

COMMUNICATION

Cardio-oncologie : un partenariat indispensable

MOTS-CLÉS : CARDIO-ONCOLOGIE. CARDIOTOXICITÉ. CHIMIOTHÉRAPIE. RADIOTHÉRAPIE

Cardio-oncology : a necessary partnership

KEY-WORDS: CARDIO-ONCOLOGY. CARDIOTOXICITY. CHEMOTHERAPY. RADIOTHERAPY

Michel DESNOS *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

La cardio-oncologie (ou onco-cardiologie) est un nouveau champ médical à développement rapide qui a pour but de prévenir et prendre en charge les affections cardiovasculaires chez les patients atteints de cancer, avant pendant et après leur traitement. L'augmentation de l'incidence des cancers s'accompagne d'une amélioration de leur pronostic, au prix d'une cardiotoxicité fréquente liée aux chimiothérapies et à la radiothérapie. Cette nouvelle population grandissante de patients n'est pas aujourd'hui prise en charge de façon optimale et justifie la mise en place d'équipes soignantes dédiées avec des programmes de soins et de surveillance communs multidisciplinaires et structurés. Cette nouvelle thématique interdisciplinaire médicale et scientifique, génère par ailleurs un inépuisable champ de recherche.

SUMMARY

Cardio-oncology (or onco-cardiology) is a new rapidly developing medical field designed to prevent and manage cardiovascular disease in cancer patients before, during and after their treatment. The growing incidence of cancers goes along with an improvement in their prognosis, at the expense of frequent cardiotoxicity linked to chemotherapy and radiothe-

* Département de cardiologie adulte — Hôpital Marie-Lannelongue 133 rue de la Résistance, 92350 Le Plessis Robinson

*Tirés à part : Professeur Michel DESNOS, même adresse
Article reçu le 24 mars 2017, accepté le 12 juin 2017*

rapy. This new and growing population of patients is not currently being managed optimally and justifies the establishment of dedicated care teams with shared multidisciplinary and structured care and supervision programs. This new interdisciplinary subspeciality, medical and scientific, also generates an inexhaustible research field.

Le cancer et les maladies cardiovasculaires sont les deux causes les plus fréquentes de morbi-mortalité et partagent des facteurs de risque et des voies pathogéniques communes. Les chiffres de décès annuels donnés par “ Santé Publique France ” pour 2015 sont de 150 000 par cancer et environ 140 000 par maladies cardiovasculaires, représentant un peu moins de 60 % de la mortalité totale. On assiste actuellement à une augmentation de l’incidence des cancers (385 000 en 2015 en France versus 280 000 en 2000) et à une amélioration de leur pronostic grâce aux progrès thérapeutiques, malgré une cardiotoxicité liée aux différents traitements anti-cancéreux, pouvant toucher jusqu’à un tiers des patients [1]. Ce constat a stimulé une collaboration entre cliniciens et chercheurs, cardiologues et oncologues et cette cardio-oncologie se développe aujourd’hui dans de nombreux centres [2-3].

Naissance de la cardio-oncologie

La prévalence des maladies cardiovasculaires chez les patients cancéreux est plus élevée que dans une population contrôle comme le montrent différentes grandes études [4-5]. La comorbidité augmente avec l’âge : 19 % chez 44964 patients âgés de plus de 25 ans et 25 % chez les plus de 50 ans. Par ailleurs cette prévalence varie aussi en fonction de l’organe atteint par le cancer : les localisations les plus fréquentes étant le cancer du poumon (43 %), puis avec le cancer du rein (35 %), du sein (33 %), du colon (26 %) et les cancers ORL 26 % [5]. Chez les survivants de cancer, la morbi-mortalité cardiovasculaire est très élevée comme en témoignent les suivis de cohorte [6-7-8-9-10] en particulier chez les enfants. L’étude Childhood Cancer Survivors Study regroupant plusieurs milliers de patients étudiés 15 à 25 ans après le diagnostic, retrouve une mortalité cardiaque multipliée par 8 par rapport à une population de même âge et de même sexe. Le risque d’insuffisance cardiaque est multiplié par 15, celui de cardiopathie ischémique par 10 et d’accident vasculaire par 9.

Cette nouvelle population de patients cardiaques n’est pas aujourd’hui correctement prise en charge pour deux raisons : il s’agit pour le cardiologue, de patients différents de sa clientèle habituelle, plus jeunes avec une pathogénie différente et une atteinte multi-organe [11]. Par ailleurs, il n’existe pas de recommandations spécifiques reconnues de façon internationale en l’absence de données prospectives robustes mais uniquement des consensus et avis d’experts [12], le dernier publié étant celui de la Société Européenne de Cardiologie [13]. Il est à noter que les essais médicamenteux cardiovasculaires ont exclu les cancers et que les essais médicamenteux cancéreux ont exclu les maladies cardiovasculaires.

Ce constat nécessite une prise en charge partagée, ce qui est l’objet de cette nouvelle sous spécialité, la cardio-oncologie ou onco-cardiologie. Cette alliance indispensable, médicale et scientifique entre les deux disciplines, a pour objectif la prise en

charge des patients cancéreux avec les meilleurs traitements en limitant au maximum les dégâts cardiovasculaires. Elle justifie une organisation d'équipes et de programmes communs, multidisciplinaires et structurés pour optimiser les soins avant, pendant et après le traitement anticancéreux [14]. La cardio-oncologie est née, dans les années 1970, d'observations de patients développant une insuffisance cardiaque après traitement par antracycline. Le terme apparaît pour la première fois en 1996. Son développement s'est accéléré depuis le début des années 2000 avec la création d'unités cliniques dédiées, la première en Europe par Daniela Cardinale à Milan en 2009 et en France à Marseille en 2013. A l'hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris, une des thématiques du Département Hospitalo-Universitaire créé en 2012 était la cardio-oncologie et nous avons mis en place progressivement une structure clinique dédiée. De façon parallèle, la naissance en 2009 d'une Société Savante Internationale consacrée à ce sujet [15], d'un journal spécialisé, de sessions dédiées dans les congrès de cardiologie et d'oncologie, de réunions scientifiques spécifiques et l'explosion du nombre de publications traduisent la réalité et l'importance croissante de la problématique.

La pathogénie des maladies cardiovasculaires chez le patient cancéreux est complexe. Tous les constituants du système cardiovasculaire peuvent être atteints, avec des lésions coronaires, valvulaires, péricardiques, électriques, artérielles et veineuses, mais l'atteinte myocardique est la plus fréquente, responsable de cardiomyopathies avec insuffisance cardiaque. On pensait que les traitements anti-cancéreux (chimiothérapie ou radiothérapie) en étaient les responsables principaux via leur cardiotoxicité. Nous savons aujourd'hui que les traitements anticancéreux ne sont pas les seuls responsables [16]. En effet, ces pathologies peuvent être dues au cancer lui-même. Ainsi la thrombose veineuse est quatre fois plus fréquente chez le patient cancéreux, en dehors de tout traitement anti-cancéreux, que dans le reste de la population, dans la mesure où les cellules tumorales activent les voies de coagulation. Un troisième mécanisme est le développement accéléré des affections cardiovasculaires, en particulier en présence de facteurs de risque cardiovasculaire ou de maladies cardiovasculaires préexistantes, le cancer pouvant accélérer ou majorer ces facteurs de risque. Finalement, le plus souvent les atteintes cardiovasculaires sont liées à l'interaction des trois mécanismes.

Complications cardiovasculaires des chimiothérapies

Les cardiomyopathies surviennent après chimiothérapie classique, en particulier avec les anthracyclines et après chimiothérapie ciblée (tableau I). Ces deux types de cardiomyopathie s'opposent point par point et ont permis de définir deux types de cardiotoxicité : type 1 (anthracycline) versus type 2 (thérapies ciblées). Classiquement la doxorubicine, anthracycline la plus employée, est responsable d'une insuffisance cardiaque survenant pendant ou longtemps après le traitement [17-18]. Elle est dose dépendante, non réversible et liée à la nécrose des cardiomyocytes. Les effets du traitement cardioprotecteur sont faibles et ne permettent pas une réintroduction de la chimiothérapie. À l'inverse le trastuzumab [anticorps monoclonal dirigé contre

TABLEAU I. — chimiothérapies responsables d'insuffisance cardiaque

Type de chimiothérapie	Molécule (nom commercial)	Fréquence
Anthracyclines	Doxorubicine (Adriamycine)	3 à 26 %
Agents alkylants	Cyclophosphamide (Endoxan)	7 à 28 %
Antimétabolistes	Clofarabine (Evoltra)	27 %
Antimicrotubules	Docetaxel (Taxotère)	2 à 13 %
Thérapies ciblées	— Anticorps monoclonaux Trastuzumab (Herceptine)	1,7 à 20 %
	— Petites molécules Sunitinib (Sutent)	2,7 à 19 %

le récepteur HER2 (Human Epithelial Receptor de type 2)] est responsable d'une cardiomyopathie survenant pendant la chimiothérapie, non dose dépendante et réversible. Cette insuffisance cardiaque, à fraction d'éjection ventriculaire gauche abaissée, est liée à une dysfonction et non une mort cellulaire, expliquant sa réversibilité possible. En cas de récupération de la fonction ventriculaire gauche, la réintroduction du médicament est possible, car elle est sensible aux traitements cardioprotecteurs [11].

L'insuffisance cardiaque liée aux anthracyclines atteint 5 à 25 % des patients traités. Les facteurs favorisant cette atteinte sont l'âge avancé des malades, l'existence de facteurs de risque ou de maladies cardiovasculaires préexistantes, l'association à un autre traitement anticancéreux (chimiothérapie ou radiothérapie), mais surtout la dose délivrée d'anthracyclines. Le facteur majeur prédisposant à la cardiomyopathie est la haute dose cumulative : une dose de 400 mg, s'accompagne d'un risque d'insuffisance cardiaque d'environ 5 %, expliquant qu'il est conseillé de limiter les doses à des chiffres inférieurs, les doses usuelles actuelles étant de l'ordre de 240 à 360 mg par m² (par cycle de 40 à 75 mg /m²). Au-delà de 500 mg/m² la probabilité d'insuffisance cardiaque est très élevée atteignant jusqu'à 30 %. Il faut noter une variabilité extrême de la toxicité aux anthracyclines d'un patient à l'autre, ainsi chez les sujets ayant une susceptibilité importante la cardiomyopathie peut survenir dès le premier cycle. L'objectif est donc d'essayer avant la chimiothérapie, d'identifier les sujets à haut risque et de dépister le plus précocement possible l'atteinte myocardique, avant l'apparition de signes cliniques et/ou d'une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche [19]. Pour se faire, on dispose de deux marqueurs, l'un biologique la troponine qui s'élève chez un tiers des patients traités par anthracycline et ce marqueur très sensible des dégâts myocardiques précède de 3 à 4 mois la baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. L'autre, la déformation myocardique (strain), mesurée en échocardiographie doppler, est un marqueur

plus précoce de l'atteinte myocardique que la fraction d'éjection ventriculaire gauche et s'élève chez 13 à 32 % des malades un an après le traitement. La mesure du strain et ses normes varient selon les différents appareils d'échocardiographie doppler. Le critère le plus souvent retenu est le Global Longitudinal Strain (GLS) et il est conseillé de prendre en compte plus qu'une valeur seuil, une baisse relative de ce paramètre (de moins de 15 %), dans les mêmes conditions de charge. Il est actuellement recommandé d'avoir une approche combinée de dépistage associant troponine, mesure de la déformation myocardique et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche à l'échocardiographie. La fréquence de ce monitoring est discutée [12].

Le mécanisme de la cardiotoxicité des anthracyclines est multiple et reste incomplètement élucidé [20]. Classiquement la cardiotoxicité est liée à la formation de radicaux libres responsable de peroxydation lipidique. Le deuxième mécanisme incriminé est l'accumulation de la doxorubicine dans les mitochondries qui provoque une dysfonction mitochondriale avec trouble du métabolisme énergétique et altération du métabolisme du fer. Actuellement on privilégie l'inhibition de la topoisomérase 2B conduisant à des modifications de la synthèse protéique, via des anomalies du transcriptome notamment [21]. Ces différents mécanismes, interagissant entre eux, entraînent la mort des cellules musculaires cardiaques mais aussi une diminution des capacités régénératives du cœur (altération des cellules souches et des progéniteurs cardiaques qui pourraient expliquer les effets tardifs de cette cardiotoxicité).

L'insuffisance cardiaque peut être secondaire à de très nombreux types de chimiothérapie et en dehors des anthracyclines les médicaments les plus en cause sont les thérapies ciblées [22-23], en particulier le trastuzumab, inhibiteur des récepteurs tyrosine kinase. L'histoire de la cardiotoxicité du trastuzumab est exemplaire des retombées inattendues de la cardio-oncologie. En 1987 la surexpression du récepteur HER2, mise en évidence chez 25 % des patientes atteintes de cancer du sein est corrélée à un mauvais pronostic. Dix ans après, en 1997, est mis au point la première thérapie ciblée anti-HER2, le trastuzumab (commercialisé sous le nom d'HERCEPTIN) doué d'une efficacité anticancéreuse remarquable. En 1979, lors des premiers essais cliniques, survient une complication inattendue, l'insuffisance cardiaque, obligeant à l'arrêt du traitement chez 2 à 17 % des patientes [24]. Cette cardiomyopathie est le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement. À la suite de ces constatations, les chercheurs mettent en évidence le rôle cardioprotecteur du récepteur HER2 et d'un ligand la neuréguline indispensable au développement du cœur et au fonctionnement du système cardiovasculaire adulte. Dans les années 2010, le rôle cardioprotecteur de la neuréguline, ayant été constaté dans l'insuffisance cardiaque chez l'animal, les premières études cliniques ont montré une amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Les essais de phase II-III sont actuellement en cours avec la neuréguline et un de ses dérivés (cimaglermin alfa GGF2) [25].

Le mode d'action du trastuzumab est le blocage du domaine extracellulaire du récepteur HER2, récepteur présent dans les cardiomyocytes et dans les cellules

tumorales. Le trastuzumab empêche l'hétérodimérisation HER2 — HER4 et bloque les voies de signalisation intracellulaire kinase-dépendant provoquant une dysfonction des cardiomyocytes. La neuréguline (NRG1), facteur de croissance sécrétée par les cellules cardiaques endothéliales, se lie à l'isoforme HER4 et favorise l'hétérodimérisation HER4-HER2. La formation de ce complexe active dans les cardiomyocytes les voies kinases intracellulaires qui ont un rôle cardioprotecteur. Ainsi le trastuzumab conduit à la mort de la cellule tumorale, mais peut conduire au dysfonctionnement de la cellule musculaire cardiaque [20]. L'activation de HER2 étant différente dans les cellules cancéreuses et les cellules cardiaques, avec formation de dimères différents, il est possible de concevoir des médicaments ciblant la cellule tumorale ou la cellule cardiaque et l'on espère découvrir un médicament anticancéreux qui ne se compliquerait pas d'insuffisance cardiaque.

Parmi les malades traités par chimiothérapie, seule une minorité va développer une insuffisance cardiaque. À côté des profils cliniques favorisant, il existe probablement une base génétique et des études sont en cours pour rechercher les polymorphismes (variants génétiques) favorisant et/ou protecteurs, via des approches ciblées ou globales par GWAS (Genome-Wide Association Study) [26]. Pour analyser la cardiotoxicité des chimiothérapies chez les patients traités pour cancer, une autre stratégie vient d'être publiée [27]. BurrIDGE et ses collaborateurs ont étudié les cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites (IPS pour Induced Pluripotent Stem Cell) humaines provenant de femmes traitées pour cancer du sein par doxorubicine et ayant développé ou non une cardiomyopathie. Ils ont montré que chez les patientes atteintes de cardiomyopathie existaient des altérations myocytaires (dysfonctionnement mitochondrial, anomalies de l'homéostasie calcique, diminution de l'activité anti-oxydante...) Cette technique très prometteuse, permettant une modélisation de la maladie, ouvre la porte à la médecine personnalisée [28].

À côté de l'insuffisance cardiaque, toutes les affections cardiovasculaires peuvent compliquer une chimiothérapie et en particulier l'hypertension artérielle. Les médicaments anti-angiogéniques, soit anticorps monoclonaux (bevacizumab), soit inhibiteur des récepteurs thyrosine kinases (sunitinib), ont comme effet secondaire essentiel une hypertension artérielle survenant lors des traitements chez 25 à 50 % des patients, d'apparition parfois très rapide [29]. Le mécanisme pourrait être lié soit à un déséquilibre de la balance vasomotricité/vasodilatation soit à une raréfaction capillaire. Les traitements anti-hypertenseurs classiques sont indiqués, en évitant le vérapamil ou le diltiazem, inhibiteurs du cytochrome P453 métabolisant ces chimiothérapies. Par ailleurs, les inhibiteurs du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), en particulier le Nilotinib, inhibiteur de tyrosine kinase de 2^e génération [30], peuvent être responsables de thrombose artérielle (tableau II), quelle qu'en soit la localisation, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde ou ischémie des membres et d'autres complications cardiovasculaires, en particulier troubles du rythme et de la conduction avec allongement de l'espace QT sur l'électrocardiogramme (tableau III).

TABLEAU II. — Chimiothérapies responsables d'ischémie

Type de chimiothérapie	Molécule (nom commercial)	Fréquence
Antimicrotubules	Fluoro-uracile (5FU)	18 %
Agents alkylants	Cisplatine (Platinol)	2 à 8 %
Thérapies ciblées	Anticorps monoclonaux Bevacizumab (Avastin)	0,6 à 3,8 %
	Petites molécules	3 %
	Sorafenib (Néxavar)	7 à 13 %
	Nilotinib (Tasigna)	

TABLEAU III. — Chimiothérapies responsables d'un allongement du QT

Type de chimiothérapie	Molécule (nom commercial)	Fréquence
Anthracyclines	Doxorubicine (Adriamycine)	11 à 14 %
Tyrosine-kinase inhibiteurs	Nilotinib (Tasigna)	1,9 à 4,7 %
	Vandetanib (Caprelsa)	12 à 15 %
Histone déacétylase inhibiteurs	Depsipeptide (FK 228)	20 à 24 %
Arsenic trioxide	Trisenox	35 %

Complications cardiovasculaires de la radiothérapie.

Les complications cardiovasculaires de la radiothérapie thoracique surviennent plus souvent après traitement pour lymphome que pour cancer du sein [31]. Les facteurs de risque sont soit liés au patient (âge, facteurs de risque et maladie cardiovasculaire pré-existante) et au traitement associé (chimiothérapie), soit à la radiothérapie à la dose cumulative totale (supérieure à 30 à 35 grays) ou à la dose fraction (supérieure à 2 grays). Il existe une corrélation linéaire avec un risque d'évènement cardiovasculaire augmentant de 7.4 % par gray. Les révélations cliniques sont souvent tardives et irréversibles, en sachant que les moyens modernes de détection de la dysfonction myocardique (en particulier le strain par échocardiographie doppler) ont mis en évidence une atteinte pré-clinique précoce dans les premières semaines ou mois après radiothérapie thoracique avec une diminution du GLS (Global Longitudinal Strain) de 5 % la première année. Tous les constituants cardiaques et tous les types de vaisseaux peuvent être atteints par la radiothérapie thoracique. Les différentes lésions cardiovasculaires sont souvent associées entre elles. L'atteinte coronaire est la plus fréquente [32], souvent ostiale, pouvant survenir dans un délai de 6 à 15 ans et jusqu'à 30 ans avec un risque multiplié par 2 à 3 par

rapport à la population générale. La péricardite est soit aiguë, dans l'année suivant la radiothérapie, touchant 5 % des patients et pouvant évoluer chez 20 % d'entre eux vers une forme chronique, constrictive très souvent calcifiante. La cardiomyopathie survient de façon tardive, plusieurs années ou dizaine d'années après le traitement, pouvant toucher jusqu'à 10 % des malades avec un risque multiplié par 5 par rapport à la population générale. Il s'agit d'une insuffisance cardiaque soit restrictive soit à fraction d'éjection ventriculaire gauche basse. Les valvulopathies, souvent aortiques, sont calcifiantes, avec un délai d'apparition moyen à 8 ans. La radiothérapie peut se compliquer par ailleurs de troubles conductifs, auriculo-ventriculaires ou intra-ventriculaires, pouvant nécessiter la mise en place d'un stimulateur cardiaque. Les vaisseaux sont atteints, non seulement l'aorte thoracique pouvant donner lieu à une aorte " porcelaine ", calcifiée, très fragile lors de la chirurgie ou à des sténoses carotidiennes et sous clavières. Les veines et les vaisseaux lymphatiques thoraciques peuvent eux aussi être lésés. La pathogénie des complications cardiovasculaires liée à la radiothérapie est complexe. La fibrose est l'histologie finale commune en rapport avec des lésions micro ou macrovasculaires, générant une athérosclérose accélérée et une calcification importante [13].

La morbi-mortalité cardiovasculaire est très élevée chez les sujets ayant été traités par radiothérapie thoracique [32-33] La mortalité est multipliée par 2 à 8 chez les patients traités pour lymphome et 1.1 et 2 chez les malades traités pour cancer du sein. Le risque relatif de pathologie cardiovasculaire est multiplié par 6 pour les patients traités pour lymphome, de 2 à 6 pour les patientes traitées pour cancer du sein. Le risque relatif de cardiopathie ischémique est de 4 à 7 pour les lymphomes et 1 à 2.3 pour les femmes traitées pour cancer du sein.

La prévalence actuelle des complications cardiovasculaires liées à la radiothérapie est difficile à évaluer car les études sont anciennes, rétrospectives, avec une radiothérapie classique, sans évaluation cardiovasculaire préalable et le délai très long rend l'imputabilité difficile. Enfin, l'association radiothérapie-chimiothérapie est très fréquente. Il est probable que les méthodes actuellement utilisées en radiothérapie (limitations des doses, positionnement du patient, amélioration balistique, mixage photon — électron, radiothérapie conformationnelle et l'asservissement respiratoire) aboutiront à une diminution de la fréquence de ces complications cardiovasculaires

La conduite à tenir chez un patient ayant été traité par radiothérapie n'est pas standardisée. La surveillance à long terme est recommandée, mais la fréquence et les outils de dépistage sont discutés. Les recommandations de la Société Nord-Américaine d'Imagerie et de la Société Européenne de Cardiologie ont été publiées récemment [12]. Avant toute irradiation thoracique, un bilan cardiovasculaire est indispensable avec échocardiographie. Les facteurs de risque cardiovasculaire doivent être pris en charge et un bilan clinique doit être réalisé. Si des symptômes cardiovasculaires apparaissent, la prise en charge sera adaptée. Si le patient reste asymptomatique, une première évaluation sera faite à 5 ans chez les sujets à haut risque, ou sinon à 10 ans, puis une réévaluation tous les 5 à 10 ans.

La cardio-oncologie apparait comme un nouveau champ multidisciplinaire à explorer, justifiant une modification de nos pratiques et le développement d'une recherche dédiée [14]. La meilleure prise en charge de ces nouveaux patients de plus en plus nombreux, avec atteinte multisystémique, par des équipes de cardio-oncologie avec des programmes standardisés permettant un accès rapide à des examens complémentaires de qualité est indispensable. L'espoir repose sur le développement dans le même temps de recherche dans cette nouvelle spécialité. La recherche clinique pourra probablement bénéficier de l'apport des « Big Data », qui pourrait aboutir à formuler des hypothèses novatrices non envisagées. La recherche pré-clinique ouvre un autre champ inépuisable [23-34] et en particulier les thérapies ciblées en cours de développement, devront être analysées sous l'angle de leur cardiotoxicité possible.

RÉFÉRENCES

- [1] Curigliano G, Cardinale D, Dent S *et al.* Cardiotoxicity of anticancer treatments:epidemiology, detection and management. *Ca Cancer J Clin*;2016;66:309-25.
- [2] Yeh ET, Chang HM. Oncocardiology-past, present and future:a review. *JAMA Cardiol* 2016. 1;1066-1072.
- [3] Desnos M. Cardio-oncologie:une nouvelle (sur) spécialité. *Arch.Mal Cœur Vaiss. Prat.* 2016; 2016:1-2.
- [4] Juter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart : importance and management. *Eur. Heart J* 2013;34:1102-111.
- [5] Al-kindi SG, Oliveira GH. Prevalence of preexisting cardiovascular disease in patients with differents types of cancer : the unmet need for onco-cardiology. *Mayo Clin. Proc* 2016;91:81-3.
- [6] Okwvosa TM, Anzevino S, Rao R. Cardiovascular disease in cancer survivors. *Postgrad. Med. J* 2017;93. 82-90.
- [7] Effinger KC, Mertens AC, Sklar CA *et al.* Chronic Health Conditions in adult survivors of childhood cancer. *N. Engl J. Med* 2006;355:1572-82.
- [8] Leisen Ring WM, Mertens AC, Armstrong T *et al.* Pediatric cancer survivorship research : experience of the childhood cancer survivor study. *J. Clin Oncol* 2009;27:2311-27.
- [9] Haddy N, Diallo S, El-Fayech C *et al.* Cardiac diseases following childhood cancer treatment : a cohort study. *Circulation* 2016;133-31-8.
- [10] Lipshultz, SE, Cochran TR, Franco VI *et al.* Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Nat. Rev.Clin. Oncol.* 2013;10:697-710.
- [11] Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anti-cancer treatments. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12:547-558.
- [12] Plana JC, Galderisi M, Barac A. *et al.* Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy : a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 2014;15:1063-93.
- [13] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D *et al.* 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines. *Eur Heart J* 2016;37:2768-801.
- [14] Albini A, Pennesi G;Donatelli F *et al.* Cardiotoxicity of anticancer drugs:the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *Natl. Cancer Inst.* 2010;102:14-25.

- [15] Lenihan DJ, Hartlage G, DeCara J *et al.* Cardio-oncology training : a proposal from the International Cardio Oncology Society and Canadian cardiac oncology network for a new multidisciplinary specialty. *J Card. Fail.* 2016;22:465-71.
- [16] Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology : an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ. Res.* 2016. 118:1008-20.
- [17] Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D *et al.* Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure : part 1 : definitions, pathophysiology, risk factors and imaging. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002661.
- [18] Hamo CE, Bloom MW, Cardinale D *et al.* Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure : part 2 : prevention, treatment;guidelines and future directions. *Circ. Heart Fail.* 2016;9:e002843.
- [19] Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G *et al.* Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981-8.
- [20] Rochette L, Guenancia C, Gudjoncik A, *et al.* Anthracyclines/trastuzumab : new aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms. *Trends Pharmacol. Sci.* 2015. 36:326-48.
- [21] Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity : challenges and opportunities. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. 64:938-45.
- [22] Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N. Engl. J. Med* 2016; 375:1457-67.
- [23] Ederhy S, Izzedine H, Massard C *et al.* Cardiac side effects of molecular targeted therapies : towards a better dialogue between oncologists and cardiologists. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2011;80:369-79.
- [24] Odiete Q, Hill MF, Sawyer DB. Neuregulin in cardiovascular development and disease. *Circ Res.* 2012;111:1376-85.
- [25] Lenihan DJ *et al.* A phase I, single ascending dose study of cimaglermin alfa (neurogulin1 β 3) in patients with systolic dysfunction and heart failure. *JACC Basis Transl. Sci.* 2016.09.005 (2017).
- [26] Schneider BP, Shen F, Gardner I. *et al.* Genome-Wide Association Study for anthracycline-Induced Congestive Heart Failure. *Clin. Cancer Res.* 2017;23:43-51.
- [27] BurrIDGE PW, Li YF, Matsa E *et al.* Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes recapitulate the predilection of breast cancer patients to doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat. Med.* 2016;22:547-56.
- [28] Bellinger AM, Arteaga CL, Force T *et al.* Cardio-oncology : how new targeted cancer therapies and precision medicine can inform cardiovascular discovery. *Circulation* 2015 ; 132:2248-58.
- [29] Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:95-7.
- [30] Rea D, Ame S, Charbonnier A *et al.* Recommandations 2015 du France Inter Groupe des leucémies myéloïdes chroniques pour la gestion du risque d'événements cardiovasculaires sous Nilotinib au cours de la leucémie myéloïde chronique. *Bull Cancer* 2016;103:180-189.
- [31] Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy:incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J Am. Coll. Cardiol.* 2009;53: 2231-47.
- [32] Darby SC, Ewertz M, McCale P *et al.* Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013;368:987-98.
- [33] Bouillon K, Haddy N, Delalogue S *et al.* Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57:445-52.
- [34] Cautela J, Lalevee N, Ammar C Management and research in cancer treatment-related cardiovascular toxicity. Challenges and perspectives. *Int. J. Cardiol* 2016;224:366-375.