

■ Billet du mois

Qui défie l'autre : la science ou la pratique ?

“Souvent trop d’abondance appauvrit la matière.”

Nicolas Boileau (1636-1711) /L’art poétique

“Le savoir, c’est la puissance ; mais en fait ce n’est que la possibilité de la puissance. La puissance, c’est le savoir appliqué, c’est l’action ; et l’action est d’autant plus dirigée qu’elle est appuyée sur le savoir.”

Thomas Witherell Palmer (1830-1913)



F. DIÉVERT

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

Les premières recommandations internationales de cardio-oncologie sont parues le 1^{er} novembre dans l’*European Heart Journal*. De toute évidence, à l’heure actuelle, dans l’immense majorité des pays, la pratique cardiologique, libérale ou hospitalière, ne pourra pas les appliquer. Faut-il s’en plaindre ou y voir une occasion de réfléchir à l’organisation de sa pratique ?

■ La cardio-oncologie : une nécessité

1. Le cancer : un problème majeur de santé publique

Les pays économiquement développés ont une chance particulière : la durée de vie de leur population ne cesse de croître. Ceci est reflété par l’allongement progressif et constant de la durée de vie avec, du fait d’une diminution de la fécondité, un âge médian qui ne cesse d’augmenter ainsi que le nombre de personnes ayant plus de 65 ans au sein de ces populations.

En France, l’âge médian est passé de 39,1 ans en 2012 à 41,7 ans en 2022 : c’est-à-dire qu’il y a autant de Français âgés de moins de 41 ans que de Français âgés de plus de 41 ans. En 2021, l’espérance de vie à la naissance était de 82,3 ans et plus d’un quart des Français avait plus de 60 ans. Les projections de l’INSEE pour l’année 2025 indiquent qu’il y aura 6,2 millions de personnes dont l’âge sera compris entre 60 et 64 ans, 11 millions dont l’âge sera compris entre 65 et 74 ans et 10,8 millions dont l’âge sera de 75 ans ou plus. Le nombre de personnes d’au moins 75 ans en 2050 devrait atteindre 16,3 millions pour une population de 74 millions.

Mais cette chance a un corollaire qui est l’augmentation constante du coût de la santé notamment du cancer. Toujours en France, une étude a montré que l’augmentation du coût du cancer a été de 48 % entre 2004 et 2017. Ceci était pour partie lié à l’augmentation du nombre de cas de cancers, traduisant parfois une augmentation d’incidence (comme pour le mélanome et le cancer du poumon chez la femme), elle-même pour partie liée aux dépistages, mais plus souvent une augmentation de prévalence du fait du vieillissement de la population alors que les incidences de la plupart des

Billet du mois

cancers tendent à légèrement diminuer chez l'homme ou à stagner chez la femme (**encadré I**). L'augmentation du coût du cancer était aussi pour partie liée à l'augmentation du coût des traitements qui a été de 46 % entre 2004 et 2017, répartis en une augmentation de 37 % des dépenses hospitalières et de 63 % des dépenses de soins de ville.

En France, en 2016, il était estimé que le coût du traitement du cancer du poumon s'élevait en moyenne à 20 050 € par personne et par an, mais en progression constante en raison de l'arrivée de nouveaux traitements comme les anti-PD1 ou les anticorps monoclonaux. En 2017, le coût moyen d'une thérapie ciblée était de 50 000 € par an et par patient, celui d'une immunothérapie était de 80 000 €.

En France, en 2020, il a été estimé qu'il y a eu 7,25 millions d'hospitalisations en lien avec le diagnostic, le traitement ou la surveillance d'un cancer, hors activité de radiothérapie en secteur privé libéral. Il y avait 860 établissements habilités à traiter le cancer, 1 476 oncologues médicaux (soit 30 % de plus qu'en 2017), 1 001 radiothérapeutes (soit 8 % de plus qu'en 2017) et 1 658 anatomopathologistes.

En France, toujours en 2020, il a été estimé que 395 300 personnes ont eu une chirurgie en rapport avec un cancer, 347 400 personnes ont eu une chimiothérapie et 227 350 une radiothérapie. De nouveaux traitements étaient déjà présents et en utilisation croissante. Ainsi 51 684 patients avaient été traités par un inhibiteur des points de contrôle (soit 42 % de plus qu'en 2019) et 234 par des cellules CAR-T (traitement dont le coût dépasse 300 000 € par patient).

2. Le cancer, l'âge et les maladies cardiovasculaires

L'âge est le facteur majeur associé aux coûts des cancers. Ainsi, en prenant le coût des quatre cancers les plus fréquents en France :

Grandes données épidémiologiques sur le cancer en France

(D'après le site de l'Institut national du cancer : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>)

En France métropolitaine et en 2018, le nombre estimé de nouveaux cas de cancer a été de 382 000 (54 % chez l'homme, 46 % chez la femme, soit 204 600 hommes et 177 400 femmes) et celui de décès par cancer a été estimé à 157 400 (57 % chez l'homme, 43 % chez la femme soit 89 600 hommes et 67 800 femmes, contre 84 041 hommes et 66 000 femmes en 2017).

Les taux d'incidence (standardisés monde) sont estimés à 330,2 pour 100 000 hommes et 274,0 pour 100 000 femmes. L'âge médian au diagnostic était de 68 ans chez l'homme et de 67 ans chez la femme.

Les taux de mortalité (standardisés monde) estimés sont de 123,8 pour 100 000 hommes et 72,2 pour 100 000 femmes. L'âge médian au décès était de 73 ans chez l'homme et de 77 ans chez la femme.

Chez l'homme, le cancer de la prostate reste de loin le plus fréquent (50 400 nouveaux cas en 2015), devant le cancer du poumon (31 200 cas en 2018) et le cancer colorectal (23 000 cas en 2018). Chez la femme, le cancer du sein se situe en tête (58 500 cas en 2018), devant le cancer colorectal (20 100 cas) et le cancer du poumon (15 100 cas).

Entre 2010 et 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer a augmenté de 6 060 chez l'homme et de 23 053 chez la femme, mais le taux d'incidence standardisé a baissé chez les hommes (-1,4 %) et tend à se stabiliser chez les femmes (+ 0,7 %).

Les deux cancers dont le taux d'incidence a le plus augmenté entre 2010 et 2018 sont le mélanome cutané chez les hommes (+ 3,4 %) et le cancer du poumon chez les femmes (+ 5 %).

En termes de mortalité, le cancer du poumon se situe au premier rang chez l'homme (22 800 décès en 2018), devant le cancer colorectal (9 200 décès) et le cancer de la prostate (8 100 décès). Chez la femme, le cancer du sein est la première cause de décès par cancer (12 100 décès en 2018), devant le cancer du poumon (10 300 décès) et le cancer colorectal (7 900 décès).

Entre 2010 et 2018, le taux de mortalité standardisé (TSM) a diminué de 2 % par an chez les hommes et de 0,7 % par an chez les femmes. La diminution globale de la mortalité est le résultat de diagnostics plus précoces et d'avancées thérapeutiques importantes, notamment parmi les cancers les plus fréquents.

Encadré I.

- pour le sein sur 193 000 cas, 92 500 ont plus de 65 ans ;
- pour le colon-rectum, sur 129 800 cas, 88 800 ont plus de 65 ans ;
- pour le poumon, sur 79 600 cas, 47 900 ont plus de 65 ans
- pour la prostate, sur 169 600 cas, 139 100 ont plus de 65 ans

Sur les 671 100 autres cas de cancers d'autre nature, 419 800 cas le sont chez des personnes de plus de 65 ans.

Au total, 63 % des cas de cancers surviennent et sont traités chez des personnes de plus de 65 ans.

Mais si le nombre de cancers augmente du fait du vieillissement de la population, la mortalité induite par de nombreux cancers n'a cessé de diminuer et le nombre de nouveaux traitements du cancer d'augmenter. Ces traitements, s'ils permettent une meilleure prise en charge des cancers, ont des effets adverses à court, moyen et long terme, notamment des effets adverses cardiovasculaires (CV) ou peuvent justifier de précautions d'emploi chez les personnes ayant certaines maladies CV, celles-ci étant plus fréquentes au-delà de 65 ans.

Et, comme le nombre de personnes ayant un cancer augmente, comme l'espérance de vie moyenne des personnes ayant un cancer augmente, comme le nombre de traitement du cancer ayant des effets CV augmente, comme la prévalence des maladies CV augmente avec l'âge, les interconnexions entre cancer et son traitement et les maladies CV sont en progression. De ce fait, une nouvelle spécialité a éclos, la cardio-oncologie dont l'objectif est la prévention des complications CV à court, moyen et long terme des traitements du cancer et le traitement de ces complications une fois celles-ci installées. Cette spécialité a même ses revues spécifiques et c'est ainsi qu'existe par exemple depuis 2015, une revue internationale dénommée *Cardio-Oncology*, organe d'expression de l'International Cardio-Oncology Society (IC-OS) et depuis septembre 2019, un *Journal of American College of Cardiology – CardioOncology*, dont un éditorial retrace l'histoire et les enjeux de cette nouvelle spécialité (*Birth and Maturation of Cardio-Oncology* par Deepak L. Bhatt) soulignant que les trois grandes phases de cette spécialité, les soins cliniques, l'éducation et la recherche, étaient en progression exponentielle.

Les premières recommandations internationales

En août 2022, lors du congrès de la Société européenne de cardiologie (ESC), les premières recommandations internationales concernant la cardio-oncologie ont été présentées (<https://esc365.escardio.org/session/35656>) et disponibles en ligne en parallèle. Elles ont été publiées dans l'*European Heart Journal* le 1^{er} novembre 2022 (*European Heart Journal*, 2022; 43,4229-4361). Ceci justifie ce billet dans ce numéro spécial de *Réalités Cardiologiques* consacré à l'actualité de l'année 2022 (ce qui conduit à différer le nouvel épisode de la saga sur les limites de la raison).

Ces recommandations ont été élaborées conjointement par l'ESC, l'*European hematology association* (EHA), l'*European society for therapeutic radiology and oncology* (ESTRO) et l'IC-OS.

Elles couvrent 132 pages, proposent 837 références bibliographiques, comptent 30 auteurs principaux dont aucun Français et comprend 6 membres du Royaume-Uni et 4 Nord-Américains (États-Unis).

Leur lecture donne le tournis car les auteurs ont, certes par nécessité et justification, produit 272 recommandations : impossibles à retenir, et probablement impossibles à insérer dans des applications et des algorithmes simples. Pourquoi ? Parce qu'il y a abondance des données à prendre en compte. Qu'on en juge.

Les auteurs ont en effet pris en compte :

- 20 traitements possibles du cancer (chaque traitement couvre au moins un chapitre des recommandations), sans toutefois prendre en compte les effets de leurs associations diverses et les problèmes cardiaques liés à la chirurgie ;
- au moins 40 situations CV qui peuvent être soit une complication des traitements du cancer, soit une situation associée à l'existence du cancer chez une personne donnée (**tableau I**) ;
- une stratification des patients en fonction de leur risque d'avoir une telle complication (risque faible, modéré, élevé) sachant que le nombre de niveaux de risque peut varier au fil du temps pour atteindre parfois cinq catégories ;
- et les différentes étapes du cancer et de son traitement, notamment avant et pendant afin de prévenir, pendant le traitement afin de surveiller, dépister et prendre en charge la complication (tant sur le plan de la gestion du traitement anticancéreux que de celle de la complication CV), et après, afin de surveiller.

À titre d'exemple, voici une liste de traitements des cancers qui peuvent influencer à des degrés divers la longueur du QT à l'électrocardiogramme, liste four-

nie dans un tableau des recommandations et présentée ici afin de comprendre le tournis qui peut saisir le lecteur, même sorti récemment de son cursus universitaire : aclarubicin, arsenic trioxide, glasdegib, nilotinib, oxaliplatine, pazopanib, ribociclib, sunitinib, toremifene, vandetanib, abarelix, belinostat, brigantinib, carbozantinib, ceritinib, crizotinib, dovitinib, entrectinib, eribulin, gilteritinib, ivosidenib, lapatinib, lenvatinib, osimertinib, Panobinostat, rucaparib, selpercatinib, sorafenib, tipiracil/trifluridine, vemurafenib, ADT, afatinib, axitinib, binimetinib, bortezomib, bosutinib, carfilzomib, dabrafenib, dasatinib, encorafenib, midostaurin, pertuzumab, ponatinib, romidepsin, quizartinib, tamoxifen et vorinostat. Le nombre de molécules dont le suffixe est "ib" ou "mab" indique l'exceptionnelle progression des anticorps monoclonaux parmi les traitements du cancer, traitements faisant partie des thérapies ciblées, expression qui fait référence à un mécanisme d'action plus spécifique que celui des chimiothérapies.

Ainsi, une multiplication sommaire de ces divers éléments rend compte qu'il y a plusieurs dizaines de milliers de décisions potentielles à envisager à la jonction entre cancérologie et cardiologie. De ce fait, ces recommandations sont une succession d'algorithmes et de tableaux tous plus ou moins volumineux même si les auteurs ont tenté de fournir des schémas aussi simplifiés que possible.

Dans ces tableaux et algorithmes, à diverses intersections figurent des examens à proposer (examen clinique, ECG, biomarqueurs, échocardiographie, IRM, scanner, etc.) et le résultat d'un examen donné peut conduire à en effectuer d'autres.

Là encore, de multiples décisions potentielles et réflexions sont à envisager : quel paramètre prendre en compte lorsqu'on fait un examen complémentaire ? Quelle valeur seuil de ce paramètre ou quelle variation de cette valeur faut-il considé-

Billet du mois

- Dysfonctionnement cardiaque lié au traitement du cancer
- Dysfonction cardiaque liée aux anthracyclines
- Dysfonctionnement cardiaque lié à une thérapie ciblée HER-2
- Myocardite associée à un inhibiteur de point de contrôle immunitaire et insuffisance cardiaque non inflammatoire
- Thérapies par lymphocytes T récepteurs d'antigènes chimériques et lymphocytes infiltrant les tumeurs et dysfonctionnement cardiaque
- Insuffisance cardiaque au cours de la greffe de cellules souches hématopoïétiques
- Syndrome Takotsubo et cancer
- Coronaropathies
- Syndromes coronariens aigus
- Syndromes coronariens chroniques
- Valvulopathies
- Arythmies cardiaques
- Fibrillation auriculaire
- Intervalle QTC long et arythmies ventriculaires
- Bradyarythmies
- Hypertension artérielle
- Thrombose et événements thromboemboliques
- Thromboembolie veineuse
- Thromboembolie artérielle
- Thrombose intracardiaque
- Traitement anticoagulant
- Complications hémorragiques
- Patients à haut risque
- Thérapie antiplaquettaire
- Gestion des saignements
- Maladies vasculaires périphériques
- Hypertension pulmonaire
- Maladies péricardiques
- Péricardites
- Épanchement péricardique
- Syndrome métabolique, anomalies lipidiques, diabète sucré et hypertension
- Grossesse chez les survivantes du cancer
- Populations particulières
- Tumeurs cardiaques
- Patientes enceintes atteintes de cancer
- Dysfonction ventriculaire gauche et insuffisance cardiaque
- Thromboembolie veineuse et embolie pulmonaire
- Cardiopathie valvulaire carcinoïde
- Amylose cardiaque à chaîne légère
- Dispositifs électroniques cardiaques implantables

Tableau I : Les situations cardiovasculaires prises en compte dans les recommandations de 2022 de cardio-oncologie.

rer ? Ces données sont importantes, mais si l'utilisation de divers biomarqueurs comme la troponine et les peptides natriurétiques est proposée à diverses phases de diverses chimiothérapies, la conduite à tenir en fonction du résultat obtenu n'est pas précisée dans ces recommandations.

Pour la pratique

Dans plusieurs régions et essentiellement dans des centres hospitalo-univer-

sitaires, des unités de cardio-oncologie ont été créées pour prendre en charge spécifiquement les problèmes CV associés ou induits par les divers traitements du cancer. Lorsqu'on lit les recommandations de l'ESC, on peut comprendre que ces centres aient besoin de médecins très qualifiés, en nombre et que ceux-ci doivent participer à des réunions pluridisciplinaires régulières, qu'ils doivent avoir un accès régulier à un plateau technique et la possibilité de faire des échocardiographies de qualité. Le niveau de qualification de ces cardiologues rend

compte que cette spécialité s'ajoute à d'autres branches très spécialisées de la cardiologie et dont les divers actes consomment du temps, telle la cardiologie interventionnelle qu'elle soit coronaire, structurelle ou rythmologique... et que ces divers cardiologues ne sont pas interchangeables.

En pratique cardiologique courante, 25 % des cardiologues ont plus de 60 ans et la plupart n'ont pas connaissance de l'immense majorité des molécules citées plus haut qui influencent la longueur du QT. Le nombre de cardiologues diminue de 200 par an et les rendez-vous sont difficiles à obtenir dans des délais inférieurs à trois mois. Plus encore, il est demandé aux cardiologues de revoir rapidement les patients venant d'être hospitalisés pour une décompensation cardiaque ou un syndrome coronaire aigu : quel cardiologue va donc pouvoir prendre en compte les bilans CV des patients traités pour cancer ?

Ces recommandations posent donc un réel problème d'applicabilité qui paraît décourageant sous deux aspects : une difficulté pour leur mise en pratique, une difficulté pour les assimiler. Que faire donc ? Deux grandes options sont possibles :

>>> Un cardiologue peut choisir, au double prétexte qu'il n'a ni la logistique ni la connaissance requise de cette nouvelle spécialité, de ne pas prendre en charge de patients traités pour un cancer. Il doit cependant disposer d'un minimum de connaissance sur le sujet s'il participe à des tours de garde d'urgence, ou s'il est amené à prendre en charge un patient ayant un antécédent de cancer et de chimiothérapie, ou si l'un de ses patients usuels est atteint d'un cancer. Malgré leurs limites et le caractère potentiellement discutable de certaines des préconisations faites, les recommandations de l'ESC 2022 constituent une importante avancée dans un domaine de santé publique grandissant et un guide pour la pratique, même s'il

sera soumis à une évolution rapide. Il serait donc utile que les grands principes de ces recommandations soient disponibles et enseignés de la façon la plus pédagogique qui soit.

>>> Le cardiologue peut aussi choisir de faire de la cardio-oncologie sa spécialité ou un aspect majeur de sa pratique, comme le ferait un cardiologue interventionnel par exemple. Le cardiologue qui choisit de prendre en charge des patients traités pour un cancer doit donc, plutôt que de rejeter les recommandations du

fait de leur aspect décourageant, les lire et en assimiler les grandes lignes et principes. Plus encore, il doit réfléchir aux modifications de sa pratique qui pourront permettre de les rendre opérationnelles. Ceci passe par la structuration d'une unité dédiée, comme les unités de soins intensifs, de cardiologie interventionnelle ou autre, et passe donc par une organisation guidée et acceptée par une administration volontaire et efficace, par un travail d'équipe, une délégation des tâches, une diminution des obstacles administratifs et potentiellement une

revalorisation de certains actes. Tout ce qui, en fait constitue une politique de santé, tout en espérant que le nombre des praticiens et leur temps médical disponible augmentent un jour ou l'autre.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.