

CARDIO-ONCOLOGIE ET CARDIO-OBSTÉTRIQUE :

IMPORTANCE D'UNE APPROCHE MULTIDISCIPLINAIRE

PETITJEAN H (1), DE MARNEFFE N (1), NGUYEN-TRUNG ML (1), HANOUL C (1), RORIVE A (2),
MOONEN M (1), LANCELLOTTI P (1)

RÉSUMÉ : Dans ce cas clinique, nous décrivons l'histoire cardio-oncologique et la complexité de prise en charge d'une patiente présentant un cancer mammaire découvert lors d'une grossesse, puis, une cardiomyopathie du post-partum. Une approche multidisciplinaire s'avère indispensable.

MOTS-CLÉS : *Cardio-Oncologie - Cardiomyopathie du post-partum - Grossesse - Insuffisance cardiaque*

CARDIO-ONCOLOGY AND CARDIO-OBSTETRICS :
CRUCIAL ROLE OF A MULTIDISCIPLINARY APPROACH

SUMMARY : In this clinical case, we describe the cardio-oncological history and the complexity of the management of a patient presenting a breast cancer diagnosed during pregnancy followed by a postpartum cardiomyopathy. A multidisciplinary approach is mandatory.

KEYWORDS : *Cardio-Oncology - Postpartum cardiomyopathy - Heart failure - Pregnancy*

INTRODUCTION

Nous présentons un cas clinique illustrant l'importance d'une approche multidisciplinaire (gynécologique, néonatalogique, oncologique et cardiologique) chez les femmes enceintes présentant une néoplasie. La dysfonction ventriculaire gauche est la crainte principale dans le suivi en cardio-oncologie chez ces patientes en raison d'utilisation de traitements de plus en plus efficaces, mais potentiellement cardio-toxiques. Cette gestion est d'autant plus difficile lorsqu'il existe une cardiopathie sous-jacente.

Grâce à l'arrivée des premières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) en 2022 (1), la stratification du risque de cardiotoxicité, le diagnostic de dysfonction ventriculaire gauche (et d'autres complications cardio- ou vasculo-toxiques), la prise en charge et le suivi sont mieux codifiés. Cela permet notamment un diagnostic plus précoce et une prise en charge optimale et individualisée pour donner la priorité à la poursuite des traitements oncologiques.

Nous verrons que la cardiopathie sous-jacente dont souffre la patiente est spécifique puisqu'il s'agit d'une cardiomyopathie du post-partum (CMPP), asymptomatique, qui compliquera la prise en charge oncologique.

PRÉSENTATION DU CAS CLINIQUE

Madame P. est une patiente caucasienne de 33 ans, G5P0, enceinte de 30 semaines (30 SA). Il s'agit d'une 5^{ème} grossesse médicalement assistée, résultat d'une fécondation *in vitro*. Elle n'a aucun antécédent personnel ou familial notable, ni de facteur de risque cardiovasculaire. Elle est traitée par cardioaspirine pour un déficit en protéine C et supplémentée en vitamines. Elle est vue en consultation de sénologie pour la mise au point d'une masse douloureuse et mobile à l'autopalpation du sein droit. Au terme du bilan sénologique exhaustif par mammographie (avec tablier de plomb), échographie, cytoponction d'une adénopathie et microbiopsie de la masse mammaire, le diagnostic de carcinome mammaire infiltrant de grade II (3 cm), triple négatif, Ki67 à 72 % (index mitotique), avec envahissement ganglionnaire homolatéral est posé. L'étude génétique ne révèle aucune prédisposition génétique au cancer du sein ou de l'ovaire.

Après concertation oncologique multidisciplinaire (COM) et en collaboration avec l'obstétricien de la patiente, il est décidé de proposer 4 cures de paclitaxel (Taxol®) hebdomadaires, soit jusqu'à la 34^{ème} semaine de gestation. Notons que le bilan d'extension initial est limité par l'état gravide de la patiente et se limite donc à un examen clinique et une échographie hépatique, qui s'avèrent rassurants. Le traitement est donc débuté dans la semaine suivant le diagnostic. La tolérance clinique et biologique est excellente et la patiente est suivie d'un point de vue gynécologique de façon hebdomadaire (le jour précédent la chimiothérapie). À l'examen

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

(2) Service d'Oncologie, CHU Liège, Belgique.

clinique, après une évolution iconographique favorable après 2 cures, il semble exister une majoration en volume de la masse tumorale (5 cm). Au terme des 4 cures prévues, le travail est donc induit à 37 SA et la patiente accouche par voie basse d'un petit garçon, actuellement en parfaite santé. La seconde partie du traitement oncologique est, dès lors, conditionnée, comme lors de tout traitement à visée oncologique, par le bilan d'extension (négatif), l'état général du (de la) patient(e) (excellent), ainsi que la fonction cardiaque initiale.

L'échocardiographie transthoracique (ETT), réalisée à J16 du post-partum et après 4 cures de paclitaxel, révèle une altération modérée de la fonction cardiaque bi-ventriculaire. La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est à 43 % en Simpson Biplan et la fonction longitudinale tant ventriculaire gauche (strain longitudinal global (GLS) à -14,5 %) que ventriculaire droite (TAPSE à 14 mm et en Doppler tissulaire à 7 cm/s) est diminuée. L'électrocardiogramme (ECG) est sans particularité tandis que le dosage du NT-proBNP est normal (18 ng/L) et celui des troponines à la limite supérieure de la normale (21,2 ng/L). La patiente, quant à elle, est strictement asymptomatique. L'hypothèse retenue est la survenue d'une CMPP. Un traitement d'insuffisance cardiaque a donc été instauré comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) puis de l'Entresto® (ARNI) (sacubitril-valsartan : antagoniste des récepteurs AT-1 à l'angiotensine II associé à un inhibiteur de la néprilysine), du Forxiga® (dapagliflozine : inhibiteur du co-transporteur 2 sodium-glucose) et du Carvedilol® (carvédilol : bêtabloquant). Par ailleurs, malgré son utilité débattue en termes de cardioprotection, un schéma de bromocriptine (Parlodol®) est initié pour 6 semaines. Notons qu'une étude génétique est toujours en cours à la recherche de titinopathie telle que conseillée dans le cadre des CMPP. Le traitement oncologique systémique néoadjuvant est repris avec un schéma classique «triple négatif» par carboplatine, paclitaxel et pembrolizumab (Keytruda®) pendant 12 semaines.

Une ETT de contrôle à 2 semaines de l'instauration du traitement cardioprotecteur et par bromocriptine révèle une normalisation de la FEVG (58 % en Simpson Biplan et GLS à -18,5 %) et de la fonction ventriculaire droite, confirmée à l'IRM cardiaque (FEVG mesurée à 57 %). L'IRM cardiaque ne révèle ni inflammation, ni fibrose intramyocardique. Le suivi est organisé à 3 mois avec poursuite de la titration

rapie, il est décidé de consolider le traitement par 4 nouvelles cures de chimio-immunothérapie néoadjuvante par épirubicine/cyclophosphamide/pembrolizumab. Dans ce cadre, et avant de débiter des anthracyclines, réputées cardiotoxiques, une nouvelle ETT est réalisée. Celle-ci démontre une amélioration croissante de la FEVG (63 % en Simpson Biplan et GLS à -19,4 %). Notons que la bromocriptine a été interrompue antérieurement à cette évaluation. Le suivi cardiologique par ECG, ETT et biomarqueurs est programmé après chaque cure. Il reste tout à fait satisfaisant depuis l'instauration des anthracyclines avec une FEVG parfaitement stable et satisfaisante. Après ce traitement néoadjuvant, la patiente a bénéficié d'une prise en charge chirurgicale qui montre une réponse oncologique complète que ce soit au niveau du site de tumorectomie ou des aires ganglionnaires. Le traitement adjuvant a pu être appliqué, à savoir de la radiothérapie au niveau du sein droit et des aires ganglionnaires, ainsi que la poursuite du pembrolizumab (Keytruda®).

DISCUSSION

NÉOPLASIE MAMMAIRE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Malheureusement, la découverte d'une néoplasie durant la grossesse n'est pas exceptionnelle. L'incidence diagnostique est d'environ 1 patiente gravide sur 1.000 et celle-ci augmente en parallèle avec l'augmentation de l'âge de maternité (2). On retrouve en prédominance la néoplasie mammaire, le mélanome, le lymphome, le cancer ovarien, la leucémie, le cancer colo-rectal et le cancer du col de l'utérus (2, 3). Le cancer du sein associé à la grossesse est défini par un carcinome mammaire se développant durant la grossesse ou jusqu'à 1 an en post-partum. C'est la néoplasie la plus fréquente durant la grossesse (1/3.000 à 1/10.000 grossesses selon les séries). L'âge moyen au diagnostic est de 34,8 ans. Selon l'étude multicentrique comparative de Tan et coll., il s'agit plus fréquemment d'une néoplasie dite triple négative (4). Les difficultés diagnostiques inhérentes au statut gravide sont la forte prévalence de symptômes courants (nausées, congestion mammaire et mastodynie, fatigue, anémie) ainsi que la moindre utilisation d'outils diagnostiques irradiants. Pour ces raisons, la plupart de ces

du traitement de l'insuffisance cardiaque. Au terme des 12 semaines de chimio-immunothé-

cancers sont diagnostiqués tardivement après l'accouchement (2).

Évidemment, peu d'évidences existent concernant le traitement à visée oncologique chez les femmes enceintes (5). Il reste basé sur de petites cohortes de patients, des cas cliniques et des études animales (6). Les recommandations actuelles ne tiennent pas compte du statut gravide, mais font intervenir une relative «foeto-sécurité» en incluant dans l'équation l'âge gestationnel, la date de délivrance et les traitements envisagés. Tout traitement cytotoxique sera évité durant le premier trimestre en raison du risque majeur de malformations congénitales (jusqu'à 20 %) (3). Il sera, en général, proposé durant les deuxième et troisième trimestres et ce, jusqu'à la 34^{ème} SA. Après cela, une pause thérapeutique de 3 semaines permettra, notamment, d'en éviter les effets secondaires hématotoxiques durant la phase primordiale de la délivrance. Le but est d'atteindre 37 SA à condition que cela ne soit pas au détriment de la mère. Il faudra parfois envisager d'interrompre la grossesse ou de provoquer la délivrance en gardant à l'esprit la limite de viabilité fœtale de 24 SA (2).

Parmi les chimiothérapies expérimentées durant la grossesse, l'utilisation des taxanes permet d'améliorer le pronostic maternel sans amputer celui du fœtus, sous le couvert d'un monitoring rapproché. Cela fait d'eux une thérapeutique de choix dans ce contexte particulier (3). Enfin, la chirurgie est envisageable idéalement à partir du second trimestre tandis que la radiothérapie est à proscrire durant la grossesse (2).

CARDIOMYOPATHIE DU PÉRI-PARTUM

La cardiomyopathie du (péri-) post-partum (CMPP) se définit comme la survenue d'une insuffisance cardiaque à FEVG altérée (< 45 %) dans la période du péri-partum (c'est-à-dire en fin de la grossesse ou dans les mois suivant l'accouchement) et en dehors de toute autre cause étiologique (7). L'incidence est variable et dépend essentiellement de l'ethnie. La CMPP est très fréquente chez les femmes africaines et afro-américaines (> 40 %), avec une incidence, par exemple, élevée au Nigeria (1/200), et moindre en Europe (1/1.500 en Allemagne et 1/10.000 au Danemark) et nettement plus faible au Japon (1/20.000). En dehors de l'ethnicité, plusieurs facteurs de risque ont été identifiés tels que la malnutrition, la prééclampsie, l'hypertension artérielle, le diabète, le tabagisme, les grossesses multiples, l'utilisation prolongée de tocolytiques bêta-agonistes, les grossesses

(jusqu'à 20 %) avec, notamment, la présence de divers variants génomiques codant pour la titine (composant essentielle des sarcomères des cellules musculaires et cardiaques) (9). Notons que ces variants sont communs à ceux retrouvés dans les cardiomyopathies dilatées (CMPD) et les cardiomyopathies toxiques (CMT) liées aux chimiothérapies, raison pour laquelle une étude génétique est généralement proposée (10).

La symptomatologie de la CMPP s'apparente à celle de l'insuffisance cardiaque : fatigue, dyspnée d'effort, œdèmes des membres inférieurs, etc. Il va de soi que ces symptômes sont fréquemment retrouvés en fin de grossesse en dehors de toute cardiomyopathie. Dès lors, il est probable que des formes légères de CMPP passent inaperçues (9). Cela explique également l'incidence variable et difficilement évaluable de la CMPP, malgré l'élaboration de registres internationaux (6). On peut, dans de rares cas, être face à des tableaux dramatiques de choc cardiogénique, d'arythmie ventriculaire maligne, de maladie thrombo-embolique sévère, conduisant *in fine* à l'arrêt cardiaque et au décès. Rétrospectivement, environ 60 % des chocs cardiogéniques dans la période du péripartum sont imputables à la CMPP (9). Au vu de l'hétérogénéité clinique, le délai diagnostique peut donc être très variable. Le diagnostic tardif amènera à une morbi-mortalité cardiovasculaire plus élevée. Une attention toute particulière sera donc portée aux femmes présentant des facteurs de risque.

Le bilan cardiologique *a minima* réalisé dans ce contexte bien particulier est composé d'un ECG et d'une ETT, clé de voûte diagnostique. L'ECG est peu sensible et peu spécifique, mais doit être réalisé afin d'exclure d'autres diagnostics. Il n'est pas rare de retrouver des troubles de la repolarisation, un bloc de branche gauche complet ou un intervalle QTc allongé (6). L'ETT permettra l'objectivation d'une FEVG modérément ou sévèrement réduite, élément diagnostique indispensable. On peut également observer une dilatation bi-ventriculaire, une dysfonction ventriculaire droite, une dysfonction diastolique et une insuffisance mitrale et tricuspide significative selon la sévérité de la dilatation ventriculaire. Il est possible de recourir à l'IRM cardiaque en cas de doute échocardiographique. Rappelons que l'injection de Gadolinium est déconseillée durant la grossesse. Le dosage des biomarqueurs tels que le NT-proBNP et les troponines sera habituellement majoré. Anecdotiquement, notons que d'autres marqueurs sont actuellement à l'étude, notamment le dosage

gémellaires ainsi que l'âge maternel (> 30 ans) (6, 8). Une composante génétique n'est pas rare

du PIGF et sFlt1 (facteurs angiogéniques de croissance placentaire) (8). La biopsie myocar-

dique restera exceptionnelle et sera uniquement réalisée lorsqu'il existe un doute diagnostique quant à la présence d'une autre cause de cardiomyopathie grave, mais néanmoins traitable, comme la myocardite à cellules géantes.

Les facteurs de mauvais pronostic, et donc de moins bonne récupération, sont l'ethnie (afro-américaine), une FEVG < 30 %, la dilatation ventriculaire gauche, la dysfonction ventriculaire droite, le thrombus intraventriculaire gauche, des taux élevés de biomarqueurs et l'obésité. La récupération est fort heureusement plus fréquente que dans les autres étiologies d'insuffisance cardiaque à FEVG abaissée (HFrEF) et s'observe dans les 3 à 6 mois dans plus de 50 % des cas dans toutes les cohortes. Le pronostic est plus mauvais en cas de prééclampsie associée mais, paradoxalement, la récupération de la FEVG est meilleure et disproportionnée par rapport à l'étendue du rehaussement intramyocardique en IRM (fibrose). La mortalité varie selon les facteurs de risque et la sévérité de la cardiopathie avec, par exemple, 2 % en Allemagne et jusqu'à 12,6 % en Afrique du Sud (6).

La physiopathologie n'est pas encore bien comprise, mais l'hypothèse étiopathogénique actuellement prédominante, s'étayant sur des modèles murins, prône l'origine vasculo-hormonale (11, 12). Les données disponibles démontrent, notamment, que le fragment de la prolactine 16 k-Da provoque, d'une part, une apoptose du cardiomyocyte et, d'autre part, une dysfonction endothéliale, aboutissant également à cette nécrose cellulaire. Lors de l'administra-

tion de bromocriptine, antagoniste de la prolactine, on observe une récupération complète de la CMPP (11). Cependant, la prolactine murine n'est pas en tout point similaire à la prolactine humaine, ce qui peut expliquer des résultats divergents (9).

Le traitement est celui recommandé par la Société Européenne de Cardiologie (ESC) dans l'insuffisance cardiaque avec un niveau de preuve plus élevé pour l'énalapril et le métoprolol (6). Les médecins sont, par ailleurs, assez limités durant la grossesse d'un point de vue thérapeutique. La situation revient quasiment à la normale après la délivrance et durant l'allaitement (Tableau I).

En dehors du traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG abaissée (HFrEF) (13, 14), la bromocriptine sera envisagée ou non en fonction des équipes et ce, au vu du faible niveau de preuve de son efficacité. La bromocriptine est généralement utilisée pour interrompre la lactation chez les femmes qui ne désirent pas allaiter. Après les modèles murins, une étude *in vivo* a été réalisée en Afrique du Sud avec un schéma dégressif de bromocriptine (2,5 mg 2x/j durant 2 semaines ou au moins 1 semaine, puis 2,5 mg 1x/j durant 6 semaines) et démontre une amélioration de la FEVG à 6 mois dans le bras traité par bromocriptine (6). Une étude africaine monocentrique et une étude allemande multicentrique observent la même tendance, avec une diminution de la mortalité dans les formes sévères (15, 16). Le bénéfice serait également observé lorsqu'il existe une dysfonction ventriculaire droite associée (17).

Tableau I. Molécules autorisées ou non durant la grossesse et l'allaitement (5)

Molécules	Sécurité Grossesse	Effets secondaires potentiels	Sécurité Allaitement
Diurétiques de l'anse	Oui	Hypovolémie et hypotension	Oui
β-bloquants	Oui	Bradycardie fœtale et hypoglycémie	Oui
Dérivés nitrés	Oui	Hypotension	Oui
Digoxine	Oui		Oui
IEC/Sartan	Non	Anurie, oligohydramnios, déformation craniofaciale et des membres, atrésie pulmonaire, dysgénésie tubulaire rénale, retard de croissance intra-utérin, prématurité, persistance du canal artériel, hypotension néonatale et décès	Oui
Diurétiques d'épargne potassique	Non	Stimulation anti-adrénergique, féminisation	Oui
Sacubitril-Valsartan	Non	Idem IEC/sartan	Absence de données
Ivabradine	Non		Absence de données
Héparine de bas poids moléculaire	Oui	Saignements durant la délivrance	Oui

Warfarine	Non	Embryopathie et foetopathie	Oui
-----------	-----	-----------------------------	-----

CARDIO-ONCOLOGIE ET CARDIO-OBSTÉTRIQUE : IMPORTANCE D'UNE APPROCHE MULTIDISCIPLINAIRE

Arrigo et coll. ont proposé l'approche thérapeutique suivante : «Welcome on BOARD» à base de **B**romocriptine, **O**ral heart failure therapies, **A**nticoagulants, **V**asoRelaxing agents and **D**iu-retics (Figure 1) (18).

Concernant l'anticoagulation, elle est à discuter dans les tableaux d'HFrEF sévères afin d'éviter les complications thromboemboliques durant la grossesse et jusqu'à 8 semaines post-partum. Les recommandations de l'ESC suggèrent un cut-off de 35 % pour la FEVG (19). Seule l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) peut être utilisée (nouveaux anticoagulants [NOAC] non étudiés et passage transplacentaire de la warfarine dangereux pour le fœtus).

En cas de choc cardiogénique nécessitant un support inotrope, il n'y a pas de supériorité entre la dobutamine, le lévosimendan et la milrinone, mais le recours à ces drogues inotropes positives aboutit à plus de complications/toxicité dans la CMPP sans bénéfice sur le pronostic. On peut avoir à solliciter un support mécanique (2 à 7 % de LVAD : «Left Ventricular Assist Device» et d'ECMO : «Extra Corporel Membrane Oxygenation») ou la transplantation cardiaque. Le support mécanique peut être envisagé plus tôt au vu de la toxicité des catécholamines. En raison de l'allo-immunisation et de la difficulté de trouver un greffon compatible, on assiste à un plus haut taux de rejet et une mortalité plus élevée en cas de transplantation cardiaque. On aura donc plutôt recours à la greffe en cas de dysfonction biventriculaire ou de dysfonction ventriculaire droite (6). En cas d'instabilité hémodynamique, la délivrance sera précipitée et, si possible, par voie basse. Soulignons à nouveau l'importance d'une collaboration multidisciplinaire incluant également les cardiologues intensivistes. Il faudra être particulièrement prudent à la congestion post-délivrance (auto-transfusion par les contractions utérines, lever de la compression

de la veine cave inférieure, mobilisation des fluides et modification de la capillarité).

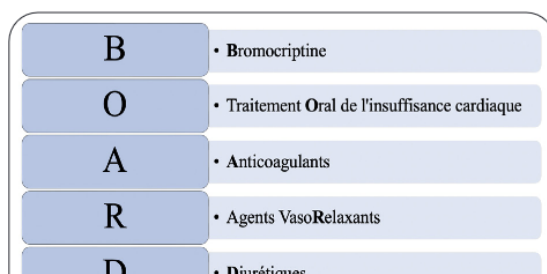
Après 3 mois, le schéma classique de la gestion de l'HFrEF revient d'actualité, avec, en cas de succès insuffisant d'un traitement médical bien conduit, la proposition de l'implantation d'un défibrillateur cardiaque associé ou non à un pacemaker resynchronisant. Cette décision pourra être différée dans ce cas particulier en raison d'une proportion plus importante de récupération en cas de CMPP (9). Le défibrillateur sous-cutané peut être une alternative le temps de la récupération, mais rappelons l'absence de stimulation anti-tachycardie (6). Le suivi sera évidemment très rapproché la première année (4 semaines, 3 mois, 6 mois, 1 an et 18 mois, puis 1 à 2 x/an selon la récupération de la FEVG). Concernant la durée du traitement de l'insuffisance cardiaque, celle-ci dépendra, d'une part, de la récupération et, d'autre part, des intentions futures (traitement cardiotoxique, seconde grossesse). Si une dysfonction ventriculaire gauche persiste, la poursuite du traitement médicamenteux est indéniable, mais, en cas de récupération complète, la durée optimale est inconnue quoique conseillée pour au moins 12 à 24 mois. Si l'étude génétique est positive, on aura plutôt tendance à poursuivre le traitement (6). En cas d'arrêt, un suivi rapproché tous les 3 à 6 mois au début doit être organisé.

Des études prospectives concernant l'utilisation de la bromocriptine sont nécessaires, mais il faut être conscient qu'une étude en double aveugle sur une molécule qui interrompt la lactation est impossible (20).

CARDIOMYOPATHIE TOXIQUE LIÉE AUX TRAITEMENTS ONCOLOGIQUES

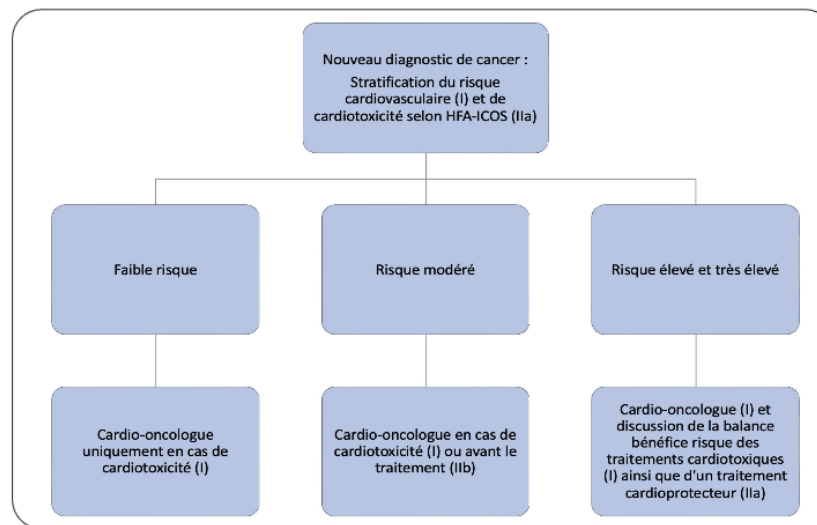
Le domaine de la Cardio-Oncologie est en plein essor en raison, d'une part de l'arrivée de nouvelles thérapies contre le cancer et, d'autre part, du vieillissement de la population (21, 22). Rappelons que la mortalité des survivants du cancer est, en majorité, d'origine cardiovasculaire (23). L'essence de ce domaine est d'évaluer le patient tout au long de son parcours et d'abaisser le risque de cardiotoxicité. Pour ce faire, il est primordial de suivre les trois étapes suivantes : stratification du risque initial – détection et prise en charge des cardiotoxicités durant le traitement – suivi au long cours après les traitements oncologiques. Cela a progressivement été codifié en 2016 dans un article de «position»

Figure 1. Traitement de la CMPP (selon réf 18)



et puis, en 2022, dans des recommandations par l'ESC (1, 23, 24).

Figure 2. Algorithme guidant l'orientation des patients en cardio-oncologie



En général, c'est l'oncologue qui dépiste les facteurs de risque cardiovasculaire, prévoit une ETT et en cas de maladie cardiovasculaire sous-jacente, dosera les biomarqueurs. En fonction du profil de risque cardiovasculaire ou de la potentielle cardiotoxicité des traitements, le patient sera référé vers le Cardio-Oncologue (Figure 2) (25).

Prenons le cas de notre patiente, Madame P. D'une part, nous réaliserons classiquement le score de risque selon les facteurs de risque cardiovasculaire (risque Score 2 ou Score 2-OP) (26). Madame P. est donc à faible risque cardiovasculaire. D'autre part, il faut préciser le risque de cardiotoxicité selon HFA-ICOS («Heart Failure Association – International Cardio-Oncology Society») qui dépendra lui, en plus des facteurs de risque classiques, des antécédents personnels et oncologiques et des traitements oncologiques envisagés (1, 24). Si nous nous intéressons spécifiquement à la femme enceinte, les facteurs de risque cardiovasculaire et l'existence d'une cardiopathie sous-jacente sont moins fréquents. Madame P. est donc à faible risque avant tout traitement oncologique et ne bénéficie pas de traitement cardiotoxique durant sa grossesse, raison pour laquelle nous ne la voyons pas en pré-traitement. Après son accouchement et avant le début de la seconde, puis la troisième étape de son traitement oncologique contenant, notamment, des anthracyclines, elle nous est

l'insuffisance cardiaque va être débuté rapidement, avec suivi rapproché afin de s'assurer de la récupération ou non de la FEVG (Tableau II).

Cette étape est cruciale. Mieux les facteurs de risque modifiables ou la découverte d'une cardiopathie sous-jacente sont contrôlés, mieux nous améliorerons le pronostic oncologique et cardiovasculaire du patient (23). Ensuite, pour traiter la cardiopathie le plus rapidement possible, il faut détecter la cardiotoxicité liée aux traitements oncologiques. Celle-ci ne se limite pas à la dysfonction ventriculaire gauche. Elle concerne l'ensemble des pathologies cardiovasculaires (hypertension artérielle, QT long, myocardite immuno-induite, maladie thromboembolique, ...). Nous nous limiterons ici au risque de dysfonction ventriculaire gauche («Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction» = CTRCD). Selon le plan de traitement et les molécules utilisées, nous suivrons le monitoring proposé par les recommandations de l'ESC (1). La CTRCD est définie soit par l'existence de symptômes d'insuffisance cardiaque, soit par la mise en évidence d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche.

Concernant l'état gravidique, de manière inchangée, l'ETT restera l'outil non invasif de prédilection. Il est vrai que durant la grossesse, de manière physiologique, est observée une augmentation du volume d'éjection systolique, du débit cardiaque, de la fréquence cardiaque et de la précharge. S'y ajoutera une augmen-

référée. La patiente est maintenant à très haut risque cardiovasculaire et son traitement de

tation des volumes ventriculaires gauche et droit et de la masse durant le dernier trimestre.

Tableau II. Suivi d'un patient sous anthracyclines selon la stratification du risque

	Baseline	*C1	C2	C3	C4	C5	C6	3 mois post-traitement	12 mois post-traitement
Faible risque	ECG + ETT (I) + bio (IIa)		Bio (IIb)		ETT + bio (IIb)		Bio (IIb)	Bio (IIb)	ETT (I)
Risque modéré	ECG + ETT (I) + bio (IIa)		Bio (IIa)		ETT + bio (IIa)		Bio (IIa)	Bio (IIa)	ETT (I)
Risque élevé et très élevé	ECG + ETT + bio (I)	Bio (I)	ETT + bio (I)	Bio (I)	ETT + bio (I)	Bio (I)	ETT + bio (I)	ETT + bio (I)	ETT + bio (I)

*C = Cure (+ numéros de 1 à 6)

Malgré cela, la FEVG reste inchangée et restera donc le marqueur de choix pour le suivi échocardiographique sous traitement. Le dosage des biomarqueurs (troponines et NT proBNP) peut être proposé avant le traitement, en sachant qu'ils peuvent être légèrement augmentés durant la grossesse (1).

Selon la gravité de la CTRCD, il sera discuté en équipe multidisciplinaire de la poursuite ou non du traitement oncologique sous traitement cardioprotecteur. Il est évident que la priorité est donnée au versant oncologique. Le patient atteint d'une néoplasie, de quelque nature qu'elle soit, est une urgence thérapeutique. Retenons simplement que concernant le traitement cardioprotecteur, il convient de faire la distinction entre une FEVG < ou > 40 %. Face à une FEVG > 40 %, le traitement recommandé à l'heure actuelle est l'association d'un IEC ou sartan et d'un bêtabloquant alors que, lorsque la FEVG est < 40 %, il est proposé de suivre simplement les recommandations du traitement de l'HFREF.

Par la suite, le suivi sera programmé et adapté à chaque patient selon les traitements utilisés, l'existence d'une cardiotoxicité, d'une cardiopathie sous-jacente ou d'autres facteurs de risque. En gardant l'exemple des anthracyclines, nous pouvons retrouver une cardiotoxicité plus de 10 ans après la dernière cure, d'où la nécessité d'un suivi post-traitement dépendant des molécules utilisées. La durée du traitement cardioprotecteur dépendra de la sévérité de la CTRCD, de l'existence d'une cardiopathie sous-jacente, de la nécessité d'utilisation future de molécules cardiotoxiques et surtout de la tolérance de celles-ci.

CONCLUSION

Ce cas clinique met en exergue la complexité

l'exemple parfait de la nécessité d'une approche multidisciplinaire afin que ces patientes soient considérées dans leur intégralité. La CMPP et les toxicités cardiologiques inhérentes aux traitements anti-cancéreux présentent des similitudes, tant sur le plan diagnostique qu'au niveau de la prise en charge. Leur diagnostic est rendu particulièrement ardu au vu de la faible spécificité de leurs manifestations cliniques et de la variation de leur sévérité initiale. En outre, ils sont grevés d'une importante morbi-mortalité chez des patientes parfois jeunes. La prévention cardiovasculaire a donc une importance capitale au vu des facteurs de risque communs et modifiables. C'est en amont que nous agissons sur l'incidence de ces diverses pathologies. En dehors du domaine en développement constant de la Cardio-Oncologie, voyons également la nécessité de développer la Cardio-Gynécologie et, plus précisément, la Cardio-Obstétrique. Enfin, outre une uniformisation et une systématisation de la prise en charge telles que proposées dans les récentes recommandations internationales, de nouvelles perspectives thérapeutiques voient le jour et ouvrent la porte vers un espoir thérapeutique et une meilleure prise en charge des patient(e)s.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;**43**:4229-4361.
2. Silverstein J, Post AL, Chien AJ, et al. Multidisciplinary management of cancer during pregnancy. *JCO Oncol Pract* 2020;**16**:545-57.
3. Peccatori FA, Azim HA, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;**24**:vi160-70.
4. Tan QT, Alcantara VS, Sultana R, et al. Pregnancy-associated breast cancer: a multicenter study comparing clinical patho-

5. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012;**379**:570-9.
6. Bauersachs J, König T, Meer P, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:827-43.
7. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010;**12**:767-78.
8. Arany Z, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2016;**133**:1397-409.
9. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, et al. Peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:207-21.
10. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, et al. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Circulation* 2019;**140**:31-41.
11. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007;**128**:589-600.
12. Bello NA, Arany Z. Molecular mechanisms of peripartum cardiomyopathy: a vascular/hormonal hypothesis. *Trends Cardiovasc Med* 2015;**25**:499-504.
13. Scheen AJ, Ancion A, Lancellotti P. Place des inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) dans l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Suisse* 2022;**18**:1546-50.
14. Ancion A, Nguyen Trung ML, Lancellotti P. Vignette thérapeutique de l'étudiant : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. *Rev Med Liege* 2022;**77**:132-6.
15. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 2010;**121**:1465-73.
16. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J* 2017;**38**:2671-9.
17. Haghikia A, Schwab J, Vogel-Claussen J, et al. Bromocriptine treatment in patients with peripartum cardiomyopathy and right ventricular dysfunction. *Clin Res Cardiol* 2019;**108**:290-7.
18. Arrigo M, Blet A, Mebazaa A. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: welcome on BOARD. *Eur Heart J* 2017;**38**:2680-2.
19. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:1096-105.
20. Honigberg MC, Givertz MM. Peripartum cardiomyopathy. *BMJ* 2019;**364**:k5287.
21. Lancellotti P, Nguyen Trung ML, Oury C, Moonen M. Cancer and cardiovascular mortality risk: is the die cast ? *Eur Heart J* 2021;**42**:110-2.
22. Moonen M, Nguyen Trung ML, Deneve M, Lancellotti P. Cardio-oncologie, pourquoi est-ce une nouvelle spécialité ? *Rev Med Liege* 2021;**76**:408-12.
23. Lancellotti P, De Pauw M, Claeys M. Cardio-oncology: where do we stand for in Belgium? *Acta Cardiol* 2021;**76**:204-8.
24. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;**37**:2768-2801.
25. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J* 2019;**40**:1756-63.
26. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**:5-115.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Lancellotti P, Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.
Email : plancellotti@chuliege.be

