfonction systolique VG asymptomatique) survenaient dans les groupes avec troponine positive. La même équipe a démontré que la TnI était également un marqueur prédictif fiable de la survenue de dysfonction VG chez 251 patientes porteuses d'un cancer du sein, traitée par trastuzumab<sup>8</sup>.

Malgré ces résultats encourageants, l'utilisation isolée d'un seul biomarqueur ne saurait proposer un suivi suffisamment sensible et spécifique à lui seul. Il peut exister en effet des faux positifs, des variations dans les dosages, ou encore des seuils différents selon le type de la troponine dosée (T, I, ultra-sensible ou non), rendant parfois l'interprétation litigieuse. Sawaya et al.<sup>9</sup> a démontré au sein d'une population de patients sous anthracyclines et/ou trastuzumab qu'une **évaluation multimodale** permet en revanche d'améliorer l'efficacité du dosage de la troponine. Afin de dépister l'apparition d'une cardio-toxicité, les auteurs associaient le dosage de la TnI à la réalisation d'une échographie cardiaque trans thoracique pour **l'étude des déformations myocardiques longitudinales, ou « strain global longitudinal » (SGL)**. Devant une élévation de la TnI et une diminution de la valeur absolue du SGL (inférieure à -19%), la spécificité du test passait de 73% (chaque paramètre isolément) à 93% (évalués conjointement). C'est pourquoi la FeVG ne doit plus être utilisée seule.

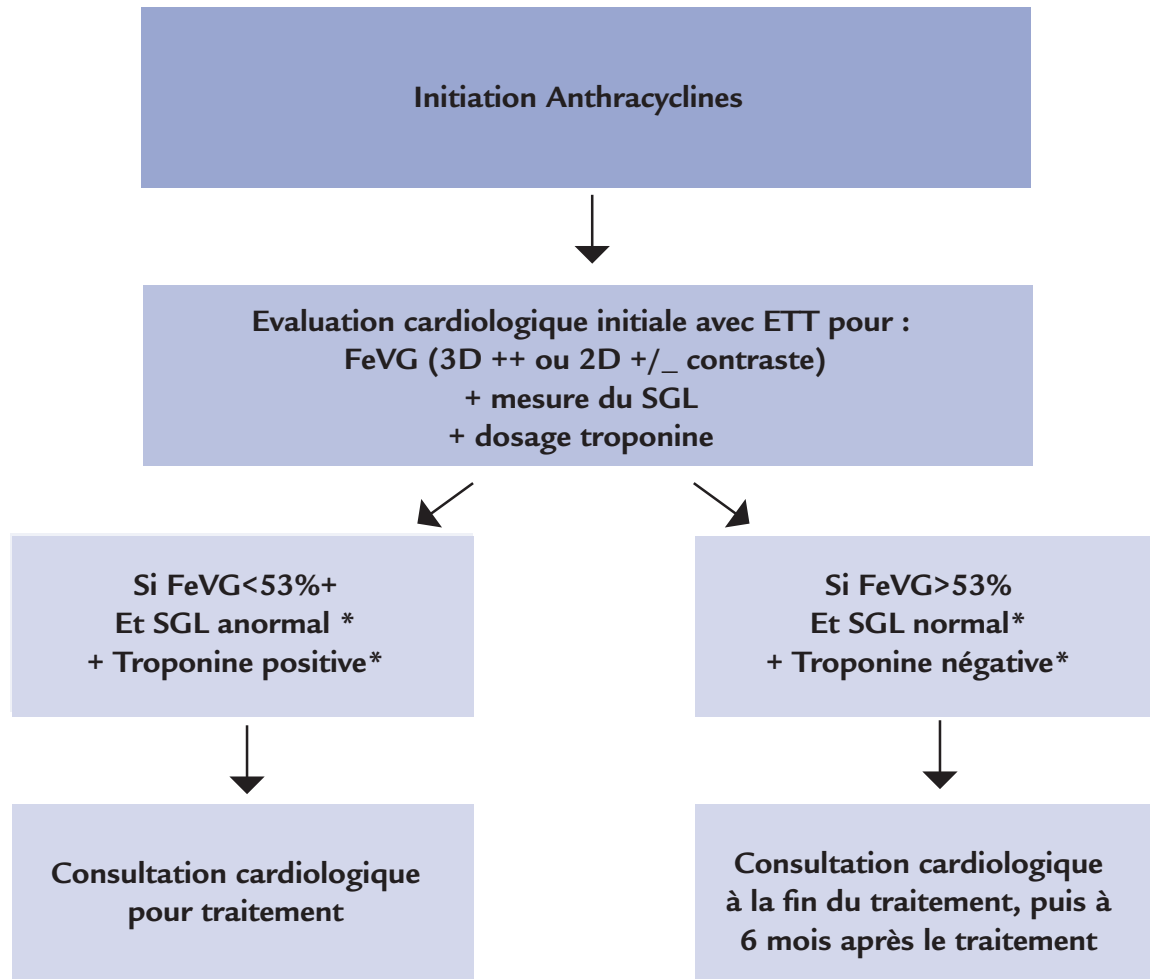
Aujourd'hui, L'EACVI/ASE comme l'ESMO<sup>3</sup> recommandent, lorsqu'une molécule potentiellement cardio-toxique est utilisée, une évaluation multi-paramétrique de la fonction systolique VG comprenant **l'étude de la FeVG** associée à l'étude des déformations myocardiques longitudinales (SGL) et au dosage de la **troponine**. Il est important de savoir que l'interprétation des troponines et du SGL ne reposent pas seulement sur leurs seuils de positivité habituels, mais sur leurs **variations dans le temps**. La raison principale est qu'il existe de larges variabilités, qu'elles soient inter-individuelles ou liées au type de matériel utilisé (marque du logiciel de mesure du SGL en écho, réactif en laboratoire pour la troponine, type de troponine...) qui ne permettent pas de définir un seuil pathologique absolu, adapté à tous les patients.

Ainsi, la **troponine**, comme dans les études précédemment citées, doit être dosée de manière **itérative**, et comparée à une valeur de référence, qui sera celle dosée en pré-traitement. La fréquence des dosages est à adapter au type de molécule employée. Dans le cas des traitements intra-veineux, le dosage doit être fait dans les 72h après la fin de la perfusion. Le seuil de positivité à retenir est celui donné par le laboratoire (en général une valeur supérieure au 99<sup>e</sup> percentile). Le dosage doit toujours être réalisé dans le même laboratoire afin d'être comparable.

De même, **le SGL** est également mesuré de manière itérative, le rythme étant adapté au type de molécule. Là encore, il n'y a pas de vrai seuil pathologique, mais c'est une cinétique de variation par rapport à une valeur pré-traitement qui sera étudiée. Une variation de 15% en valeur absolue par rapport à la valeur initiale de SGL sera considérée comme significative et évocatrice d'une dysfonction systolique VG débutante<sup>2</sup>. Le SGL doit toujours être mesuré sur la même machine d'échocardiographie (même marque pour disposer du même logiciel de mesure) pour être comparable et de préférence, par le même opérateur. L'essentiel à retenir pour la troponine comme pour le SGL est qu'une **évaluation initiale pré-traitement est toujours nécessaire puisque chaque patient est son propre témoin**.

Le rythme de suivi diffère si la molécule reçue par le patient est de type I (« anthracycline-like ») ou de type II (« trastuzumab-like ») (*fig. 1, fig. 2*). Actuellement, malgré une potentielle cardio-toxicité, on ne peut pas recommander de surveillance cardio-oncologique pour l'ensemble des patients recevant une thérapie ciblée (molécule de type II), tant le nombre en serait conséquent. Il faut donc sélectionner les patients les plus à risque : ceux recevant une thérapie ciblée dont la toxicité cardiaque est avérée (trastuzumab, inhibiteurs du VEGF) et ceux recevant une autre thérapie ciblée mais présentant une maladie cardiaque

FIGURE 1 : Protocole de suivi des patients recevant des molécules de type I (c'est à dire de toxicité myocardique directe, type anthracyclines). Modifié d'après Plana et al,<sup>[2]</sup>.



ETT : échographie transthoracique ; SGL : strain global longitudinal

+ : +/- confirmation par IRM cardiaque

\* : selon valeurs normales données par machine / laboratoire

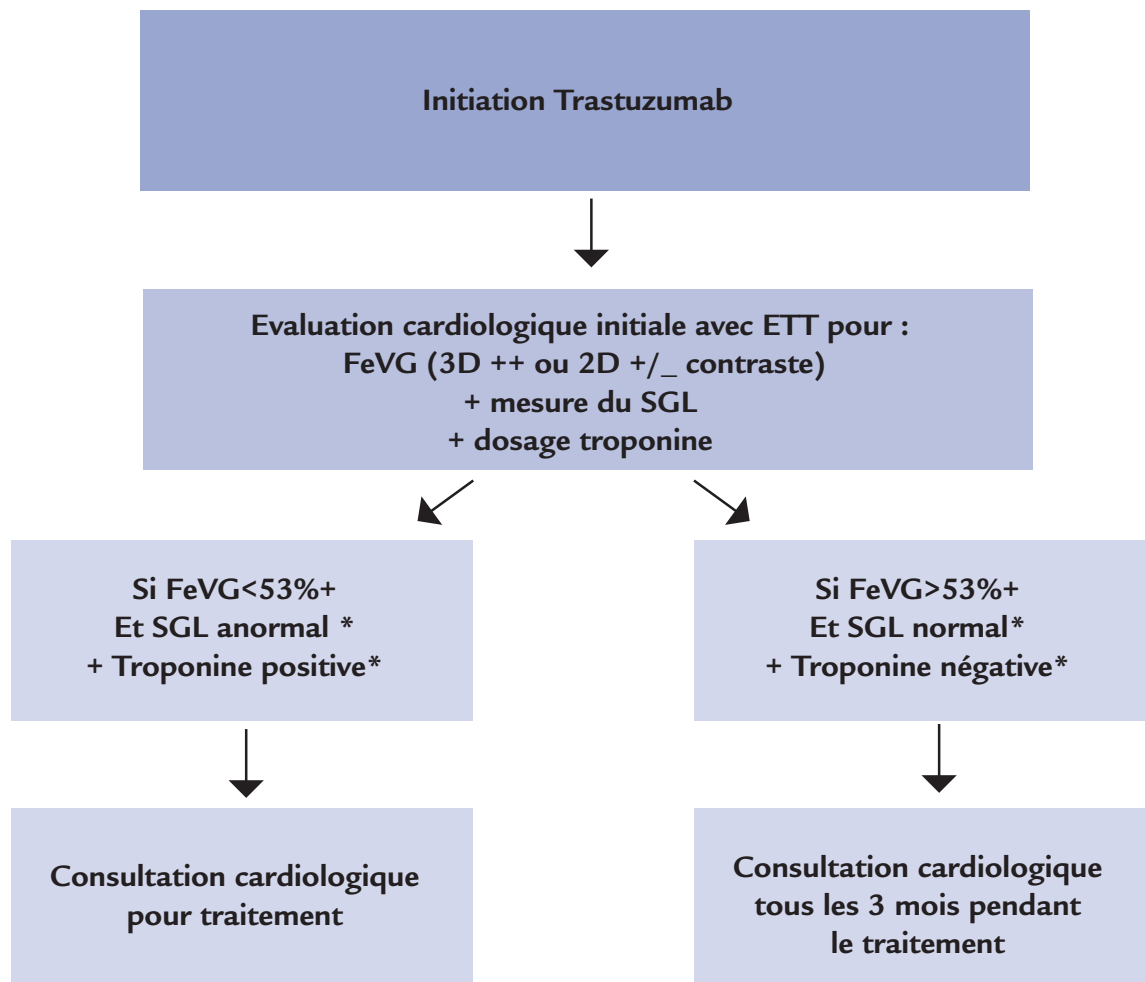
antérieure, âgés de plus de 65ans ou encore à haut risque cardio-vasculaire.

L'administration de molécule de type I puis de type II successivement est également une situation plus à risque. Pour les anthracyclines, le suivi cardio-oncologique doit se faire au long cours et même après la fin du traitement, puisqu'on sait que la cardio-toxicité peut se manifester avec un délai de plusieurs années. En revanche, pour le trastuzumab, comme pour les autres thérapies ciblées, il est inutile de poursuivre une surveillance au delà de leur arrêt, puisque l'effet est suspensif. Il faut toutefois noter que certaines thérapies ciblées sont administrées pendant plusieurs années, contrairement aux anthracyclines, comme par exemple dans la leucémie myéloïde chronique, justi-

fiant donc une surveillance également prolongée.

Enfin, s'il existe des arguments pour une **dysfonction systolique VG patente** (diminution de la FeVG) **ou infra-clinique** (altération significative du SGL et élévation de la troponine), **une nouvelle consultation cardio-oncologique doit être rapidement réalisée**. Pour l'heure, le consensus d'experts ne statue pas formellement quant à la conduite à tenir ensuite et sur le traitement à introduire. Selon notre expérience au sein du **Medi-CO center**, l'introduction à ce stade d'un traitement par bêta-bloquants et IEC, augmentés progressivement jusqu'à doses maximales tolérées, serait souhaitable, afin de prévenir / limiter l'altération de la FeVG. De plus grandes études sont néanmoins encore nécessaires.

**FIGURE 2 : Protocole de suivi des patients recevant des molécules de type II (c'est à dire de toxicité myocardique indirecte, type trastuzumab) Modifié d'après Plana et al,<sup>[2]</sup>.**



ETT : échographie transthoracique ; SGL : strain global longitudinal  
 + : +/- confirmation par IRM  
 \* : selon valeurs normales données par machine / laboratoire

## II Conclusion

La cardio-oncologie est une nouvelle discipline dont l'utilité va se faire croissante sur les années à venir, notamment avec l'avènement des nouvelles thérapies ciblées. L'évaluation des patients recevant des thérapeutiques potentiellement cardio-toxiques doit se faire avant l'administration de celui-ci et de façon régulière au cours du temps.

Elle se base sur une approche multi-paramétrique, reposant sur l'étude des variations de la FeVG, du SGL et de la troponine, chaque patient étant son propre témoin.

## RÉFÉRENCES

- [1] Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. (2010) Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 28 : 3910 – 3916
- [2] Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. (2014) 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* 15(10) : 1063-9
- [3] Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al, ESMO Guidelines Working Group. (2012) Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 23 Suppl 7: vii155-66
- [4] Résumé Caractéristiques Produit Trastuzumab
- [5] Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. (2010) Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 28 : 3910 – 3916
- [6] Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. (2010) Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 55 : 213 – 220
- [7] Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. (2004) Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circ* 8;109(22):2749-54
- [8] Ewer MS, Ewer SM. (2010) Troponin I provides insight into cardiotoxicity and the anthracycline-trastuzumab interaction. *J Clin Oncol*. 28(25):3901-4
- [9] Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. (2012) Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 5(5):596-603