



HAL
open science

Risque d'évènements cardiovasculaires chez les survivantes de cancer du sein : étude des facteurs prédictifs, cohortes CANTO et E3N

Elisé Guetawendé Kaboré

► **To cite this version:**

Elisé Guetawendé Kaboré. Risque d'évènements cardiovasculaires chez les survivantes de cancer du sein : étude des facteurs prédictifs, cohortes CANTO et E3N. Cancer. Université Paris-Saclay; Université Joseph Ki-Zerbo (Ouagadougou, Burkina Faso), 2022. Français. NNT : 2022UPASR023 . tel-04348097

HAL Id: tel-04348097

<https://theses.hal.science/tel-04348097>

Submitted on 16 Dec 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Risque d'évènements cardiovasculaires chez les survivantes de cancer du sein : étude des facteurs prédictifs, cohortes CANTO et E3N

*Risk of Cardiovascular events in breast cancer survivors: study of
predictive factors in CANTO and E3N cohorts*

**Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay et de l'université
Joseph KI-ZERBO**

École doctorale n° 570 : santé publique (EDSP)
Spécialité de doctorat : Santé publique – Épidémiologie
Graduate School : Santé publique. Référent : Faculté de médecine

Thèse préparée dans les unités de recherche **CESP** (Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm), sous la direction de **Marie-Christine BOUTRON-RUAULT**, Directrice de recherche, Université Paris-Saclay,
Et dans l'unité de recherche de santé publique (Université Joseph KI-ZERBO), sous la co-direction de **Nicolas MÉDA**, Professeur titulaire, Université Joseph-KI-ZERBO.

Thèse soutenue à Paris-Saclay (visioconférence), le 15 décembre 2022, par

Elisé Guetawendé KABORÉ

Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

Jean-Philippe EMPANA DR, Université Paris-Cité	Président
Sandrine DABAKUYO CR HDR, Centre Georges François Leclerc	Rapporteur & Examinatrice
Corine HOUEHANOU Maître assistante, Université de Parakou	Rapporteur & Examinatrice
Nayi ZONGO PU-PH, Université Joseph Ki-Zerbo	Examinateur

Thèse réalisée en parallèle de l'activité clinique, et préparée en cotutelle
internationale

Dans le cadre de l'école Doctorale de Santé Publique et réalisée au sein de l'équipe «
Exposome et Hérité » du Centre de recherche en épidémiologie et santé des
populations (CESP), Inserm U1018 :

Gustave Roussy – Espace Maurice Tubiana

114 rue Edouard Vaillant

94 805 Villejuif cedex

Et

Dans le cadre de l'école doctorale de santé et réalisée au sein du laboratoire de santé
publique : UFR sciences de la santé, Université Joseph Ki-Zerbo

Ouagadougou

RESUME

Les maladies cardiovasculaires et le cancer du sein (CS) sont les pathologies chroniques les plus fréquentes chez la femme et partagent en commun un certain nombre de facteurs de risque qui pourraient modifier les schémas thérapeutiques et la toxicité de la chimiothérapie, affectant par la suite négativement le pronostic.

Les objectifs de ce projet doctoral étaient d'étudier l'influence du surpoids et de l'obésité sur le risque de cardiotoxicité après traitement par chimiothérapie dans la cohorte CANTO, de réaliser une revue systématique de la littérature des modèles pronostiques développés pour prédire la cardiotoxicité liée au traitement par chimiothérapie chez les survivantes d'un CS et d'étudier dans la cohorte E3N la présence des facteurs de risque CV et leur association chez les femmes ayant un CS ou non dans un premier temps et dans un second temps, chez les survivantes de CS, de comparer la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs (MACE) en fonction des FRCV et des caractéristiques du CS.

Pour se faire nous nous sommes basés sur le premier gel de la base de données de la cohorte CANTO incluant 5 801 femmes françaises atteintes d'un cancer du sein localisé (analyse intermédiaire à M12), les données de la cohorte E3N suivant 98 995 femmes françaises depuis 1990, et les données de la littérature sur les modèles pronostiques développés pour prédire la cardiotoxicité liée au traitement par chimiothérapie chez les survivantes d'un CS.

Nos résultats ont permis de mettre en exergue des facteurs de risque CV traditionnels (surpoids/obésité, HTA, diabète de type 2), histologiques (stade, grade), cliniques et des biomarqueurs (RE, PR, HER2) comme des facteurs prédictifs de cardiotoxicité et d'évènements cardiovasculaires majeurs. Nos résultats suggèrent que le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque fréquents de cardiotoxicité chez les survivantes de CS. Les femmes obèses avaient une augmentation du risque de cardiotoxicité par rapport aux femmes de poids normal après traitement par anthracycline et/ou trastuzumab. Nous avons également mis en relief le rôle que joue le surpoids/obésité sur l'augmentation du risque de CS mais aussi en tant que facteur péjoratif chez les survivantes d'un CS. Ces informations, d'une valeur pronostique en pratique clinique, représentent la première étape vers un traitement personnalisé pour chaque patiente nouvellement diagnostiquée d'un CS.

Bien que des progrès substantiels aient été réalisés dans l'identification de facteurs pronostiques et prédictifs pour le risque de toxicité cardiovasculaire, nous ne sommes pas encore en mesure de prédire avec précision les patientes susceptibles de développer une toxicité cardiovasculaire après traitement antinéoplasique.

ABSTRACT

Cardiovascular disease and breast cancer (BC) are the most frequent chronic conditions in women, and they share several risk factors that could modify treatment regimens and toxicity of chemotherapy, subsequently negatively affecting the prognosis.

In this doctoral project, we aimed at 1) studying the association of overweight and obesity, and the risk of cardiotoxicity after chemotherapy in the CANTO cohort, 2) performing a systematic review of the literature of prognostic models developed to predict chemotherapy-related cardiotoxicity in BC survivors, and 3) studying in the E3N cohort, firstly the incidence of CV risk factors and their association in women with or without BC and, secondly, in BC survivors, comparing the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) according to cardiovascular risk factors and BC characteristics.

To achieve our objectives, we used data from the CANTO cohort including 5,801 French women with localized BC (intermediate analysis at M12), data from the French E3N cohort including 98,995 women since 1990, and data from literature search on prognostic models developed to predict chemotherapy-related cardiotoxicity in BC survivors.

Our results have highlighted traditional CV risk factors (overweight/obesity, hypertension, type 2 diabetes), clinical and histological factors (stage, grade), and biomarkers (ER, PR, HER2) as predictive factors of cardiotoxicity and MACE. Our results reveal that overweight and obesity are frequent risk factors for cardiotoxicity in BC survivors. Obese women had an increased risk of cardiotoxicity compared to normal-weight women after regimens of anthracycline and/or trastuzumab. We have also highlighted the role that overweight/obesity plays on the increased risk of BC but also as a pejorative factor in BC survivors. This information, of prognostic value in clinical practice, represents the first step towards personalized treatment for each patient newly diagnosed with BC.

Although substantial progress has been made in the identification of prognostic and predictive factors for the risk of cancer treatment-related cardiovascular toxicities, we are not yet able to accurately predict which patients are likely to develop cardiotoxicity.

REMERCIEMENTS

Avant tout, je tiens à remercier Madame Marie-Christine Boutron-Ruault, de m'avoir accordé sa confiance en m'accueillant au sein de l'équipe E3N et encadré tout au long de ce projet doctoral. Ses qualités humaines, son savoir-faire et ses compétences scientifiques inspirent beaucoup d'estime. L'aboutissement de ce travail me donne l'occasion de la remercier infiniment pour sa constante disponibilité, sa compréhension et ses précieux conseils.

Je remercie également Monsieur Nicolas Méda pour avoir accepté de codiriger ce travail malgré ses multiples sollicitations. Qu'il puisse trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et profonde gratitude pour la confiance qu'il m'a accordé en m'accueillant dans son équipe.

Je tiens à remercier tout particulièrement les membres de mon jury de thèse. Je remercie Madame Sandrine Yonli-Dabakuyo et Madame Corine Houehanou qui ont accepté la charge de rapporteurs pour cette thèse. Je suis également très reconnaissant à Monsieur Nayi Zongo d'évaluer mon travail en tant qu'examineur. Enfin, je souhaite remercier Monsieur Jean-Philippe Empana d'avoir accepté de présider ce jury.

Je remercie l'école doctorale de Santé Publique de l'Université Paris-Saclay, son ancien directeur Monsieur Jean Bouyer pour sa disponibilité lors de mes premières démarches d'inscription en thèse, sa directrice actuelle Madame Florence Menegaux pour l'accompagnement tout au long du projet doctoral et la mise en place de la cotutelle internationale. Je remercie l'école doctorale des Sciences de la Santé de l'Université Joseph Ki-Zerbo, son ancien directeur Monsieur Moussa Ouédraogo et son actuelle directrice Madame Assita Sanou-Lamien pour l'accompagnement et la finalisation de la cotutelle internationale de thèse.

J'aimerais adresser mes sincères remerciements à Monsieur Patrick Arveux de m'avoir accueilli au sein de l'équipe CANTO depuis le master jusqu'à la thèse et m'avoir

encadré. Je le remercie pour son aide et ses conseils si précieux, sa disponibilité en toute circonstance et sa bienveillance. Je remercie également Madame Pascale Gerbouin-Rerolle qui a grandement facilité mon intégration dans l'équipe E3N.

Mes sincères remerciements vont à l'ensemble de la chaleureuse équipe « exposome et hérédité » et à son directeur Monsieur Gianluca Severi de m'avoir accueilli au cours de mes alternances.

Mes remerciements vont également à l'ensemble de l'équipe du laboratoire de Santé publique de l'Université Joseph-Ki Zerbo et en particulier à Ahmed Kaboré qui a facilité mes démarches administratives.

A mes maîtres et à tous ceux qui ont contribué un jour à mon éducation et formation.

A toutes ces femmes de la cohorte CANTO et E3N.

A tous ceux et celles qui se reconnaîtront dans ce travail.

A ma famille, aucun mot ne saurait exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance. Merci pour l'amour, les sacrifices tout au long de ces années et surtout pour la présence rassurante.

VALORISATION SCIENTIFIQUE

1. ARTICLE PUBLIE

Kaboré EG, Guenancia C, Vaz-Luis I, Di Meglio A, Pistilli B, Coutant C, et al. Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer: French CANTO cohort study. *PLoS Med.* 2019;16(12):e1002989.

2. ARTICLES EN PREPARATION

Kaboré EG, MacDonald C, Kaboré A, Didier R, Arveux P, Méda N, Boutron-Ruault M-C, Guenancia C. Risk prediction models for cardiotoxicity in breast cancer: a systematic review. *Accepté dans JAMA Network Open*

Kaboré EG, Boutron-Ruault M-C, Macdonald C, Gianluca S, Shah S, Fournier A, Laouali N. Risque cardiovasculaire et cancer du sein dans la cohorte E3N. *En relecture*

TABLE DES MATIERES

Résumé.....	1
Abstract.....	2
Remerciements.....	3
Valorisation scientifique.....	5
1. Article publié.....	5
2. Articles en préparation.....	5
Table des matières.....	6
Liste des figures.....	11
Liste des tableaux.....	13
Liste des annexes.....	14
Glossaire.....	15
Chapitre I. Introduction générale.....	16
1. Les cancers du sein.....	16
1.1. Organisation et physiologie du sein.....	16
1.2. Classification des cancers du sein.....	18
1.3. Epidémiologie des cancers du sein.....	28
1.4. Facteurs de risque.....	38
1.5. Diagnostic.....	47
1.6. Le traitement.....	51
2. Toxicités cardiovasculaires des traitements du cancer du sein.....	55
2.1. Risques cardiovasculaires de la chimiothérapie.....	56

2.2. Risques cardiovasculaires de la radiothérapie	69
3. Survie après cancer et risque de comorbidités après traitement anticancéreux	75
3.1. Population à risque	76
3.2. Prise en charge des conditions comorbides.....	79
3.3. Prédicteurs des effets néfastes à court et long terme des traitements antinéoplasiques.....	84
4. Justification de la thèse et objectifs	86
4.1. Objectif 1 : Association entre IMC et cardiotoxicité dans la cohorte CANTO	86
4.2. Objectif 2 : Revue systématique des modèles de prédiction de cardiotoxicité	86
4.3. Objectif 3 : Risque cardiovasculaire et cancer du sein dans la cohorte E3N	87
Chapitre II. Matériel et méthodes.....	88
1. La cohorte CANTO.....	88
1.1. Présentation de la cohorte CANTO et objectif de l'étude	88
1.2. Identification des cas de cardiotoxicité	92
1.3. Données d'exposition.....	94
2. La cohorte E3N.....	95
2.1. Présentation de la cohorte E3N et objectifs de l'étude	95
2.2. Identification des cas de cancer du sein et d'évènements cardiovasculaires majeurs.....	100
2.3. Données d'exposition.....	103
2.4. Autres données recueillies.....	105
3. Analyses statistiques	109

3.1. Analyses descriptives.....	109
3.2. Analyses de risque.....	109
3.3. Revue systématique de la littérature	114
Chapitre III : IMC et risque de cardiotoxicité	115
1. Introduction	115
2. Méthodes.....	116
2.1. Population d'analyse	116
2.2. Données recueillies	117
2.3. Analyses statistiques.....	118
3. Résultats	118
3.1. Description de la population d'étude	118
3.2. Indice de masse corporelle et risque de cardiotoxicité	120
4. Discussion.....	123
Chapitre IV : Revue systématique des modèles de prédiction de cardiotoxicité.....	128
1. Introduction	128
2. Méthodes.....	129
2.1. Critères d'inclusion pour la sélection des études.....	129
2.2. Méthodes de recherche pour l'identification des études	130
2.3. Collecte et analyse des données.....	130
2.4. Risque de biais et évaluation des standards méthodologiques.....	131
2.5. Synthèse des résultats.....	131
3. Résultats	131
3.1. Caractéristiques de l'étude.....	132
3.2. Études de développement de modèles pronostiques	135

3.3.	Étude de validation de modèle pronostique	145
3.4.	Capacité d'utilisation des modèles de prédiction.....	145
4.	Discussion	146
4.1.	Suggestions pour de futures recherches	146
4.2.	Applicabilité des résultats à la pratique clinique.....	149
4.3.	Forces et faiblesses de la revue	150
Chapitre V : Risque cardiovasculaire et cancer du sein		151
1.	Introduction	151
2.	Méthodes.....	152
2.1.	Population d'analyse	152
2.2.	Identification des cas.....	154
2.3.	Données recueillies	154
3.	Analyses statistiques	155
4.	Résultats	157
4.1.	Description de la population d'étude	157
4.2.	Facteurs de risque cardiovasculaires et risque de cancer du sein	162
4.3.	FRCV et Risque d'évènements cardiovasculaires chez les survivantes de CS	164
4.4.	Caractéristiques mammaires et risque d'évènement CV chez les survivantes de CS	166
5.	Discussion	168
Chapitre VI : Synthèse et conclusion générale.....		174
1.	Résumé des principaux résultats.....	174
2.	Impact de ces résultats	176

3. Perspectives de recherche	176
Références bibliographiques.....	179
Annexes.....	203

LISTE DES FIGURES

Figure 1. La structure du sein (a) et les modifications de la structure mammaire pendant la lactation (b).....	17
Figure 2. Modèle d'intégration des paramètres clinicopathologiques et moléculaires dans la prise en charge des cancers du sein	19
Figure 3. Classification des cancers du sein et algorithme décisionnel.....	25
Figure 4. Taux d'incidence estimé du cancer du sein dans le monde.....	28
Figure 5. Incidence du cancer du sein standardisée sur l'âge de la population mondiale en 2020.....	29
Figure 6. Taux de mortalité estimé du cancer du sein dans le monde.....	30
Figure 7. Mortalité par cancer du sein standardisée sur l'âge de la population mondiale en 2020.....	31
Figure 8. Tendances de l'incidence du cancer du sein chez la femme.....	32
Figure 9. Tendances de la mortalité par cancer du sein chez la femme.....	33
Figure 10. Tendances sur 20 ans de la survie nette à 5 ans	35
Figure 11. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein en France ..	36
Figure 12. Evolution temporelle du taux de l'incidence et de la mortalité en France..	37
Figure 13. Risque absolu pour une femme aux Etats-Unis de développer un cancer du sein dans les 10 prochaines années.....	39
Figure 14. Taux d'incidence du cancer du sein chez la femme (2012-2016) et taux de mortalité (2013-2017) par race/origine ethnique, États-Unis.	40
Figure 15. Rapports de taux comparant les taux d'incidence du cancer du sein (2012-2016) et de mortalité (2013-2017) chez les femmes noires et caucasiennes par âge..	41
Figure 16. Cinétique de croissance tumorale et hypothèse de Log destruction dans le traitement du cancer.	53
Figure 17. Aperçu général de la prise en charge du cancer du sein et les potentiels risques cardiovasculaires liés au traitement.	55
Figure 18. Aperçu des effets secondaires cardiovasculaires de la chimiothérapie.....	57
Figure 19. Illustration des principales classes thérapeutiques anticancéreuses et de leur mode d'action sur les cellules cancéreuses.	58
Figure 20. Relation entre la dose cumulée de doxorubicine administrée et la proportion d'événement cardiaque.....	59
Figure 21. Mécanismes de lésion induite par l'antracycline sur les cellules cardiaques.	60
Figure 22. Mécanismes potentiels impliqués dans la fibrillation atriale induite par les médicaments anticancéreux.	61

Figure 23. Illustration de l'effet toxique du cyclophosphamide (CP) sur les cardiofibroblastes et les cellules endothéliales.....	63
Figure 24. Mécanismes proposés de cardiotoxicité : ischémie myocardique.....	64
Figure 25. Mécanismes proposés de cardiotoxicité : lésion des cardiomyocytes.....	65
Figure 26. Métabolisme et surcharge de calcium impliqués dans la cardiotoxicité, liés au blocage de ErbB2 dans les cardiomyocytes.....	69
Figure 27. Aperçu général du risque cardiovasculaire de la radiothérapie.....	70
Figure 28. Taux d'événements coronaires majeurs en fonction de la dose moyenne d'irradiation cardiaque.....	71
Figure 29. Mécanismes à l'origine de la cardiotoxicité radio-induite (130).....	74
Figure 30. Survie après cancer et risque de comorbidités après traitement anticancéreux.....	75
Figure 31. Courbes d'incidence cumulées des événements de maladies cardiovasculaires au cours du temps	77
Figure 32 Mortalité toutes causes confondues chez les survivants du cancer	78
Figure 33. Facteurs de risque des maladies cardiovasculaires et du cancer du sein... ..	79
Figure 34. Complications à court et long terme des traitements antinéoplasiques.	84
Figure 35. Organisation administrative de CANTO (A) et les différents centres investigateurs (B).	89
Figure 36. Extrait de la partie « évaluation de la fonction d'éjection ventriculaire gauche » au bilan d'inclusion.....	93
Figure 37. Extrait de la partie « évaluation cardiologique » à M0.	93
Figure 38. Extrait de la partie « toxicité cardiaque après thérapie ciblée ».	94
Figure 39. Données recueillies par auto-questionnaires dans la cohorte E3N	98
Figure 40. Diagramme de flux – étude sur IMC et cardiotoxicité	117
Figure 41. Distribution des facteurs de risque cardiovasculaire en fonction des classes d'indice de masse corporelle.	121
Figure 42. Distribution des femmes en fonction des classes d'indice de masse corporelle et de cardiotoxicité.	122
Figure 43. Processus de sélection des études selon PRISMA.....	132
Figure 44. Résultats de l'analyse de qualité de 07 études en fonction des items de l'outil PROBAST.....	140
Figure 45. Liste des critères TRIPOD.	143
Figure 46. Taux de satisfaction des critères TRIPOD pour six études de développement de modèles.	144
Figure 47. Diagramme de flux sur l'étude des facteurs de risque cardiovasculaires. .	153

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Classification TNM (8e édition).	21
Tableau 2. Stade pronostique dit "anatomique"	22
Tableau 3. Grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson modifié par Elston et Ellis (grade de Nottingham).....	23
Tableau 4. Caractéristiques des sous-types moléculaires et attribution de types histologiques particuliers de cancer du sein.	26
Tableau 5. Récapitulatif des principales classifications moléculaires pronostiques.	27
Tableau 6. Gènes associés au cancer du sein	47
Tableau 7. Type de cardiotoxicité radio-induite et facteurs de risques associés.	70
Tableau 8. Mesures et calendrier de collecte des données.	91
Tableau 9. Taux de réponse aux différents questionnaires de l'étude E3N.	97
Tableau 10. Caractéristiques à l'inclusion de la population de l'étude sur l'IMC et le risque de cardiotoxicité (N=929).	120
Tableau 11. Analyse univariée et multivariée des facteurs associés au risque de cardiotoxicité.....	122
Tableau 12. Rapports de risque (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de cardiotoxicité en fonction des classes d'indice de masse corporelle (N=929).	123
Tableau 13. Etudes de développement des modèles pronostiques ainsi que leurs prédicteurs	133
Tableau 14. Caractéristiques des études de développement de modèles pronostiques	134
Tableau 15. Modèles de prédiction de régression logistique	135
Tableau 16. Aperçu du calcul des modèle de prédiction selon système de scoring ..	136
Tableau 17. Résultats de l'analyse de qualité selon les domaines de l'outils PROBAST*	141
Tableau 18. Caractéristiques de base de la population d'étude à Q1 (N=80 540).....	158
Tableau 19. Caractéristiques de la population de base à Q1 en fonction du nombre de facteur de risque cardiovasculaire (N=80 540).....	159
Tableau 20. Caractéristiques de base des femmes avec cancer du sein au moment du diagnostic (N=5 730)	161
Tableau 21. Risque de cancer du sein incident en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires dans la population de base (N=80 540) et dans la sous population des femmes ménopausées (N=76 284).....	163
Tableau 22. Risque de MACE incident en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires chez les femmes avec cancer du sein invasif (N=5 730).....	165
Tableau 23. Risque d'évènement cardiovasculaire majeur (IDM/AVC/décès toutes causes) incident en fonction des caractéristiques mammaires chez les femmes avec cancer du sein invasif (N=5 730).....	167

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Stratégie de recherche dans Embase	203
Annexe 2. Questionnaire de collecte de données	204
Annexe 3. Questionnaire du PROBAST	205
Annexe 4. Grille de vérification TRIPOD	207
Annexe 5. Articles exclus après lecture intégrale.....	209
Annexe 6. Article 1 publié dans Plos Medicine.....	210
Annexe 7. Article 2 soumis en under review dans JAMA Network open	222

GLOSSAIRE

5-FU	5-fluorouracile
ADN	Acide désoxyribonucléique
AJCC	<i>American Joint Commission of Cancer</i>
ARN	Acide ribonucléique
AVC	Accident vasculaire cérébral
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BRCA	BReast CAncer gene
CANTO	CANcer TOxicities
CHARMS	<i>Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modeling Studies</i>
CS	Cancer du sein
DT2	Diabète de type 2
E3N	Étude Épidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale
E4N	Etude Epidémiologique auprès des Enfants des femmes de la E3N
ECG	Electrocardiogramme
EPIC	<i>European Prospective investigation into Cancer and Nutrition</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FEVG	Fonction d'éjection ventriculaire gauche
FRCV	Facteurs de risque cardiovasculaires
HER2	Human Epidermal growth factor receptor 2
HR	<i>Hazard ratio</i>
HTA	Hypertension artérielle
IC	Intervalle de confiance
ICD	International classification of diseases
IDM	Infarctus du myocarde
IMC	Indice de masse corporelle
MACE	Evènements cardiovasculaires majeurs
MCV	Maladies cardiovasculaires
MET-h	Metabolic Equivalent of Task en heure
MGEN	Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale
OMS	Organisation Mondiale de la santé
OR	<i>Odds ratio</i>
PROBAST	<i>Prediction model Risk Of Bias ASsessment Tool</i>
RE	Récepteur des estrogènes
RP	Récepteur de progestérone
RR	Risque relatif
THM	Traitement hormonal de la ménopause
TNM	<i>Tumor, nodes, metastasis</i>
TRIPOD	<i>Transparent Reporting of a multivariable predictive model for Individual Prognosis OR Diagnosis</i>

CHAPITRE I. INTRODUCTION GENERALE

1. LES CANCERS DU SEIN

1.1. Organisation et physiologie du sein

La glande mammaire, ou « sein », est le seul organe qui ne soit pas complètement développé à la naissance et subit de multiples changements tout au long de la vie, de la vie intra-utérine à la sénescence. Médiée par de grands changements dans l'expression des gènes, il y a des changements drastiques dans la composition, l'architecture et la fonction au cours du cycle de vie de la glande mammaire humaine (1, 2). La glande n'atteint sa pleine maturité que lorsque la grossesse survient. C'est l'étape la plus importante du sein en raison de la demande métabolique très élevée qui utilise 25 % de l'apport énergétique maternel. La grossesse et l'allaitement créent des changements mammaires permanents qui procurent un effet protecteur, encore mal compris, contre les tumeurs malignes du sein (3).

L'anatomie de la glande mammaire se compose de trois structures principales que sont la peau, y compris le mamelon, l'aréole et la peau en général ; le tissu sous-cutané ; et le corps mammaire (figure 1).

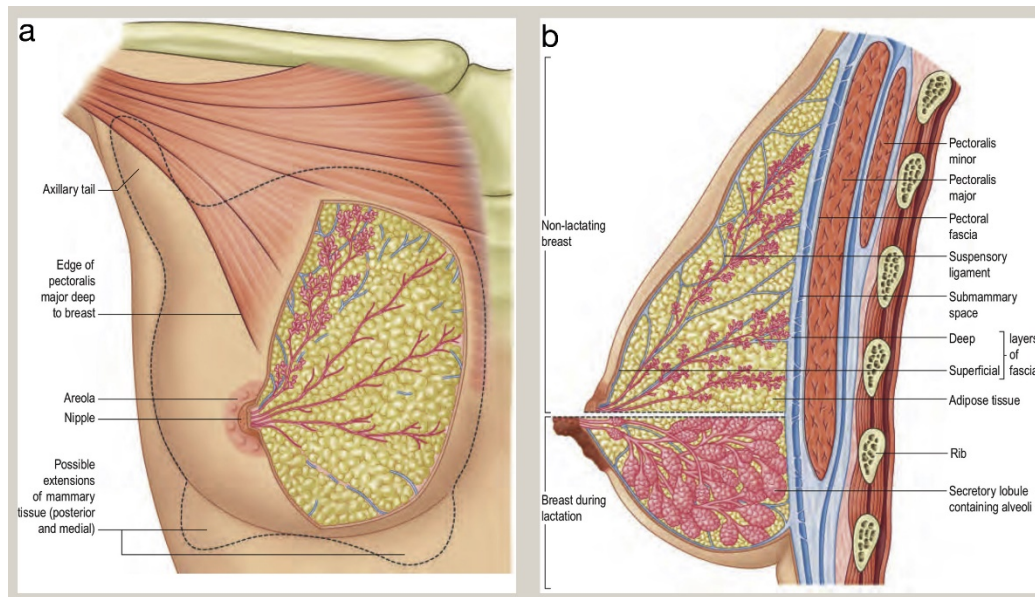


Figure 1. La structure du sein (a) et les modifications de la structure mammaire pendant la lactation (b).

Source : Standring, S. Gray's anatomy 42st edn, 2021. Amsterdam : Elsevier. (4)

La glande mammaire est un conglomérat ordonné d'un nombre variable de glandes indépendantes constitué de 15 à 25 lobes de tissu glandulaire de type tubulo-alvéolaire. Disposés en rayons convergeant vers le mamelon central, les lobes sont divisés en 20 à 40 lobules, et chaque lobule est à nouveau subdivisé en 10 à 100 alvéoles, ou unités sécrétoires tubulo-sacculaires (5). L'alvéole est l'unité fonctionnelle fondamentale, qui est un petit sac d'une centaine de lactocytes synthétisant le lait.

La principale fonction naturelle de la glande mammaire est la lactation, autrement dit la production de lait. La lactation représente l'achèvement du cycle de reproduction et se produit comme l'une des étapes majeures du développement de la glande mammaire : l'embryogenèse, la mammogenèse, la lactogénèse (différenciation et activation sécrétoire ou lactogénèse de stade I et II), la lactation (ou lactogénèse de stade III) et l'involution (6). Au cours de ces différentes étapes, les hormones jouent un rôle central dans le développement des glandes mammaires (œstrogène et progestérone notamment) et dans la lactation (prolactine, insuline, hydrocortisone,

hormone lactogène placentaire humain, hormone de croissance humaine et ocytocine).

Une caractéristique clé du développement et de la fonction de la glande mammaire est l'apoptose épithéliale. Elle joue un rôle important dans la phase embryonnaire par la formation des canaux et se reproduit dans l'homéostasie épithéliale à la puberté et au cours des étapes cycliques des menstruations (7). De plus, l'apoptose est essentielle pour éliminer les cellules épithéliales alvéolaires sécrétant du lait au sevrage afin que l'architecture du tissu puisse être remodelée avant les futures périodes de reproduction. C'est la phase de l'involution.

L'involution post-lactationnelle de la glande mammaire est étroitement régulée et implique une apoptose massive et un remodelage tissulaire (8). L'analyse des profils de transcription glandulaire au cours de l'involution montre de nombreuses similitudes avec celles trouvées lors de la cicatrisation et de la tumorigenèse. Bien que l'involution se produise généralement sans transformation maligne des cellules mammaires, le processus inflammatoire et le renouvellement cellulaire peuvent créer un microenvironnement qui favorise le développement de cellules prénéoplasiques. Ces résultats peuvent être associés à l'augmentation transitoire du risque de cancer du sein observée au cours des premières années suivant la grossesse (9).

Au cours de la phase post-ménopausique, l'involution de la glande mammaire entraîne une réduction du nombre de canaux et de lobules. L'épithélium glandulaire subit une apoptose, le tissu stromal interlobulaire régresse et il y a remplacement par de la graisse. Le tissu intralobulaire est remplacé par du collagène (10). Ainsi, les femmes ménopausées ont des tissus ductiles et lobulaires qui sont plus susceptibles d'interagir avec des agents cancérigènes (11).

1.2. Classification des cancers du sein

Historiquement, le cancer du sein était perçu comme une maladie unique avec des

caractéristiques histopathologiques et des réponses variables au traitement systémique. Cependant, les progrès récents dans l'expression des gènes (12, 13) et le profilage génomique (14) ont révélé que le cancer du sein est en fait un ensemble de maladies présentant des caractéristiques anatomiques, des réponses au traitement et des résultats de survie distincts (15, 16). Cette hétérogénéité pose un sérieux défi pour un diagnostic précis des patients, un traitement optimal et pour estimer les facteurs de risque associés à leur maladie (Figure 2).

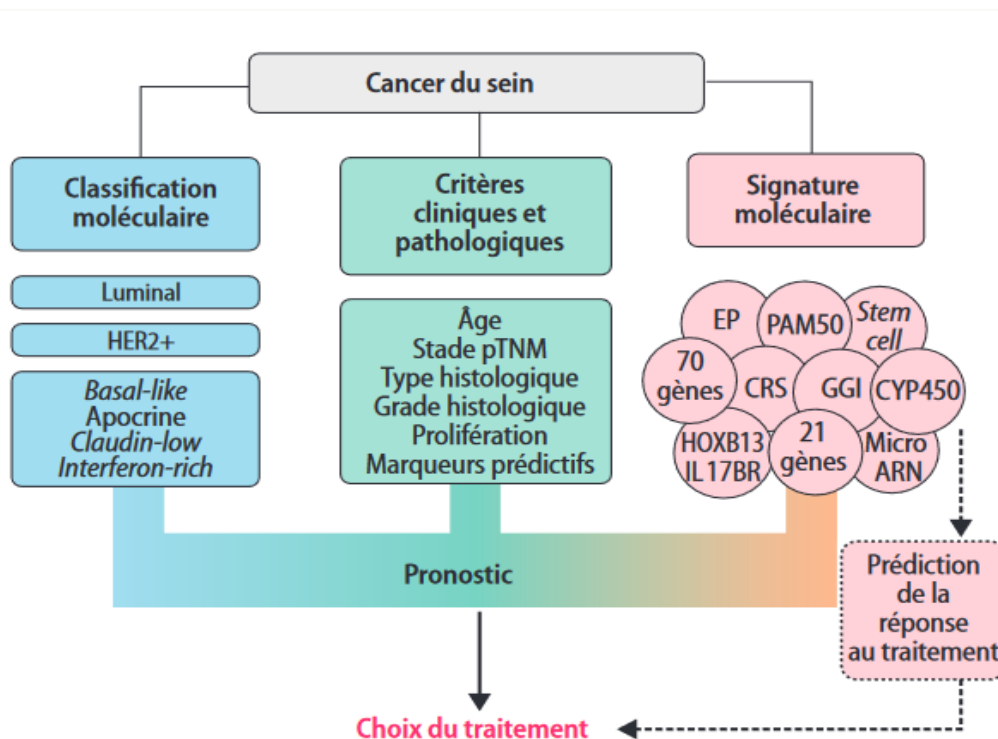


Figure 2. Modèle d'intégration des paramètres clinico-pathologiques et moléculaires dans la prise en charge des cancers du sein : le profil des cancers du sein est évalué en premier lieu sur les paramètres clinico-pathologiques « traditionnels ». Les outils moléculaires peuvent venir étayer l'évaluation des patients pour la stratégie thérapeutique.

Source : Joyon et al. 2017 (17)

1.2.1. Classification clinicopathologique

1.2.1.1. Type histologique

Selon le site, le cancer du sein est divisé en cancers invasifs et non invasifs.

Les cancers du sein non invasifs ou *in situ* désignent un stade précoce de cancers qui restent confinés aux canaux, pour le carcinome canalaire *in situ* ou aux lobules, pour le carcinome lobulaire *in situ* (18). A ce stade, le cancer n'a pas envahi les tissus adjacents.

Les cancers du sein sont dits invasifs, lorsque la prolifération tumorale dépasse la membrane basale et envahit le tissu conjonctif intralobulaire ou palléal (18). Les cellules cancéreuses peuvent alors traverser le sein vers différentes parties du corps via le système immunitaire ou la circulation systémique. L'origine du cancer est l'unité terminale ductulo-lobulaire. Il existe plus de 21 sous-types de carcinome invasif du sein définis dans la quatrième édition de la classification OMS des tumeurs du sein (19). Le carcinome canalaire, le plus fréquent, représente 80% des cancers invasifs et débute dans le canal galactophore (20). Plus rarement, il s'agit d'un carcinome lobulaire (10%), médullaire (5% des cancers du sein), mucineux ou colloïde (forme rare de la femme âgée), tubulaire (<2%), d'un cancer du sein inflammatoire (<2%, de mauvais pronostic) et très rarement de la maladie de Paget du sein (21).

1.2.1.2. Stadification TNM

La classification TNM est un code standard international qui évalue l'étendue du cancer au moment du diagnostic ainsi que son évolution potentielle (20).

Dans le système TNM de la 8^{ème} édition révisée par l'*American Joint Commission of Cancer* (tableaux 1 et 2) (22, 23) : le T pour Tumeur correspond à l'extension locale de la tumeur primitive : de tumeur non palpable (T0) à tumeur avec extension à la paroi ou/et à la peau et les tumeurs inflammatoires (T4) ; le N pour Node (ganglion en

anglais) évalue les extensions ganglionnaires homolatérales axillaires, sous claviculaires, mammaires internes et sus-claviculaires ; et le M pour Métastase s'intéresse aux extensions métastatiques à distance. Un coefficient est associé à chaque lettre pour symboliser l'étendue du cancer.

Tableau 1. Classification TNM (8e édition). (22, 23)

Catégorie	Critères
Tx	La tumeur primaire ne peut être évaluée
T0	Pas de tumeur primaire
Tis (DCIS)	Carcinome canalaire in situ
Tis (Paget)	Maladie de Paget sans lésion carcinomateuse in situ ou infiltrante sous-jacente
T1	Tumeur ≤ 20 mm
T1mi	Tumeur ≤ 1 mm
T1a	Tumeur > 1 mm et ≤ 5 mm (de 1,1 à 1,9 mm, arrondir à 2 mm)
T1b	Tumeur > 5 mm et ≤ 10 mm
T1c	Tumeur > 10 mm et ≤ 20 mm
T2	Tumeur > 20 mm et ≤ 50 mm
T3	Tumeur > 50 mm
T4	Extension à la paroi thoracique ou à la peau, quelle que soit la taille
T4a	Extension à la paroi thoracique (atteinte seule du muscle pectoral exclue)
T4b	Ulcération ou œdème/peau d'orange ou nodule macroscopique ipsilatéral séparé de la tumeur principale sans signe de sein inflammatoire
T4c	T4a + T4b
T4d	Carcinome (sein) inflammatoire (œdème/érythème ≥ 1/3 du sein)
pNx	Évaluation ganglionnaire régionale non réalisable
pN0	Absence de métastase ganglionnaire ou seule présence de cellules isolées
PN0(i+)	Cellules tumorales isolées (≤ 0,2 mm)
pN0(mol+)	RT-PCR positive sans cellule identifiée microscopiquement
pN1	
pN1mi	Micrométastase (≈ 200 cellules soit > 0,2 mm et ≤ 2 mm)
pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm
pN1b	Métastase > 0,2 mm dans les ganglions sentinelles mammaires internes
pN1c	Association de pN1a et pN1b
pN2	
pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm
pN2b	Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) sans envahissement axillaire à l'examen microscopique
pN3	

pN3a	Métastases dans ≥ 10 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm ou métastase ganglionnaire sous-claviculaire (niveau III)
pN3b	Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) avec envahissement axillaire à l'examen microscopique, pN1a ou pN2a ou pN2a avec pN1b
pN3c	Métastase ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale
M0	Absence de preuve clinique ou radiologique de métastases à distance
M0(i+)	Découverte fortuite de cellules tumorales disséminées $\leq 0,2$ mm en l'absence de signe clinique ou radiologique de la maladie métastatique.
M1	Métastases à distance clinique ou radiologique et/ou histologiquement prouvées $> 0,2$ mm de cellules tumorales.

Tableau 2. Stade pronostique dit "anatomique". (22, 23)

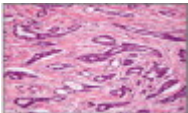
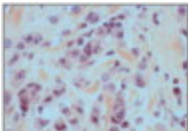
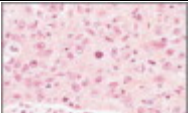
Tumeur (T)	Ganglions (N)	Métastases (M)	Stade pronostique « anatomique »
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0-1	N1mi	M0	IB
T0-1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0-3	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T4	N0-2	M0	IIIB
Tout T	N3	M0	IIIC
Tout T	Tout N	M1	IV

1.2.1.3. Grade histologique

Le grade histologique (tableau 3) est déterminé par les caractéristiques morphologiques de la tumeur (architecture générale, caractéristiques cytologiques,

prolifération). Si plusieurs échelles de grade existent, le grade histologique de Scarff Bloom et Richardson modifié par Elston et Ellis (grade de Nottingham) tend à être le plus largement utilisé à l'heure actuelle (24). Il constitue un facteur pronostique important et indépendant pour la rechute métastatique et la survie liée au cancer, tant dans le groupe des patientes N- que N+ (25).

Tableau 3. Grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson modifié par Elston et Ellis (grade de Nottingham). (25)

Différenciation architecturale	Proportion de structures tubulo-glandulaires dans la tumeur	
	Score 1	Bien différencié (> 75 % de la tumeur)
	Score 2	Moyennement différencié (10 à 75 %)
	Score 3	Peu différencié (< 10 % de la tumeur)
Pléomorphisme nucléaire	Atypies nucléaires	
	Score 1	Noyaux réguliers entre eux et de taille inférieure à 2 fois la taille de noyaux de cellules normales
	Score 2	Critères intermédiaires
	Score 3	Noyaux irréguliers avec anisocaryose ou de taille supérieure à 3 fois celle de noyaux normaux, avec nucléoles proéminents
Mitoses	Comptage des mitoses sur 10 champs au fort grossissement, rapporté au diamètre du champ (abaque de Elston et Ellis, ici pour 0,57 mm de diamètre)	
	Score 1	0 à 9 mitoses
	Score 2	10 à 18 mitoses
	Score 3	> 18 mitoses
Grade histopronostique	Score total obtenu en additionnant les 3 items	
I	3 à 5	Pronostic favorable
II	6-7	Pronostic intermédiaire
III	8-9	Pronostic défavorable

1.2.2. Classification moléculaire

Si la classification TNM et le stade pronostique purement anatomique (tableau IV)

demeurent un socle commun obligatoire (valeur pronostique avérée, utilisation universelle, données colligées de façon historique dans les essais et les registres permettant la comparaison des groupes de patients), l'avancée des connaissances sur la classification des tumeurs, fondée sur des caractéristiques biologiques intrinsèques (grade histologique, phénotype, signatures moléculaires) a été considérée comme suffisamment importante pour apparaître dans la 8^{ème} édition de l' *American Joint Commission of Cancer* (AJCC) (26). Des études de biologie moléculaire, telles que le profilage de l'expression génique, ont montré que la réponse au traitement, et donc la prise de décision clinique, n'est pas déterminée par des facteurs anatomiques (tels que la taille de la tumeur ou le statut des ganglions lymphatiques) en soi, mais plutôt par des caractéristiques moléculaires intrinsèques des tumeurs (15, 16). On distingue les tumeurs exprimant le récepteur des estrogènes (RE+) et celles ne l'exprimant pas (RE-). Le groupe RE+, le plus fréquent, est caractérisé par un spectre lésionnel essentiellement axé sur le degré de prolifération cellulaire (27). Le groupe RE-, de pronostic plus péjoratif, comprend les tumeurs HER2+ et les tumeurs HER2- dites « triple-négatives » (TN).

Les recherches de Perou et al. en 2000 ont abouti à la proposition d'une nouvelle classification moléculaire des cancers du sein selon leur profil d'expression génique (12) : luminales (gènes associés à la voie du RE) ; HER2-like (surexpression et amplification du gène HER2) ; basal-like, de phénotype triple-négatif (gènes des cellules basales) ; "normal breast-like", liées à un artéfact de dilution (28). Selon ces sous-groupes, le traitement, en plus de la chirurgie et de la radiothérapie, est orienté entre l'hormonothérapie seule, la chimiothérapie, les anticorps monoclonaux ou la combinaison de ces modalités (figure 3).

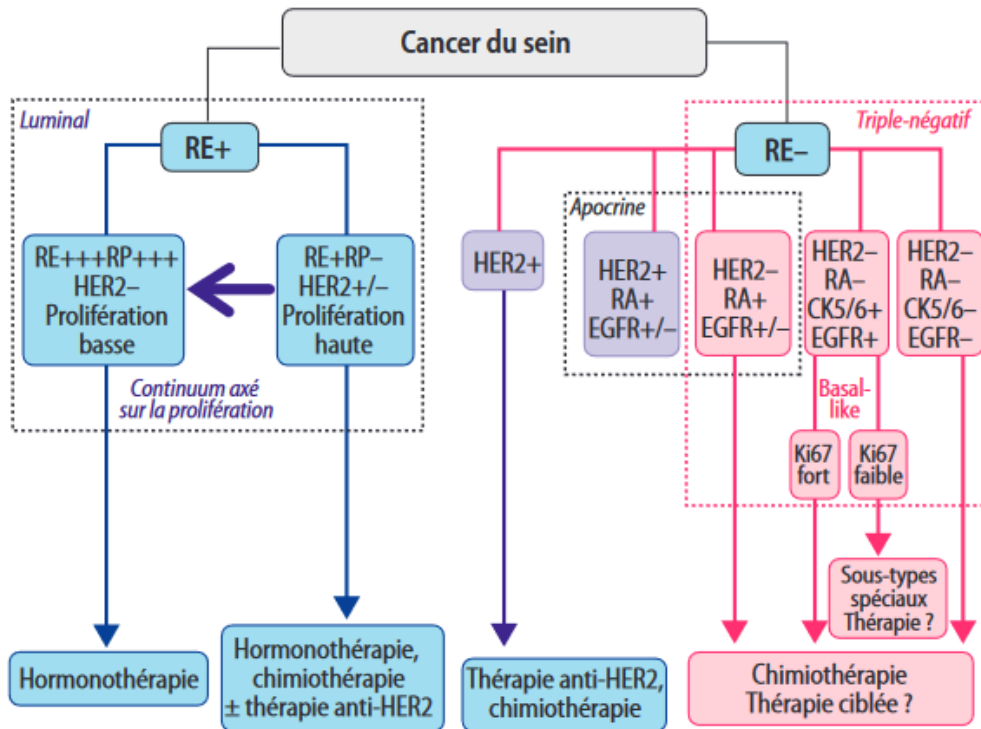


Figure 3. Classification des cancers du sein et algorithme décisionnel. (25)

Le sous-type luminal/RE+ a été scindé en fonction de la présence ou non de gènes liés à l'indice de prolifération (Ki-67) : luminal A (bon pronostic) et luminal B (mauvais pronostic) (13).

Les tumeurs triple-négatives : de nouvelles entités s'ajoutent au sous-type basal-like ("claudin-low" et "interferon-rich"). Les tumeurs "claudin-low" doivent leur nom à leur faible niveau d'expression de molécules d'adhésion cellulaire (claudine, E-cadhérine) (29). Comparativement aux tumeurs de type basal-like, les tumeurs "claudin-low" présentent une moindre surexpression des gènes liés à la prolifération et sont de mauvais pronostic. Les tumeurs "interferon-rich" se caractérisent par la surexpression de gènes régulés par l'interféron comme STAT11 ou SP1102, associée au pronostic (30).

Les tumeurs "apocrines moléculaires" sont une classification fondée sur le sous-type "apocrine moléculaire" (mApo), qui exprime les récepteurs des androgènes (RA) sans

exprimer le RE ni le récepteur de la progestérone (RP) qui a été proposée par Guedj et al (31).

Le tableau 4 résume les différents sous-types moléculaires et les correspondances histologiques des cancers du sein.

Tableau 4. Caractéristiques des sous-types moléculaires et attribution de types histologiques particuliers de cancer du sein. (32)

Molecular subtype	ER, PR, HER2	Additional markers	Proliferation cluster microarrays	Histological special types
Basal-like	ER- PR- HER2-	CK5/6+ EGFR+	High	Adenoid cystic Acinic cell Medullary Metaplastic Pleomorphic lobular Secretory
HER2/ER-	ER- PR- HER2+	CK5/6+/- EGFR+/-	High	Apocrine Lobular Micropapillary Pleomorphic lobular
Normal breast-like	ER-/+ PR unknown HER2-	CK5/6+ EGFR+	Low	Medullary Metaplastic
Luminal	ER+ (-) PR+/- HER2- (+)		Low/high	Apocrine IDC osteoclastic Lobular Micropapillary Mucinous Neuroendocrine Pleomorphic lobular Tubular
Molecular apocrine	ER- PR- HER2+/-	AR+ CK5/6+/- EGFR+/-	High	Apocrine Pleomorphic lobular
Claudin-low	ER- PR- HER2-	CLDN low/- CDH1 low/- CK5/6+/- EGFR+/-	High	Metaplastic Medullary (?)
Interferon-related	ER-/+ PR unknown HER2-	STAT1	High	Medullary (?)

AR: androgen receptor; CDH1: E-cadherin; CLDN: claudin; CK: cytokeratin; EGFR: epidermal growth factor receptor; ER: oestrogen receptor; IDC: invasive ductal carcinoma; PR: progesterone receptor; STAT1: signal transducer and activator of transcription 1. -: negative; +: positive; +/-: occasionally positive; -/+: rarely positive.

1.2.3. Les signatures moléculaires

Parallèlement à la description de la nouvelle « taxonomie moléculaire » des cancers du sein, l'utilisation de signatures d'expression génique à des fins pronostiques se développe de façon majeure, l'hypothèse émise étant que des signatures multigènes seraient mieux à même de prédire la rechute que les critères clinicopathologiques utilisés en pratique quotidienne (17).

Les signatures moléculaires informent le clinicien sur le pronostic et le bénéfice d'ajouter une chimiothérapie. Elles sont essentiellement applicables aux tumeurs RE+, avec ou sans envahissement ganglionnaire. Elles reposent toutes sur la quantification de gènes impliqués dans la cancérogenèse, mais divergent quant aux méthodes et aux cibles utilisées (tableau 5).

Tableau 5. Récapitulatif des principales classifications moléculaires pronostiques. (17)

Nom	Signature à 70 gènes MammaPrint™ (Agendia)	Signature à 21 gènes Oncotype DX® (Genomic Health)	PAM50 Prosigna® (NanoString)	Genomic grade index MapQuant DX® (Ipsogen/HalioDx)	HOXB13/IL17B Breast Cancer Index (Biotheranostics)	11-gene assay EndoPredict® (Myriad Genetics)
Méthode	Microarray	qRT-PCR	qRT-PCR	Microarray qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR
Matériel	Cryoconservation/FFPE	FFPE	FFPE	Cryoconservation/FFPE	FFPE	FFPE
Gènes analysés	70 gènes	RE, RP, BCL2, SCUBE2, Ki67, STK15, BIRC5, CCNB1, MYBL2, HER2, GRB7, MMP11, CTSL2, GSTM1, CD68, BAG1	50 gènes	97 gènes	HOXB13/IL17BR, BUB1, CENPA, NEK2, RACGAP1, RRM2	DHCR7, AZGP1, MGP, STC2, BIRC5, UBE2C, RBBP8, IL6ST
Valeur pronostique	M+ (5 ans)	Récidive (10 ans)	Récidive (10 ans)	Récidive	Récidive (5 et 10 ans)	Récidive (10 ans)
Indications	RE+/N- ou N+ (1-3) RE-/N- ou N+ (1-3)	RE+/HER2- /N-/HT RE+/HER2-/N+ (1-3)	RH+/HER2- N- ou N+	RE+/N- (grade II) sous tamoxifène	RE+/N- sous tamoxifène	RE+/HER2- N- ou N+ (1-3) sous HT
Résultats	Haut Bas	RS = 0 à 100 Haut > 30 Intermédiaire Bas < 18	Type moléculaire ROR = 0 à 100 Haut Intermédiaire Bas	Haut Équivoque Bas	0 à 10 Haut Intermédiaire Bas	0 à 15 Haut Bas
Essai prospectif	MINDACT	TAILORx RxPONDER		ASTER 70s		

qRT-PCR: reverse transcriptase-polymerase chain reaction quantitative; FFPE: formalin-fixed-paraffin-embedded; M+: risque métastatique; RE (+ ou -): statut des récepteurs aux estrogènes; N (+ ou -): statut des ganglions lymphatiques; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; HT: hormonothérapie; RH (+ ou -): statut des récepteurs hormonaux; RS: recurrence score; ROR: risk of recurrence score; CT: chimiothérapie; MINDACT: Microarray in node-negative and 1-3 positive lymph-node disease may avoid chemotherapy; TAILORx: Trial assigning individualized options for treatment (Rx); RxPONDER: Rx for positive node, endocrine responsive breast cancer; ASTER 70s: Adjuvant systemic treatment for (ER)-positive HER2-negative breast carcinoma in women over 70 according to genomic grade.

1.3. Epidémiologie des cancers du sein

1.1.1. Dans le monde

1.1.1.1. Taux d'Incidence

Le cancer du sein féminin a désormais dépassé le cancer du poumon en tant que principale cause dans l'incidence globale du cancer en 2020, avec environ 2,3 millions de nouveaux cas par an, soit 11,7 % de tous les cas de cancer (33). C'est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes dans toutes les régions du monde, quel que soit le revenu par habitant. Cependant le taux d'incidence standardisé du cancer du sein varie fortement en fonction de la zone géographique (figure 4).

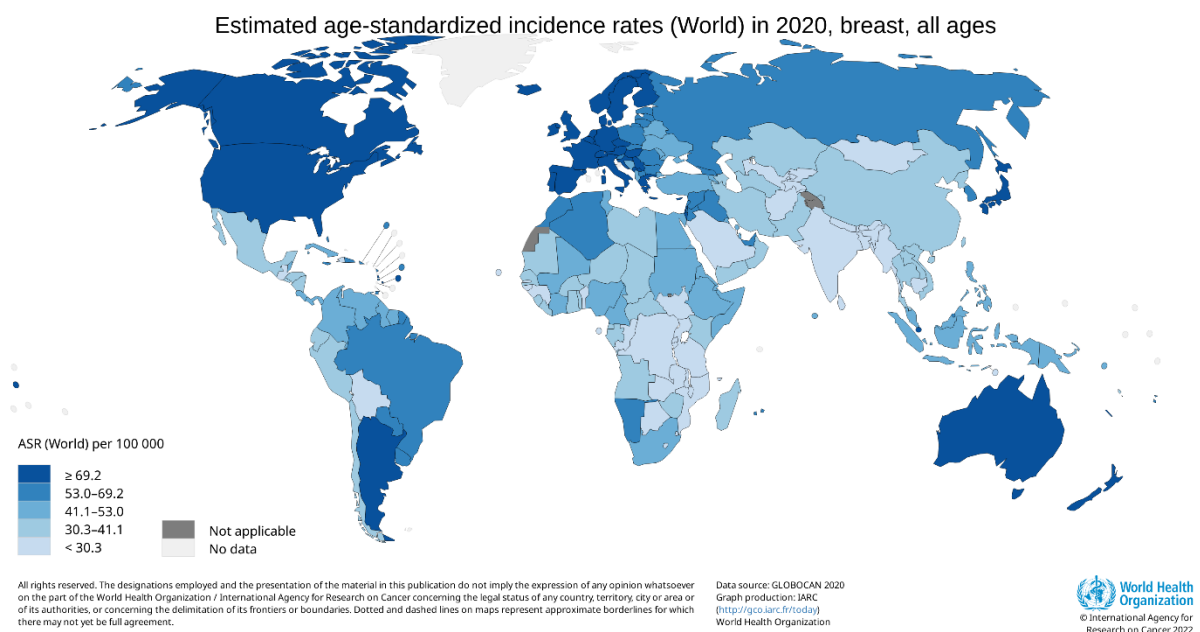


Figure 4. Taux d'incidence estimé du cancer du sein dans le monde.

Source : Globocan 2020 (33)

Les taux d'incidence sont 88 % plus élevés dans les pays à Indice de développement humain élevé ou très élevé que dans les pays à indice de développement humain bas ou moyen (55,9 et 29,7 pour 100 000, respectivement) (33). On retrouve les taux d'incidence les plus élevés (> 80 pour 100 000) en Australie/Nouvelle-Zélande, Europe de l'Ouest (la Belgique a l'incidence la plus élevée au monde), l'Amérique du Nord et l'Europe du Nord, et les taux les plus faibles (<40 pour 100 000) en Amérique centrale, en Afrique orientale et centrale et en Asie centrale du Sud (Figure 5).

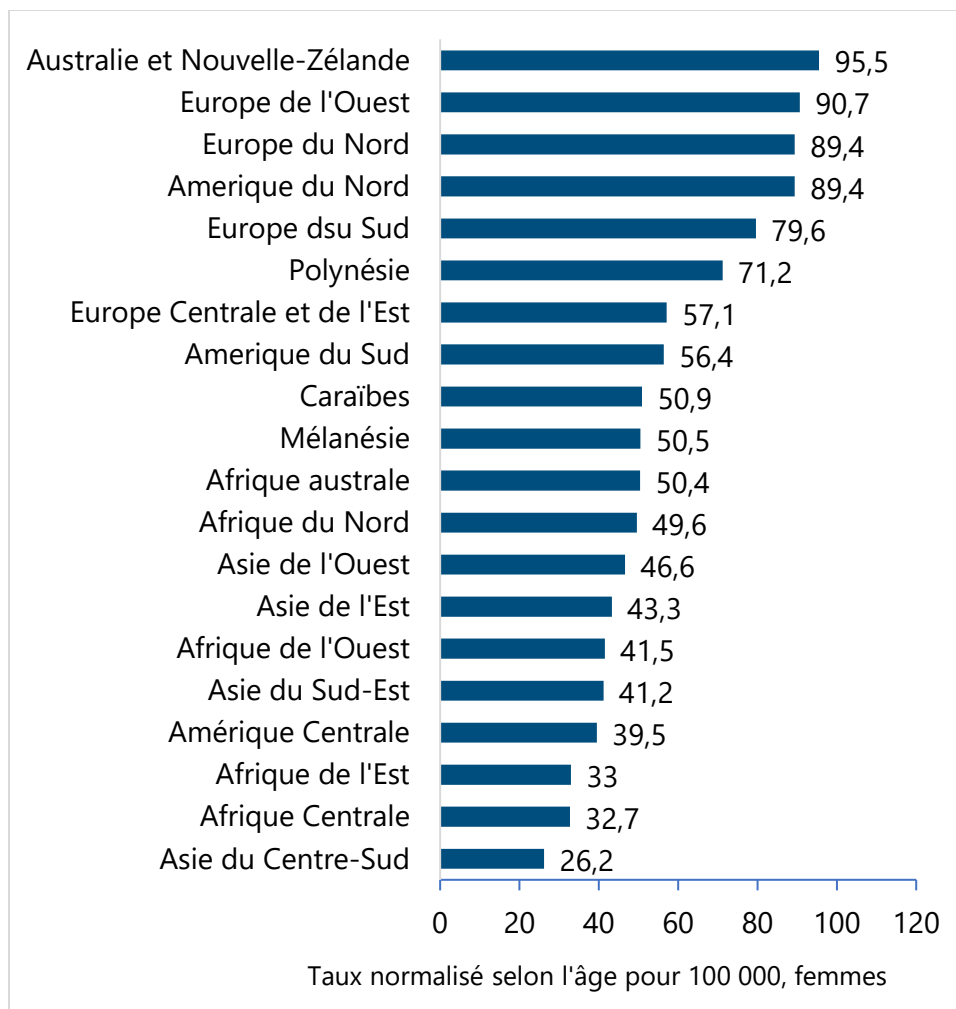


Figure 5. Incidence du cancer du sein standardisée sur l'âge de la population mondiale en 2020.

Source : Globocan 2020 (33)

1.1.1.2. Taux de Mortalité

Le cancer du sein est la cinquième cause de mortalité par cancer dans le monde avec 685 000 décès (33). Chez les femmes, le cancer du sein représente 1 décès par cancer sur 6 se classant au premier rang pour la mortalité par cancer dans 110 pays. Suivant la zone géographique, les taux de mortalité varient encore plus que l'incidence, la survie après cancer du sein étant nettement inférieure dans les pays à revenu faible ou intermédiaire à celle dans les pays à revenu élevé (figure 6).

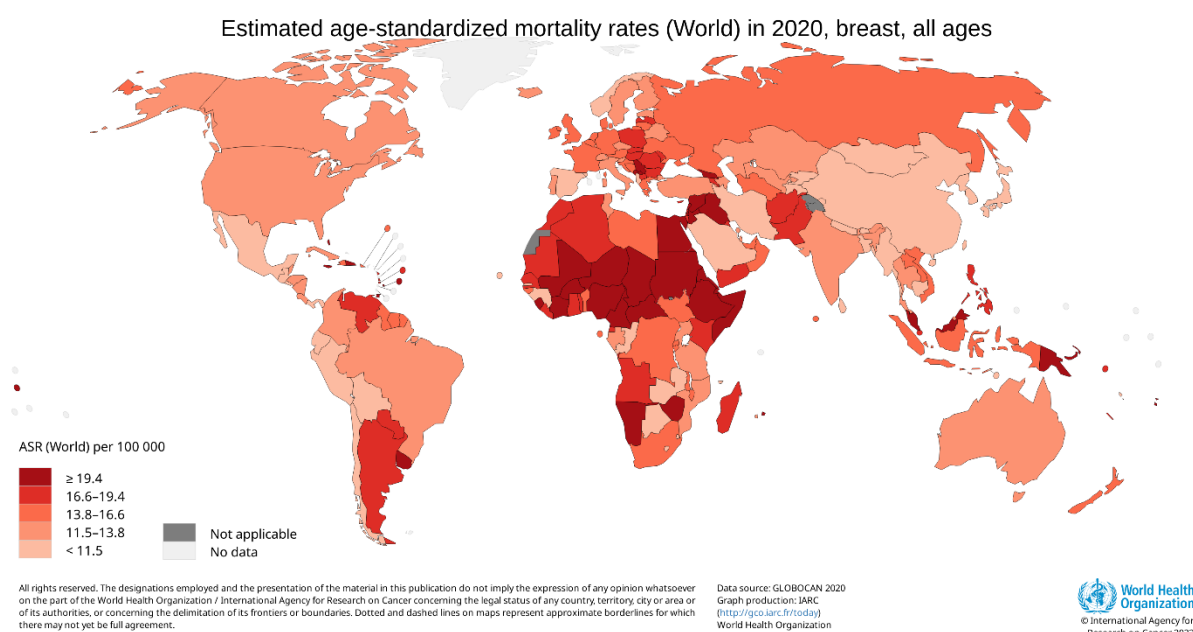


Figure 6. Taux de mortalité estimé du cancer du sein dans le monde.

Source : Globocan 2020 (33)

Les femmes vivant dans les pays à Indice de développement humain bas ou moyen ont des taux de mortalité 17 % plus élevés que les femmes des pays à indice de développement humain élevé ou très élevé (15,0 et 12,8 pour 100 000, respectivement)

(33). Les taux de mortalité les plus élevés sont observés en Mélanésie, en Afrique de l'Ouest, en Micronésie/Polynésie et aux Caraïbes (la Barbade a le taux de mortalité le plus élevé au monde) (Figure 7).

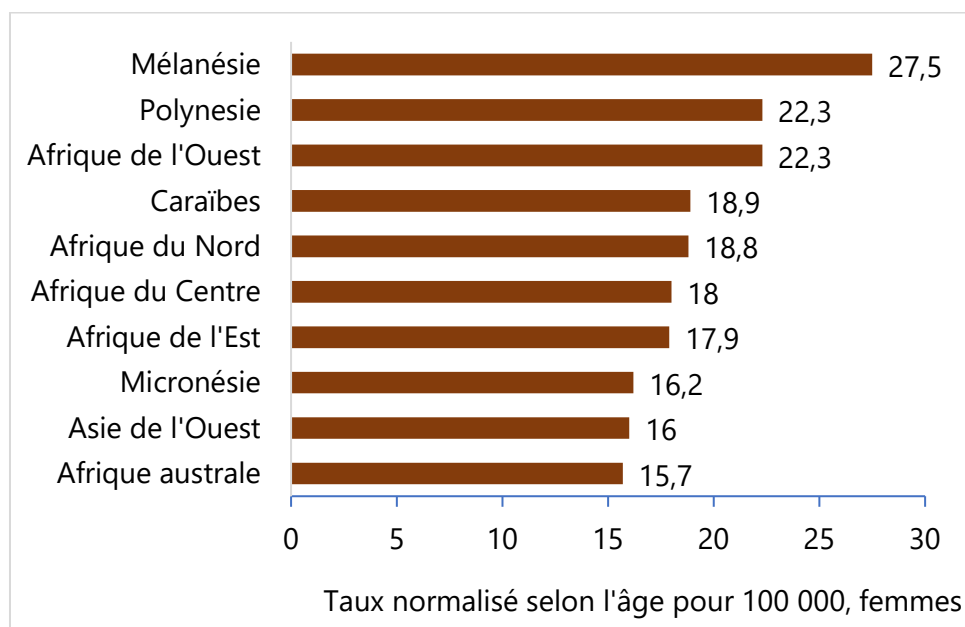


Figure 7. Mortalité par cancer du sein standardisée sur l'âge de la population mondiale en 2020.

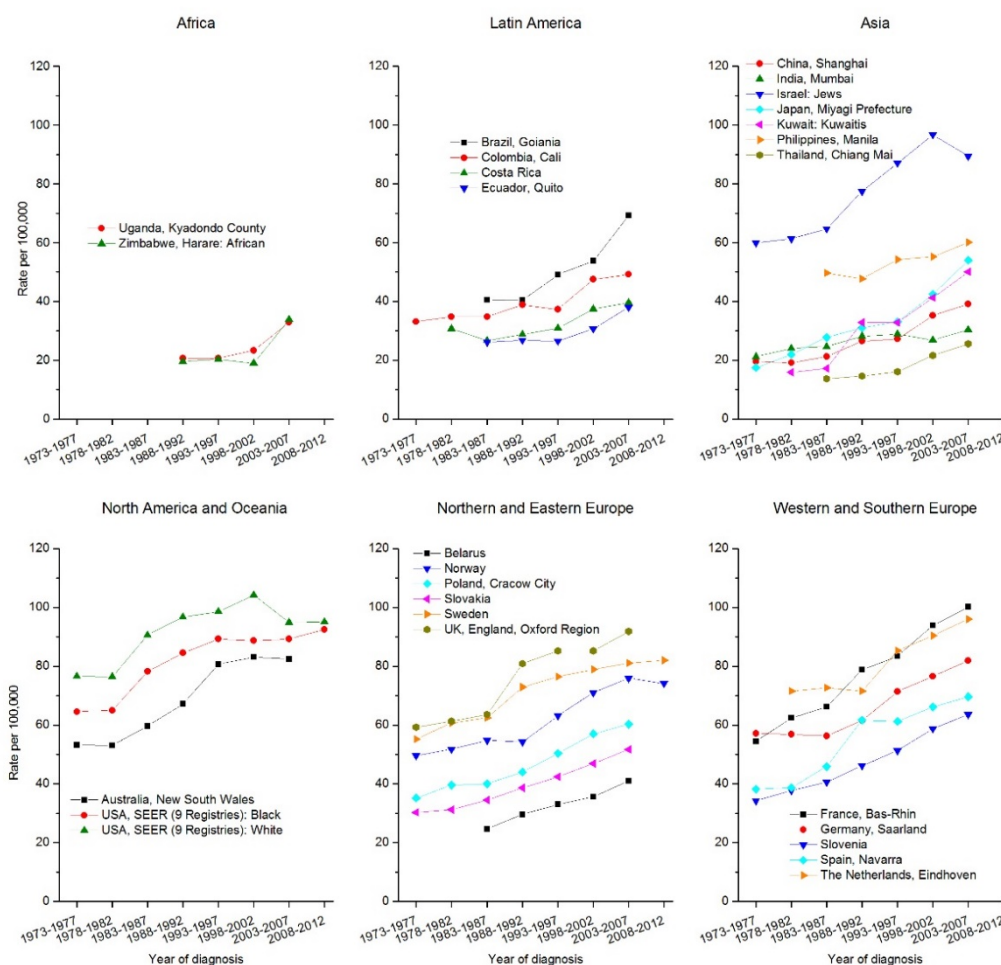
Source : Globocan 2020 (33)

1.1.1.3. Evolution de l'incidence et de la mortalité

À l'échelle mondiale, l'incidence du cancer du sein est en hausse et cette tendance devrait se poursuivre. L'incidence mondiale du cancer du sein a augmenté de 3,1 % par an, passant de 641 000 cas en 1980 à plus de 1,6 million en 2010 (34).

Dans de nombreux pays d'Amérique du Nord, d'Océanie et d'Europe, les taux d'incidence du cancer du sein ont uniformément et rapidement augmenté au cours des années 1980 et 1990, reflétant probablement des changements dans la prévalence des facteurs de risque associés à une détection accrue grâce à l'adoption généralisée du

dépistage par mammographie. Puis, au début des années 2000, l'incidence a baissé ou s'est stabilisée (35), ce qui a été largement attribué à une réduction de l'utilisation du traitement hormonal substitutif post ménopausique et peut-être aussi à un plateau dans la participation au dépistage (figure 8) (36, 37).



Sources: US- Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program, 9 registries, 1973-2012. Norway and Sweden 2008-2012- NORDCAN. All others- Cancer Incidence in Five Continents, Volumes I-X.

Figure 8. Tendances de l'incidence du cancer du sein chez la femme, taux normalisé selon l'âge (monde), pays sélectionnés, 1973-2012.

Source : Torre et al. 2017 (35)

Les pays situés dans des régions historiquement à haut risque ont le plus bénéficié des progrès réalisés grâce à plusieurs avancées vers un traitement plus efficace, avec des taux de mortalité en baisse depuis la fin des années 1980 et le début des années 1990 (figure 9) (38, 39).

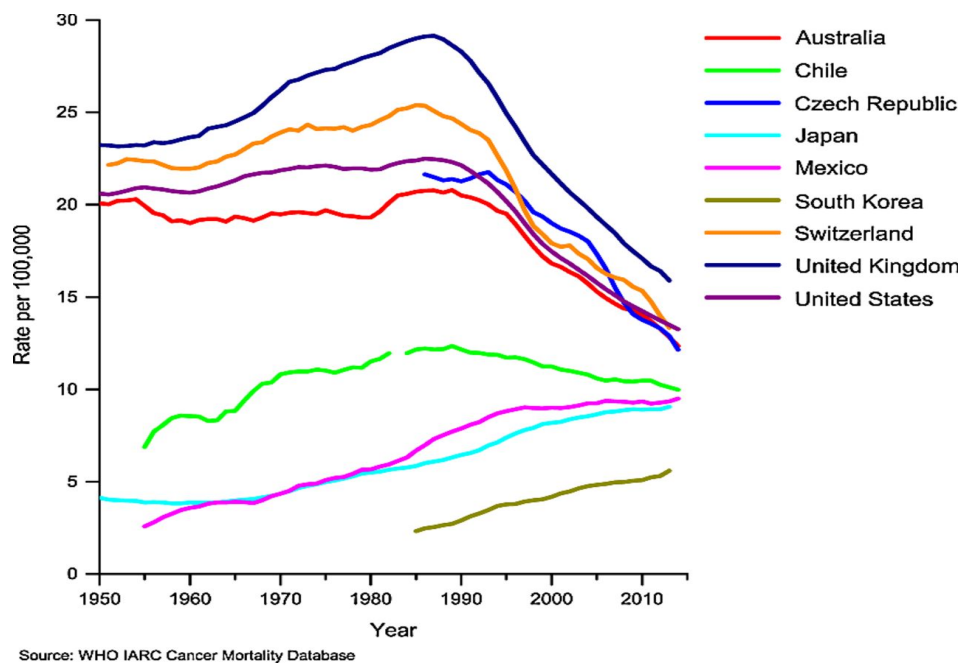


Figure 9. Tendances de la mortalité par cancer du sein chez la femme, taux normalisé selon l'âge (monde), pays sélectionnés, 1950 à 2014.

Source : Torre et al. 2017 (35)

Les taux d'incidence du cancer du sein augmentent rapidement dans les pays en transition économique d'Amérique du Sud, d'Afrique (40) et d'Asie (41) ainsi que dans les pays asiatiques à revenu élevé (Japon et République de Corée) (42), où les taux

étaient historiquement bas (figure 8). Certaines des augmentations les plus rapides se produisent en Afrique subsaharienne. Entre le milieu des années 1990 et le milieu des années 2010, les taux d'incidence ont augmenté de plus de 5 % par an au Malawi (Blantyre), au Nigeria (Ibadan) et aux Seychelles et de 3 % à 4 % par an en Afrique du Sud (cap oriental) et au Zimbabwe (Harare) (40). Les taux de mortalité dans les régions d'Afrique subsaharienne ont augmenté simultanément et se classent désormais parmi les plus élevés du monde (Figure 7), reflétant la faiblesse des infrastructures de santé et, par conséquent, les faibles résultats en termes de survie (33).

1.1.1.4. La survie

La survie relative standardisée sur 5 ans dans 12 pays d'Afrique subsaharienne était de 66 % pour les cas diagnostiqués entre 2008 et 2015, contrastant fortement avec les 85 % à 90 % pour les cas diagnostiqués dans les pays à revenu élevé entre 2010 et 2014 (figure 10) (43). L'estimation du taux de survie spécifique par pays était de 12 % en Ouganda (Kyadondo) et de 20 % à 60 % en Afrique du Sud (Cap oriental), au Kenya (Eldoret) et au Zimbabwe (Harare) (44), ce qui est comparable à celles de 55 % dans l'État américain du Connecticut et 57 % en Norvège à la fin des années 1940 (45), soit 3 décennies avant l'introduction du dépistage par mammographie et des thérapies modernes.

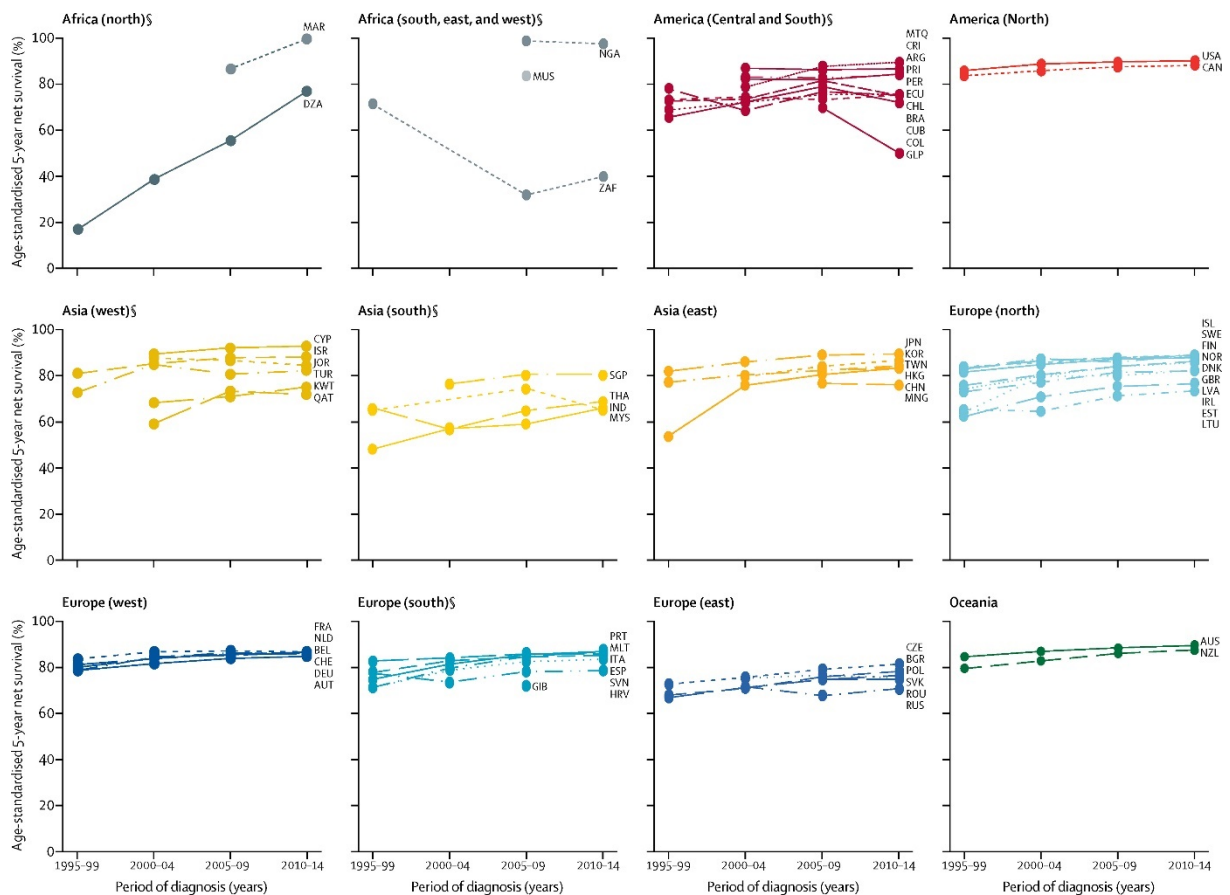


Figure 10. Tendances sur 20 ans de la survie nette à 5 ans standardisée selon l'âge des femmes (15 à 99 ans) atteintes d'un cancer du sein, par période civile de diagnostic, continent (ou région continentale) et pays.

Source : Allemani et al. (43)

1.1.2. En France

1.1.2.1. Taux d'incidence

En 2018, le nombre de nouveaux cas de cancers toutes localisations cancéreuses confondus en France métropolitaine est estimé à 382 000 (204 600 chez l'homme et 177 400 chez la femme) (46). Chez la femme, on estime à 58 083 le nombre de nouveaux cas de cancer du sein, ce qui correspond à un taux standardisé sur l'âge de la population mondiale à 99,1/100 000 (33). Ce taux d'incidence représentait 33 % des cancers féminins. C'est le cancer le plus fréquent, loin devant le cancer du côlon-rectum

et le cancer du poumon.

L'âge médian au diagnostic est de 63 ans (46). La courbe transversale du taux d'incidence selon l'âge au diagnostic en 2018 montre une progression de l'incidence en fonction de l'âge à partir de 30 ans. L'incidence est stable pour les patientes entre 50 et 55 ans puis remonte pour atteindre un maximum vers 70 ans (Figure 11).

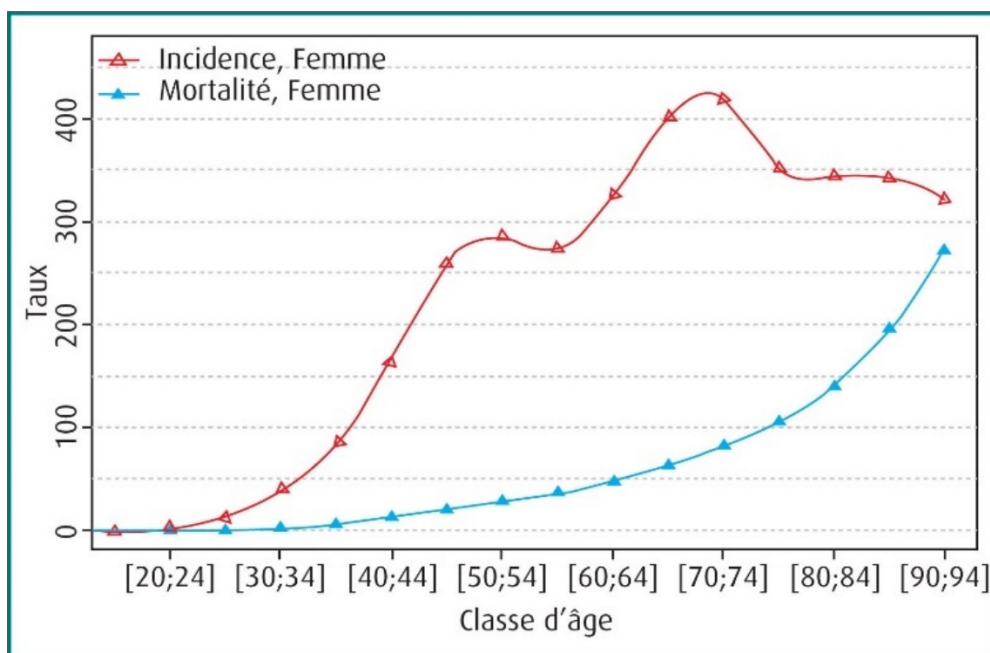


Figure 11. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein en France en fonction de l'âge en 2018.

Source : Defossey et al. 2019

1.1.2.2. Taux de mortalité

Le cancer du sein est également la première cause de mortalité chez les femmes avec 14 % des décès féminins par cancer en 2018 (46). Le nombre de décès par cancer du sein en France métropolitaine était estimé à 14 183 en 2020 soit un taux standardisé sur l'âge de la population mondiale à 15,6/100 000 (33). La mortalité augmente, régulièrement depuis l'âge de 30 ans jusqu'à 90 ans (figure 11).

1.1.2.3. Evolution de l'incidence et de la mortalité

Le taux d'incidence du cancer du sein a été en augmentation entre 1990 et 2018, avec un accroissement en moyenne de +1,1 % par an entre 1990 et 2018 (de 72,8 à 99,9 pour 100 000 personnes-années) (46). Toutefois, cette évolution n'est pas régulière : après une forte augmentation en début de période, le taux d'incidence (Taux standardisé monde) a légèrement diminué de 97,0 pour 100 000 personnes-années en 2005 à 95,0 en 2009 puis a repris une évolution à la hausse plus modérée jusqu'en 2018 (Figure 12).

Le taux standardisé monde (TSM) suit une évolution inverse du taux d'incidence avec une diminution moyenne de -1,3 % par an entre 1990 et 2018 (TSM de 20,2 en 1990 à 14,0 en 2018), et de -1,6 % par an sur la période récente 2010-2018 (46).

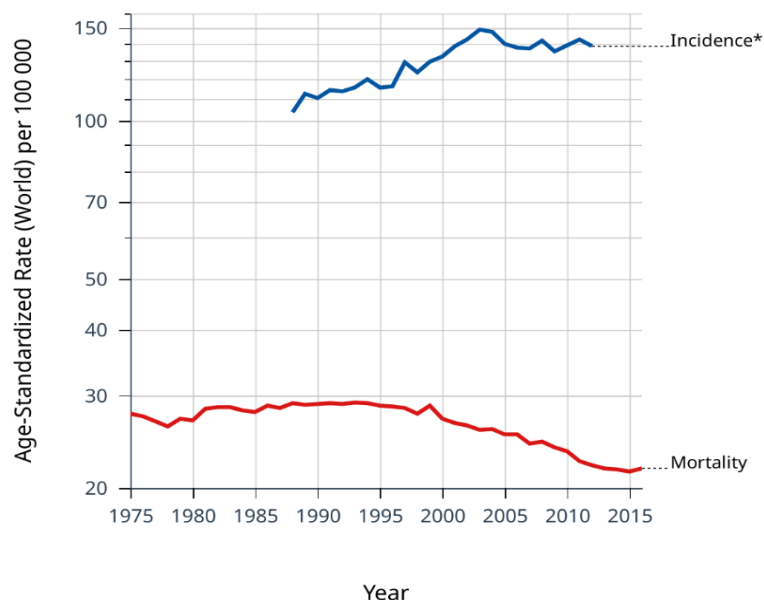


Figure 12. Evolution temporelle du taux de l'incidence et de la mortalité en France.

Source : Globocan (33)

1.1.2.4. *Survie*

Le cancer du sein est le troisième cancer de meilleur pronostic chez la femme, après les mélanomes cutanés et les cancers de la thyroïde (47). Une étude réalisée sur la survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, diagnostiquées entre 1989 et 2013, à partir des données des registres de cancers français, montrait des taux de survie nette à 5 ans de 88 % (48). La survie variait avec l'âge. À 5 ans, elle était maximale (92-93 %) chez les femmes âgées de 45 à 74 ans. Elle était légèrement plus faible (90 %) chez les femmes plus jeunes (entre 15 et 44 ans) et beaucoup plus faible (76 %) chez les femmes plus âgées (75 ans et plus). La survie est d'autant meilleure que le cancer est à un stade précoce.

1.4. Facteurs de risque

1.4.1. Facteurs de risque non modifiables, non génétiques

1.4.1.1. *L'âge*

L'âge est un le principal facteur de risque commun à toutes les femmes. Plus une femme prend de l'âge, plus elle risque de développer un cancer du sein. Une femme a aujourd'hui une chance sur huit d'avoir un cancer du sein au cours de sa vie, et la moitié de ce risque est encourue après l'âge de 60 ans (49). Cependant, ce risque n'augmente pas de façon linéaire au cours de la vie. On distingue généralement trois périodes : la période reproductive (entre 20 et 50 ans), où le risque augmente très rapidement avec l'âge ; à partir de 50 ans (moment de la ménopause), où l'augmentation du risque est plus modérée ; à partir de 80 ans le risque se stabilise (figure 13).

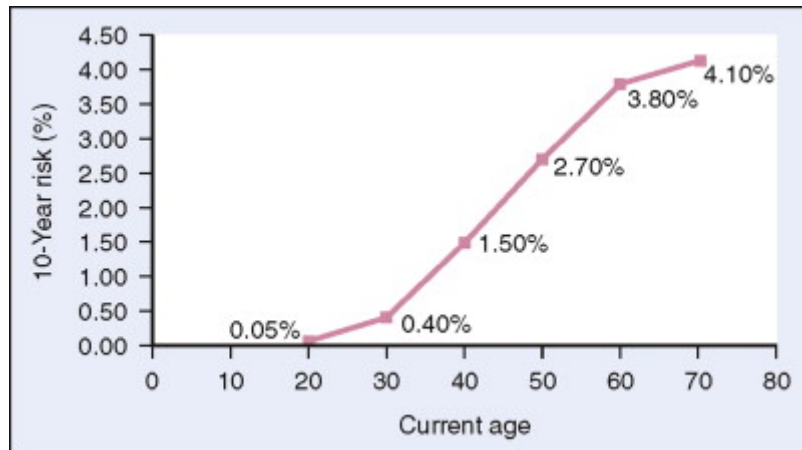


Figure 13. Risque absolu pour une femme aux Etats-Unis de développer un cancer du sein dans les 10 prochaines années.

Source : Goldstein et al. 2011 (49)

Dans le monde entier, ce schéma de cancer du sein tardif au cours de la vie ou après la ménopause est associé à des sociétés occidentalisées ou à des économies plus développées (49). Les taux de cancer du sein préménopausique sont similaires dans le monde entier, ce qui suggère que les mécanismes physiopathologiques du cancer du sein préménopausique sont les mêmes dans le monde entier. En revanche, il existe de grande disparités d'incidence de cancer du sein postménopausique avec les taux les plus élevés constatés dans les pays développés, ce qui suggère une influence majeure de l'environnement et du mode de vie après la ménopause sur le risque de cancer du sein (49). Cette influence est corroborée par le fait qu'en une ou deux générations, les femmes qui quittent un pays à revenu faible pour un pays à revenu élevé présentent des taux de cancer du sein similaires à ceux de leur pays d'adoption (49).

1.4.1.2. Origine ethnique

L'incidence du cancer du sein aux États-Unis varie selon l'origine ethnique, comme le montre la figure 14.

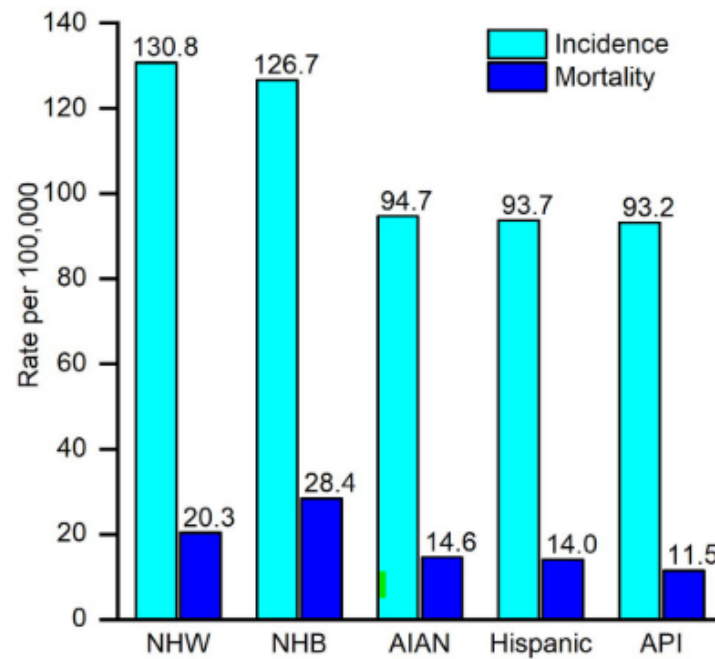


Figure 14. Taux d'incidence du cancer du sein chez la femme (2012-2016) et taux de mortalité (2013-2017) par race/origine ethnique, États-Unis. Les taux sont ajustés selon l'âge de la population standard des États-Unis de 2000. AIAN: American Indian/Alaska Native; API, Asian/Pacific Islander; NHB, nonHispanic black; NHW, non-Hispanic white.

Source : DeSantis, 2019 (50)

Les femmes caucasiennes blanches ont l'incidence la plus élevée, suivies des femmes afro-américaines, avec une incidence inférieure de 11 %. Les femmes d'ascendance hispanique ou asiatique/insulaire du Pacifique ont une incidence de cancer du sein inférieure d'environ 33 % à celle des femmes caucasiennes (50). Cependant, les femmes noires ont le taux de mortalité par cancer du sein le plus élevé (28,4 pour 100 000), ce qui est 40 % plus élevé que le taux chez les femmes blanches (20,3 pour 100 000) et plus du double du taux chez les femmes d'origine asiatique et insulaires du pacifique (11,5 pour 100 000).

Les femmes noires ont le taux d'incidence du cancer du sein le plus élevé avant l'âge de 40 ans et sont les plus à risque de mourir d'un cancer du sein à tout âge (50). Les disparités entre les femmes Noires et les caucasiennes dans l'incidence et la mortalité

du cancer du sein sont les plus importantes chez les jeunes femmes et diminuent avec l'âge (figure 15). Par exemple, les taux de mortalité des Noires sont 1,9 à 2,6 fois plus élevés que ceux des caucasiennes dans la tranche d'âge ≤ 50 ans mais 1,1 à 1,2 fois plus élevés dans les tranches d'âge 70 à 79 ans et ≥ 80 ans.

Les causes de ces différences ne sont pas bien comprises, bien que des différences génétiques, de mode de vie, d'accès aux soins et au dépistage soient susceptibles de jouer un rôle. De plus grandes disparités raciales chez les jeunes femmes peuvent en partie refléter la proportion plus élevée de cancers du sein triple négatif diagnostiqués chez les jeunes femmes.

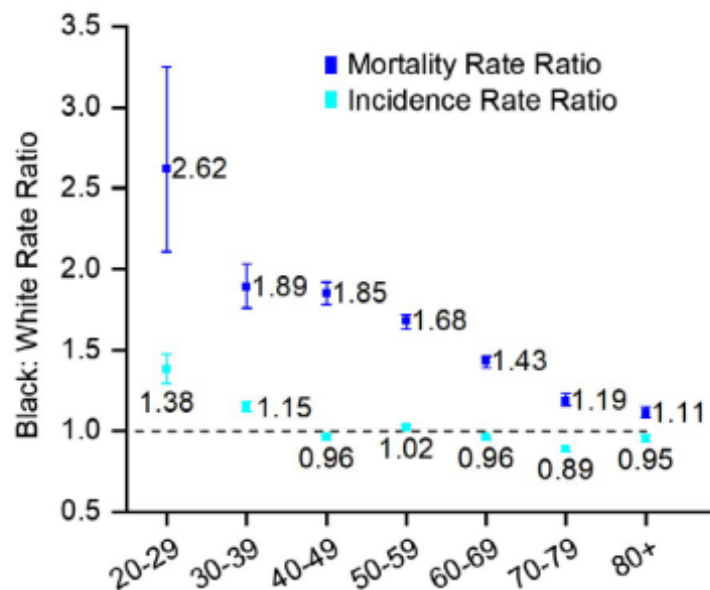


Figure 15. Rapports de taux comparant les taux d'incidence du cancer du sein (2012-2016) et de mortalité (2013-2017) chez les femmes noires et caucasiennes par âge. Les femmes caucasiennes ont servi de groupe de référence et les ratios de taux sont basés sur des taux non arrondis. Les barres d'erreur indiquent les intervalles de confiance à 95 %.

Source : DeSantis, 2019 (50)

1.4.1.3. Puberté précoce/ménopause tardive

Une exposition prolongée aux œstrogènes est associée à un risque accru de cancer du sein (51). Cela peut être lié à une ménarche précoce ou à une ménopause tardive. Les femmes qui ont commencé à avoir leurs menstrues avant l'âge de 12 ans ont un risque accru par rapport aux femmes qui ont commencé après 15 ans (51). Des études ont montré que les femmes ayant une ménopause naturelle après 55 ans ont un risque légèrement plus élevé que celui des femmes qui sont ménopausées avant 45 ans (52).

La ménopause précoce entraîne une diminution du risque relatif de cancer du sein, que la ménopause soit naturelle ou provoquée (chimiquement ou chirurgicalement). Dans les cas de risque extrêmement élevé, l'ovariectomie préventive chez les femmes préménopausées peut être envisagée pour réduire l'exposition aux œstrogènes et donc diminuer le risque de cancer du sein au cours de la vie (51).

1.4.1.4. Caractéristiques mammaires

Récemment des études ont montrés que les femmes prenant des œstrogènes et des progestatifs avaient une densité accrue de tissu mammaire (53). Le risque de cancer du sein augmente avec l'augmentation de la densité mammaire et avec une plus grande proportion de tissu mammaire par rapport au tissu adipeux. Les femmes avec des seins plus denses évalués par mammographie ont un risque trois à six fois plus élevé de développer un cancer du sein (54, 55).

La santé mammaire peut être un bon indicateur du risque global d'une femme de développer un cancer du sein. Les femmes qui ont eu des antécédents de biopsies mammaires bénignes se sont par la suite révélées avoir un risque accru de cancer du sein. L'ampleur de ce risque dépend des changements pathologiques identifiés. La maladie du sein non proliférative ne confère aucun risque accru de développement

futur du cancer du sein. En revanche, il a été rapporté un risque 4 à 5 fois plus élevé de développer un cancer du sein chez les femmes avec des antécédents de lésions prolifératives avec atypie (56).

De même, les femmes ayant reçu un diagnostic de lésion précancéreuse, tel qu'un carcinome canalaire in situ ou un carcinome lobaire in situ, sont respectivement 8 à 10, et 7 à 12 fois plus susceptibles de développer un nouveau cancer du sein invasif que les femmes sans diagnostic antérieur (57).

1.4.2. Facteurs de risque modifiables, non génétiques

1.4.2.1. Facteurs socio-économiques

A travers le monde, il existe une disparité dans la survie après cancer du sein en fonction du revenu médian de chaque pays. Des études ont montré que le rapport mortalité/incidence du cancer du sein était nettement inférieur dans les pays ayant un indice de développement humain très élevé par rapport à ceux ayant des indices de développement humain élevés, moyens et faibles (33). Des disparités similaires existent aux États-Unis. Bien que l'incidence du cancer du sein augmente chez les femmes vivant dans des régions où les conditions socio-économiques sont meilleures (50), les taux de survie à 5 ans pour chaque stade du diagnostic sont plus faibles chez les patientes atteintes d'un cancer du sein qui résident dans des régions à faible revenu (50).

De plus, le niveau de scolarité s'est avéré être inversement associé à de mauvais critères pronostics du cancer du sein (58-60). Plus précisément, les femmes qui résidaient dans les zones avec de plus faibles niveaux de scolarité étaient plus susceptibles de présenter un cancer du sein métastatique, une tumeur de grande taille, un cancer triple négatif ou un cancer du sein de haut grade par rapport aux femmes résidant dans des régions où le niveau d'instruction est plus élevé (58-60).

1.4.2.2. Changement de modèles de reproductions

Les maternités tardives, la pauciparité, la durée réduite de l'allaitement et les contraceptifs hormonaux ont été associés à un risque accru de cancer du sein.

Plus une femme est jeune lorsqu'elle a son premier enfant, plus son risque de cancer diminue (61). Des études suggèrent que les femmes qui ont moins de 30 ans lors de la première naissance vivante ont un risque plus faible de développer un cancer du sein que celles qui ont leur premier enfant plus tard (61). De plus, pour un âge égal à la première grossesse, plus le nombre d'enfant augmente, plus le risque diminue (49). L'augmentation de la parité est, dans l'ensemble, un élément de protection à long terme. Chaque grossesse à terme entraîne une réduction de 12 % du risque de cancer du sein postménopausique (62).

L'allaitement maternel pendant 1 an ou plus réduit le risque global de cancer du sein chez la femme (réduit de 4 % pour 12 mois d'allaitement cumulés) (62).

En ce qui concerne les contraceptifs hormonaux, une méta-analyse parue en 1996 montre qu'il existe une légère augmentation du risque de cancer du sein, mais ce risque diminue dans les 10 ans suivant l'arrêt (63). Cela varie selon le type de contraceptif oral combiné œstrogène/progestérone. Une récente méta-analyse montrent que les contraceptifs oraux ne semblent pas augmenter le risque de cancer du sein. Cependant, leur utilisation avant une première grossesse à terme ou au-delà de 5 ans peut modifier l'évolution du cancer du sein (64).

1.4.2.3. Traitement hormonal de la ménopause (THM)

Au cours des dernières décennies, de nombreuses femmes ont eu recours à un THM (habituellement sous forme d'œstrogène plus progestatif) pour atténuer les effets de

la ménopause. Longtemps considérée comme un traitement de choix, l'utilisation du THM œstroprogestatif a fortement baissé après 2002, à la suite des résultats de l'étude clinique américaine *Women's Health Initiative* (WHI) qui montrait une augmentation du risque cardiovasculaire (36) et du risque de cancer du sein, confirmé en 2003 par l'étude clinique *Million Women Study* (65). L'étude de cohorte française E3N suggère que le choix de la composante progestative du THM pourrait moduler le risque de cancer du sein associé aux THM : dans cette étude, la progestérone micronisée orale et son isomère, la dydrogestérone, étaient associés à des surrisques de cancer du sein moindres que les autres composantes progestatives (66, 67).

1.4.2.4. Consommation de tabac

Il existe des preuves cohérentes d'une augmentation modérée du risque de cancer du sein chez les femmes qui fument du tabac avant la ménopause (68, 69). Les preuves d'une augmentation modérée du risque avec le tabagisme passif sont plus substantielles qu'il y a quelques années (69).

1.4.2.5. Consommation d'alcool

La consommation d'alcool augmente le risque de cancer du sein de 1,2 à 1,6 fois, et le risque augmente avec le volume de consommation (70). L'impact de l'alcool ne semble pas être différent chez les femmes à haut risque par rapport à celles à risque normal. Ni l'utilisation simultanée d'un THM ni la présence d'une maladie bénigne du sein chez les femmes ménopausées qui consomment de plus grandes quantités d'alcool ne semblent augmenter davantage le risque (70).

1.4.2.6. *Activité physique et nutrition*

Le risque de cancer du sein est diminué chez les femmes pratiquant une activité physique régulière et chez celles qui consomment de grandes quantités de fruits et légumes. Les femmes qui marchent au moins 7 h par semaine ont un risque de cancer du sein de 10 à 25 % inférieur à celui des femmes inactives, avec un effet protecteur encore plus important chez les femmes ménopausées (71). La consommation de fruits et de légumes, telle que mesurée par le niveau plasmatique de caroténoïdes, était inversement liée au risque de cancer du sein, en particulier chez les femmes non obèses (72, 73). Une étude sur des femmes postménopausique en France a montré qu'un régime alimentaire de type méditerranéen était inversement associé au risque de cancer du sein (HR = 0.85, 95% IC à 95%, 0,75-0,95) (74). Une autre étude suggère une diminution du risque de cancer du sein chez la femme postménopausique avec une activité physique récréative (≥ 12 MET-h/semaine) récente (HR=0,90 ; IC à 95 %, 0,82-0,99) (75).

Les femmes ménopausées qui ont pris 25 kg ou plus depuis l'âge de 18 ans ont un risque accru de développer un cancer du sein (76). Le tissu adipeux stocke les hormones endogènes ; par conséquent, l'excès de poids peut être un facteur de risque modifiable. Avant la ménopause, un léger surpoids diminue le risque de cancer du sein chez la femme. Cependant, après la ménopause, le surpoids augmente le risque de 30 à 60 % (77). L'augmentation de la graisse corporelle pendant l'enfance et l'adolescence est associée à une incidence réduite du cancer du sein préménopausique, indépendamment de l'indice de masse corporelle à l'âge adulte et des caractéristiques du cycle menstruel (78).

1.4.3. Facteurs de risque génétiques

Les antécédents familiaux et la génétique affectent le risque de cancer du sein chez une femme. Dans l'ensemble, on pense que 5 à 10 % des cancers du sein sont dus à

un trait héréditaire (79). Les femmes jusqu'à 70 ans qui sont porteuses des mutations BRCA1 ou BRCA2 ont un risque cumulé de 46 % et 43 %, respectivement (80). Notre compréhension du lien génétique avec le cancer du sein et notre capacité à tester les causes génétiques sont incomplètes. De nombreuses familles présentent des preuves d'un facteur de risque génétique, mais aucun gène muté spécifique ne peut être identifié. Le tableau 6 montre les gènes qui ont été identifiés comme jouant un rôle dans le cancer du sein, ainsi que la fréquence de la mutation dans la population générale, le risque relatif à la fois avant 50 ans et pour la décennie suivante, et le risque absolu à vie.

Tableau 6. Gènes associés au cancer du sein (49).

Gène	Fréquence	Risque relatif Age < 50 ans	Risque relatif Age 50-69 ans	Risque absolu
BRCA1	0,1%	33	15	≈41%
BRCA2	0,13%	12	12	≈45%
TP53	0,01%	NA	NA	90%
PTEN	<0,01%	NA	NA	30%
ATM	0,5%	5	1,5	15%
CHEK2	0,5%	3	2	10%

1.5. Diagnostic

Le diagnostic de toute lésion mammaire suspecte implique une triple évaluation, l'examen clinique, l'imagerie et la biopsie.

1.5.1. Clinique

1.5.1.1. *Antécédents et examen physique*

L'histoire clinique des patientes atteintes d'un cancer du sein vise à étudier le risque de cancer et à démontrer l'apparition ou l'absence de manifestations indiquant une maladie du sein (81). Elle doit comprendre l'âge à la ménopause, les grossesses précoces et l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif après la ménopause ou l'utilisation de contraceptifs oraux. Les antécédents personnels ainsi que les antécédents familiaux doivent être recueillis en détail. Les antécédents personnels comprennent l'âge au diagnostic du cancer du sein, les résultats des biopsies mammaires antérieures et les antécédents d'irradiation (le plus souvent pour cancer antérieur). Les antécédents familiaux comprennent les antécédents de cancers de l'ovaire et de cancer du sein chez les parents au premier degré.

Les patientes doivent être examinées pour des manifestations particulières telles que douleurs mammaires, perte de poids, douleurs osseuses, fatigue et écoulement mamelonnaire (82). L'examen physique comprend l'inspection des seins, de la zone autour du cou et de la clavicule et de la zone axillaire (83). Les seins sont observés pour toutes déformations ou d'autres manifestations du cancer du sein. Les ganglions lymphatiques sont également examinés.

1.5.1.2. *Auto-examen*

L'utilité de l'auto-examen des seins est controversée car l'avantage dans des conditions de mortalité réduite n'a pas été établi (84). La plupart des médecins enseignent aux femmes à effectuer l'autopalpation des seins mensuelle afin de devenir familières à leur structure mammaire habituelle (85). Les femmes sont guidées pour l'auto-examen du cancer du sein et peuvent trouver des anomalies dans la taille et la forme des seins lors d'un auto-examen (86-88).

1.5.2. Paraclinique

1.5.2.1. Imagerie

1.5.2.1.1. Mammographie

L'institution de la mammographie comme modalité de dépistage dans les années 1980 a eu un impact substantiel sur la mortalité par cancer du sein. Dans un vaste essai contrôlé randomisé comparant des populations dépistées à des populations non dépistées en Suède, on a estimé que la mammographie réduisait la mortalité par cancer du sein d'environ 30 % (89). La mammographie est considérée comme le test de référence pour la détection précoce du cancer du sein (90).

1.5.2.1.2. L'échographie

Il existe de nombreuses recherches sur l'application de l'échographie de dépistage d'appoint chez les femmes à risque élevé avec un tissu mammaire dense, ce qui révèle un nombre important mais établi de faux positifs (91, 92). L'échographie mammaire entière pourrait permettre aux praticiens de mettre en évidence des tumeurs mammaires non dépistées par une mammographie, en particulier dans les seins très denses où la sensibilité de la mammographie est moindre (93). L'imagerie mammaire par ultrasons montre la taille et la position de la tumeur, qu'elle soit liquidienne ou solide, et permet de guider la biopsie. Cet examen est systématique chez les jeunes femmes en couplage avec la mammographie (94).

1.5.2.1.3. L'IRM

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut être utilisée chez les femmes jeunes à haut risque génétique. L'IRM est supérieure à la mammographie et à l'échographie pour déterminer la taille de la tumeur, la présence d'une maladie multifocale ou

multicentrique et la présence d'une maladie controlatérale (95). De plus, l'IRM peut mettre en évidence des adénopathies suspectes. L'IRM fournit des résultats plus précis et a un avantage évident pour les femmes qui développent un cancer du sein due à une mutation génétique BRCA1 et BRAC2 et avec adénopathies lymphatiques axillaires (96). Elle peut être également utilisée pour préciser une anomalie mammographique et peut ainsi permettre d'éviter une cytoponction si l'aspect à l'IRM est rassurant.

1.5.2.1.4. Autres

D'autres procédures comme la tomographie par émission de photon, la médecine nucléaire constituent des progrès majeurs dans l'amélioration de la reconnaissance et du voisinage de la maladie.

1.5.2.2. Biopsie

La biopsie mammaire est indispensable pour diagnostiquer un cancer du sein [132]. Il existe de nombreux types de biopsies mammaires. Afin d'améliorer la précision du diagnostic et d'éliminer le plus possible de faux négatifs, l'imagerie mammaire, l'examen clinique des seins et la biopsie sont réalisés simultanément (triple test).

Alors que le gold standard pour la biopsie des lésions mammaires suspectes est l'excision chirurgicale, celle-ci a été largement remplacée par des méthodes moins invasives. La biopsie stéréotaxique au trocart sur les lésions mammaires a été mise en œuvre pour la première fois à la fin des années 1980 (97). Ce moyen moins invasif d'établir un diagnostic permet aux patientes présentant des lésions bénignes d'éviter de subir une intervention chirurgicale (98). Initialement, cette méthode impliquait l'utilisation d'un pistolet à biopsie automatique pour prélever des lésions sous guidage mammographique. Des études de suivi à long terme ont montré une excellente sensibilité et spécificité dans la détection du carcinome par biopsie stéréotaxique (98).

1.6. Le traitement

Le cancer du sein étant considéré comme une maladie hétérogène, à la fois locale et générale, le traitement devra avoir pour but à la fois le contrôle locorégional (c'est le rôle de la chirurgie et de la radiothérapie) et la prévention ou le traitement des métastases (c'est le rôle des traitements systémiques). C'est pourquoi le traitement du cancer du sein se doit d'être multidisciplinaire, tenant compte de l'étendue de la maladie, de l'état général de la patiente et ses propres souhaits permettant d'établir après réunion de concertation pluridisciplinaire, le protocole thérapeutique optimal. La séquence de ces diverses modalités thérapeutiques s'intègre dans une stratégie individuelle de prise en charge en fonction des caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et biologiques de chaque tumeur.

1.6.1. Traitement locorégional

La thérapie locale est classiquement réalisée par chirurgie, radiothérapie ou une combinaison des deux. L'objectif de ce type de traitement est d'éliminer les cellules tumorales et de traiter les tissus environnants afin de diminuer le risque de récurrence locale.

Avec l'excision chirurgicale d'une tumeur, il doit y avoir une marge adéquate de tissu normal. La taille de la marge est variable et dépend à la fois du type de tumeur et de sa localisation anatomique. Dans le cas du cancer du sein, le traitement peut être soit conservateur de type tumorectomie-prélèvement du ganglion sentinelle suivie d'une radiothérapie, soit une mastectomie totale afin d'enlever la tumeur et de prévenir une récurrence locale (20). Les données de la littérature ne montrent pas de différence sur la survie de ces deux stratégies (traitement conservateur versus mastectomie totale) pour des cancers invasifs unifocaux jusqu'à 5 cm, avec un risque de récurrences locorégionales

à 20 ans inférieur ou égal à 20 %. (99). Dans la mesure du possible, une mastectomie peut être suivie d'une reconstruction, immédiate ou différée

La radiothérapie au niveau mammaire est le standard après chirurgie conservatrice et après mammectomie totale, au niveau de la paroi uniquement pour les tumeurs de grandes tailles, ou N + ou multifocales (20).

1.6.2. Traitement systémique

La thérapie systémique est fondamentale dans le traitement du cancer. Bien que la prise en charge locale de la maladie élimine la lésion primaire, un traitement systémique (chimiothérapie et/ou hormonothérapie) est souvent associé en fonction des caractéristiques clinico-anatomopathologiques du cancer du sein en raison de maladie dite « micrométastatique » (figure 16) (100).

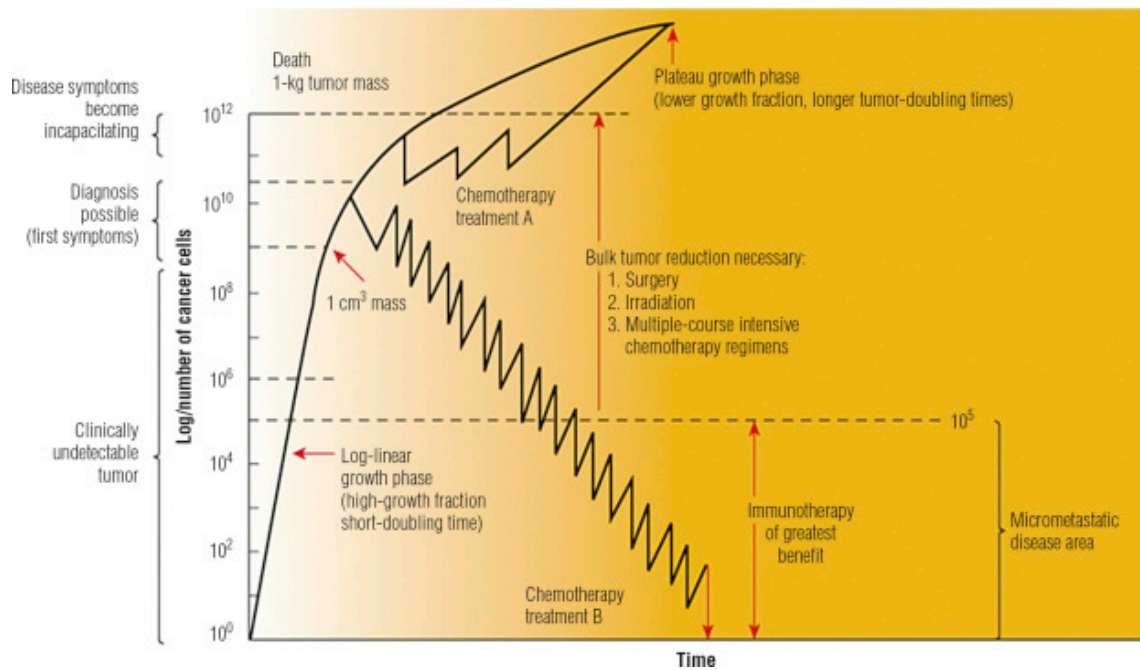


Figure 16. Cinétique de croissance tumorale et hypothèse de Log destruction dans le traitement du cancer. Comme indiqué, il existe une longue période subclinique de prolifération rapide. Plus le délai est long, plus la charge cellulaire globale de la tumeur est élevée. Les régimes de chimiothérapie qui ont commencé tardivement, avec une planification peu fréquente des cycles de traitement et une faible dose (1 log destruction), prolongent la survie mais ne guérissent pas le patient (chimiothérapie A, taux de destruction < taux de croissance). Au contraire, les schémas thérapeutiques avec des cycles de traitement plus intensifs et plus fréquents, un dosage adéquat (2 log destruction) et un démarrage plus précoce sont orientés vers la guérison (chimiothérapie B, taux de destruction > taux de croissance). L'ablation chirurgicale ou la radiothérapie peuvent réduire le niveau de départ des schémas de chimiothérapie de type B, qui peuvent désormais être de plus courte durée, destinés à éliminer toute tumeur persistante.

Source : Crombie et al. 2016 (101).

Le traitement médical a donc pour objectif théorique l'éradication des cellules métastatiques et il se place dans deux contextes cliniques radicalement différents. *Le traitement médical à visée curatrice* qui, associé au traitement locorégional, a pour but la diminution ou le report du risque de rechute, et à terme l'amélioration de la survie. Ce traitement peut être réalisé après la chirurgie, lorsque tous les paramètres pronostiques sont réunis : on parle alors de traitement adjuvant. Il peut aussi débiter avant la chirurgie, notamment dans les formes inflammatoires ou localement avancées : on parle dans ce cas de traitement néoadjuvant. Les indications des traitements reposent sur des conférences de consensus à la fois américaine, européenne et française régulièrement actualisées qui permettent de fixer « l'état de l'art ». *Le*

traitement médical à visée palliative, chez les malades en situation métastatique, pour qui à ce jour on ne peut espérer une guérison mais une prolongation de la survie ainsi qu'une amélioration des symptômes et de la qualité de vie (102). La figure 17 résume la prise en charge globale du cancer du sein et les potentiels effets cardiovasculaires néfastes des traitements antinéoplasiques.

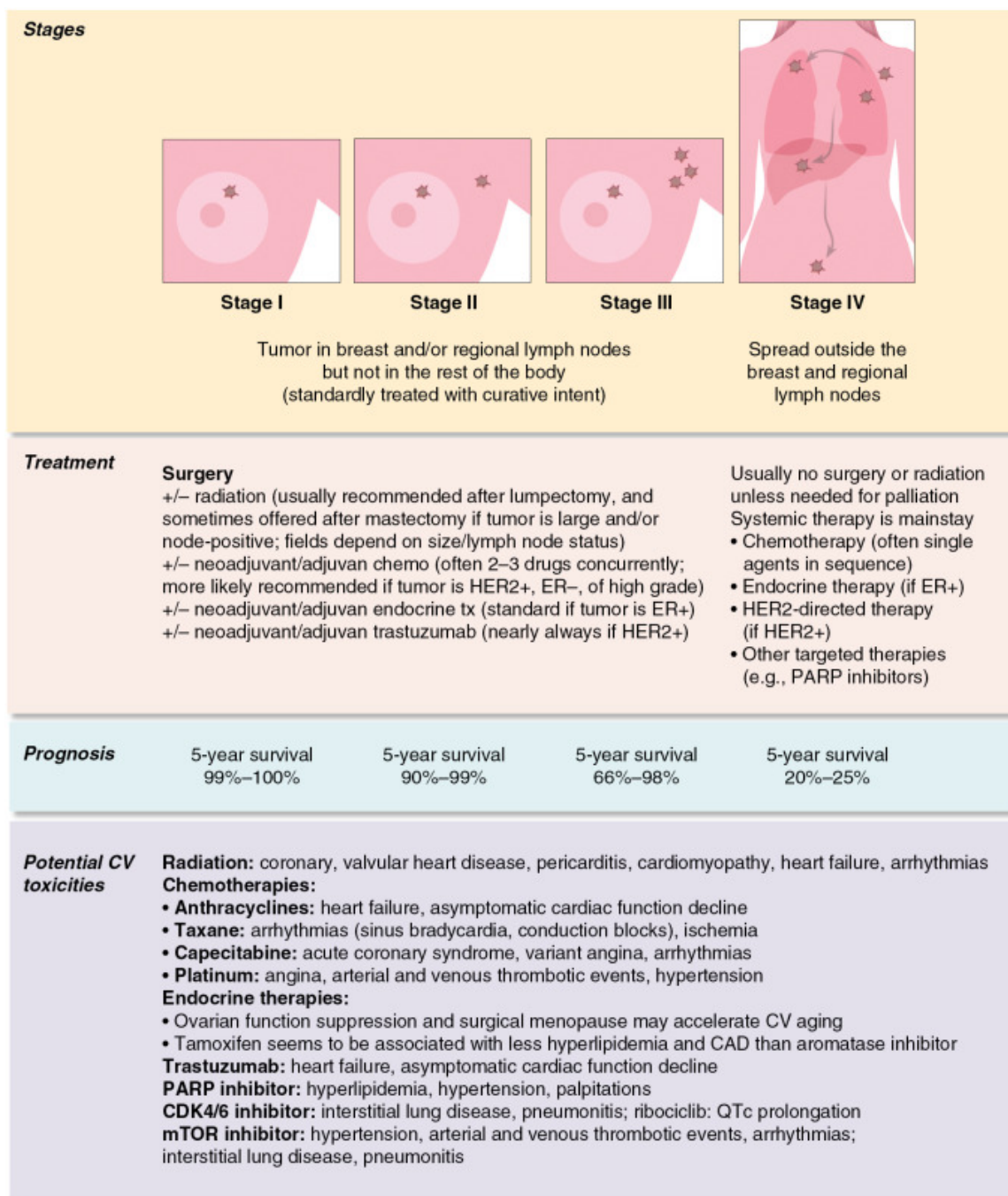


Figure 17. Aperçu général de la prise en charge du cancer du sein et les potentiels risques cardiovasculaires liés au traitement.

Source : Rudy et al. 2023 (103).

2. TOXICITES CARDIOVASCULAIRES DES TRAITEMENTS DU CANCER DU SEIN

Bien que les traitements antinéoplasiques soient diversement tolérés, des toxicités

cardiovasculaires sont signalées avec une fréquence croissante (104).

2.1. Risques cardiovasculaires de la chimiothérapie

Les thérapies anticancéreuses peuvent être associées à un large éventail de toxicités cardiovasculaires. Les trois toxicités cardiovasculaires les plus importantes en termes d'incidence et de gravité rapportées sont la cardiomyopathie et l'insuffisance cardiaque, les toxicités vasculaires et l'hypertension, et l'allongement de l'intervalle QTc et les arythmies (105). La figure 18 donne un aperçu général des potentiels effets secondaires cardiovasculaires des agents antinéoplasiques.

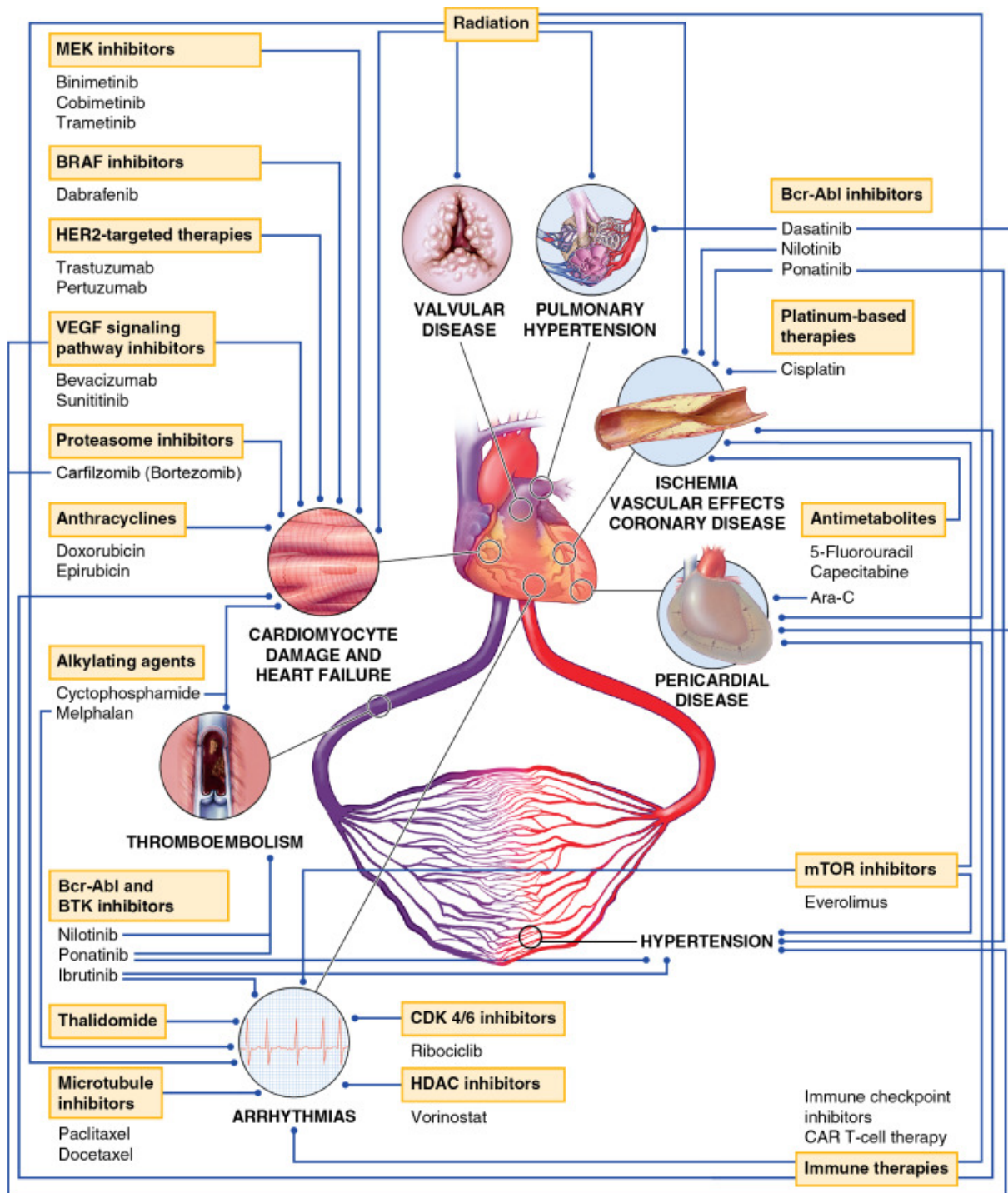


Figure 18. Aperçu des effets secondaires cardiovasculaires de la chimiothérapie.

Source : Francis S. et al. (105).

La chimiothérapie du cancer du sein peut être divisée en deux grandes catégories : la chimiothérapie standard et les thérapies ciblées, qui comprennent également les

immunothérapies et les thérapies antihormonales (figure 19).

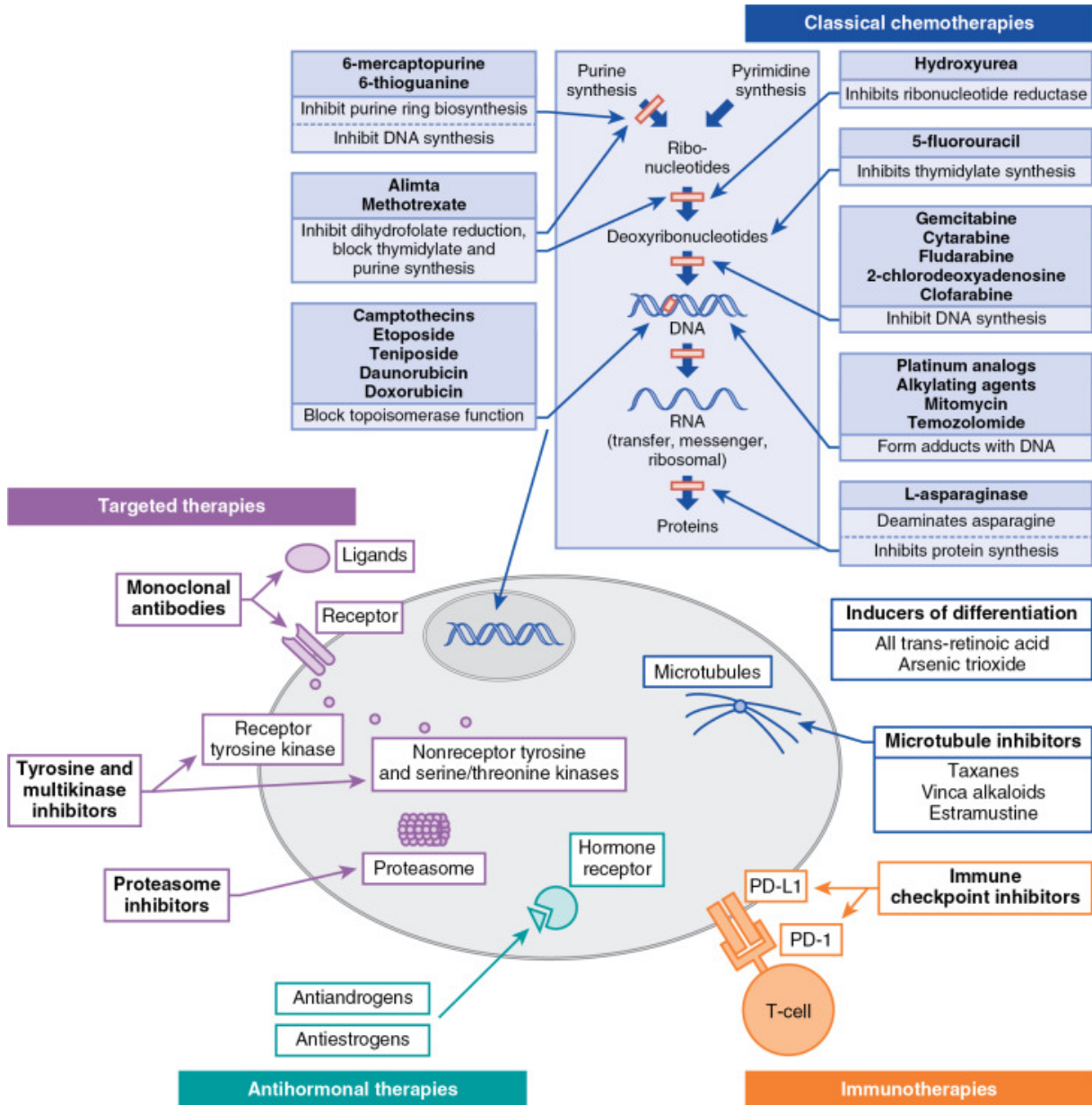


Figure 19. Illustration des principales classes thérapeutiques anticancéreuses et de leur mode d'action sur les cellules cancéreuses.

Source : Francis S. et al. (105).

2.1.1. Chimiothérapie traditionnelle

2.1.1.1. Anthracyclines

Les anthracyclines sont des inhibiteurs de la topoisomérase II alpha et les principales molécules incluent doxorubicine, daunorubicine, épirubicine, idarubicine, valrubicine et mitoxantrone. Elles sont largement utilisées dans le traitement des cancers du sein, cependant, un certain nombre d'effets indésirables, notamment sur la fonction et le rythme cardiaque, limite leur utilisation (106).

La *cardiotoxicité* liée à l'anthracycline consiste, la plupart du temps, en un déclin asymptomatique de la fonction cardiaque qui peut survenir pendant le traitement actif (incidence <1%), dans l'année suivant le traitement (incidence de 9%) (107) ou encore tardivement après l'année suivant le traitement avec une incidence variant de 0 à 57% selon les cohortes et les définitions utilisées. La fréquence de cette atteinte cardiaque est proportionnelle à la dose cumulée (figure 20) (108).

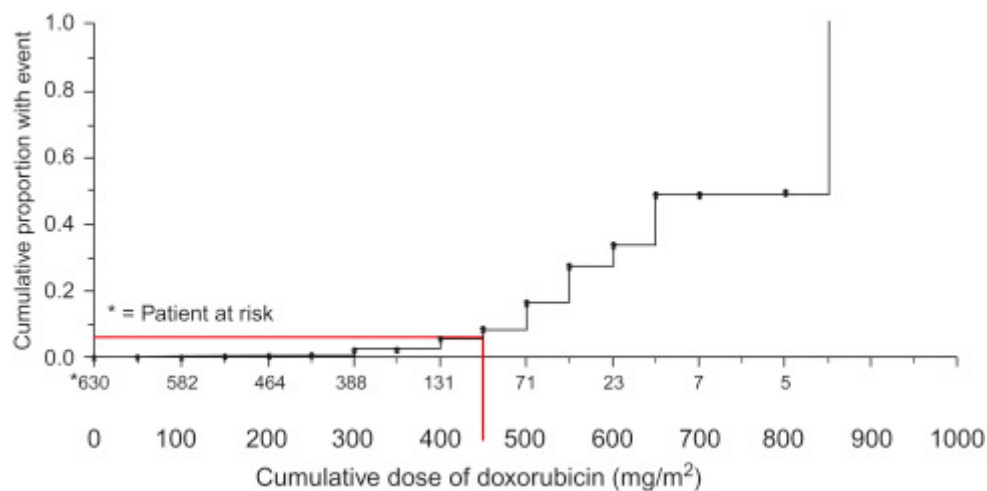


Figure 20. Relation entre la dose cumulée de doxorubicine administrée et la proportion d'événement cardiaque, exprimée en risque de développer une insuffisance cardiaque congestive ; au-dessus du seuil de 400-450 mg/m², ce risque dépasse 5 % (cf. ligne rouge).

Source : Kerkhove D. et al. 2017 (108).

Les mécanismes de la cardiomyopathie associée aux anthracyclines comprennent l'inhibition de la topoisomérase II bêta dans les cardiomyocytes conduisant à l'instabilité de l'ADN puis à la mort cellulaire ; le stress oxydatif se manifeste par une activation de p53, une diminution du PGC-1alpha (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha); et un déséquilibre angiogénique via une diminution de la signalisation ErbB/nrg et, par la suite, une diminution du VEGF (vascular endothelial growth factor) (figure 21) (109).

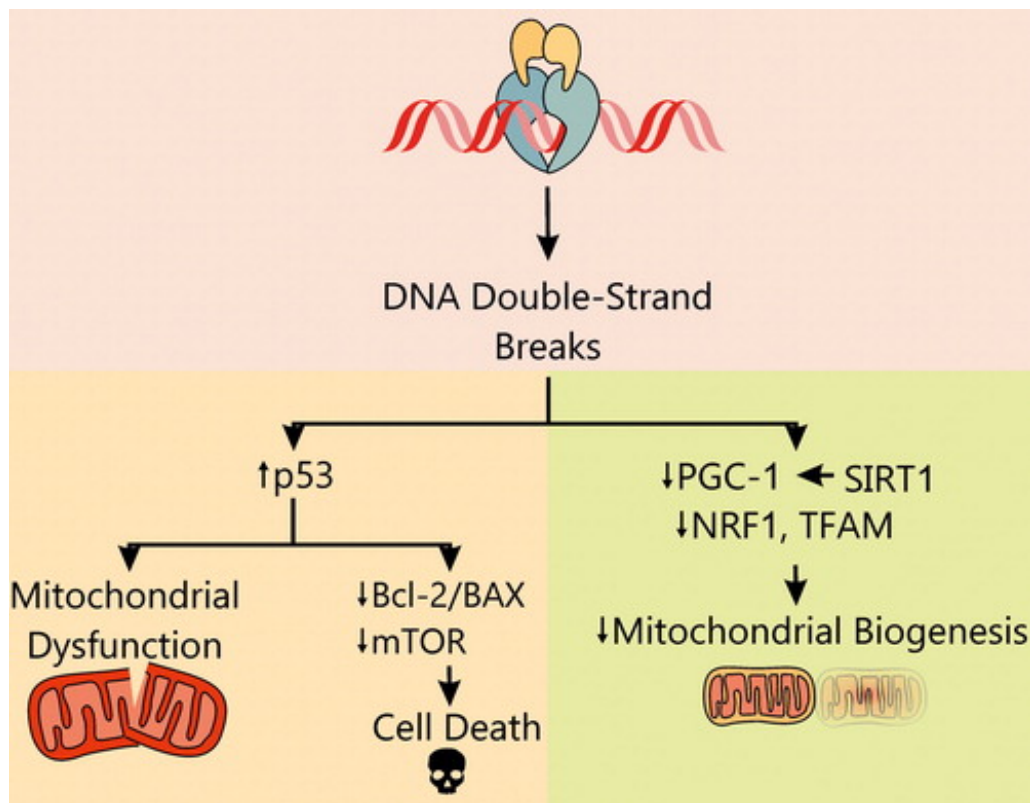


Figure 21. Mécanismes de lésion induite par l'anthracycline sur les cellules cardiaques.

Source : Sala V. et al. (109).

Des arythmies cardiaques à l'étage atrial ou ventriculaire peuvent survenir pendant ou immédiatement après l'administration du traitement par anthracyclines. Parmi ces arythmies, la fibrillation atriale a été la plus fréquemment rapportée avec une incidence estimée entre 8 et 10%. Elle peut être le marqueur d'une cardiomyopathie et d'une insuffisance cardiaque clinique (110). Un allongement de l'intervalle QTc a également été décrit avec l'utilisation d'anthracyclines (110). La figure 22 illustre les mécanismes potentiels de la fibrillation atriale induite par les médicaments antinéoplasiques.

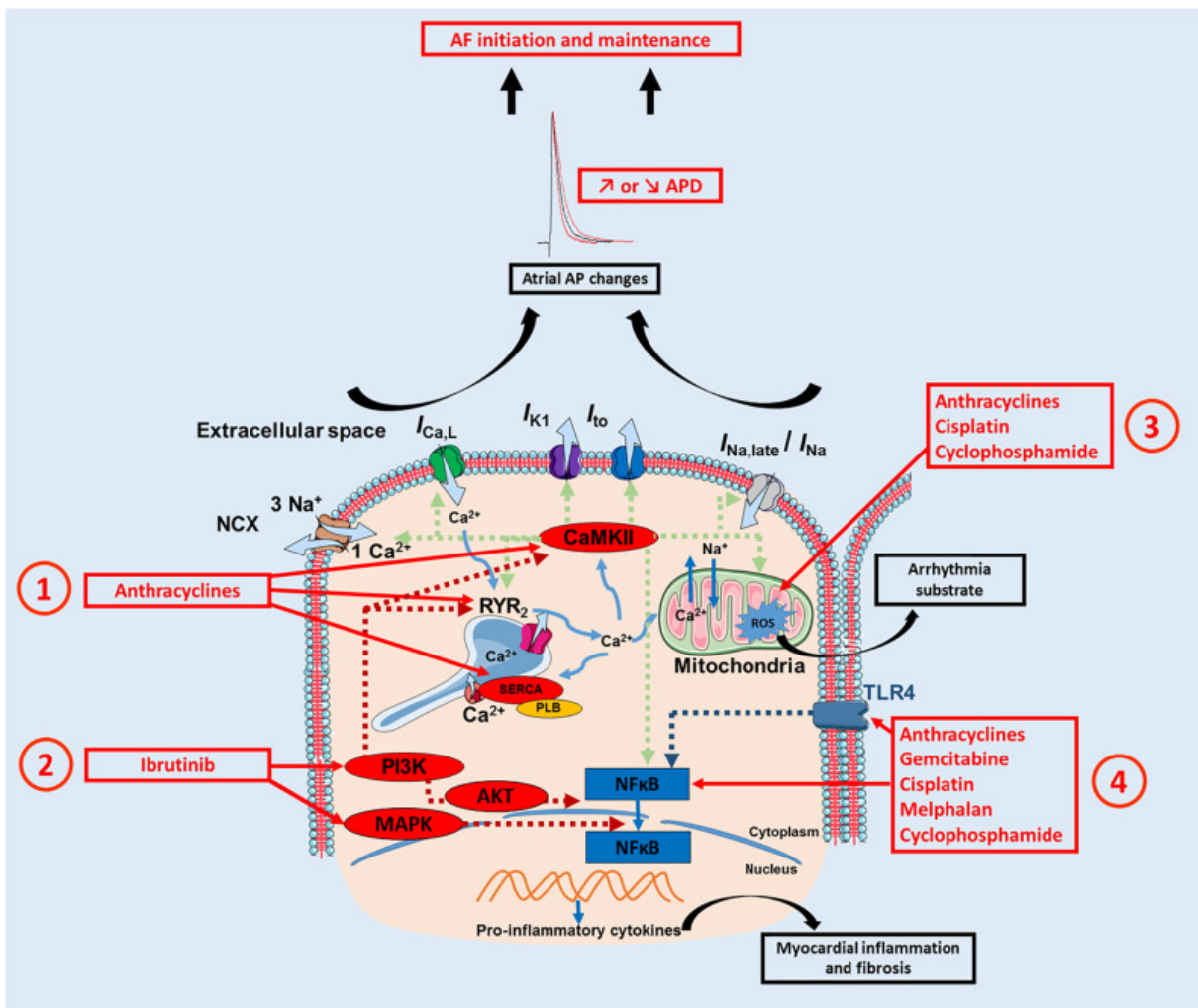


Figure 22. Mécanismes potentiels impliqués dans la fibrillation atriale induite par les médicaments anticancéreux. Les hypothèses incluent des effets directs et indirects sur les canaux ioniques cardiaques, l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène et l'activation de voies pro-inflammatoires qui peuvent provoquer des effets secondaires cardiaques aigus et à long terme.

Source : Alexandre J. et al. (110).

2.1.1.2. Les agents Alkylants

Les agents alkylants favorisent la mort cellulaire par induction d'une instabilité de l'ADN conduisant à sa rupture. Ces agents, et en particulier les moutardes azotées (cyclophosphamide, ifosfamide, bendamustine, chlorambucil, bendamustine, méchloréthamine, melphalan) et les sels de platine (carboplatine, cisplatine et oxaliplatine), sont couramment utilisés pour une variété de cancers solides dont le cancer du sein et hématologiques. Les agents alkylants peuvent entraîner des toxicités cardiaques à type de cardiomyopathie et d'arythmie.

Le cyclophosphamide à haute dose peut provoquer une myocardite hémorragique conduisant à une insuffisance cardiaque (figure 23) (111). Cela a été rapporté en 1981 en utilisant une dose élevée de 180 mg/kg sur 4 jours. L'incidence de l'insuffisance cardiaque dans cette série était de 28 % (112). Les schémas posologiques actuels utilisent une dose beaucoup plus réduite et, par conséquent, l'incidence de l'insuffisance cardiaque est faible. Les facteurs de risque de cardiotoxicité associés aux fortes doses sont les suivants : traitement antérieur par anthracycline, radiothérapie thoracique antérieure, obésité, âge avancé, fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieur à 50 % (113).

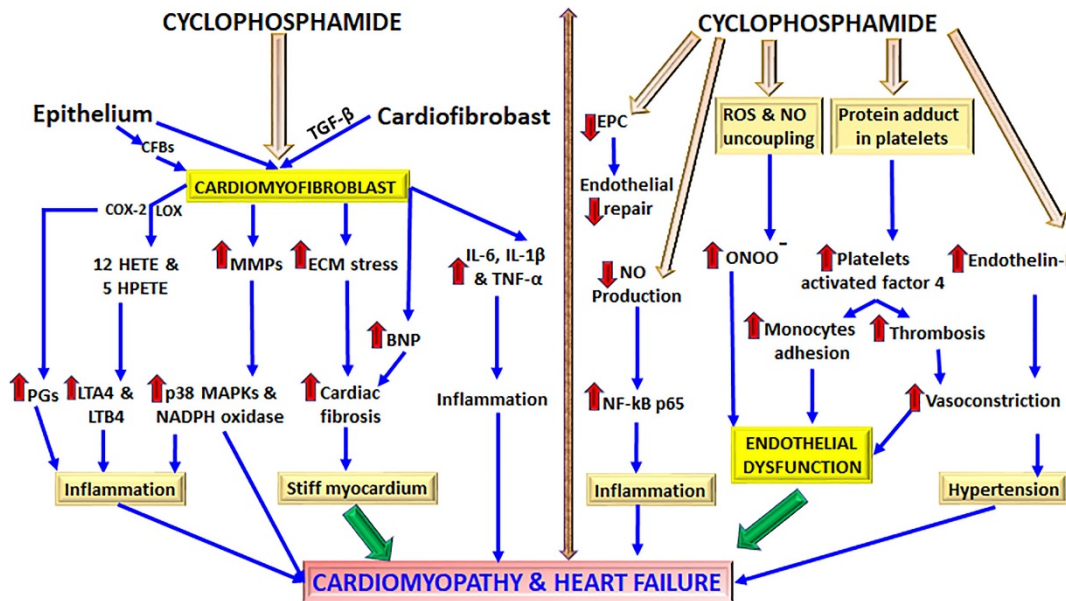


Figure 23. Illustration de l'effet toxique du cyclophosphamide (CP) sur les cardiofibroblastes et les cellules endothéliales. La CP provoque la transformation des cardiofibroblastes (CFB) en myofibroblastes (myoFB). Les myoFB imitent la réponse oxydative et inflammatoire dans les cellules cardiaques par l'activation et la migration de la NADPH oxydase, des interleukines, du TNF- α , des prostaglandines et des leucotriènes (LTA4 et LTB4). Les myoFB provoquent également une fibrose cardiaque et une insuffisance cardiaque sous l'influence du (Brain Natriuretic Peptide) BNP et MMPs. De plus, la CP provoque une dysfonction endothéliale (DE) en réduisant la production d'oxyde nitrique et les cellules progénitrices endothéliales. La DE induite par la CP est également médiée par une activité accrue de l'endothéline-1, du NF-kB, de l'adhésion des monocytes et du facteur 4 activé par les plaquettes, qui conduit ensemble à la vasoconstriction et à l'hypertension.

Source : Iqbal A. et al. 2019 (111).

Des arythmies à type de fibrillation atriale (FA) ont été associées au cisplatine, au melphalan et au cyclophosphamide à haute dose (figure 22) (110). Des effets aigus et tardifs ont été signalé.

2.1.1.3. Les antimétabolites

Les antimétabolites comprennent le 5-fluorouracile (5-FU), la capécitabine, la cytarabine, la gemcitabine, la cladribine, la clofarabine, la fludarabine, l'hydroxyurée, la mercaptopurine, le méthotrexate, la nelarabine, le pemetrexed. Ces agents interfèrent avec la synthèse d'ADN et d'ARN pour empêcher la prolifération cellulaire. On les utilise

actuellement pour le traitement des leucémies, des cancers du sein, et des cancers des ovaires et gastro-intestinaux.

La toxicité cardiovasculaire la plus courante avec les fluoropyrimidines (le 5-FU et sa prodrogue orale, la capécitabine) est l'ischémie myocardique avec une incidence rapportée qui varie de 1 % à 19 % (114). Les manifestations cliniques sont variées, syndrome douloureux thoracique, avec ou sans modifications électrocardiographiques et avec ou sans élévation de biomarqueurs cardiaques indiquant une lésion myocardique (115).

Bien qu'il ne soit pas entièrement compris, le mécanisme de la cardiotoxicité est souvent attribué au vasospasme coronarien (figure 24) (114).

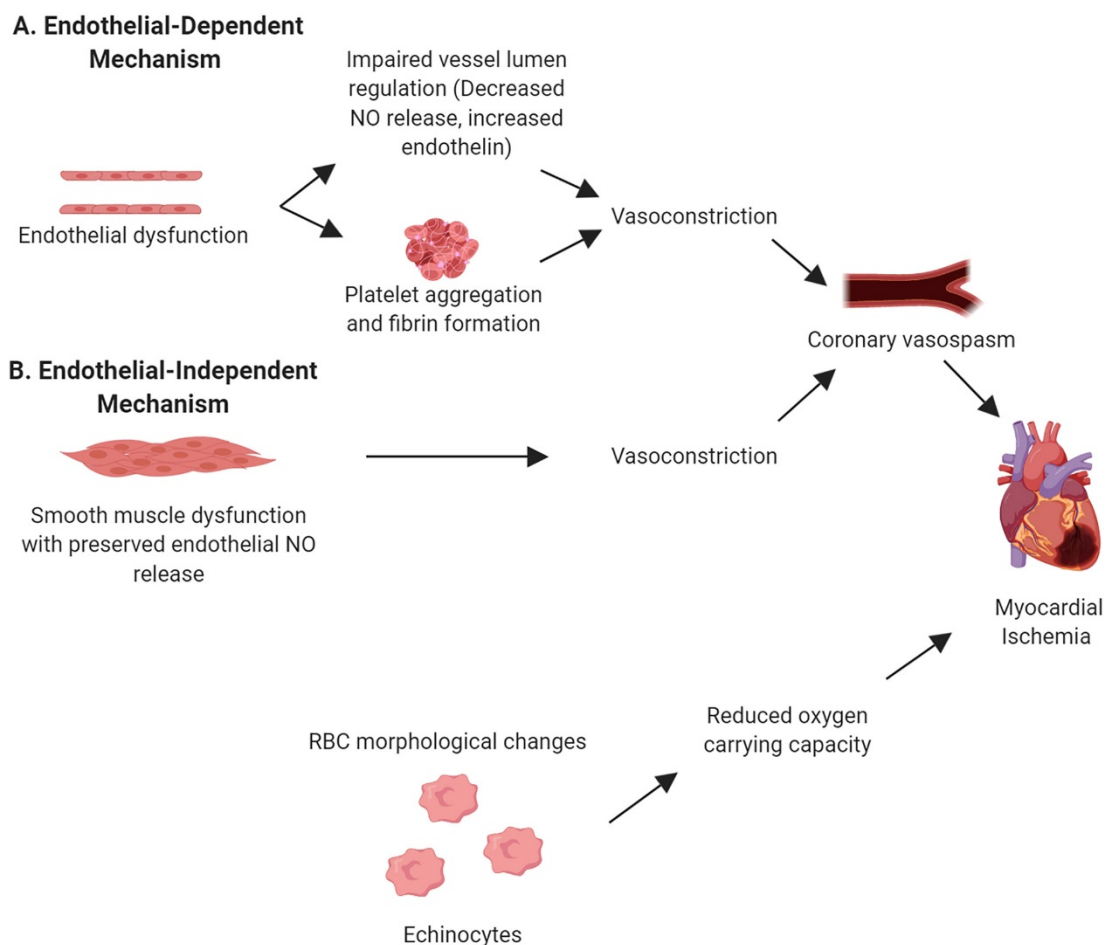


Figure 24. Mécanismes proposés de cardiotoxicité : ischémie myocardique.

Source : Kanduri J. et al, 2019 (114).

Cependant des séries de cas avec présence de troubles de la cinétique segmentaire de distribution non coronaire, et des études in vitro et animales suggèrent la présence possible de lésions endothéliales et myocardiques directes (figure 25) (114).

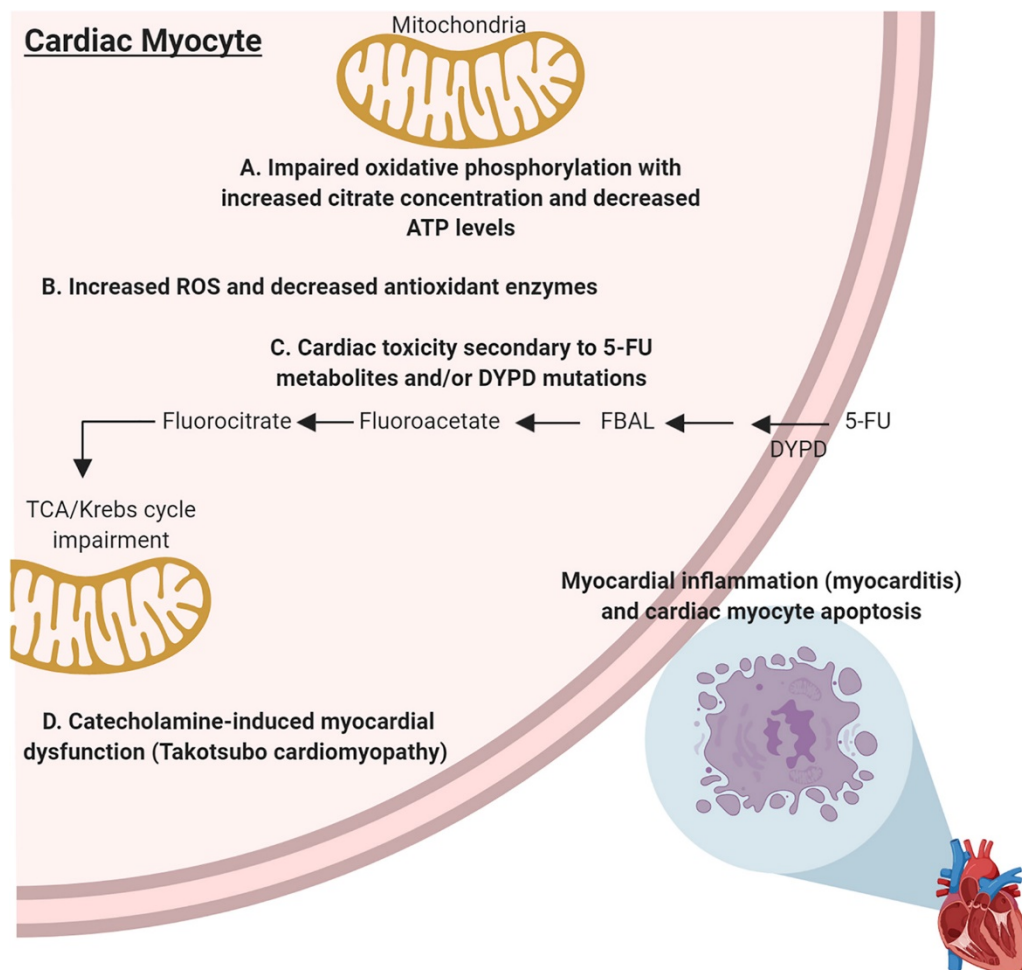


Figure 25. Mécanismes proposés de cardiotoxicité : lésion des cardiomyocytes.

Source : Kanduri J. et al, 2019 (114).

Des cas cliniques de dysfonction ventriculaire gauche ont été rapportés, y compris

cardiomyopathie de Takotsubo, arythmies ventriculaires et mort subite souvent associés au syndrome douloureux thoracique décrit avec le 5-FU et la capécitabine. D'après la documentation disponible, il semble s'agir d'une toxicité peu courante (116).

2.1.1.4. Les agents anti-microtubules

Les agents anti-microtubules sont composés des taxanes (paclitaxel, docétaxel) et des vinca-alcaloïdes (vincristine, vinblastine, vinorelbine). Ces agents agissent en stabilisant les microtubules et en inhibant ainsi la division cellulaire, conduisant finalement à la mort cellulaire. Les taxanes sont couramment utilisés dans le traitement du cancer du sein, du cancer de l'ovaire et du cancer du poumon non à petites cellules. Ces molécules entraînent des effets indésirables sur le rythme cardiaque, la pression artérielle, et le myocarde (cardiomyopathie).

L'effet indésirable cardiovasculaire le plus courant est d'ordre rythmique, à type de bradycardie sinusale survenant pendant la perfusion, il a été rapporté chez jusqu'à 30 % des patients recevant des taxanes (117). Ces effets sont largement asymptomatiques. Des modifications électrocardiographiques à type d'anomalies de repolarisation non spécifiques, de bradycardie et tachycardie sinusale ont été rapportées chez 30 % des patients recevant du paclitaxel et dont l'électrocardiogramme (ECG) initial était normal. Ces modifications de l'ECG ont rarement un impact clinique.

Des effets sur la pression artérielle (hypertension et hypotension) ont été décrits comme faisant partie d'une réaction possible à la perfusion de paclitaxel. Les événements cardiaques graves surviennent peu fréquemment, avec une incidence de 1 % à 2 % et ceux-ci semblent être largement liés aux événements survenus pendant la période de perfusion (105).

Le paclitaxel a été associé à une cardiomyopathie chez des patients traités simultanément par anthracycline. Le paclitaxel peut augmenter les taux de

doxorubicine contribuant à un risque accru de cardiomyopathie (105).

2.1.2. Les thérapies ciblées

Le projet sur le génome humain a identifié environ 538 kinases. La dérégulation de ces enzymes est observée dans de nombreux cancers et constitue une cible intéressante d'un point de vue thérapeutique. Le paysage actuel des inhibiteurs de kinase comprend de nombreuses cibles différentes. Nous nous intéresserons principalement aux inhibiteurs de HER2.

2.1.2.1. Les inhibiteurs de HER2

Les inhibiteurs de HER2 comprennent le trastuzumab, le pertuzumab et le lapatinib. La découverte qu'environ 25 % des tumeurs du sein surexpriment le récepteur kinase HER2 a ouvert la voie à des thérapies ciblées qui ont réduit la morbidité et la mortalité pour le sous-ensemble de patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ (105).

Le principal risque de toxicité cardiovasculaire associé au trastuzumab, est la cardiomyopathie.

Un essai clinique précoce utilisant le trastuzumab pour cibler le récepteur HER2 en conjonction avec des anthracyclines a noté une incidence de 27 % d'insuffisance cardiaque congestive (New York Heart Association III ou IV) (118). Des protocoles ultérieurs ont administré le trastuzumab séquentiellement avec une anthracycline et l'incidence de l'insuffisance cardiaque clinique a été réduite de 2 % à 4 %, la dysfonction cardiaque passant de 3 % à 19 % (119, 120). Sans traitement concomitant par anthracycline, l'incidence de la cardiomyopathie et de l'insuffisance cardiaque clinique avec les thérapies ciblées HER2 est encore plus faible (120). Dans le même ordre d'idées, bien que les essais cliniques indiquent que la fonction cardiaque se rétablit chez la majorité des patients après interruption du traitement et que le risque à long terme est faible, les données des registres cliniques sont moins optimistes (105).

Le mécanisme de la dysfonction ventriculaire gauche induite par le trastuzumab a été précisé par des modèles de souris transgéniques déficientes en ErbB2 cardiaque, qui développent une cardiomyopathie et présentent par ailleurs une sensibilité accrue aux anthracyclines. La protéine ErbB2, soumise au stress oxydatif ou aux anthracyclines, active en effet une cascade de signalisation intracellulaire protectrice du cardiomyocyte (neureguline, récepteur hétérodimère ErbB2-ErbB4), dont la perte active de la voie pro-apoptotique. L'inhibition du récepteur ErbB2 par le trastuzumab entraîne, dans un modèle de culture cellulaire de cardiomyocytes néonataux de rat, un déséquilibre d'expression des deux facteurs de régulation apoptotique Bcl-xS (pro-apoptotique, activé) et Bcl-xL (anti-apoptotique, réduit), une translocation mitochondriale de la protéine BAX, qui entraîne la perte de potentiel membranaire mitochondriale, la libération de cytochrome c et l'activation de la caspase (figure 26) (121).

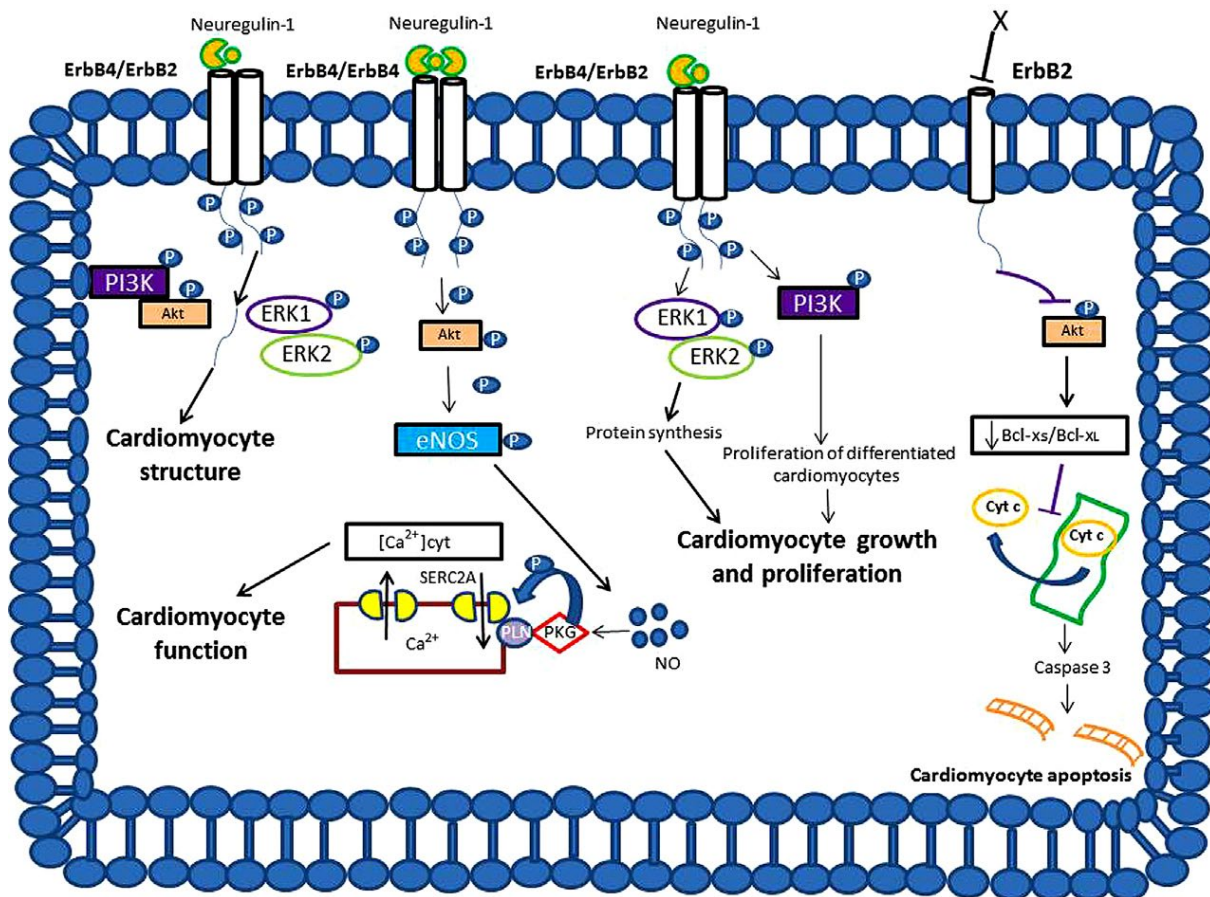


Figure 26. Métabolisme et surcharge de calcium impliqués dans la cardiotoxicité, liés au blocage de ErbB2 dans les cardiomyocytes.

Source : Maurea et al. (122).

2.2. Risques cardiovasculaires de la radiothérapie

Les femmes sont particulièrement exposées aux risques cardiaques d'une radiothérapie thoracique du fait du traitement du cancer du sein, en particulier du sein gauche et lors de l'irradiation de la chaîne mammaire interne (123). Les lésions cardiaques postradiques peuvent atteindre toutes les tuniques (péricarde, myocarde, endocarde, valves) ainsi que les coronaires et l'aorte (figure 27).

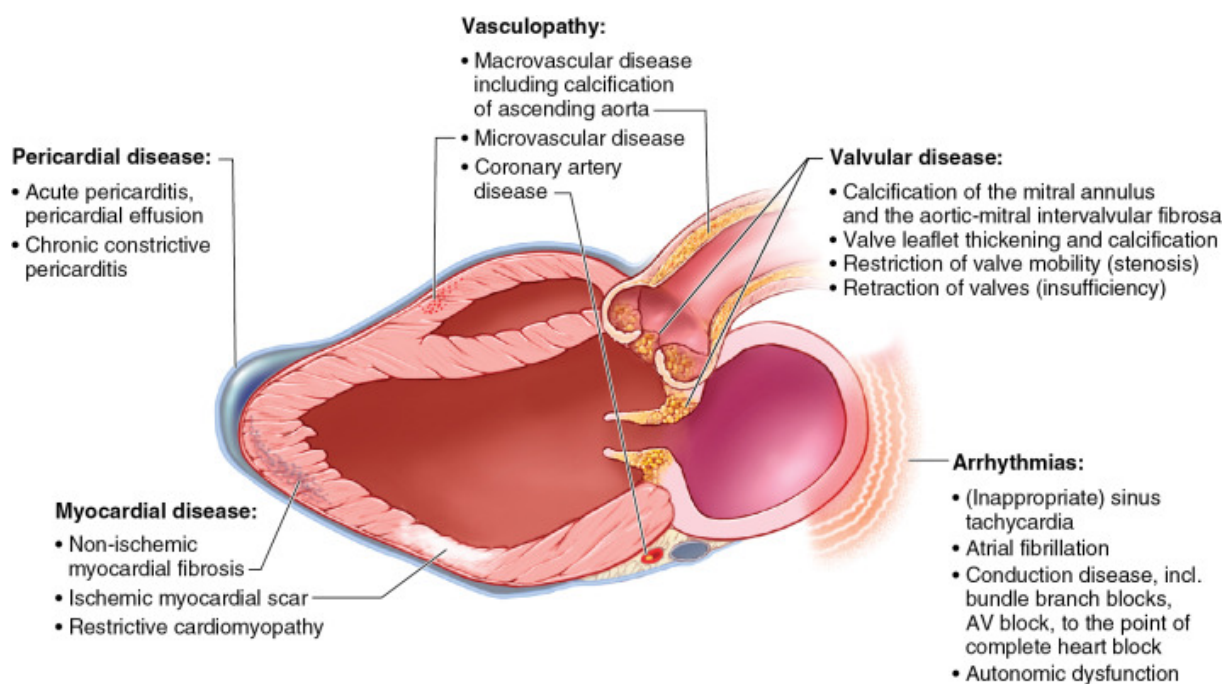


Figure 27. Aperçu général du risque cardiovasculaire de la radiothérapie.

Source : Tuzovic M. et al 2023 (124).

Le risque de cardiotoxicité radio-induite est influencé par plusieurs facteurs, y compris dose et technique d'irradiation, administration concomitante d'une chimiothérapie cardiotoxique telle que les anthracyclines, âge au moment de l'exposition, intervalle de temps depuis l'exposition et facteurs de risque cardiovasculaire spécifiques au patient (tableau 7).

Tableau 7. Type de cardiotoxicité radio-induite et facteurs de risques associés (124).

Cardiotoxicité radio-induite	Facteurs de risques
Péricardite	Dose d'irradiation
Cardiopathie ischémique	Antécédents de coronaropathie, facteurs de risque cardiovasculaires, jeune âge au moment de l'exposition
Cardiomyopathie/insuffisance cardiaque congestive	Utilisation d'anthracycline, facteurs de risque cardiovasculaires
Valvulopathie	Dose d'irradiation, utilisation d'anthracycline

2.2.1. Dose d'irradiation

Il n'a pas été retrouvé de dose seuil en-dessous de laquelle la toxicité cardiaque serait absente. Néanmoins, il semble exister une augmentation linéaire du risque de cardiopathie ischémique chez la femme irradiée pour cancer du sein de 7,5 % par Gy (figure 28) (125). Ce risque augmente à partir de 5 ans et se poursuit dans les décennies suivantes.

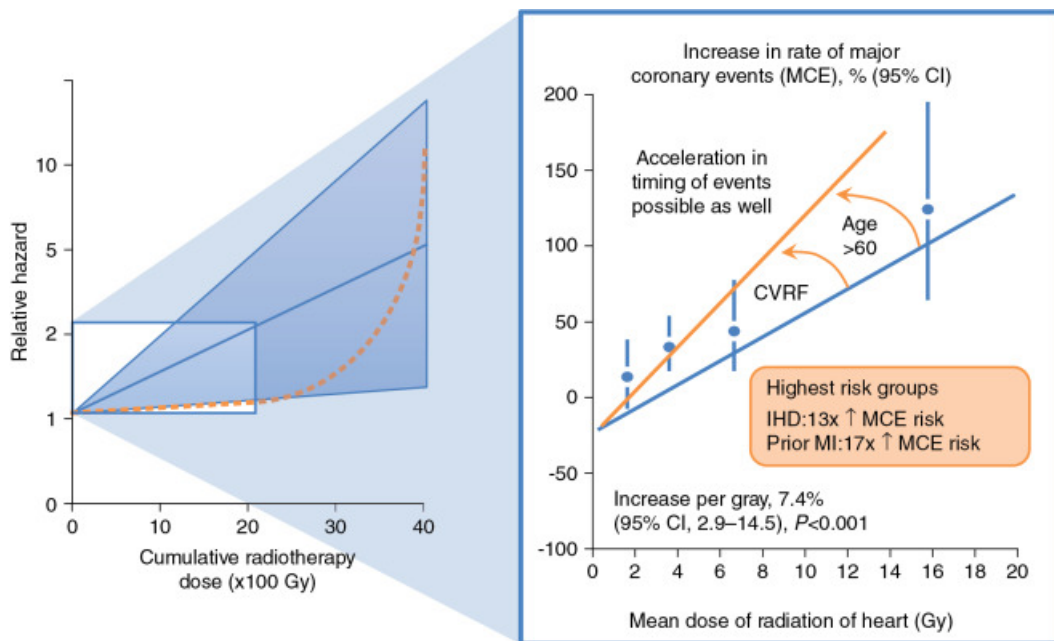


Figure 28. Taux d'événements coronaires majeurs (ECM) en fonction de la dose moyenne d'irradiation cardiaque, par rapport au taux estimé sans exposition d'irradiation cardiaque.

A gauche : taux d'ECM en fonction de la dose moyenne d'irradiation cardiaque dans un modèle conceptuel exponentiel (seuil) ou linéaire basé sur des estimations de dose chez les patientes (les ECM incluent infarctus du myocarde, revascularisation coronaire et décès pour cardiopathie ischémique). A droite : les valeurs de la ligne continue ont été calculées à l'aide d'estimations de dose pour chaque femme. Les cercles montrent des valeurs pour des groupes de femmes, classés selon les catégories de dose ; les lignes verticales associées représentent les intervalles de confiance à 95 %. Toutes les estimations ont été calculées après stratification pour le pays et pour l'âge au moment du diagnostic du cancer du sein, l'année du diagnostic du cancer du sein, l'intervalle entre le diagnostic du cancer du sein et le premier ECM pour les cas, ou, la date index pour les témoins (toutes dans des catégories de 5 ans), et la présence ou l'absence d'un facteur de risque cardiaque. Les catégories d'irradiation étaient inférieures à 2, 2 à 4, 5 à 9 et 10 Gy ou plus, et les moyennes globales des doses moyennes cardiaque des femmes dans ces catégories étaient de 1,4, 3,4, 6,5 et 15,8 Gy, respectivement).

Source : Tuzovic et al. 2023 (124) adaptée de Darby et al 2013 (125).

2.2.2. Intervalle de temps après exposition

Le risque de cardiotoxicité radio-induite et de mortalité cardiaque augmente avec le temps après la radiothérapie. Dans une étude de cohorte portant sur 7 425 patientes atteintes d'un cancer du sein, une durée de suivi plus longue était associée à un risque accru de décès cardiovasculaires avec un Hazard ratio (HR) à 1,0 pour les moins de 10 ans, un HR à 1,5 pour les 10 et 20 ans et un HR à 2,9 pour les plus de 20 ans (126). Une revue de 19 publications sur des patientes atteintes d'un cancer du sein est également en accord avec la thèse selon laquelle une durée de suivi prolongée après radiothérapie (> 10-15 ans) est associée à un risque excessif de cardiotoxicité (127).

2.2.3. Exposition aux anthracyclines

Comme vu plus haut, les anthracyclines couramment utilisées pour traiter le cancer du sein entraînent des effets cardiaques indésirables. Bien que les anthracyclines et la radiothérapie augmentent indépendamment le risque de cardiotoxicité, elles peuvent également avoir un effet synergique sur la toxicité cardiaque (124). Une étude prospective de 299 patientes atteintes d'un cancer du sein ayant un schéma thérapeutique de 5 ou 10 cycles de chimiothérapie par cyclophosphamide et doxorubicine a montré que les patientes avec un schéma de 10 cycles avaient un risque accru d'événements cardiaques par rapport à celles de la population de Framingham, alors que celles avec un schéma de 5 cycles n'ont aucune différence significative (128). La radiothérapie en plus de la chimiothérapie, représentant 41 % des patientes, était associée à un risque accru d'événements, en particulier chez les patientes recevant des doses modérées à élevées d'irradiations (128).

2.2.4. Mécanisme des lésions cardiaques

Tous les tissus cardiaques peuvent être lésés par l'irradiation. La conséquence principale des lésions est la fibrose tissulaire. Une atteinte microvasculaire survient dès les premières minutes après une irradiation, les altérations cellulaires entraînent des lésions endothéliales et une augmentation de la perméabilité vasculaire. Dans les heures suivantes, il existe une augmentation de la production de cytokines, de facteurs de croissances et une activation de la cascade de la coagulation qui entraîne un dépôt de fibrine. Faisant suite à cette réponse aiguë inflammatoire, de nombreux médiateurs du stress oxydatif et des changements d'expression génomique contribuent aux altérations tissulaires tardives à type de fibrose et d'athérosclérose tardive (123, 129). La figure 29 résume les mécanismes à l'origine de la cardiotoxicité radio-induite.

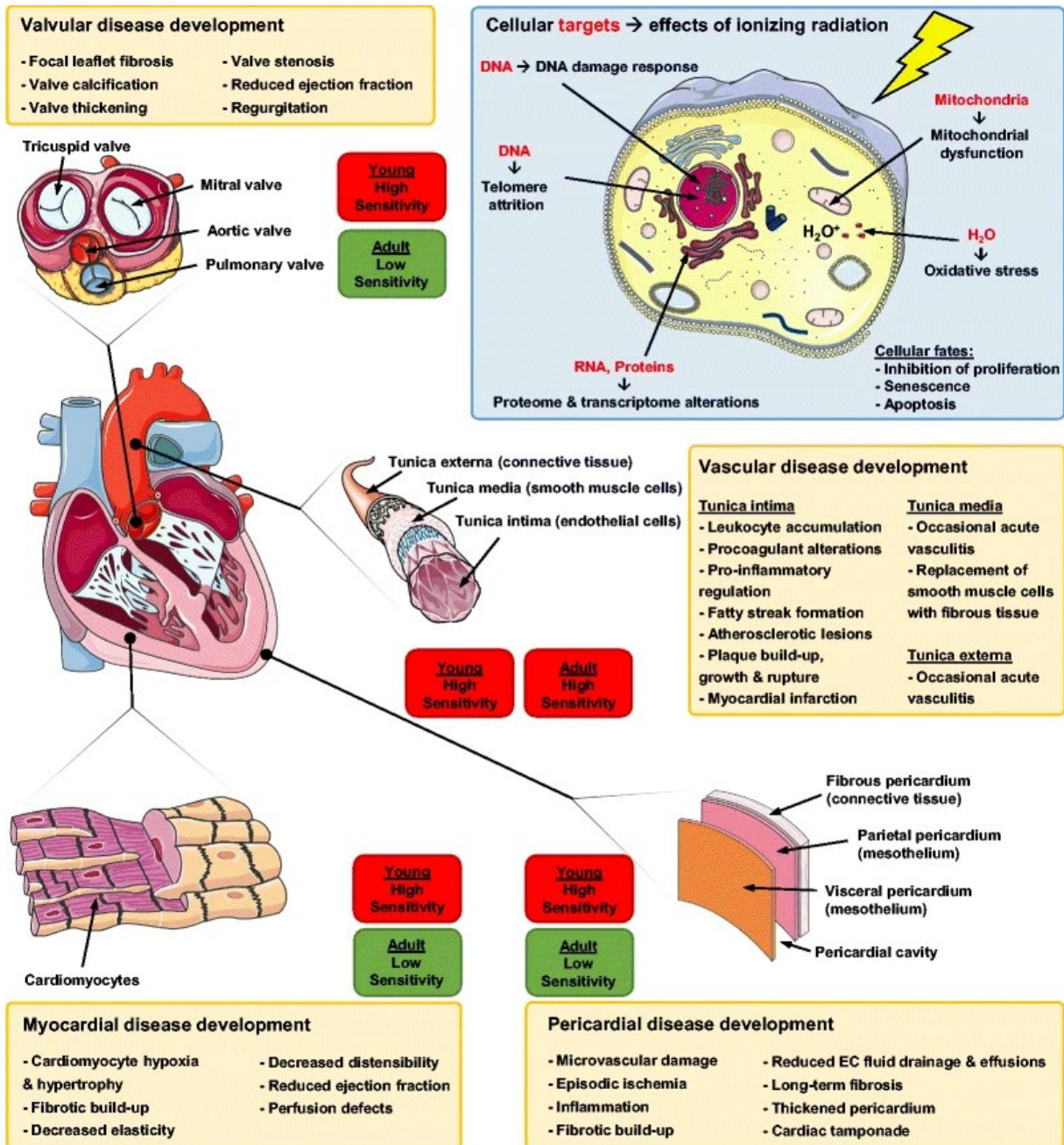


Figure 29. Mécanismes à l'origine de la cardiotoxicité radio-induite (130).

3. SURVIE APRES CANCER ET RISQUE DE COMORBIDITES APRES TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Alors que le panel thérapeutique dans le cancer du sein s'élargit et que le pronostic de la maladie s'améliore, les survivantes du cancer du sein sont une population en croissance. La toxicité cardiovasculaire des traitements devient alors une problématique de premier plan. L'âge au moment du traitement du cancer, les comportements liés au mode de vie, les conditions comorbides, la génétique et le traitement du cancer pèsent tous dans l'évaluation du risque cardiovasculaire des survivantes du cancer du sein (figure 30).

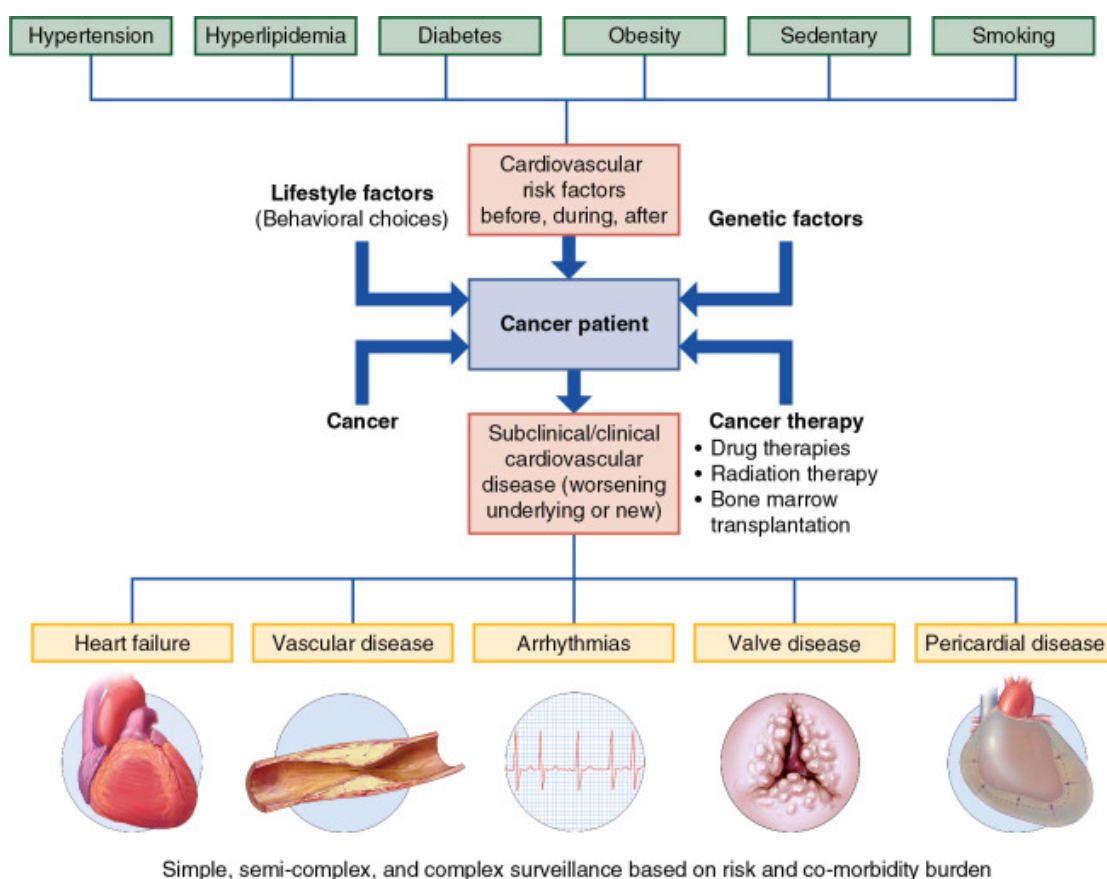


Figure 30. Survie après cancer et risque de comorbidités après traitement anticancéreux.

Source : Clasen et al. 2023 (131).

3.1. Population à risque

Les survivantes du cancer sont un groupe hétérogène de patientes qui peuvent avoir eu des antécédents de cardiopathies ou des facteurs de risque et qui peuvent avoir reçu un large éventail de traitements (chimiothérapies avec diverses combinaisons de médicaments et de dosages, radiothérapie) qui influencent le risque de cardiotoxicité tardive. Cette hétérogénéité, associée à la période de latence asymptomatique potentiellement longue entre la fin du traitement et la reconnaissance des symptômes, a rendu difficile l'élaboration de recommandations universellement acceptées pour la surveillance et la prévention.

3.1.1. Adolescents et jeunes adultes avec cancer

Le groupe des adolescents et jeunes adultes (AJA) est défini comme étant des personnes diagnostiquées avec un cancer (leucémie, lymphome, sarcome, cancer du sein et de la thyroïde) dont l'âge est compris entre 15 et 39 ans (131). La survie après cancer et le risque de maladie cardiovasculaire dans ce sous-groupe ont leurs propres défis en matière de prise en charge à long terme et sont souvent négligés (132). La prise en charge de ce sous-groupe de patients nécessite une compréhension de l'interaction entre comportements à risque (tabagisme, consommation excessive d'alcool, obésité, manque d'activité physique), vulnérabilités socioéconomiques (133) et affections chroniques (maladies cardiovasculaires, hypertension artérielle, diabète et invalidité liée au traitement). Une étude de cohorte rétrospective utilisant la base de données de la *Kaiser Permanente Southern California*, comparant 5673 patients AJA diagnostiqués avec un cancer de 1998 à 2009 à 57 617 témoins (132), a montré un risque deux fois plus important de développer une maladie cardiovasculaire (MCV) chez les patients AJA par rapport aux témoins (taux d'incidence ajusté, 2,37 ; IC à 95 %, 1,93 à 2,93) (figure 31). Le sous-groupe des survivantes du cancer du sein avait l'un des

risques les plus élevés (taux d'incidence ajusté à 3,63 ; IC à 95 %, 2,41 à 5,47) (132). De plus, les survivants du cancer ayant manifestés des MCV avaient un taux de mortalité 11 fois supérieur à celui des survivants sans MCV. Le plus fréquent et puissant facteur de risque de MCV était représenté par l'hypertension artérielle (132).

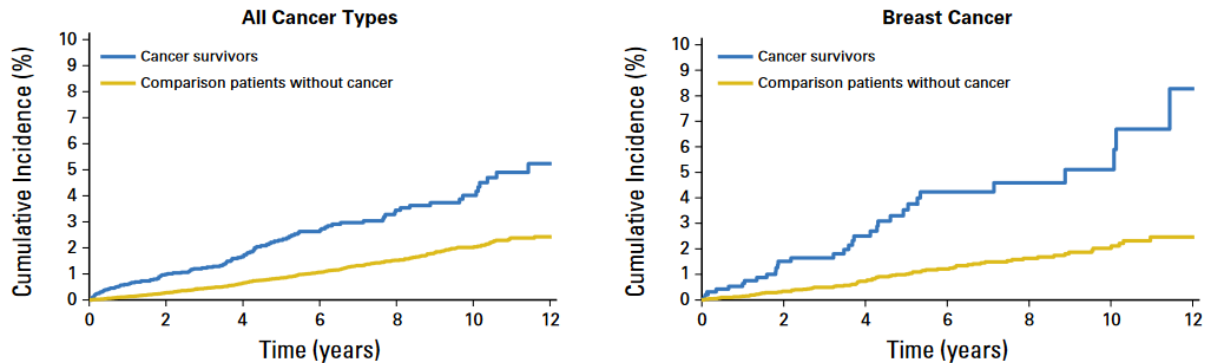


Figure 31. Courbes d'incidence cumulées des événements de maladies cardiovasculaires au cours du temps en fonction du statut survivant du cancer/groupe contrôle.

3.1.2. Adultes avec cancer du sein

La dysfonction cardiaque et l'insuffisance cardiaque clinique induites par les anthracyclines sont désormais un effet à long terme bien connu du traitement du cancer. La chimiothérapie à base d'anthracycline est la pierre angulaire du traitement du cancer du sein. Les taux d'incidence signalés de cardiotoxicité des anthracyclines ont varié considérablement en raison de différence dans les populations de patients, de différences de traitement et d'exposition aux doses, ainsi que des stratégies et des délais de suivi. Dans une étude sur les survivantes d'un cancer du sein, Cardinale et al ont montré que la cardiotoxicité se produisait principalement au cours de la première année suivant une chimiothérapie à base d'anthracyclines avec un taux d'incidence rapporté d'environ 9 % et était associée à la dose d'anthracycline et à la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) en fin de traitement (107, 134).

Une étude en population au Royaume-Uni a montré que les survivantes du cancer du sein à 5 ans avaient une incidence plus élevée d'insuffisance cardiaque (HR, 1,95 ; IC à 95 %, 1,27-3,01) et de maladie coronarienne (HR, 1,27 ; IC à 95 %, 1,11-1,44) que le groupe témoin (135). Une étude de cohorte rétrospective utilisant la base de données de la *Kaiser Permanente Southern California*, comparant 36 232 patients de 40 ans et plus diagnostiqués avec un cancer de 2000 à 2007 à 73 545 témoins (136), a montré un risque plus élevé de développer une MCV dans le sous-groupe des survivantes du cancer du sein par rapport aux non-cas (taux d'incidence ajusté, 1,13 ; IC à 95 %, 1,06 à 1,22) (136). De plus les survivantes de cancer du sein avec deux facteurs de risque cardiovasculaires ou plus avaient un risque de MCV augmenté de 83% par rapport aux non-cas (taux d'incidence ajusté, 1,87 ; IC à 95 %, 1,69 à 2,07). La survie globale à cinq et huit ans était significativement moins bonne chez les survivants de cancer ayant eu une MCV (75 % et 60 %, respectivement) que chez les survivants de cancer sans MCV (87 % et 81 %, respectivement, $p < 0,01$; figure 32) (136).

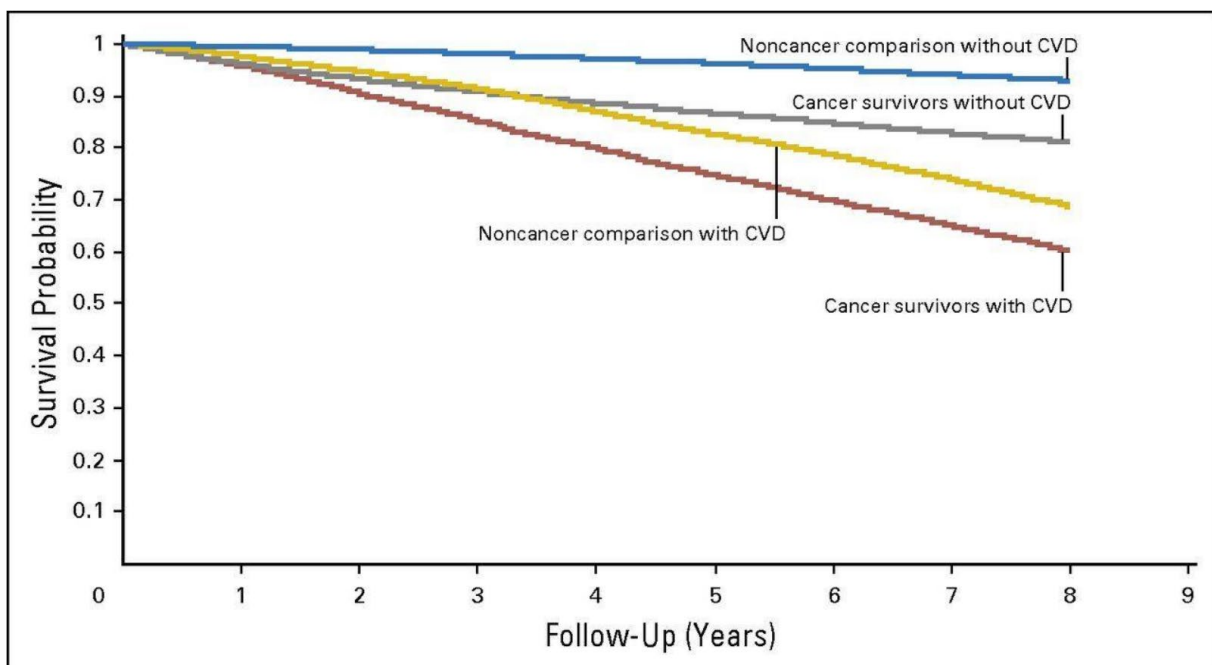


Figure 32 Mortalité toutes causes confondues chez les survivants du cancer et le groupe contrôle selon la présence ou non de maladies cardiovasculaires (MCV).

Source : Armenian et al. 2016 (136).

3.2. Prise en charge des conditions comorbides

Traditionnellement, le cancer et les maladies cardiovasculaires étaient considérés comme deux entités différentes. Cependant, il existe de plus en plus de preuves qu'il pourrait y avoir une voie biologique commune, car le cancer et les maladies cardiovasculaires partagent des facteurs de risque communs tels que l'âge, le tabagisme et l'obésité (137).

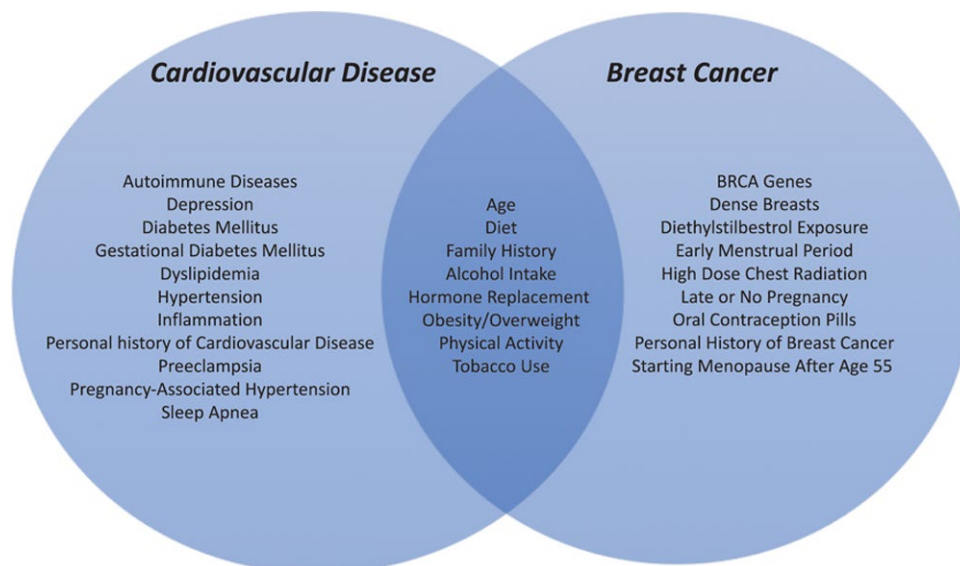


Figure 33. Facteurs de risque des maladies cardiovasculaires (MCV) et du cancer du sein. Les MCV et le cancer du sein ont des facteurs de risque communs et distincts.

Source : Mehta et al. 2018 (138).

3.2.1. Facteurs de risque cardiovasculaire

Les survivantes du cancer du sein ont un risque élevé de décès par MCV après la prise en charge initiale du cancer (126, 139). Le risque absolu de décès par MCV chez les survivantes de cancer du sein varie entre 1,6 % et 10,4 %, et la mortalité

cardiovasculaire est plus élevée que chez les femmes de la population générale (139). L'hypertension, le diabète et la dyslipidémie sont des facteurs de risque majeurs des MCV et sont connus pour avoir une prévalence élevée chez les survivants d'un cancer (140). Les facteurs de risque CV augmentent non seulement le risque de maladie vasculaire, mais aussi celui de cardiomyopathie. Par conséquent, il est important d'encourager des modifications du mode de vie chez les survivantes du cancer du sein pour réduire leur risque cardiovasculaire.

3.2.1.1. Hypertension

Certaines études suggèrent une association significative entre l'hypertension artérielle (HTA) et le risque de cancer du sein, en particulier après la ménopause (141). L'HTA pourrait être le facteur de risque modifiable le plus important de cardiotoxicité tardive chez les survivants du cancer. Des données d'études de cohorte d'enfants montrent une prévalence cumulée de l'HTA chez les survivants du cancer qui augmente fortement avec l'âge. Les survivants d'un cancer dans l'enfance dans l'étude de la *St. Jude Lifetime Cohort* avaient des taux d'HTA supérieurs à 70 % à l'âge de 50 ans, ce qui était 2,6 fois plus élevé qu'attendu dans cette population (142). De plus, plusieurs traitements antinéoplasiques sont susceptibles de générer tardivement une HTA (140). Étant donné que l'HTA est une pathologie facile à diagnostiquer et à traiter, l'éducation est la clé de la détection précoce et de la prévention des complications. L'HTA non reconnue ou mal traitée est une cause majeure d'accident vasculaire cérébral, d'insuffisance cardiaque ou même de mort subite, en particulier chez les patients atteints de cancer traités par un thérapie à base d'antiangiogénique à long terme (143).

3.2.1.2. Dyslipidémie

Les thérapies anticancéreuses peuvent entraîner des anomalies lipidiques pendant et

après le traitement du cancer. L'étendue et la durée de la dyslipidémie sont liées au type de traitement anticancéreux. Chez les femmes ayant eu un cancer du sein et traitées par anti-aromatase, une méta-analyse de sept études contrôlées randomisées (suivi médian de 28 à 100 mois) a démontré une association entre durée d'utilisation des anti-aromatases et risque de développer une maladie cardiovasculaire versus utilisation de tamoxifène seule (OR : 1,26 ; IC à 95 %, 1,10 à 1,43) (144). De plus, l'utilisation d'anti-aromatase était associée à une augmentation statistiquement significative du risque d'hypercholestérolémie par rapport à l'utilisation de tamoxifène (OR = 2,36, P < 0,001) (144). Comme pour l'HTA, il est essentiel de veiller au dépistage et au traitement de l'hyperlipidémie selon les recommandations des sociétés savantes.

3.2.1.3. *Diabète de type 2*

Chez des survivants de cancer avec un diabète préexistant, on observe une augmentation de 41 % de la mortalité toutes causes confondues (HR 1,41 ; IC à 95 % : 1,28-1,55) (145). Une analyse en sous-groupe a montré une augmentation de la mortalité toutes causes confondues chez les survivantes d'un cancer du sein (HR 1,61 ; IC à 95 % : 1,46-1,78) (145). De plus le cancer peut aggraver l'hyperglycémie (146). Une étude récemment publiée en Corée a montré une association entre antécédant de cancer et risque de développer un diabète type 2 ultérieur, indépendamment des facteurs de risque traditionnels de diabète (HR 1,35 ; IC à 95 % : 1,26-1,45) (147). Le risque était majeur au cours des 2 premières années, mais restait élevé pendant 10 ans après le diagnostic de cancer (HR 1,19 ; IC à 95 % : 1,00-1,43). Aussi, bien que le risque soit maximal chez les survivants de cancers du pancréas, du rein et du foie, le risque est significativement élevé également pour les cancers de la vésicule biliaire, du poumon, du sang, du sein (HR, 1.60; 95% CI, 1.27-2.01), de l'estomac et de la thyroïde (147). Ainsi, le dépistage et la prise en charge du diabète doit faire l'objet d'une attention particulière avant, pendant et après la prise en charge du cancer, tout comme les autres facteurs de risque cardiovasculaire.

3.2.2. Promotion d'un mode de vie sain

Les facteurs liés au mode de vie, notamment l'alimentation, l'activité physique et le poids corporel, ont été étroitement associés au développement de nombreux cancers, au pronostic des cancers et aux conséquences sur la santé des survivants du cancer (148).

3.2.2.1. Régime alimentaire

Le régime alimentaire et ses composants nutritionnels pourraient être associés à la survie après cancer du sein. Un régime alimentaire riche en fruits, légumes, céréales complètes, légumineuses, volaille et poisson et un régime alimentaire « peu de type occidental » étaient associés à de faibles risques relatifs de décès par causes autres que le cancer du sein (149). En outre, une étude sur des survivantes du cancer du sein postménopausique en Allemagne a suggéré qu'un régime alimentaire «sain» était inversement associé à la récurrence du cancer du sein (150). Un régime alimentaire sain avec une forte consommation de légumes et de fruits et une consommation limitée de graisses saturées est recommandé aux survivantes du cancer du sein.

3.2.2.2. Consommation d'alcool

La consommation d'alcool, même à dose légère à modérée, a été associée à un risque accru de nombreux cancers. Une association linéaire entre consommation totale d'alcool et risque de cancer du sein postménopausique a été observée dans la cohorte E3N (151). Par ailleurs, l'étude *life after cancer epidemiology* (LACE) chez des survivantes du cancer du sein a montré que la consommation de 6 g d'alcool par jour augmentait le risque de récurrence du cancer du sein (152). Par conséquent, il est souhaitable de

limiter la consommation d'alcool chez les survivantes de cancer du sein.

3.2.2.3. *Activité physique*

L'activité physique après diagnostic du cancer du sein a un effet bénéfique sur la mortalité par cancer du sein ainsi que sur la mortalité toutes causes confondues (153-155). L'étude *Nurses' Health Study* (NHS) a démontré que les survivantes du cancer du sein qui avaient fait 9 ou plus MET-h par semaine d'activité physique, avaient 50 % moins de risque de décès par cancer du sein par rapport aux survivantes du cancer du sein qui ont pratiqué moins de 3 MET-h par semaine d'activité physique (153). De plus, une revue systématique a montré que l'exercice physique peut avoir des effets positifs sur la qualité de vie liée à la santé, y compris les préoccupations spécifiques au cancer, l'image corporelle/l'estime de soi, le bien-être émotionnel, la sexualité, les troubles du sommeil, le fonctionnement social, l'anxiété, l'asthénie et la douleur (156). Ainsi, une activité physique régulière d'au moins deux heures et demie par semaine chez les survivantes d'un cancer du sein est recommandée (157).

3.2.2.4. *Paramètres anthropométriques*

Chez les femmes diagnostiquées avec un cancer du sein, la plupart des études indiquent que l'obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), avant, au moment et même après le diagnostic, est associée à un pronostic plus sombre, y compris récurrence et/ou mortalité globale ou spécifique (158-160). Une méta-analyse a révélé que la prise de poids (+5 % du poids corporel) par rapport au maintien (< +5 % du poids corporel) était associée à une augmentation de la mortalité toutes causes confondues (HR, 1,12 ; IC à 95 %, 1,03-1,22) (161). De plus, l'obésité chez les survivantes du cancer du sein est associée à des risques accrus de second cancer, sein controlatéral (RR, 1,37), endomètre (RR, 1,96) et colorectal (RR, 1,89) (162). Cependant, les preuves directes d'un effet de la perte

de poids sur le pronostic du cancer du sein sont insuffisantes (163, 164). Le maintien d'un poids sain et approprié doit être recommandé.

3.3. Prédicteurs des effets néfastes à court et long terme des traitements antinéoplasiques

Au cours des dernières décennies, des améliorations significatives ont contribué à la détection et au traitement précoces du cancer du sein, ce qui a permis d'améliorer le pronostic chez les patientes. Cependant, le traitement du cancer du sein a des effets néfastes aussi bien à court qu'à long terme sur la santé cardiovasculaire et la reconnaissance précoce des effets secondaires indésirables est nécessaire pour initier un traitement préventif à un stade précoce chez les patients à haut risque (figure 34).

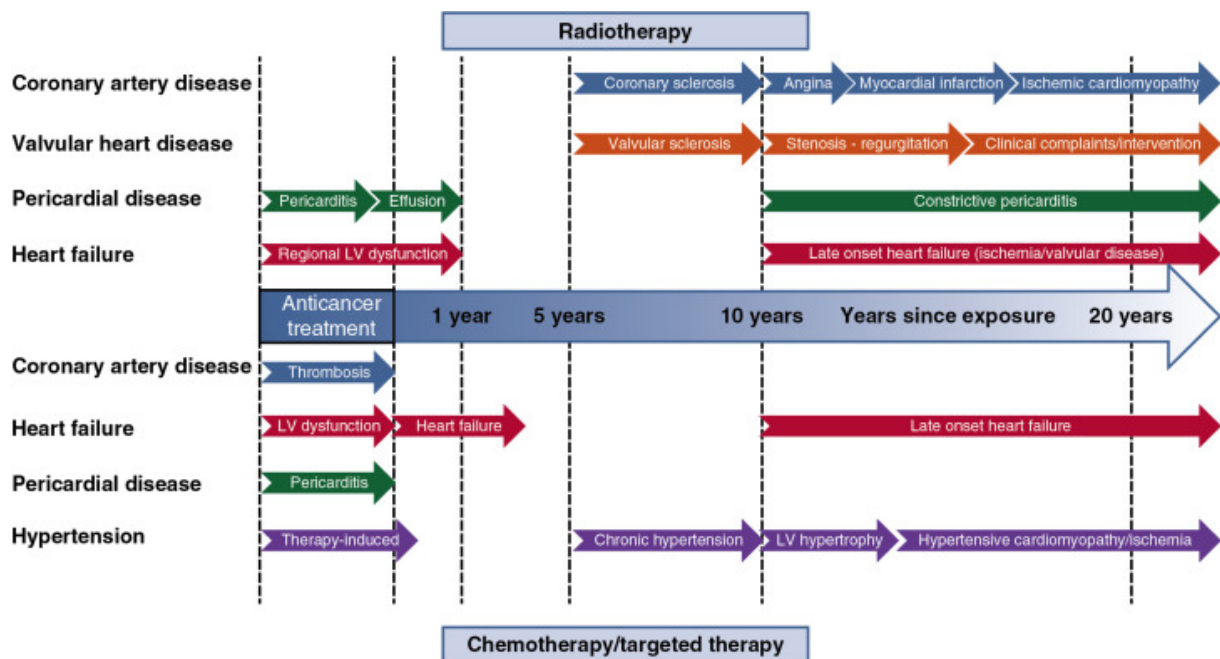


Figure 34. Complications à court et long terme des traitements antinéoplasiques.

Source : Naaktgeboren et al. 2017 (165).

Étant donné que tout patient atteint d'un cancer et exposé à un traitement cardiotoxique ne développe pas systématiquement de toxicités cardiovasculaires à court ou long terme, la compréhension et la prise en charge futures des maladies cardiovasculaires chez les survivants de cancer doivent s'étendre au-delà des recommandations de prise en charge actuelles. Nous avons besoin d'une meilleure compréhension de la génétique des individus et d'outils de prédiction de la cardiotoxicité chez les survivantes.

À ce jour, les modèles de prédiction de la cardiotoxicité sont rares. Récemment, des données d'études de cohorte à grande échelle ont été utilisées pour développer des modèles prédictifs permettant de déterminer l'insuffisance cardiaque et le risque de toxicité cardiovasculaire chez les survivants d'un cancer infantile (166-168). L'étude *Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)* a utilisé des caractéristiques démographiques et du traitement du cancer pour prédire le risque individuel d'insuffisance cardiaque, de cardiopathie ischémique et d'accident vasculaire cérébral chez les survivants à 5 ans d'un cancer infantile. De plus, ces scores de risque sont basés sur un modèle de prédiction standard qui inclut le sexe et les expositions à la chimiothérapie et à la radiothérapie (crânienne, cervicale et thoracique). Le modèle de prédiction du CCSS comprend des groupes à risque faible, modéré et élevé distincts pour la survenue d'une insuffisance cardiaque, d'une cardiopathie ischémique et d'un accident vasculaire cérébral avant l'âge de 50 ans. Ces modèles CCSS ont été validés dans des cohortes européennes et ont constitué une première étape importante dans la capacité à prédire les résultats indésirables.

Dans la population des patientes avec un diagnostic de cancer du sein, très peu de scores cliniques pronostiques de cardiotoxicité liée aux traitements antinéoplasiques ont été développés ou validés à ce jour.

4. JUSTIFICATION DE LA THESE ET OBJECTIFS

A travers cette thèse nous nous intéressons aux prédicteurs de toxicités cardiovasculaires chez les survivantes d'un cancer du sein. Ceci aura comme objectif une meilleure connaissance des facteurs de risque afin de prévenir le risque de toxicité cardiovasculaire, notamment chez les patientes à risque.

4.1. Objectif 1 : Association entre IMC et cardiotoxicité dans la cohorte CANTO

Le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque majeurs de MCV (169). L'obésité a été décrite comme étant un facteur associé au risque de cancer du sein, en particulier chez les femmes ménopausées(170, 171). L'obésité a également été associée à un mauvais pronostic chez les patientes atteintes d'un cancer du sein traitées avec chimiothérapie à base d'anthracyclines, affectant à la fois la survie globale et la survie sans récurrence (158-160). La susceptibilité des patientes obèses à développer une cardiotoxicité induite par chimiothérapie a été suggérée par un modèle animal (172), puis par une méta-analyse (173), mais n'a été que peu explorée. Le premier objectif de cette thèse est d'étudier l'association entre indice de masse corporelle et cardiotoxicité chez des patientes avec cancer du sein traitées par anthracycline et/ou trastuzumab en utilisant les données prospectives de la cohorte CANTO.

4.2. Objectif 2 : Revue systématique des modèles de prédiction de cardiotoxicité

La cardiotoxicité est un effet indésirable grave qui peut survenir chez les femmes qui suivent un traitement contre le cancer du sein. L'identification des patientes qui développeront une toxicité cardiovasculaire reste difficile et les preuves de l'utilisation de modèles de prédictions cliniques existants pour prédire la cardiotoxicité liée aux traitements antinéoplasiques chez les femmes atteintes d'un cancer du sein ne sont

pas connues. Ainsi, le deuxième objectif était d'identifier, décrire et évaluer tous les modèles pronostiques développés pour prédire la cardiotoxicité liée au traitement chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. Cette revue permettra aux cliniciens d'avoir un aperçu global des méthodes, des populations et des performances, afin de faciliter la comparaison et l'évaluation critique de ces modèles.

4.3. Objectif 3 : Risque cardiovasculaire et cancer du sein dans la cohorte E3N

Les FRCV (HTA, Diabète, dyslipidémie, tabac et obésité) et le cancer du sein sont des maladies chroniques de plus en plus répandues chez les femmes. La coexistence des FRCV en plus du cancer du sein pourrait modifier les schémas thérapeutiques et la toxicité de la chimiothérapie, affectant par la suite négativement le pronostic (174). Des études récentes ont montré que les facteurs de risque cardiovasculaires exercent un impact significatif sur l'initiation, la progression, la réponse au traitement et le pronostic du cancer du sein (141, 175-178). Les FRCV non seulement augmentent le risque de maladie et aggravent la progression tumorale, mais entraînent également des réponses défavorables au traitement et davantage d'effets secondaires au traitement (173, 179-181). Nous nous proposons ainsi de comparer la présence des FRCV et leur association chez les femmes ayant un cancer du sein par rapport à celles n'ayant pas de cancer du sein dans la cohorte E3N. Dans un second objectif nous nous proposons de comparer au sein du groupe de femmes ayant un cancer du sein la présence ou non d'évènements cardiovasculaires en fonction des caractéristiques mammaires du cancer sein.

CHAPITRE II. MATERIEL ET METHODES

1. LA COHORTE CANTO

1.1. Présentation de la cohorte CANTO et objectif de l'étude

CANcer TOxicities (CANTO) (NCT01993498) est une étude longitudinale prospective multicentrique française portant sur des



femmes atteintes d'un cancer du sein localisé de stade I à IIIA recevant leurs soins primaires contre le cancer du sein dans l'un des 26 centres anticancéreux français participants à l'étude. L'objectif principal était d'identifier les facteurs prédictifs de toxicités chroniques chez les patientes traitées pour un cancer du sein de stade I-III. C'est une étude animée et coordonnée par UNICANCER (groupement de coopération sanitaire dédié à la lutte contre le cancer) dont les pôles de recrutement regroupent 20 centres de cancérologie polyvalents, deux CHU d'Île-de-France, deux hôpitaux publics non universitaires et deux hôpitaux privés (figure 35).

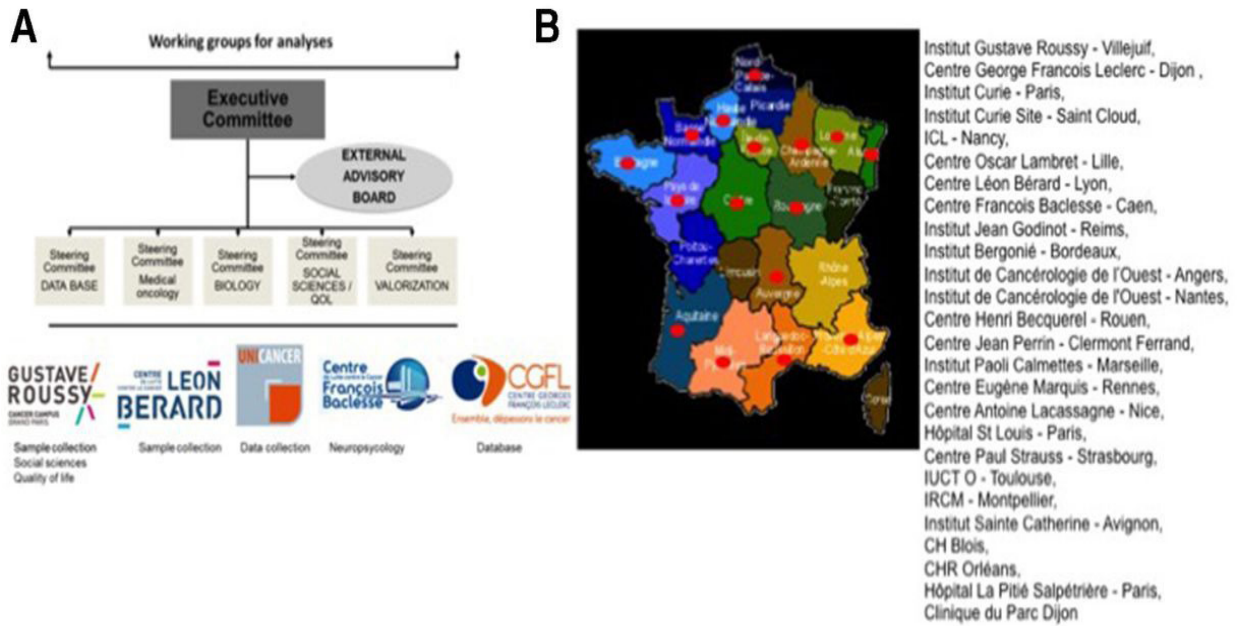


Figure 35. Organisation administrative de CANTO (A) et les différents centres investigateurs (B).

Source : Vaz-Luis, 2019 (182).

1.1.1. Inclusion des participantes

Le recrutement de la cohorte a débuté le 20 mars 2012 et en octobre 2018, 12 012 patientes étaient incluses. Les patientes présentant les caractéristiques suivantes ont été éligibles pour l'inclusion : (1) avoir un cancer du sein invasif prouvé, (2) une tumeur cT0-cT3, cN0-3 selon la septième édition de l'AJCC, (183) (3) 18 ans ou plus au moment du diagnostic, (4) non traitée au moment de l'inclusion (y compris la chirurgie), (5) s'exprimant couramment en français et (6) capable de fournir un consentement écrit et éclairé. Les patientes présentant les caractéristiques suivantes étaient exclues : (1) un cancer du sein T4 et stade IV selon la septième édition de l'AJCC, (183) (2) preuve de récurrence locale ou à distance, (3) antécédent d'un autre cancer dans les 5 ans précédant l'entrée dans l'étude, à l'exception du carcinome basocellulaire de la peau ou d'un carcinome in situ du col de l'utérus et (4) avoir reçu un traitement contre le cancer du sein quel que soit avant l'entrée dans l'étude.

1.1.2. Suivi des participantes

Toutes les patientes sont suivies pendant au moins 5 ans. Les patientes sont évaluées au diagnostic (caractéristiques de base), 3 à 6 mois après la fin du traitement (mois 0 de surveillance ou M0), à 12 (M12), 36 (M36) et 60 (M60) mois après M0. La fin du traitement est définie comme la fin du traitement primaire, c'est-à-dire chirurgie suivie ou non de chimiothérapie et/ou radiothérapie. Jusqu'à M60, les visites programmées de suivi ont lieu au centre investigateur participant à l'étude et sont réalisées par des infirmières de recherche clinique (IRC). Les patientes disposent d'un livret patient axé sur la toxicité ressentie pouvant être scanné et intégré dans un dossier électronique. Ce livret est remis à chaque visite aux IRC, qui lisent les informations et évaluent la toxicité décrite à l'aide d'une nomenclature standardisée de recueil des événements indésirables (*common terminology criteria for adverse events, V.4.0*) (184). La collecte de données est interrompue en cas de récurrence métastatique ou de second cancer. Des fiches de collectes électroniques structurées et sécurisées ont été développées pour l'étude. Un numéro d'identification pour l'étude a été attribué à toutes les patientes. Les fiches de collectes de données électroniques sont remplies en ligne dans chaque centre et conservées au Centre George François Leclerc (Dijon, France). Un échantillon de sang complet est conservé au Centre Léon Bérard (Lyon, France) pour des études génomiques et des échantillons de sérum et de plasma sont conservés à l'Institut Gustave Roussy (Villejuif, France). L'étude a été approuvée par l'agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (AFSSAPS : B111158-20) et par le comité de protection des personnes (CPP :11-039). Le tableau 8 résume les mesures et le calendrier de collecte des données.

Tableau 8. Mesures et calendrier de collecte des données. (182)

Visites	Bilan d'inclusion	M0 3 à 6 mois post- traitement	Suivi post-M0			
			Visite M12	Contact téléphonique M24	Visite M36	Visite M60
Critères d'inclusion/non-inclusion	X					
Information patiente et signature consentement éclairé	X					
Inclusion	X					
Examen clinique						
Antécédents médicaux	X	X				
Examen clinique	X	X	X		X	X
Poids, Taille, indice de performance OMS	X	X	X		X	X
Signes vitaux	X	X	X		X	X
Recueil des toxicités		X	X		X	X
Traitements concomitants	X	X	X		X	X
Bilan sanguin						
NFS plaquette	X	X			X	X
Bilan hépatique/ionogramme	X	X			X	X
Glycémie/créatinémie/profil lipidique	X	X			X	X
Troponine/BNP	X	X			X	X
FSH, LH, œstradiolémie*	X	X			X	
Examen Paraclinique†						
Ostéodensitométrie‡		X‡			X‡	X‡
Fonction d'éjection ventriculaire gauche§	X	X				X
Questionnaires						
Questionnaires Qualité de vie/psychologiques	HADS, LOT, BDI-SF, QLQC30-BR23, FA13/12, SF12, GPAQ16	HADS, IOCV2 QLQC30-BR23, FA13/12, GPAQ16	HADS, IOCV2 QLQC30-BR23, FA13/12, GPAQ16, SF12		HADS, QLQC30-BR23, FA13/12, GPAQ16, IOCV2, SF12	HADS, IOCV2 QLQC30-BR23, FA13/12, GPAQ16, SF12
Questionnaires sociaux/économiques	Situation sociale		Impact social	Impact professionnel¶	Impact social	Impact social
Remplissage Carnet patient		x	x	x	x	x
Collection d'échantillon biologiques						
Prélèvement sanguins obligatoires	x		x		x	

*A effectuer pour les patientes non ménopausées.

†Examens obligatoires à réaliser en cas de signes d'appel cliniques : Echographie ou scintigraphie cardiaque en cas de dyspnée ou d'autres signe évocateur d'insuffisance cardiaque. ECG en cas de palpitations. Echographie pelvienne et éventuellement hystérocopie en cas de métrorragies.

‡Pour les patientes ménopausées au diagnostic et quel que soit le statut des récepteurs hormonaux à la visite M0. En cas de traitement par anti-aromatase, pour les visites à 3 ans et 5 ans

§Examen obligatoire : à l'inclusion et à la visite M0, en cas de traitement par Anthracyclines/Herceptin /radiothérapie gauche et/ou CMI. Durant le suivi : Examen à prescrire selon les bonnes pratiques cliniques. En cas de traitement par Herceptin, échographie ou scintigraphie cardiaque tous les 3 mois pendant 1 an, puis à 5 ans en l'absence d'anomalies. En cas de traitement par anthracyclines, radiothérapie gauche et/ou CMI : échographie ou scintigraphie cardiaque à 5 ans.

¶ Questionnaires impact professionnel transmis uniquement aux patientes ayant encore une activité professionnelle à la visite M12.

Abréviation : BDI, Beck Depression Inventory; EORTC-QLQ, European Organization for Research and Treatment-Quality of Life Questionnaire; FSH, follicle stimulating hormone; GPAQ, Global Physical Activity Questionnaire; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; IMC, intramammary chain; IOCV2, Impact of Cancer Questionnaire; LH, luteinizing hormone; LOT-R, Life Orientation Questionnaire de Scheier et Carver Revised; SF-12, 12-Item Short Form Survey.

1.1.3. Données biologiques

Des données biologiques ont été collectées auprès des femmes incluses dans l'étude. Il s'agissait d'un prélèvement à jeun de 30 mL de sang (10 mL de sang périphérique prélevé sur tube sec, 10 mL sur tube hépariné, 2 x 5 mL sur tube EDTA) à l'inclusion et à M36, et de 20 mL de sang (10 mL de sang périphérique sur tube sec et 10 mL sur tube hépariné) à M12. Après prélèvement, les échantillons sont traités avant d'être conservés dans de l'azote liquide.

1.2. Identification des cas de cardiotoxicité

Les événements de cardiotoxicité étaient basés sur la mise en évidence d'une baisse de la fonction ventriculaire gauche (FEVG) plus ou moins associée à des signes d'insuffisance cardiaque. La définition actuelle de l'*European Society of Cardiology* (ESC) est une diminution de la FEVG supérieure à 10 points de pourcentage par rapport à la limite inférieure normale (FEVG < 50 %) (185).

Dans l'étude CANTO, une échographie cardiaque et/ou mesure isotopique de la FEVG a été réalisée à l'inclusion et à la visite M0 (3 à 6 mois après l'arrêt des traitements aigus), chez les patientes traitées par anthracyclines/trastuzumab et/ou radiothérapie gauche, et à 5 ans chez les patientes traitées par anthracyclines, radiothérapie sein/paroi gauche et/ou par radiothérapie de la chaîne mammaire interne (figure 36 et 37).

BILAN D'INCLUSION - EXAMEN PARACLINIQUE

©ANON THERAPIAS

Les examens doivent être réalisés au plus tard la veille de la chimiothérapie


FEVG : Examen réalisé : Non Oui FEVG_BI OUI NON

Si oui, date de réalisation : ____/____/20____ DTFEVG_BI

Méthode utilisée : Isotopique (MUGA) Echographique METHODFEVG_BI
La méthode utilisée devra rester la même tout au long de l'étude METHODE_FEVG

Résultat ____% RESFEVG_BI


Figure 36. Extrait de la partie « évaluation de la fonction d'éjection ventriculaire gauche » au bilan d'inclusion.



Initiales patients

N° de centre

N° d'enregistrement



M0 – EVALUATION CARDIOLOGIQUE

©ANON THERAPIAS

A remplir à l'aide des données renseignées dans le carnet patient et de l'interrogatoire effectué lors de la visite.

Signes et symptômes cardiologiques : Non Oui EVALCARDIO_M0 OUI NON

Consultation d'un cardiologue depuis la fin du traitement : Non Oui CONSCARDIO_M0 OUI NON

Si oui, précisez maladie/événement : EVCARDIO1_M0 / EVCARDIO2_M0 / EVCARDIO3_M0

Examens FEVG disponibles : Non Oui FEVCARDIO_M0 OUI NON

Date	Méthode	Résultat
DTFEVCARDIO1_M0 ____/____/____	METHODCARDIO1_M0 <input type="checkbox"/> Isotopique (MUGA) <input type="checkbox"/> Echographique	RESULTCARDIO1_M0 ____%
DTFEVCARDIO2_M0 ____/____/____	METHODCARDIO2_M0 <input type="checkbox"/> Isotopique (MUGA) <input type="checkbox"/> Echographique	RESULTCARDIO2_M0 ____%
DTFEVCARDIO3_M0 ____/____/____	METHODCARDIO3_M0 <input type="checkbox"/> Isotopique (MUGA) <input type="checkbox"/> Echographique	RESULTCARDIO3_M0 ____%

METHODE_FEVG

Figure 37. Extrait de la partie « évaluation cardiologique » à M0.

Pour les patientes traitées par trastuzumab une échographie cardiaque et/ou une mesure isotopique de la FEVG a été réalisée tous les 3 mois pendant 1an puis à 5 ans. Les évènements de toxicité cardiaque ont été également collectés en cas d'interruption du traitement par trastuzumab (figure 37).

THERAPIE CIBLEE : HERCEPTIN

Herceptin : Non Oui HERCEPTIN OUI NON

DTDEBHERCEP NBCYCLHERCEP

 Date 1^{ère} administration : ____/____/____ Nombre de cycles : ____
 Date de dernière administration : ____/____/____

DTFINHERCEP

 Schéma : Hebdomadaire Tous les 21 jours Autre, préciser : OTHSCHEMAHERCEP
 SCHEMAHERCEP SCHEMA
 Voie d'administration : IV Per os Intra musculaire Sous cutanée VOIEHERCEP VOIE
 Si hebdomadaire :
 Dose de charge : DOSE1HERCEP ____ mg/kg Dose suivante : DOSE2HERCEP ____ mg/kg
 Si tous les 21 jours, compléter le tableau suivant : mg/kg mg UNTCYCLHERCEP UNT_HERCEP

Cycle	HERCEPTIN Dose mg/kg	Cycle	HERCEPTIN Dose mg/kg	Cycle	HERCEPTIN Dose mg/kg
Cycle 1	CYCLHERCEP1	Cycle 10	CYCLHERCEP10	Cycle 19	CYCLHERCEP19
Cycle 2	CYCLHERCEP2	Cycle 11	CYCLHERCEP11	Cycle 20	CYCLHERCEP20
Cycle 3	CYCLHERCEP3	Cycle 12	CYCLHERCEP12	Cycle 21	CYCLHERCEP21
Cycle 4	CYCLHERCEP4	Cycle 13	CYCLHERCEP13	Cycle 22	CYCLHERCEP22
Cycle 5	CYCLHERCEP5	Cycle 14	CYCLHERCEP14	Cycle 23	CYCLHERCEP23
Cycle 6	CYCLHERCEP6	Cycle 15	CYCLHERCEP15	Cycle 24	CYCLHERCEP24
Cycle 7	CYCLHERCEP7	Cycle 16	CYCLHERCEP16	Cycle 25	CYCLHERCEP25
Cycle 8	CYCLHERCEP8	Cycle 17	CYCLHERCEP17	Cycle 26	CYCLHERCEP26
Cycle 9	CYCLHERCEP9	Cycle 18	CYCLHERCEP18	Cycle 27	CYCLHERCEP27

Modification de doses : Non Oui MODIFHERCEP OUI NON
 Si oui, Date : ____/____/____ DTMODIFHERCEP
 Cause : CAUSEMODIFHERCEP

Interruption : Non Oui INTHERCEP OUI NON
 Si oui, Date : ____/____/____ DTINTHERCEP
 Cause : Toxicité cardiaque Autre, préciser OTHCAUSEINTHERCEP
 CAUSEINTHERCEP ARRET
 Date de la reprise : ____/____/____ DTREPERCEP

Figure 38. Extrait de la partie « toxicité cardiaque après thérapie ciblée ».

1.3. Données d'exposition

Les caractéristiques démographiques, socio-économiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques ont été recueillies à l'inclusion ainsi qu'au suivi des patientes. Les toxicités chroniques des traitements, et les modifications cliniques simples ont été recueillies par une infirmière de recherche clinique via un *case report form* (CRF) électronique. Ce recueil a été fait à M0 de l'étude (3 à 6 mois après l'arrêt des traitements aigus : chirurgie / chimiothérapie / radiothérapie), puis à 1 an, 3 ans et 5

ans (tableau 8). Tous les ans, entre 2 évaluations, un appel téléphonique est réalisé par l'IRC pour rappeler à la patiente de remplir son carnet de suivi ainsi que les questionnaires socio-économiques.

2. LA COHORTE E3N

2.1. Présentation de la cohorte E3N et objectifs de l'étude

L'étude française E3N (« Étude Épidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale ») est une étude de cohorte prospective portant sur 98 995 femmes volontaires françaises affiliées à la Mutuelle



Générale de l'Éducation Nationale (MGEN), âgées de 40 à 65 ans (nées entre 1925 et 1950) et résidant en France métropolitaine au moment de leur inclusion en 1989- 1990 (186).

L'étude a été créée par Françoise Clavel-Chapelon et sa gestion est assurée par l'équipe « Exposome et Hérité » du Centre de Recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP, Inserm UMR 1018), basée à l'Institut Gustave Roussy et l'hôpital Paul Brousse (Villejuif, France).

L'objectif initial de l'étude E3N était d'identifier le rôle de certains facteurs, notamment alimentaires et hormonaux, dans la survenue des principaux cancers chez les femmes. Cette étude était la première cohorte de grande envergure en France, débutée à une époque où la plupart des études épidémiologiques portant sur l'association entre facteurs environnementaux et cancers étaient des études cas-témoin. Aujourd'hui, cette cohorte permet également l'étude de nombreuses autres maladies chroniques (diabète, asthme, maladie de Parkinson, infarctus du myocarde, endométriose...).

L'étude E3N est également la composante française d'une vaste étude européenne :

l'European Prospective investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), une cohorte prospective multicentrique incluant 10 pays européens, coordonnée par le centre de recherche sur le cancer de l'organisation mondiale de la santé (CIRC-OMS) à Lyon.

2.1.1. Inclusion des participantes

Après une phase pilote réalisée en 1989, le recrutement dans la cohorte a eu lieu en 1990 au niveau national parmi des femmes nées entre 1925 et 1950 (par conséquent âgées de 40 à 65 ans lors de l'inclusion), adhérentes à la MGEN et sur le principe du volontariat.

Parmi les 500 000 femmes sollicitées, près de 100 000 ont donné leur accord. Les caractéristiques en termes d'âge et de région de résidence étaient similaires entre les répondantes et les non-répondantes (187).

Le questionnaire d'inclusion (Q1) contenait des questions détaillées sur la situation socio-professionnelle, les caractéristiques physiques, le groupe sanguin, la vie reproductive, l'état de santé, la participation aux dépistages du cancer du sein et du cancer colorectal, le statut tabagique, l'activité physique et les antécédents familiaux de cancer.

Le choix des femmes adhérentes à la MGEN a été motivé par le besoin d'optimiser les chances de suivi à long terme, en incluant la capacité de ces femmes à remplir régulièrement des questionnaires relativement détaillés et la possibilité de réduire le nombre de perdues de vue grâce à la mise à jour des fichiers de la MGEN. L'étude a été approuvée par la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL). Chaque femme a signé un accord de participation au moment de son recrutement dans l'étude.

2.1.2. Suivi des participantes

Après le premier questionnaire d'inclusion (Q1) envoyé en 1990, à ce jour, douze autres questionnaires de suivi ont été envoyés à des intervalles de 2 à 3 ans. Le questionnaire le plus récent (Q13) a été envoyé en juin 2021. Le taux de réponse à ces questionnaires variait entre 74 et 92% (Tableau 9).

Tableau 9. Taux de réponse aux différents questionnaires de l'étude E3N.

Questionnaire	Date d'envoi	Nombre de questionnaires envoyés	Nombre de questionnaires complétés	Taux de réponse (%)
Q2	Janvier 1992	98 990	86 164	87
Q3	Juin 1993	93 055	74 529	80
Q4	Décembre 1994	75 357	69 148	92
Q5	Avril 1997	97 860	86 825	89
Q6	Juillet 2000	96 605	83 196	86
Q7	Juillet 2002	93 389	81 453	87
Q8	Juillet 2005	93 121	71 411	77
Q9	Juillet 2008	92 886	73 705	79
Q10	Décembre 2011	87 751	70 516	80
Q11	Novembre 2014	83 612	64 862	78
Q12	Juin 2018	82 152	61 033	74
Q13	Juin 2021	76 563	<i>En cours</i>	<i>En cours</i>

Les deuxième (Q2), troisième (Q3) et quatrième (Q4) questionnaires n'ont été envoyés qu'aux femmes ayant répondu au questionnaire précédent, ce qui explique la diminution du nombre de répondantes. A partir du cinquième questionnaire (Q5), des questionnaires ont été envoyés à tous les participantes vivantes n'ayant pas retiré leur consentement. En l'absence de réponse, au moins deux relances ont été envoyées par courrier pour chaque questionnaire. Ces questionnaires ont permis non seulement le suivi de la santé des participantes, mais recueillent également des données actualisées ou nouvelles sur de nombreuses caractéristiques du mode de vie. La figure 39 montre un résumé des informations recueillies dans ces questionnaires.

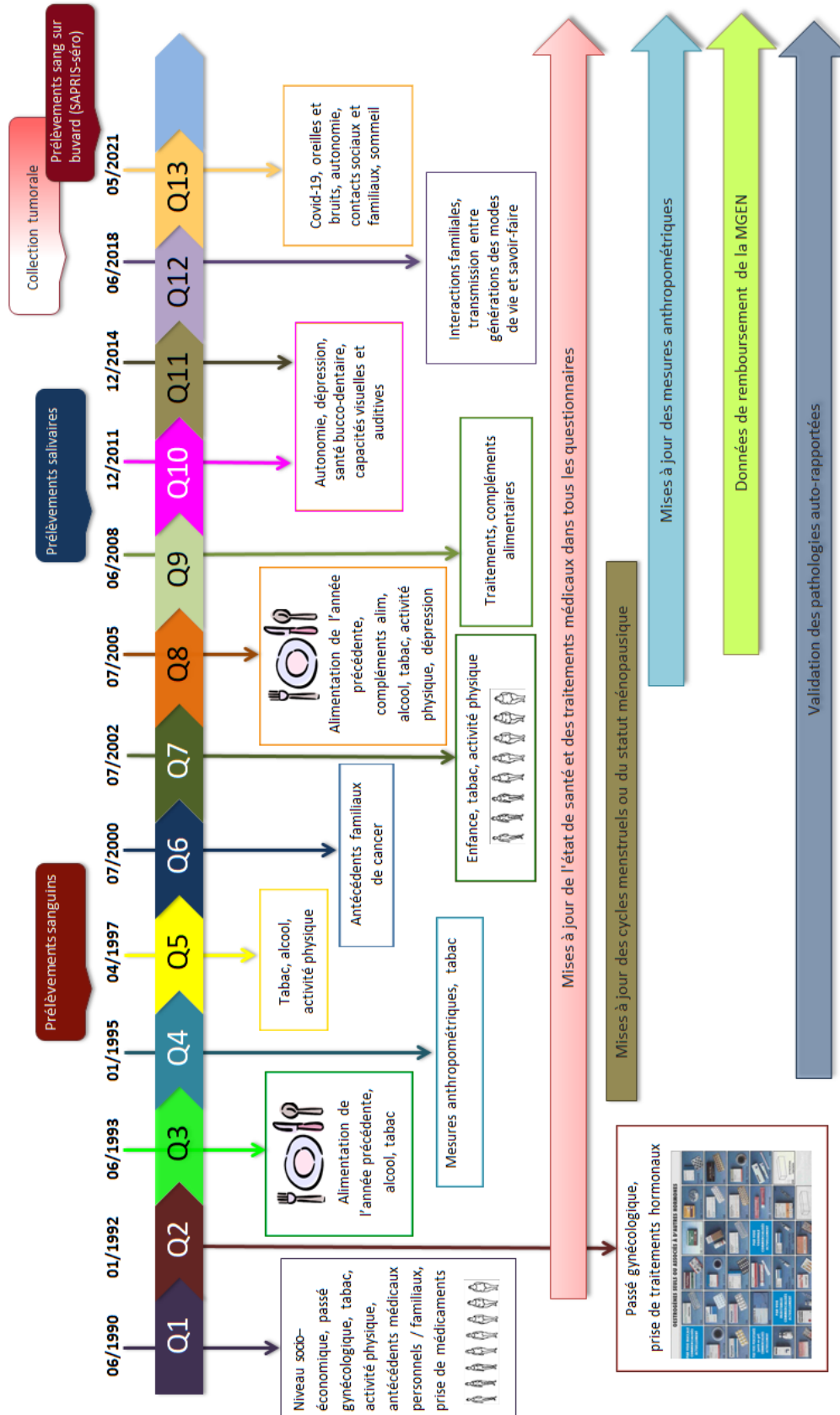


Figure 39. Données recueillies par auto-questionnaires dans la cohorte E3N

Outre les données collectées pour tous les questionnaires de manière commune, certains d'entre eux se sont davantage intéressés à des questions spécifiques. Le 2^{ème} questionnaire (Q2) s'intéressait à la vie reproductive des femmes, le 4^{ème} (Q4) questionnaire enquêtait sur des données anthropométriques, et les 3^{ème} et 8^{ème} (Q3 et Q8) questionnaires incluait des questionnaires sur la consommation alimentaire habituelle au cours de l'année précédente. Tous les questionnaires de suivi comprenaient des questions pour mettre à jour l'état de santé, le poids, la consommation de tabac, le statut ménopausique ou la consommation de médicaments des participantes. Tous les questionnaires sont disponibles sur le site de la cohorte <https://www.e3n.fr/les-donnees-e3n>.

2.2.3. Données biologiques

Des données biologiques ont été recueillies auprès de 25 000 volontaires entre novembre 1994 et février 1999 et stockées pour une analyse ultérieure afin de compléter les données issues de questionnaires auto-administrés. Il s'agissait d'échantillons sanguins de 24 505 femmes, qui ont été aliquotés et répartis dans 28 pipettes de 500 μ L par sujet et conservés dans de l'azote liquide. De plus, entre novembre 2009 et mai 2011, une banque d'échantillons de salive a été créée à partir de femmes n'ayant pas fourni d'échantillons de sang, et 44 775 échantillons de salive ont été collectés. L'ADN extrait d'échantillons de salive et de sang est conservé dans un congélateur à l'Institut Gustave Roussy.

2.2.4. Données de la MGEN

La MGEN fournit à l'équipe « Exposition et Hérité » des informations sur le statut vital des participantes et la mise à jour de leur adresse postale tous les trois mois.

Depuis janvier 2004, elle met également à disposition de l'équipe l'ensemble des fichiers de remboursement des médicaments, ce qui permet d'avoir des données précises sur l'achat par les participantes de médicaments remboursés, sans qu'il soit possible de savoir si ces médicaments sont effectivement consommés par les participantes.

2.2.5. Cohorte E4N

L'étude de cohorte E3N s'est étoffée par la création de l'Etude multigénérationnelle E4N (Etude Epidémiologique auprès des Enfants des femmes de la E3N), qui vise à inclure les membres de la famille des



femmes de la cohorte E3N : les femmes E3N et les pères de leurs enfants constituent la première génération G1, leurs enfants biologiques la deuxième génération G2, et leurs petits-enfants formeront la troisième génération G3.

Le suivi de ces trois générations fournira des informations sur les facteurs comportementaux et environnementaux à différents moments de la vie. L'objectif principal de cette étude E4N est d'étudier la santé en relation avec l'environnement et le mode de vie moderne chez des sujets d'une même famille, ayant un terrain génétique et un environnement communs. Le recrutement de G2 a commencé au dernier trimestre de 2019.

2.2. Identification des cas de cancer du sein et d'évènements cardiovasculaires majeurs

2.2.1. Les cas de cancer du sein

Chaque questionnaire comportait une section dédiée au suivi de la santé des femmes,

où elles peuvent en particulier déclarer si elles ont eu un cancer et la date de diagnostic correspondante. Chaque participante était également invitée à communiquer les coordonnées de son médecin traitant et le rapport d'anatomopathologie dont elle disposait. Tous les cas sont ensuite validés par un courrier adressé au médecin traitant ou à l'oncologue demandant confirmation du cancer déclaré et le rapport d'anatomopathologie correspondant. Par ailleurs, pour les non-répondantes aux questionnaires de suivi, certains cas de cancer ont été retrouvés à partir des causes d'hospitalisation indiquées par les DIM (Départements de l'Information Médicale). De plus, depuis 2004, l'équipe E3N est autorisée, par la CNIL, à utiliser les informations contenues dans le fichier d'hospitalisation de la MGEN. Au total, les comptes-rendus anatomopathologiques ont été obtenus pour 95,6 % des cas incidents de cancer du sein identifiés dans la cohorte entre 1990 et 2014.

2.2.2. Les cas d'évènements cardiovasculaires majeurs

2.2.2.1. Les cas d'accidents vasculaires cérébraux

L'accident vasculaire cérébral (AVC) a été autodéclaré à chaque questionnaire par les participantes de l'étude. A la suite de l'identification d'un événement auto-déclaré, la participante et son médecin généraliste ont été contactés afin d'obtenir des informations et de la documentation supplémentaires (rapports de sortie d'hôpital, rapports d'imagerie médicale, rapports d'autres examens annexes réalisés en relation avec l'événement) nécessaires pour valider et caractériser l'événement. Les causes de décès ont été obtenues auprès du centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) et les AVC ont été identifiés selon les codes ICD-9/10. Les AVC mortels ont été pris en compte si la principale cause de décès était un AVC. Les AVC non mortels ont été validés par des neurologues spécialisés travaillant dans le groupe. Nous avons séparé les AVC ischémiques, les AVC hémorragiques, et les AVC de type inconnu si les informations étaient insuffisantes. Dans le processus de validation les événements ont

été classés en AVC certains, probables et potentiellement mortels ou non mortels, et seuls les événements certains ou probables ont été retenus pour un diagnostic final d'AVC. (188).

2.2.2.2. Les cas d'infarctus du myocarde

Les événements coronariens non mortels étaient initialement autodéclarés par les femmes dans les questionnaires. Les participantes ayant déclaré avoir eu un événement ont ensuite été invitées à remplir un questionnaire spécifique et à envoyer les documents médicaux relatifs à l'événement. Les événements ont été validés de manière centralisée par un comité médical d'expert en 2000, 2004 et 2007. Un mailing complémentaire vient d'être envoyé aux cardiologues des femmes ayant des événements non encore validés pour obtenir des informations et des documents complémentaires (rapports de sortie d'hôpital, rapports d'imagerie médicale, rapports d'autres examens annexes réalisés en relation avec l'événement).

2.2.2.3. Les cas de décès

L'information sur le décès d'une femme de la cohorte peut provenir du fichier transmis tous les trois mois par la MGEN, de l'entourage de la femme (par téléphone ou par courrier) ou de son médecin, ou par un retour de la Poste d'un questionnaire non délivré.

À la suite de la prise de connaissance d'un décès, celui-ci est validé par l'envoi d'un courrier à la mairie de domicile et/ou de naissance de la femme, afin d'obtenir des informations complémentaires comme la date exacte du décès et la commune du décès. Ces données permettent ensuite de coupler les cas avec ceux du CepiDC afin d'obtenir les différentes causes de décès.

2.3. Données d'exposition

2.3.1. Données sur le diabète de type 2

Les cas de diabète de type 2 (DT2) ont d'abord été identifiés soit dans les questionnaires de suivi (avec déclaration d'au moins un des éléments suivants : (1) DT2 autodéclaré, (2) auto-déclaration d'un régime alimentaire pour diabétique prescrit par un médecin, (3) auto-déclaration de médicaments contre le diabète, ou (4) hospitalisation pour diabète) ou qu'ils ont été identifiés comme ayant reçu des remboursements de médicaments anti-diabétiques à partir des dossiers d'assurance maladie au moins une fois entre janvier 2004 et mars 2012 (189). En 2012, toutes les femmes ont reçu par la poste un questionnaire spécifique au diabète comprenant des questions sur les circonstances du diagnostic (année, symptômes, examens biologiques, etc.), la prise en charge (régime diabétique, activité physique, médicaments) et résultats de leurs concentrations les plus récentes de glucose à jeun et d'HbA1c. Les cas ont été validés si l'une des conditions suivantes était remplie : (1) glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L, (2) glycémie aléatoire $\geq 11,1$ mmol/L au moment du diagnostic, (3) utilisation de médicaments contre le diabète ou (4) dernières valeurs de glycémie à jeun ou concentrations d'HbA1c $\geq 7,0$ mmol/L ou $\geq 7\%$, respectivement.

2.3.2. Données sur l'hypertension artérielle

Les participantes ont été invitées à indiquer si elles étaient hypertendues au départ (1993) et dans chaque questionnaire de suivi (1995, 1997, 2000, 2002, 2005, 2008, 2011 et 2014), la date du diagnostic et le recours aux traitements antihypertenseurs. Le mois et l'année du diagnostic ont été fournis pour la plupart des cas (69 %). Pour les personnes avec données manquantes sur le mois du diagnostic (14 % des cas), celui-ci a été imputé au mois de juin de l'année du diagnostic. Le délai médian entre la date

du diagnostic et la date de réponse au premier questionnaire après le diagnostic était de 12 mois. Ainsi, pour les cas sans année de diagnostic ($n = 17\%$), nous avons attribué 12 mois avant qu'ils ne signalent l'hypertension dans un questionnaire. À partir de 2004, une base de données sur le remboursement des médicaments est devenue disponible pour 97,6 % des participants. Nous avons utilisé la date de diagnostic autodéclarée ou la première date de remboursement des médicaments antihypertenseurs (codes du système de classification anatomique, thérapeutique et chimique C02, C03, C07, C08 et C09), quelle que soit la première occurrence, comme date de diagnostic pour les cas identifiés après 2004. Par ailleurs, à partir des informations de la base de données des réclamations médicamenteuses de la MGEN, nous avons évalué la validité de l'hypertension auto-déclarée au sein de la cohorte E3N. Nous avons comparé l'auto-déclaration de l'hypertension au remboursement des médicaments antihypertenseurs (n'importe lequel des codes spécifiés ci-dessus). Une valeur prédictive positive de 82 % a été observée chez les femmes vivantes en janvier 2004 et suivies jusqu'à leur réponse au dernier questionnaire considéré en 2008 (190, 191).

2.3.3. Données sur la dyslipidémie

Dans les deux premiers questionnaires envoyés en 1990 et 1992 (Q1 et Q2), il était demandé aux participantes si elles prenaient un traitement antihypercholestérolémiant et de fournir des valeurs de cholestérol sérique si elles étaient disponibles en mmol/L. Aux questions 6, 7 et 8, il a été demandé aux participantes si leur mesure précédente de cholestérol était anormale et de fournir des valeurs de cholestérol sérique. Aux questions 9, Q10 et Q11, les participantes devaient indiquer à nouveau si elles prenaient un traitement antihypercholestérolémiant. La base de données sur le remboursement des médicaments nous a permis d'identifier le remboursement des médicaments antihypercholestérolémiants en 2004 (identifié à l'aide du système de classification anatomique, thérapeutique et chimique C10A et C10B). Nous avons

considéré les cas incidents de dyslipidémie comme ceux déclarant un cholestérol sanguin élevé ou traité, confirmé par un remboursement des médicaments antihypercholestérolémiants en même temps que le questionnaire (+ - 1 an, sauf pour Q6 qui considérait les remboursements à 2004). Dans cette étude, les cas ont été définis comme suit : « cholestérol anormal ou élevé nécessitant un traitement » autodéclaré, ou cholestérol sérique autodéclaré $\geq 6,6$ mmol/L (« dyslipidémie autodéclarée »). Nous avons considéré un critère supplémentaire, nécessitant l'identification d'un médicament antihypercholestérolémiant pendant la période correspondant au questionnaire où la dyslipidémie a été signalée (« dyslipidémie traitée »). En raison du nombre important de femmes ne déclarant pas de valeurs de cholestérol, nous n'avons pas considéré le cholestérol en mmol / L comme résultat (192).

2.3.4. Données sur le statut tabagique

À chaque questionnaire, les femmes ont renseigné leur statut tabagique, à savoir si elles étaient au moment du questionnaire fumeuses régulières (au moins une cigarette par jour), fumeuses occasionnelles, anciennes fumeuses régulières, anciennes fumeuses occasionnelles, ou non-fumeuses (n'ayant jamais fumé). Nous l'avons regroupé en trois catégories : « fumeuses actives » (incluant les fumeuses régulières et occasionnelles), « anciennes fumeuses » (régulières ou occasionnelles) et « non-fumeuses ».

2.4. Autres données recueillies

2.4.1. Données anthropométriques

Le poids a été renseigné à chaque questionnaire, tandis que la taille a été demandée aux questionnaires Q1, Q4, Q6, Q7 et Q8, à partir desquels une variable unique pour la taille a été créée sur l'ensemble du suivi. A partir de ces données, l'indice de masse

corporelle (IMC) a été calculé à chaque questionnaire en divisant le poids (en kilogrammes) par le carré de la taille (en mètres), en utilisant l'information sur le poids la plus proche et la taille standardisée sur l'ensemble des questionnaires. Les catégories considérées pour l'IMC étaient <18 , $18-24,9$, $25-29,5$, ≥ 30 kg/m², reprenant les catégories distinguées par l'OMS.

2.4.2. Niveau d'étude

Le niveau d'étude a été recueilli au cours du premier questionnaire (Q1), où les femmes pouvaient choisir entre les propositions suivantes : pas d'études, certificat d'études, brevet d'études professionnelles, baccalauréat (bac), jusqu'à deux ans d'études supérieures, trois à quatre années d'études supérieures, cinq années ou plus d'études supérieures. Nous l'avons regroupé en trois catégories : inférieur au Bac, Bac à Bac +2, et >Bac +2.

2.4.3. Niveau d'activité physique

Les données sur l'activité physique ont été collectées au questionnaire d'inclusion puis à plusieurs questionnaires de suivi. Elles incluaient la marche, le nombre d'heures de sport ou d'activité vigoureuse ou modérée, les activités liées aux tâches ménagères, la pratique d'un sport, de bricolage, de jardinage, ou de vélo. Pour chaque activité, une dépense énergétique par rapport à la dépense énergétique au repos, en MET-h (*Metabolic equivalent task* en heure) a été estimée en se basant sur les recommandations du « *Compendium of Physical Activities* ». À partir de la fréquence et de la durée de pratique, nous avons estimé le nombre de MET-h par semaine.

2.5.4. Données sur le tabagisme passif

Au deuxième questionnaire (Q2), les femmes devaient répondre à la question suivante : « Quand vous étiez enfant, restiez-vous dans une pièce enfumée ? ». Les modalités de réponse étaient : « jamais », « ne sait plus », « rarement », « occasionnellement (quelques heures par semaine) », « quelques heures par jour » ou « plusieurs heures par jour ». Les femmes étaient considérées comme exposées au tabagisme passif (TP) dans l'enfance si elles avaient répondu « quelques heures par jour » ou « plusieurs heures par jour ».

2.5.5. Données sur les facteurs reproductifs et hormonaux

Le statut ménopausique a été actualisé tout au long du suivi. De plus, le type de ménopause a été précisé (naturelle ou artificielle, et quel type de ménopause artificielle). Une femme était considérée comme préménopausée si elle se déclarait comme telle sans utilisation de traitement hormonal de la ménopause (qui peut induire des règles selon le mode administration même après l'arrêt de fonctionnement des ovaires), si elle était réglée sans traitement hormonal, ou sous pilule contraceptive ou progestatif seul, ou en cas d'hystérectomie si elle se déclarait toujours préménopausée. Une femme était considérée ménopausée si elle se déclarait comme telle, si elle prenait un traitement hormonal de la ménopause, si elle n'était plus réglée depuis au moins un an (sans progestatif seul ni hystérectomie) ou si elle avait subi une ovariectomie bilatérale ou une radiothérapie ou chimiothérapie ayant provoqué l'arrêt définitif des règles.

L'âge à la ménopause a été demandé directement ou calculé à partir de l'âge aux dernières règles, de la date de ménopause indiquée, et a été renseigné à tous les questionnaires jusqu'en 2005, à l'exception des questionnaires de 2002 et 1997. L'âge d'ovariectomie bilatérale, de radiothérapie ou de chimiothérapie, de début de prise d'un traitement hormonal de la ménopause ou aux premiers effets secondaires de la

ménopause a également été utilisé pour déterminer l'âge de ménopause.

La prise de traitements hormonaux de la ménopause, (œstrogènes seuls ou combinaison oestro-progestative), a été évaluée de manière précise : conditionnement (grâce à un dépliant avec des photographies des différents conditionnements possibles) et voie d'administration, date d'initiation et date de fin du traitement. Ces informations ont été recueillies pour la première fois à Q2 et actualisées à chaque questionnaire jusqu'à Q9 (2008).

Le nombre d'enfants, le nombre de grossesses menées à terme et l'âge à la première grossesse ont été renseignés aux questionnaires Q1 et Q2.

2.5.6. Antécédents médicaux et familiaux

Les antécédents personnels de maladie bénigne du sein (mastopathie bénigne) ont été recueillis au cours du suivi dans plusieurs questionnaires. Les informations portent sur le type de maladie (adénome et fibroadénome, mastoses, maladies fibro-kystiques et maladie de Reclus) et sur leurs dates de diagnostic, ce qui permet de connaître les antécédents de maladie bénigne du sein à chaque questionnaire.

Les antécédents familiaux de cancer ont été collectés au questionnaire d'inclusion en indiquant le nombre de parents atteints parmi les enfants, parents, oncles et tantes, grands-parents, frères et sœurs, et selon les grandes localisations : sein, intestin, poumon, estomac, utérus, ovaire, prostate, testicule, ou autre cancer. Ces informations ont été actualisées en 2000, en incluant une information sur l'âge au diagnostic chez le parent touché le plus précocement.

3. ANALYSES STATISTIQUES

3.1. Analyses descriptives

Les analyses descriptives ont été réalisées à l'aide de statistiques usuelles simples telles que moyenne, médiane, écart-type, percentiles pour les variables continues, nombre et fréquences pour les variables catégorielles.

Pour comparer deux ou plusieurs groupes, les comparaisons ont été réalisées par des tests paramétriques : test de Student et analyse de variance (ANOVA, *analysis of variance*) pour les variables quantitatives, et test de Chi-2 pour les variables catégorielles.

Les caractéristiques des femmes de la cohorte CANTO ont été décrites à l'inclusion selon le statut cas/non cas (présence ou non de cardiotoxicité). Dans la cohorte E3N, les caractéristiques des femmes ont été décrites à l'inclusion (Q1), selon le statut cas/non cas (présence ou non de cancer du sein) ou selon la variable d'exposition principale (facteurs de risque cardiovasculaire). Dans la population des femmes avec cancer du sein de la cohorte E3N, les caractéristiques ont ensuite été décrites au moment du diagnostic du cancer du sein selon le statut cas/non cas (présence ou non d'évènement cardiovasculaire majeur).

3.2. Analyses de risque

3.2.1. Régression logistique : étude CANTO

En raison du fait que le temps de suivi des patientes était relativement court (M12) dans l'analyse association IMC et cardiotoxicité, des modèles de régression logistique ont été utilisés. La modélisation et la sélection des variables d'ajustement est décrite dans l'objectif 1.

3.2.1.1. Définition

La régression logistique est un modèle permettant d'exprimer la relation entre une variable dichotomique d'intérêt (le statut cas/non-cas pour nous) et des variables quantitatives ou qualitatives (nos variables d'exposition principales et les covariables d'ajustement). Ce modèle permet de calculer la probabilité de survenue de la maladie mais ne permet pas de prendre en compte la date de survenue (ou la durée jusqu'à l'évènement) de la maladie (193, 194).

Lors d'une modélisation avec la régression logistique, la relation entre l'évènement y (ici, cardiotoxicité) et la variable x (ici, IMC) suit une fonction logistique :

$$P(y|x) = \frac{e^{\alpha+\beta x}}{1 + e^{\alpha+\beta x}}$$

Où $P(y|x)$ est la probabilité de cardiotoxicité pour une valeur donnée d'IMC et est limitée à une valeur comprise entre 0 et 1, α représente l'intercept (ou l'ordonnée à l'origine) et β le coefficient de régression. Cependant, pour plus de commodité et pour faciliter d'interprétation, cette équation est traduite en logarithmique des odds à l'aide d'une transformation *logit* (195).

$$\text{logit}(P) = \log\left(\frac{P}{(1-P)}\right) = \alpha + \beta x$$

Où P est l'abréviation de $P(y|x)$.

3.2.1.2. Odds-Ratio

L'utilisation du modèle logistique a l'avantage, grâce à la fonction de lien *logit*, d'interpréter facilement les coefficients estimés avec le calcul d'un odds-ratio (OR). L'OR est la mesure d'association générée par un modèle de régression logistique. Il

représente la probabilité qu'un résultat (cardiotoxicité) se produise compte tenu d'une exposition particulière (Surpoids/Obésité) par rapport aux chances qu'il se produise sans l'exposition (IMC normal). L'odds ratio comparant deux sujets, avec une variable explicative x à 2 niveaux peut être représenté par l'équation suivante :

$$OR = \frac{P_2/(1 - P_2)}{P_1/(1 - P_1)} = e^{\beta(x_2 - x_1)}$$

3.2.2. Modèle de Cox : Etude E3N

3.2.2.1. Définition

Les modèles à risque proportionnel de Cox ont été utilisés pour les analyses de la cohorte E3n, permettant de modéliser la probabilité de survenue d'un cancer du sein ou d'un évènement cardiovasculaire majeur pour un individu à un instant t sachant qu'il n'a pas eu l'évènement jusque-là (ou fonction de risque instantané), en fonction de variables explicatives à l'instant t . Il permet donc de prendre en compte des temps de suivi différents selon les individus, à la différence des modèles de régression logistique. Ce modèle constitue aujourd'hui la méthode la plus employée en épidémiologie et en biostatistique pour les analyses de données prospectives.

L'objectif de ce modèle est de quantifier la relation entre le facteur d'exposition principal et la survenue d'un évènement, en prenant en compte les données censurées. Le modèle de Cox exprime l'incidence instantanée (ou risque instantané) $h(t)$ de l'évènement en fonction du temps t et des valeurs que prennent les différentes covariables X_i (pour un individu de profil $X = (X_1, X_2, \dots, X_p)$) selon l'équation suivante :

$$h(t, X_i, \dots, X_p) = h_0(t)e^{(\sum \beta_i x_i)} = h_0(t) \exp(\beta X) = h_0(t) \exp(\beta X)$$

Dans cette formule, $h_0(t)$ constitue le risque instantané de maladie d'un sujet pour lequel toutes les variables X_i sont égales à 0, c'est-à-dire le risque instantané de « base

». Ce modèle ne permet pas d'estimer un risque absolu en fonction des valeurs des différentes covariables pour un individu étant donné que la forme de sa fonction de risque instantané n'est pas précisée, mais il permet de comparer le risque des individus selon leur exposition aux facteurs correspondant aux variables X_i .

En effet, il permet de calculer au-delà de la fonction de risque instantané, un rapport de risques instantanés (hazard ratio, HR), noté $HR(t)$, entre deux individus de profils respectifs X_1 et X_2 qui s'écrit :

$$HR(t) = \frac{h(t, X_1)}{h(t, X_2)} = \frac{h_0(t) \exp(\beta X_1)}{h_0(t) \exp(\beta X_2)} = \exp(\beta(X_1 - X_2))$$

Le logarithme du rapport de risques s'exprime donc selon un terme linéaire. L'estimation des coefficients β_i de la partie paramétrée du modèle est l'objectif du modèle de Cox, et se fait par la méthode d'estimation du maximum de vraisemblance. Les intervalles de confiance correspondant à ces coefficients ou aux HR sont ensuite calculés.

Un HR significativement supérieur à 1 (borne inférieure de l'intervalle de confiance supérieure à 1) traduit une association positive entre la variable d'intérêt et l'événement étudié, tandis qu'un HR significativement inférieur à 1 (borne supérieure de l'intervalle de confiance inférieure à 1) traduit une association inverse.

3.2.2.2. Hypothèses du modèle de Cox

Le modèle de Cox repose sur deux hypothèses : la proportionnalité des risques et la log-linéarité des covariables du modèle.

L'hypothèse de la proportionnalité des risques peut être vérifiée de plusieurs façons. La comparaison visuelle des courbes de survie des différents groupes comparés est la méthode la plus simple. De plus, il est usuel d'avoir une attitude conservatrice vis-à-vis de la validité du modèle de Cox dans une étude de cohorte de taille si importante, sauf

lorsqu'il y a des arguments forts en faveur de la non-proportionnalité.

L'hypothèse de log-linéarité correspond à l'augmentation du risque instantané si on passe d'un niveau d'une variable à l'autre. Pour vérifier cette hypothèse, il convient de modéliser le risque associé à la covariable en la catégorisant selon ses quartiles de distribution. Si on obtient une droite pour chaque quartile en fonction du centre de chaque classe de quartile, l'hypothèse de log-linéarité est respectée. Dans le cas contraire, il convient de ne pas inclure la variable en continu dans le modèle et de la catégoriser en fonction de la pertinence clinique et statistique.

3.2.2.3. L'âge comme échelle de temps

Le modèle de Cox a été conçu initialement dans le cadre d'essais cliniques, où le début de l'étude ou l'origine est alors l'entrée dans l'essai.

En revanche, dans les études de cohorte en épidémiologie, le début de l'exposition et le début de l'observation sont rarement identiques car, pour un grand nombre de maladies, les individus sont à risque de développer la maladie dès leur naissance, mais ne sont étudiés qu'à partir de l'inclusion dans l'étude. Dans ce cas, il est préférable d'utiliser l'âge en échelle de temps, en fixant l'origine à la date de naissance de l'individu (âge nul) et le début de l'observation à l'âge d'inclusion dans l'étude (on parle alors d'entrée retardée) (196).

En effet, l'âge, beaucoup plus précis que la durée de suivi, est un déterminant de l'incidence de la maladie étudiée. Choisir l'âge comme échelle de temps implique néanmoins de considérer que les individus ne sont pas suivis depuis l'origine, et d'exclure les individus ayant déjà rencontré l'évènement (cas « prévalents » à l'inclusion).

3.2.2.4. Logiciels utilisés

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

3.3. Revue systématique de la littérature

Dans le but d'atteindre l'objectif 2 de cette thèse, une revue systématique de la littérature a été menée pour identifier, résumer et interpréter la littérature sur tous les modèles pronostiques développés pour prédire la cardiotoxicité liée au traitement chez les femmes atteintes d'un cancer du sein.

Des recherches ont été effectuées dans Pubmed, Embase, Cochrane en septembre 2021, pour inclure des études développant ou validant un modèle de prédiction de la cardiotoxicité chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. Nous avons développé une stratégie de recherche à partir d'une combinaison de termes de texte libre et de *Medical Subject Heading* (Mesh) pour le cancer du sein, la cardiotoxicité et l'insuffisance cardiaque.

CHAPITRE III : IMC ET RISQUE DE CARDIOTOXICITE

1. INTRODUCTION

De remarquables progrès ont été réalisés au cours des deux dernières décennies dans la prise en charge du cancer du sein (multiples combinaisons de médicaments, radiothérapie et chirurgie). Cependant, les thérapies à base d'anthracyclines demeurent un élément clé du traitement du cancer du sein (CS) en association avec les thérapies ciblées tels que le trastuzumab, et représentent une cause importante de pathologie cardiaque induite par la chimiothérapie (197).

La cardiotoxicité est un effet secondaire grave de ces deux agents antinéoplasiques, et son apparition peut même survenir des mois à des années après la fin du traitement primaire du cancer (198, 199). La cardiotoxicité peut gravement altérer la qualité de vie et la survie globale des patients avec CS (199).

Le cancer et les maladies cardiovasculaires (MCV) étaient par le passé considérés comme deux pathologies distinctes. Des données récentes montrent qu'ils partagent de multiples facteurs de risque, suggérant qu'il pourrait y avoir une voie biologique commune (137). Un indice de masse corporelle (IMC) élevé au moment du diagnostic est souvent associé à un moins bon pronostic du CS (200, 201). Des études épidémiologiques montrent que l'obésité peut augmenter l'incidence de certains CS, conduire à de moins bons résultats thérapeutiques et de qualité de vie après le diagnostic de cancer, et augmenter la mortalité liée au cancer (170, 202). Récemment, l'influence du surpoids et de l'obésité comme facteurs aggravants dans le développement de la cardiotoxicité a été mise en évidence (173). Des modèles animaux ont suggéré que le surpoids et l'obésité augmentent le risque de cardiotoxicité (172,

203).

Dans une récente méta-analyse, nous avons montré que le surpoids et l'obésité étaient des facteurs de risque de cardiotoxicité dans le traitement à base d'anthracyclines et de trastuzumab (173). Cependant, en raison de limites méthodologiques, nous n'avons pas pu prendre en compte les facteurs de risque cardiaque associés ou d'autres facteurs de risque classiques de cardiotoxicité de l'anthracycline et du trastuzumab (âge avancé, chimiothérapie concomitante ou radiothérapie antérieure, et présence de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire tels que tabagisme, hypertension, diabète et dyslipidémie). Ainsi, à partir des données prospectives recueillies dans l'étude CANTO, une cohorte nationale française, nous avons cherché à examiner l'association entre IMC et cardiotoxicité.

2. METHODES

2.1. Population d'analyse

Cette étude se base sur la cohorte CANTO préalablement décrite. Nous avons utilisé les informations recueillies à l'inclusion, puis à 3-6 mois (M0) et 12 mois (M12) après la fin du traitement auprès de 5 801 femmes avec les données disponibles dans le dernier gel de la base de données CANTO (juillet 2018). Pour cette analyse intermédiaire, nous avons exclu les patientes traitées par différents schémas thérapeutiques autres que la chimiothérapie standard comprenant anthracycline et/ou trastuzumab (n=2 929). Ont également été exclues, les patientes sans données de fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) à l'inclusion (n=918) ou sans suivi disponible (n=799), les patientes avec une FEVG au départ < 50 % (n=13), les patientes avec un IMC < 18,5 kg/m² (n=32) et les patientes présentant des signes de récurrence locale, régionale ou métastatique de CS (n=181). Notre sélection finale pour analyse comprenait 929 patientes (Figure 40).

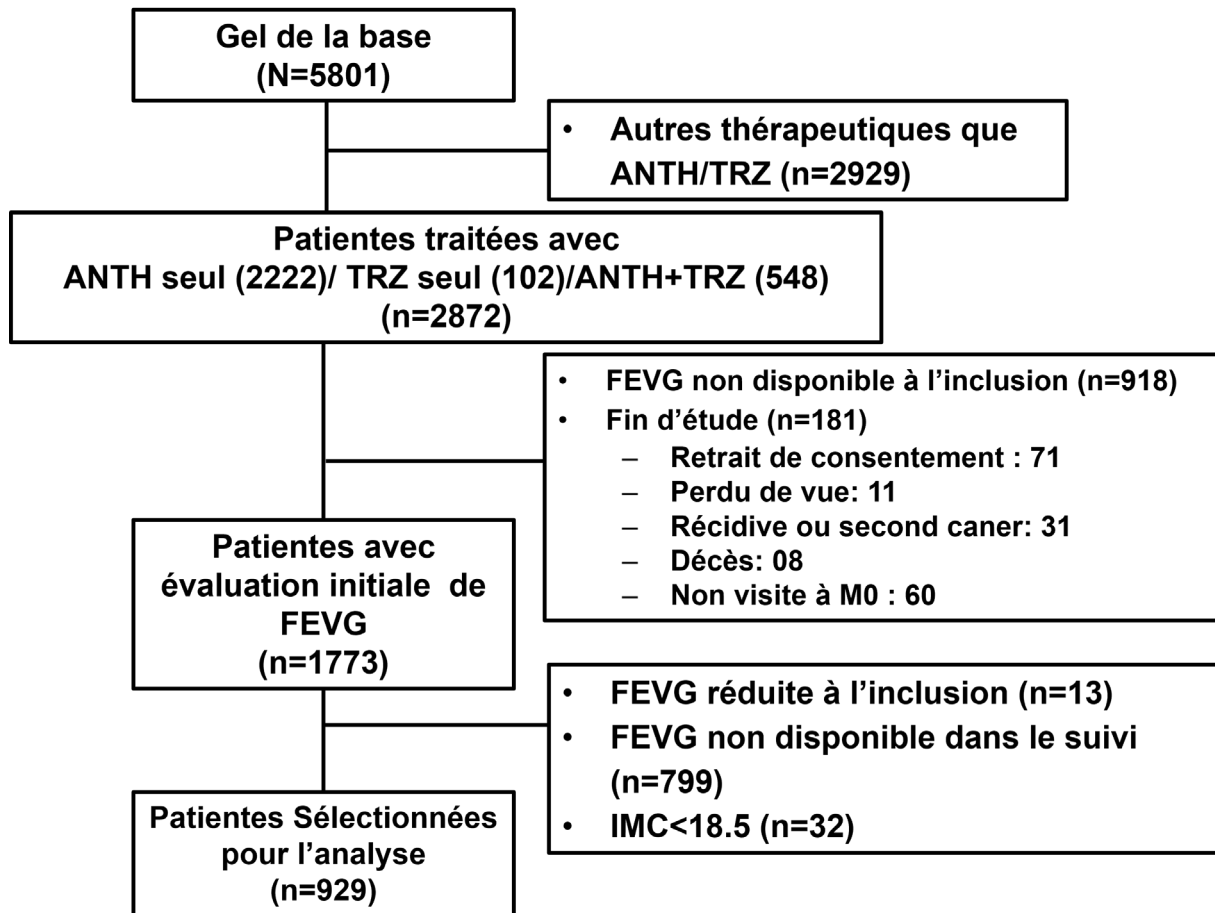


Figure 40. Diagramme de flux – étude sur IMC et cardiotoxicité

(Abréviations : ANTH, anthracycline ; IMC, indice de masse corporelle ; TRZ, trastuzumab ; FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche)

2.2. Données recueillies

Notre variable indépendante était l'IMC à l'inclusion, classé selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) en poids normal ($18,5 \leq \text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$), surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$), et obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (204). Les indices de masse corporelle (IMC) ont été calculés à l'inclusion en divisant le poids (kilogrammes) par la taille au carré (mètre carrés).

Comme covariables, nous avons inclus des variables démographiques, cliniques et thérapeutiques, telles que l'âge au moment du diagnostic, les facteurs de risque

cardiovasculaire recueillis à l'inclusion (HTA, diabète de type 2, dyslipidémie et tabagisme actif) ; la dose d'anthracycline reçue, le type de chimiothérapie, et si la radiothérapie avait été réalisée du côté gauche.

2.3. Analyses statistiques

La distribution normale des variables a été vérifiée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov. Les données continues normalement distribuées ont été décrites sous forme de moyennes (\pm écart type). Les différences entre les groupes ont été analysées pour leur significativité statistique avec le test t, le test χ^2 ou le test exact de Fisher, selon le cas. Les variables catégorielles ont été décrites sous forme d'effectif (%). Une analyse de régression multivariée a été utilisée pour explorer les relations entre la cardiotoxicité et l'IMC et les covariables à l'inclusion. Pour cette analyse, une procédure de sélection pas-à-pas ascendante a été utilisée dans la régression logistique pour sélectionner les facteurs significatifs, au seuil de 20 % (entrée) et de 10% (sortie). Une deuxième analyse de régression logistique multivariée a été réalisée après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire connus (205). Les OR et les intervalles de confiance (IC) à 95 % ont été estimés à partir des coefficients de régression. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel statistique SAS (version 9.4; SAS Institute, Cary, NC).

3. RESULTATS

3.1. Description de la population d'étude

Nous avons identifié un total de 929 patientes qui répondaient à nos critères d'inclusion. La chimiothérapie hors thérapie ciblée était adjuvante dans 62,1% des cas et néoadjuvante dans 30,6%. Les schémas thérapeutiques à base d'anthracycline

administrés aux patientes comprenaient l'épirubicine (86 %) et la doxorubicine (7 %). La thérapie ciblée (trastuzumab) a été administrée seule chez 67 patientes (7 %) et en association à une chimiothérapie standard incluant l'anthracycline chez 338 patientes (36 %). Les patientes étaient majoritairement âgées de moins de 65 ans (87 %), avec un âge moyen de 52 ± 11 ans.

A l'issue d'un suivi moyen de 22 ± 2 mois après la fin du traitement primaire, une cardiotoxicité est survenue chez 29 patientes (3,2 %), dont 23 (73 %) ont reçu de l'anthracycline et du trastuzumab, cinq (17 %) du trastuzumab seul et trois (10%) de l'anthracycline seule. Les caractéristiques de la population d'étude, en fonction du statut de la cardiotoxicité sont présentées dans le tableau 10.

Tableau 10. Caractéristiques à l'inclusion de la population de l'étude sur l'IMC et le risque de cardiotoxicité (N=929).

Variable	Total (N=929)	Non cas (n=900)	Cas de Cardiotoxicité (n=29)	p valeur
Age (années, moyenne \pm SD)	52,4 \pm 11,2	52,2 \pm 11,1	56,3 \pm 10,9	<0,001
Age>65 (n (%))	125 (13,4)	118 (13,1)	7 (24,1)	0,08
Age<40 (n (%))	110 (11,8)	108 (12,0)	2 (6,8)	0,56*
IMC (kg/m ² , mean \pm SD)	25,6 \pm 5,1	25,6 \pm 5,1	27,51 \pm 5,3	<0,001
IMC \geq 25 (n (%))	463 (49,8)	442 (49,1)	21 (72,4)	0,01
FRCV (n (%))				
Hypertension artérielle	187 (20,1)	178 (19,8)	9 (31,0)	0,13
Diabète	39 (4,2)	37 (4,1)	2 (6,9)	0,34*
Dyslipidémie	92 (9,9)	86 (9,5)	6 (20,7)	0,04
Tabagisme actif	172 (18,5)	165 (18,3)	7 (24,1)	0,42
Femmes postménopausées (n (%))	444 (48,6)	425 (48,0)	19 (65,5)	<0,01
Doses élevées d'anthracycline (n (%))				
Doxorubicine>250 mg/m ²	3 (0,3)	3 (0,3)	0 (0)	-
Epirubicine>600 mg/m ²	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Agents antinéoplasiques (n (%))				
Doxorubicine	62 (6,6)	60 (6,7)	2 (6,9)	0,99*
Epirubicine	800 (86,1)	778 (86,4)	22 (75,9)	0,10
Trastuzumab	405 (43,6)	379 (42,1)	26 (89,7)	<0,001
Taxanes	890 (95,8)	862 (95,8)	28 (96,5)	0,99*
Agents alkylants	867 (93,3)	839 (93,2)	28 (96,5)	0,71*
Radiothérapie paroi thoracique gauche	484 (51,8)	471 (52,3)	13 (44,8)	0,42
FEVG (% , moyenne \pm ET)	65,8 \pm 6,3	65,9 \pm 6,2	61,2 \pm 5,8	<0,001
Outil de Diagnostic (n (%))				0,72
Imagerie nucléaire (MUGA)	713 (76,9)	693 (77)	20 (74,1)	
Echocardiographie	214 (23,1)	207 (23)	7 (25,9)	
Suivi (mois, moyenne \pm ET)	22,5 \pm 2,2	22,6 \pm 2,2	21,3 \pm 2,7	<0,001

Données manquantes (n) : outils diagnostic (2), postménopause (16) ;

Abréviations : IMC, indice de masse corporelle ; FEVG, fonction d'éjection ventriculaire gauche ; MUGA, Multigated radionuclide angiography.

*Test exact de Fisher.

3.2. Indice de masse corporelle et risque de cardiotoxicité

Au total, 394 patientes (42%) avaient un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire. A l'inclusion, près de 50 % de la population étudiée était en surpoids

ou obèse. Les catégories de surpoids et d'obèse étaient associées à une prévalence élevée de facteurs de risque cardiovasculaire (Figure 41). Les patientes en surpoids et obèses étaient plus susceptibles d'avoir des antécédents d'HTA ($p < 0,001$) et de diabète ($p < 0,001$).

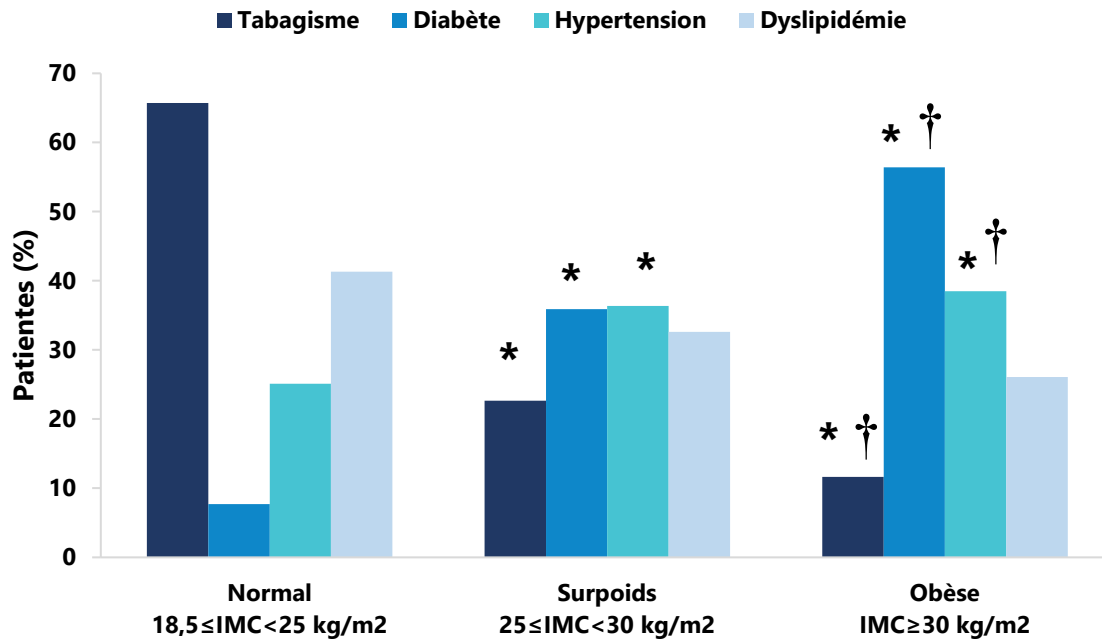


Figure 41. Distribution des facteurs de risque cardiovasculaire en fonction des classes d'indice de masse corporelle. * $p < 0.05$ versus poids normal ; † $p < 0.05$ versus surpoids.

Dans notre étude, les femmes en excès pondéral (surpoids (12/280) et obèses (9/162)) étaient plus susceptibles de présenter une cardiotoxicité après traitement primaire que les femmes de poids normal (8/458) ($p = 0.03$) (Figure 42).

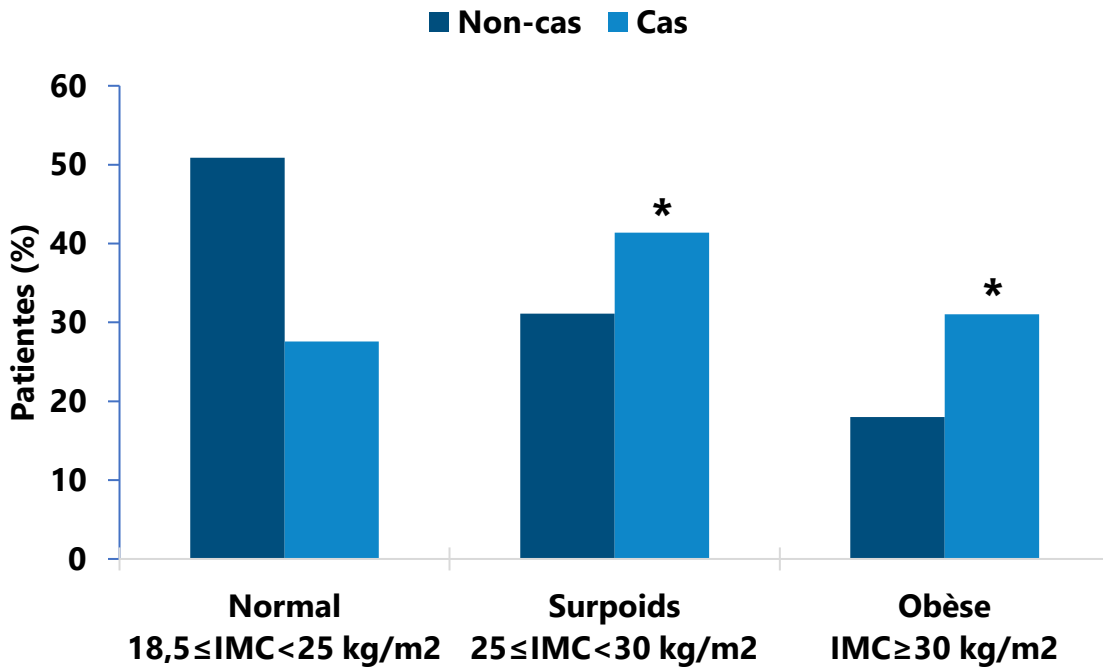


Figure 42. Distribution des femmes en fonction des classes d'indice de masse corporelle et de cardiotoxicité. * $p < 0.05$ versus poids normal.

En analyse multivariée, un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ et une thérapie ciblée par trastuzumab étaient indépendamment associés à la survenue d'une cardiotoxicité (Tableau 11).

Tableau 11. Analyse univariée et multivariée des facteurs associés au risque de cardiotoxicité.

Caractéristiques	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	95% IC	<i>p</i>	OR	95% IC	<i>p</i>
Age > 65	2,10	0,88-5,04	0,09			
IMC surpoids vs Normal	2,45	0,99-6,07	0,05	2,47	0,99-6,20	0,05
IMC obèse vs Normal	3,18	1,20-8,38	0,01	3,35	1,25-8,97	0,01
Hypertension	1,82	0,81-4,07	0,14			
Diabète	1,72	0,39-7,54	0,46			
Dyslipidémie	2,46	0,97-6,23	0,05			
Tabagisme	1,41	0,59-3,37	0,43			
Trastuzumab	11,91	3,58-39,65	<0,001	12,12	3,6-40,4	<0,001
Taxanes	1,23	0,16-9,31	0,83			

Agents alkylants	2,03	0,27-15,21	0,48
Radiothérapie paroi thoracique gauche	0,74	0,35-1,55	0,42

Abréviations : IMC, Indice de masse corporelle.

Lorsque les classes d'IMC ont été incluses dans une analyse ajustée aux variables, avoir plusieurs FRCV (\geq deux facteurs de risque parmi lesquels le tabagisme, l'HTA, le diabète et la dyslipidémie) et l'administration de trastuzumab, l'obésité (OR 3,02 ; IC à 95 % 1,10–8,25 ; $p = 0,03$), mais pas le surpoids (OR 2,43 ; IC à 95 % 0,97–6,11), était indépendamment associée à la cardiotoxicité (Tableau 12).

Tableau 12. Rapports de risque (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de cardiotoxicité en fonction des classes d'indice de masse corporelle (N=929).

	Poids Normal	Surpoids	Obèse
Modèle 1 OR (IC95%)	1 (Reference)	2.45 (0.99-6.07)	3.18 (1.20-8.38)
Modèle 2 OR (IC95%)	1 (Reference)	2.43 (0.98-6.03)	2.87 (1.07-7.74)
Modèle 3 OR (IC95%)	1 (Reference)	2.43 (0.97-6.11)	3.02 (1.10-8.25)

Performances du modèle (Area Under Curve, Test d'adéquation d'Hosmer et Lemeshow) :

- Modèle 1 : Classe d'IMC ; AUC : 0.64 (95% IC, 0.56-0.74), Chi carré : 2.24, $p=0.69$
- Modèle 2 : Modèle 1 + Multiple facteurs de risque cardiovasculaires (\geq deux facteurs de risque), incluant tabagisme, hypertension, diabète, dyslipidémie ; AUC : 0.64 (95% IC, 0.54-0.74), Chi carré : 0.17, $p=0.98$
- Modèle 3 : Modèle 2 + Trastuzumab ; AUC : 0.80 (95% IC, 0.74-0.86), Chi carré : 2.04, $p=0.84$

4. DISCUSSION

Dans cette étude prospective, nous avons montré que chez des femmes atteintes d'un cancer du sein localisé traitées par anthracycline et/ou trastuzumab, les femmes obèses avait un risque élevé de cardiotoxicité par rapport aux femmes de poids normal.

Dans la littérature, une décompensation cardiaque clinique survient dans 2 à 4 % des cas, une modification myocardique structurelle subclinique dans 9 à 11 % et une

augmentation des biomarqueurs cardiaques dans 30 % à 35 % des cas au décours d'une chimiothérapie antinéoplasique (206), principalement en fonction de la dose totale d'anthracycline et sur les critères retenus pour définir la cardiotoxicité (207). Dans notre étude, l'incidence de la cardiotoxicité était de 3,2 %. Ce faible taux de cardiotoxicité pourrait s'expliquer par la définition retenue. En effet, jusqu'à récemment, les définitions de cardiotoxicité étaient hétérogènes dans la littérature. Les effets secondaires cardiaques de l'anthracycline et du trastuzumab se traduisent principalement par une diminution de la FEVG (185). Différentes valeurs-seuil de FEVG ont déjà été utilisées pour définir la toxicité cardiaque (208). Nous avons défini la cardiotoxicité en fonction des recommandations de la Société européenne de cardiologie qui la définit comme une diminution de la FEVG supérieure à 10 points de pourcentage par rapport à la limite inférieure normale (FEVG < 50 %) (185). De plus, l'étude CANTO se situe dans un contexte récent de prise en charge par chimiothérapie et comprend principalement une population jeune et en bonne santé de femmes avec CS. Le taux relativement faible de cardiotoxicité observé dans notre étude peut donc s'expliquer par le fait que nous avons une population à faible risque puisque les facteurs de risque classiques de cardiotoxicité sont l'âge avancé, des doses cumulées élevées d'anthracycline et la présence d'antécédents de MCV.

Le risque de cardiotoxicité au décours d'une chimiothérapie peut augmenter avec le tabagisme, une MCV préexistante, ou une prédisposition génétique individuelle du patient à la MCV (185, 209, 210). Les données obtenues de grandes cohortes montrent que les patients qui ont survécu au cancer sont significativement plus susceptibles d'avoir des FRCV tels que le surpoids, l'hypertension, le diabète et la dyslipidémie comparés à la population générale (205). Le risque élevé de MCV et de décès lié aux MCV chez les survivants du cancer est probablement dû à plusieurs facteurs, incluant des effets cardiotoxiques de différents traitements antinéoplasiques, mais également des comorbidités et un mode de vie malsain (209).

Dans notre étude, la cardiotoxicité était associée à des facteurs de risque

cardiovasculaire tels que l'âge, la dyslipidémie et le surpoids/obésité. Fait intéressant, malgré l'absence de maladies cardiovasculaires précédemment connues, les patientes qui ont présenté une cardiotoxicité avaient une FEVG initiale plus faible (mais encore dans les normes) avant la chimiothérapie. Ces résultats mettent en évidence la prévalence élevée des FRCV chez ces patientes et la nécessité d'évaluer la fonction cardiovasculaire avant toute prescription de médicaments cardiotoxiques. Après analyse multivariée, parmi tous les FRCV, seule l'obésité restait significativement associée au risque de cardiotoxicité.

Nous avons trouvé dans cette cohorte que l'obésité était un facteur de risque majeur et indépendant de cardiotoxicité. L'association épidémiologique entre l'obésité et l'insuffisance cardiaque est bien établie. Kenchaiah et al. (211, 212) ont décrit dans deux études que chaque augmentation de 1 kg/m² d'IMC était associée à une augmentation de 11 % du risque d'insuffisance cardiaque. De plus, dans ces études, les patients en surpoids et obèses avaient respectivement un risque accru de 49 % et de 180 % de développer une insuffisance cardiaque au cours du suivi. Chez les patients insuffisants cardiaques, l'obésité est un facteur clinique important dans les soins aigus et de longue durée. L'obésité était associée à une insuffisance cardiaque aiguë plus sévère dans une cohorte de 219 465 patients hospitalisés pour exacerbation de l'insuffisance cardiaque (213).

Le lien entre obésité et risque de cardiotoxicité est étayé par des publications récentes. Nous avons récemment démontré dans un modèle animal soumis à une suralimentation postnatale que le surpoids était associé à des altérations myocardiques plus sévères à la suite d'administration d'anthracyclines et de trastuzumab (172). C'est la raison pour laquelle nous avons cherché à transposer nos résultats à l'humain. Nous avons effectué une méta-analyse de la littérature, incluant 15 études et 8 745 patientes atteintes d'un CS localisé et métastatique, traitées par anthracyclines adjuvantes et/ou trastuzumab (173). Nous avons constaté que l'obésité/surpoids était significativement associée à un plus grand risque de développer une cardiotoxicité après anthracyclines

et après administration séquentielle d'anthracyclines et de trastuzumab chez les patientes atteintes d'un CS. Les associations étaient indépendantes du design de l'étude, de l'année de publication, du schéma thérapeutique et des définitions de la cardiotoxicité et du surpoids/obésité. Cependant, nous n'avons pas été en mesure d'isoler la contribution des FRCV liés à l'obésité, tels que le diabète et l'hypertension, de celle de l'obésité elle-même dans cette analyse non ajustée. La présente étude montre l'association entre obésité et risque de cardiotoxicité dans une population de patientes avec un CS localisé. Dans cette analyse prospective ajustée, l'obésité était associée à un risque multiplié par trois de développer une cardiotoxicité, quels que soient les autres facteurs prédictifs de cardiotoxicité. Près de la moitié de nos patientes avaient un IMC > 25 kg/m², ce qui suggère que le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque fréquents de cardiotoxicité chez les patients atteints d'un CS localisé.

Nos résultats montrent que les patientes en surpoids et obèses devraient bénéficier d'un dépistage cardiaque minutieux et d'un suivi pendant et après la chimiothérapie. Récemment, plusieurs études randomisées n'ont pas montré d'association ou ont montré un effet modeste des médicaments contre l'insuffisance cardiaque tels que les bêta-bloquants ou les inhibiteurs du système renine-angiotensin dans la prévention de la cardiotoxicité (214). À la lumière de nos résultats, nous suggérons que les futures études devraient porter plus spécifiquement sur les patientes en surpoids et obèses. Les voies moléculaires sous-jacentes à l'interaction entre obésité et fonction cardiaque, et conduisant à une probabilité plus élevée d'insuffisance cardiaque lors d'un traitement par anthracyclines et trastuzumab, restent à élucider. Le rôle des adipokines est considéré comme étant à l'intersection entre l'obésité et les MCV, et la dérégulation des adipokines est une caractéristique importante du tissu adipeux dysfonctionnel dans l'obésité (215, 216).

L'étude actuelle a plusieurs limites. Une limite potentielle est le suivi relativement court de cette analyse intermédiaire. Le suivi moyen de 22 mois permettait d'étudier la survenue d'une cardiotoxicité précoce. De plus, les centres participant à l'étude ont

mesuré la FEVG en utilisant leur méthode la plus habituelle, échocardiographie ou imagerie nucléaire. Néanmoins, la variabilité aurait pu être minimisée si la même modalité de mesures répétées avait été requise tout au long de l'étude. Il n'a pas non plus été possible d'étudier la récupération post-trastuzumab chez toutes les patientes en raison de données manquantes. Enfin, de nombreuses patientes de la cohorte CANTO ont dû être exclues en raison de données manquantes sur la mesure de la FEVG initiale ou au cours du suivi, ce qui a entraîné un certain biais de sélection.

En conclusion, les femmes obèses avec un CS à un stade précoce traitées avec anthracycline et/ou trastuzumab peuvent être plus à risque de développer une cardiotoxicité. Nos résultats devraient encourager d'autres recherches sur les mécanismes liant l'obésité à la cardiotoxicité, et l'évaluation personnalisée du risque de complications cardiaques à la suite de traitements cardiotoxiques pourrait être bénéfique pour les patientes.

CHAPITRE IV : REVUE SYSTEMATIQUE DES MODELES DE PREDICTION DE CARDIOTOXICITE

1. INTRODUCTION

Le cancer du sein (CS) est maintenant le cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans le monde et il est responsable d'un décès par cancer sur six chez les femmes (33). La recherche a abouti à des avancées dans le diagnostic et le traitement du CS ce qui a amélioré les résultats en termes de morbidité et de mortalité. La survie après cinq ans du CS dépasse désormais 80 % dans la plupart des pays à revenu élevé (50). Actuellement, il y a plus de 7,7 millions de survivantes du CS dans le monde ; cela reflète des améliorations dans les stratégies de diagnostic et de traitement, y compris la radiothérapie, la chimiothérapie et les agents biologiques (217, 218).

Malheureusement, ces thérapies peuvent provoquer des effets secondaires potentiellement mortels. La dysfonction myocardique et l'insuffisance cardiaque (IC), fréquemment résumées sous le terme de cardiotoxicité, sont des effets indésirables graves que les femmes avec CS ayant bénéficié d'un traitement antinéoplasique peuvent expérimenter (185). Dans la littérature, l'incidence de la cardiotoxicité a été rapportée comme étant de 34 % lorsqu'une anthracycline et les thérapies ciblées sont combinés (219). De plus, les survivantes du CS ont un risque significativement accru de décès par maladie cardiovasculaire (MCV) (220).

Compte tenu de l'impact significatif de la cardiotoxicité sur le pronostic des patientes avec CS, de nombreuses études ont eu pour objectif d'identifier les prédicteurs de cardiotoxicité. L'âge, l'obésité, l'hypertension, le diabète et un traitement antérieur par anthracycline ont été identifiés comme des facteurs prédictifs majeurs de toxicité cardiaque (173, 221-223). Plusieurs scores ont été développés dans ce contexte pour

aider les praticiens et les patientes avec CS à évaluer les facteurs pronostiques et fournir une aide à la décision dans la prise en charge dans les structures de soins primaires. Avec le nombre croissant de survivantes de CS et d'événements cardiovasculaires indésirables, il semble important de faire une évaluation systématique des modèles de prédiction disponibles dans la littérature et de leur capacité à prédire la cardiotoxicité. Le but de cette étude était d'identifier, de décrire et d'évaluer tous les modèles pronostiques développés pour prédire la cardiotoxicité liée au traitement par chimiothérapie chez les femmes atteintes d'un CS.

2. METHODES

Une revue systématique a été réalisée conformément aux directives pour les métaanalyses et les revues systématiques PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) (224). Le protocole d'étude a été enregistré auprès du *Prospero International Prospective Register of Systematic Reviews* (CRD42021290441).

2.1. Critères d'inclusion pour la sélection des études

La stratégie PICOTS (*Population, Intervention model, Comparator, Outcome, Timing and Settings*) a été utilisée pour la recherche (225). Nous avons inclus tous les modèles pronostiques développés ainsi que leurs études de validation externes correspondantes (I), impliquant des femmes diagnostiquées avec un CS à n'importe quel stade (P) ayant présenté une cardiotoxicité, définie comme des modifications de la FEVG ou toute toxicité cardiaque symptomatique après traitement antinéoplasique (O), survenue à n'importe quel moment du suivi (T), sans comparaison (C) ni contexte ou type d'étude (S) prédéfinis. Nous avons exclu les articles de revue, les résumés de conférence et les études portant uniquement sur des patientes atteintes d'un cancer

du sein métastatique. Deux examinateurs ont effectué indépendamment la première sélection par titre et résumé. Les deux investigateurs ont effectué indépendamment toutes les étapes de sélection, y compris la recherche en ligne de la base de données, la sélection des études, l'extraction des données et l'évaluation critique. Tout désaccord a été discuté pour parvenir à un consensus. Lorsqu'un consensus n'était pas obtenu, des experts tiers étaient invités à effectuer des recherches, discuter et finalement à prendre une décision.

2.2. Méthodes de recherche pour l'identification des études

Le 22 septembre 2021, nous avons effectué des recherches dans les bases de données bibliographiques électroniques Embase, Medline (PubMed) et Cochrane sans restriction de date de publication. Nous avons développé une stratégie de recherche à partir d'une combinaison de termes de texte libre et de MeSH (*Medical Subject Heading*) pour le CS, cardiotoxicité et insuffisance cardiaque (stratégie complète en annexe 1).

2.3. Collecte et analyse des données

Nous avons adapté le formulaire d'extraction de données pour recueillir des informations conformément à la liste de contrôle pour l'évaluation critique et l'extraction de données pour les revues systématiques des études de modélisation prédictive (*Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modeling Studies*, CHARMS) (226). Les données ont été extraites pour des informations générales, la source des données, les participantes, les prédicteurs, les critères de jugement, et l'analyse (Annexe 2).

2.4. Risque de biais et évaluation des standards méthodologiques

Nous avons utilisé l'outil PROBAST (Prediction model Risk Of Bias ASsessment Tool) pour évaluer le risque de biais des modèles pronostiques étudiés (227). Le risque de biais a été évalué selon les quatre domaines PROBAST (participants, prédicteurs, critères de jugement et analyse) et l'applicabilité selon trois domaines (participants, prédicteurs et résultat). Le risque de biais a été évalué comme étant élevé, faible ou incertain (Annexe 3).

Nous avons utilisé la grille de rédaction TRIPOD (Transparent Reporting of a multivariable predictive model for Individual Prognosis OR Diagnosis) pour évaluer les standards méthodologiques des études développant ou validant des modèles de prédiction multivariés (Annexe 4) (228).

2.5. Synthèse des résultats

Nous n'avons pas pu réaliser de méta-analyse car nous n'avons pas identifié d'études de développement de modèles pronostiques validées en externe plus de trois fois dans cette revue. Cependant, une analyse descriptive de chacun des articles inclus a été effectuée.

3. RESULTATS

La recherche bibliographique a identifié 590 références potentiellement pertinentes liées à des modèles pronostiques de cardiotoxicité au cours du CS. Après exclusion de 156 doublons, les 434 références restantes ont été examinées sur titres et résumés. Nous avons identifié 16 études pour une évaluation en texte intégral pouvant remplir nos critères d'inclusion prédéfinis. Parmi celles-ci, nous avons exclu dix références (annexe 5). Une étude a été incluse à la suite d'une recherche manuelle (229). La

stratégie de recherche et le processus de sélection des études selon PRISMA est illustré à la figure 43.

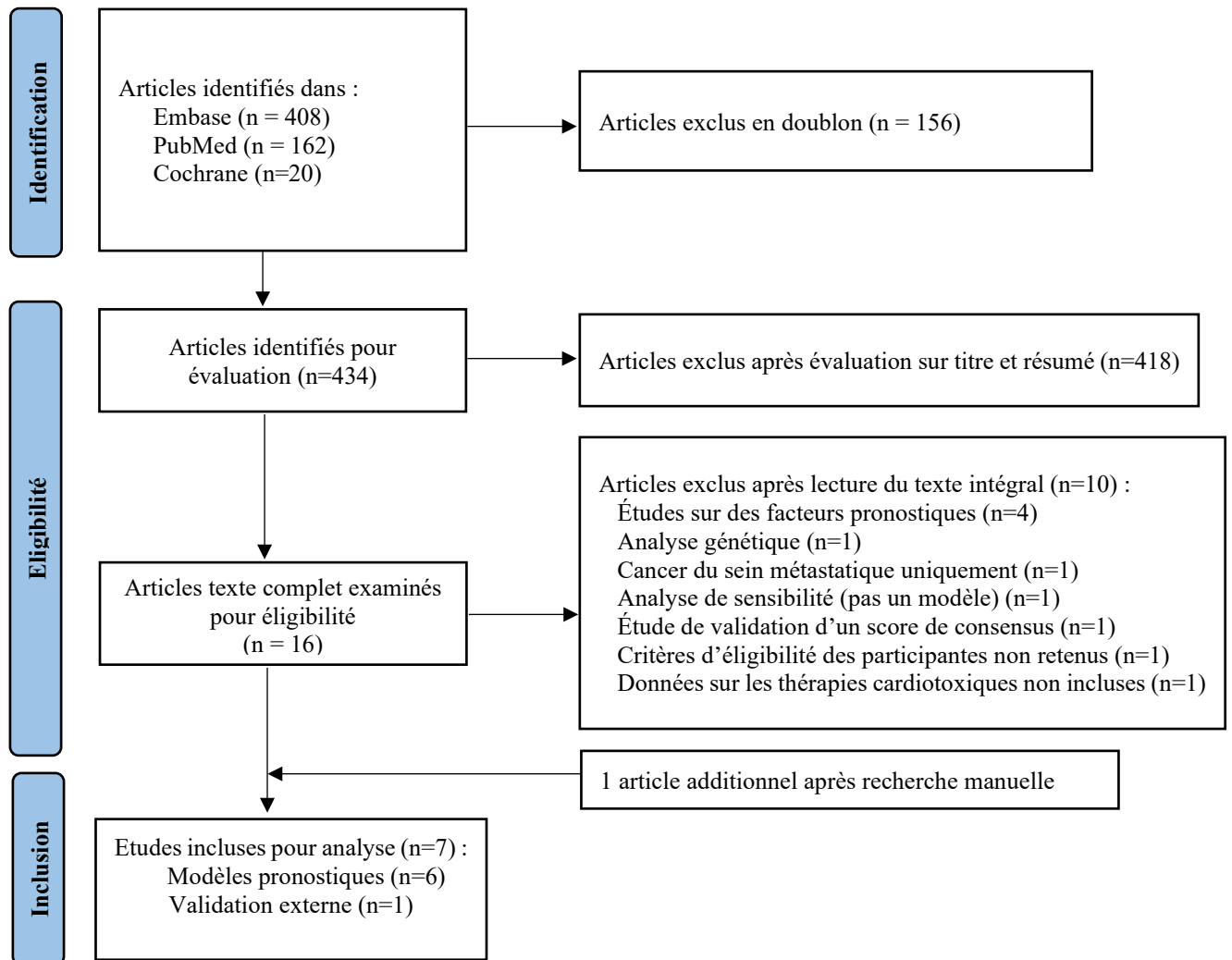


Figure 43. Processus de sélection des études selon PRISMA.

3.1. Caractéristiques de l'étude

Sur les sept études incluses dans cette revue, six étaient des études de développement de modèles (229-234) et une (235) était une étude de validation externe d'un modèle (tableaux 13 et 14).

Tableau 13. Etudes de développement des modèles pronostiques ainsi que leurs prédicteurs				
Modèle de prédiction	Prédicteurs dans le modèle final	Critère de jugement	Discrimination	Calibration
Ezaz et al (230), 2014; Développement d'un modèle	Age 67-74, âge 75-79 ans, âge 80-94 ans, chimiothérapie par anthracycline, chimiothérapie autre qu'anthracycline, pas de chimiothérapie identifiée, coronaropathie, fibrillation/flutter atrial, diabète, HTA, et insuffisance rénale	IC ou CM définie comme des codes ICD-9-CM apparaissant dans au moins une demande d'hospitalisation ou deux demandes de soins ambulatoires à au moins 30 jours d'intervalle	Non renseigné	HL p-valeur=0.76
Fogarassy et al (231), 2019 ; Développement d'un modèle	Age 40-49 ans, âge 50-59 ans, âge 60-69 ans, âge ≥70 ans, Diabète, HTA, coronaropathie sans IDM ou revascularisation, coronaropathie avec IDM ou revascularisation, Antécédents d'AVC, invasion régionale, métastase à distance, Dose d'épirubicine de 451-540 mg/m ² , de 541-709mg/m ² , et >709mg/m ² , Dose de docétaxel ≤510 mg/m ² , dose de docétaxel > 510mg/m ² , capécitabine, gemcitabine, bevacizumab, IEC/ARA	IC définie comme (1) une sortie d'hospitalisation avec un diagnostic codé ICD I50, (2) une hospitalisation dont l'évolution a été marquée par un décès avec un code I50 comme diagnostic principal ou secondaire ou comme cause sous-jacente du décès, (3) rapport d'autopsie avec le code I50.	C-index=0.79	HL p-valeur=0.29
Low risk TRC ; Goel et al (232), 2019 ; Développement d'un modèle	FEVG initiale et variation de FEVG (où la FEVG initiale est la FEVG pré-anthracycline, et la variation de FEVG est la FEVG initiale moins la FEVG post-anthracycline)	L'un des évènements suivants : 1) décès due à une IC, IDM, ou arythmie ; 2) arythmie cardiaque de grade III ou IV ou ischémie ou infarctus ; 3) Dyspnée stade III ou IV de la NYHA ; 4) baisse asymptomatique FEVG > 15% ; et 5) baisse asymptomatique FEVG > 10% à une valeur absolue <50%.	C-index=0.87	Non renseigné
CHEMO-RADIAT ; Kim et al (233), 2021 ; Développement d'un modèle	Antécédents d'IC congestive, HTA, âge ≥60 ans, antécédents d'IDM/AOMI, Obésité, insuffisance rénale, profil lipidique anormal, diabète, radiothérapie sein gauche avec dose ≥30 Gy, dose d'anthracycline, AIT/AVC	MACE : critère composite d'IC, IDM, AVC, Décès cardiovasculaires.	C-index=0.87	HL p-valeur=0.09
CRS ; Romond et al (229), 2012 ; Développement d'un modèle	Age et FEVG initiale	Décès cardiaque certain ou probable ou IC congestive se manifestant par une dyspnée de repos ou aux activités courantes et associée à une baisse >10% à une valeur absolue <55% ou une baisse >5% à une valeur absolue en dessous de la limite inférieure normale.	C-index=0.72	Tracé entre probabilité observée et probabilité prédite
Upshaw et al (234), 2019. Développement d'un modèle	Âge, IMC, HTA, et FEVG initiale	Critère composite de baisse de 10% ou plus de la FEVG initiale à une valeur absolue <50% et/ou un diagnostic Clinique d'IC au cours de la première année de suivi.	C-index=0.70	Non renseigné

AVC, accident vasculaire cérébral ; AIT, accident ischémique transitoire ; AOMI, artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; BPCO, bronchopathie chronique obstructive ; CM, cardiomyopathie; FA, fibrillation atrial; FEVG, fonction d'éjection du ventricule gauche ; HTA, hypertension artérielle ; HL, Hosmer-Lemeshow; IDM, infarctus du myocarde; IC, Insuffisance cardiaque; IMC, Indice de masse corporelle; IEC/ARA, inhibiteur de l'enzyme de conversion ou d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine ; ICD, international classification of disease ; MACE, évènements cardiovasculaires majeurs; NA, non disponible; NYHA, New York Heart Association.

Tableau 14. Caractéristiques des études de développement de modèles pronostiques									
Références	Source de données	Caractéristique des participants				Critère de jugement	Présentation	Validation	
		Nombre de personnes	Age (année)	Stade	Traitement			V Dev	Ext V
Ezaz et al (230), 2014; Développement d'un modèle	Cohorte rétrospective, Etats-Unis, Registre, 1er janvier 2000 au 31 décembre 2009	N=1664	73.6± 5.3	Stade 1 : 26.8% ; stade 2 : 45.6% ; stade 3 : 27.6%	Chimiothérapie par ANTH : 35.9% ; chimiothérapie non-ANTH : 47.7% ; chimiothérapie non identifiée : 16.4%	n=318 (19.1%) Suivi=3 ans	Système de scoring	O	O
Fogarassy et al (231), 2019 ; Développement d'un modèle	Etude rétrospective, Hongrie, Registre, 1er janvier 2004 au 31 décembre 2016	N=8068	Non renseigné	Non renseigné (tous les stades)	100% épirubicine ; 20% des femmes ont reçu de la thérapie ciblée.	n=557 (6.9%) Suivi =5.89 (3-10 ans)	Système de scoring	O	N
Low risk TRC ; Goel et al (232), 2019 ; Développement d'un modèle	Etude de cohorte prospective, Australie, multicentrique, Période de recrutement non renseignée.	N=217	52 (28-77)	Non renseigné (stade précoce, HER-2 positif)	Chimiothérapie adjuvante conventionnelle à base ANTH suivi par taxane +TRZ, puis TRZ seul pour compléter une cure d'un total de 52 semaines	n=18 Suivi =52 semaines	Régression logistique	N	N
CHEMO-RADIAT ; Kim et al (233), 2021 ; Développement d'un modèle	Cohorte rétrospective, Corée du Sud, multicentrique, Novembre 2005 à septembre 2015	N=1256	51.4±10.7	Stade 0 : 1% ; Stade 1 : 43.1% ; stade 2 : 38.5% ; stade 3 : 16.8% ; Stade 4 : 0.7%.	Utilisation d'ANTH :70% ; TRZ : 11.9%	n=21 Suivi =48.7 mois (25.8– 71.8 mois)	Système de scoring	O	N
CRS ; Romond et al (229), 2012 ; Développement d'un modèle	Cohorte prospective, Etats-Unis, multicentrique, 21 février 2000 au 29 Avril 2005	N=1830	49.0	Non renseigné (ganglion histologiquement positif, HER-2 positif)	Bras 1 : DOX et CP pour 4 cycles suivi par PTX pour 4 cycles Bras 2 : même chimiothérapie plus TRZ débutant avec la 1ère dose de PTX à la dose de charge de 4 mg/kg suivi par 2 mg/kg for 51 semaines	n= 37 sur 944 patientes Vs.10 sur 743 patientes Suivi =87 mois	Régression logistique	O	N
Upshaw et al (234), 2019 ; Développement d'un modèle	Cohorte prospective, Etats-Unis, Multicentrique, Novembre 2007 à février 2011	N=967	51.5±9.6	Stade 1 : 8% ; stade 2 : 36% ; stade 3 : 56%.	DOX (dose cumulative, 240 mg/m ²) et CP pour 4 cycles (classique [chaque 3 semaines] ou dose-dense [chaque 2 semaines] suivi par 12 doses hebdomadaire de PTX	n=51 Suivi =47.6 mois	Régression logistique	O	N

Données en moyenne ± ET ou médiane (interquartile) ; N = nombre total de participants. ANTH, anthracycline ; TRZ, trastuzumab ; CP, cyclophosphamide ; DOX, doxorubicine ; PTX, paclitaxel n = nombre de participants avec critère de jugement ; Ext V, validation externe ; V Dev, validé au stade du développement du modèle dans une cohorte interne/externe ; O, oui ; N, Non.

3.2. Études de développement de modèles pronostiques

Sur les six études de développement de modèles, trois ont produit des systèmes de scoring (230, 231, 233), tandis que les trois autres (229, 232, 234) étaient des modèles de prédiction de régression logistique (tableaux 15 et 16). Les modèles pronostiques ont été pour la plupart développés après 2019.

Tableau 15. Modèles de prédiction de régression logistique

Modèle	Développé pour des patientes traitées par	Critère de jugement	Equation	Probabilité du critère de jugement
Low risk TRC ; Goel et al (232), 2019 ;	Chimiothérapie à base d'ANTH suivie par chimiothérapie par taxane avec TRZ, puis suivi de TRZ seul	Risque de cardiotoxicité à 1-an	$3 \times (\text{FEVG initiale}) - 4.3 \times (\text{Variation de FEVG})$	$>201\% = 1.2\%$
CRS ; Romond et al (229), 2012 ;	Bras 1 : doxorubicine et cyclophosphamide suivi par paclitaxel Bras 2 : même chimiothérapie plus TRZ	Risque de décès cardiaque et d'IC congestive à 5-ans	$[(7.0 + (0.04 \times \text{Age en années}) - (0.1 \times \text{FEVG initiale en pourcentage})) \times 100] / 4.76$	Le calcul du CRS peut ensuite être tracé sur un graphique pour obtenir la probabilité prédite estimée
Upshaw et al (234), 2019 ;	Doxorubicine et cyclophosphamide suivi par paclitaxel	Risque de cardiotoxicité à 1-an	$-2.64 + 0.04 \times \text{Age} + 0.05 \times \text{Indice de masse corporelle} - 0.26 \times \text{Hypertension} - 0.06 \times \text{FEVG initiale}$	Transformation en probabilité à partir des log odds $P = \frac{1}{1 + e^{-\log(odds)}}$

Tableau 16. Aperçu du calcul des modèle de prédiction selon système de scoring

Modèle	Développé pour des patientes traitées par	Critère de jugement	Catégories de Variables	Points	Probabilité du critère de jugement
Ezaz et al (230), 2014;	Chimiothérapie ANTH : 35.9% ; Chimiothérapie non-ANTH : 47.7% ; Chimiothérapie non identifiée : 16.4%	Risque d'IC/CM à 3 ans	Âge 67-74 Âge 75-79 ans Âge 80-94 ans Chimiothérapie ANTH Chimiothérapie non-ANTH Chimiothérapie non identifiée Coronaropathie Fibrillation/flutter atrial Diabète Hypertension Insuffisance rénale Score total	0 1 2 2 2 0 2 2 1 1 2 0-12	0-3=14.5% 4-5=26.2% ≥6=42.9%
Fogarassy et al (231), 2019 ;	100% épirubicine ; 20% thérapie ciblée	Risque d'IC à 3-10-ans	Age 40-49 ans Âge 50-59 ans Age 60-69 ans Age ≥70 ans, Diabète Hypertension Coronaropathie sans IDM ou revascularisation Coronaropathie avec IDM ou revascularisation Antécédent d'AVC Invasion régionale Métastase à distance Dose épirubicine de 451-540 mg/m ² Dose épirubicine de 541-709mg/m ² Dose épirubicine >709mg/m ² , Docetaxel dose ≤510 mg/m ² docetaxel dose > 510mg/m ² Capécitabine Gemcitabine Bevacizumab IEC/ARA2 Score total	3 4 7 10 2 1 1 3 2 1 4 0 2 3 1 2 4 3 3 -1 -1-37	-1-7=2.1% 8-9=5% 10-12=10.3% 13-18=22.1% 19-26=31.7%
CHEMO-RADIAT ; Kim et al (233), 2021 ;	ANTH : 70% ; TRZ : 11.9%	Risque de MACE à 1-3-7-ans	IC congestive Hypertension Age ≥60 IDM/AOMI Obésité Insuffisance rénale (DFG <60 mL/min/1.73 m ²) Dyslipidémie Diabète Radiothérapie sein gauche dose ≥30 Gy Dose ANTH (dose équivalente doxorubicine : pour daunorubicine multiplier par 0.5, pour épirubicine multiplier par 0.5, pour idarubicine multiplier par 2) AIT/AVC Score total	2 1 1 2 1 1 1 1 1 1 1 2 0-15	0-2=0.08 pour 100 personnes-années 3-5= ? ≥6= ?

3.2.1. Participantes

Sur six études, trois ont utilisé des données rétrospectives (230, 231, 233) et les trois autres, des données prospectives (229, 232, 234). Trois études avaient inclus des patientes avec CS localisé (229, 230, 234), une étude des patientes avec CS localisé et métastatique (233) et deux études n'ont pas renseigné le stade du cancer (231, 232). Le nombre de participantes dans les six études variait de 217 à 8 068 patientes, et l'âge moyen variait de 49 à 73 ans. L'anthracycline, seule ou associée au trastuzumab, a été utilisée chez la totalité des femmes dans quatre études (229, 231, 232, 234).

3.2.2. Durée du suivi

Le suivi des patientes variait de un à sept ans. Deux études ont évalué le risque de cardiotoxicité à 1-an (232, 234). Les autres études incluses dans la revue avaient une période de suivi plus longue : risque d'insuffisance cardiaque (IC)/cardiomyopathie à 3-ans (230), risque d'IC à 3-10-ans (231), risque d'évènements cardiovasculaires majeurs (MACE) à 1-3-7-ans (233) et risque à 5-ans de décès cardiaque ou d'IC congestive (229).

3.2.3. Définition du critère de jugement

La définition des événements cardiaques n'était pas uniforme. Trois des études incluses dans la revue utilisaient des critères cliniques (230, 231, 233) ; l'un d'eux a utilisé le MACE comme critère (233). Dans les trois autres études, des critères cliniques ont été combinés avec les paramètres de la fonction ventriculaire gauche (229, 232, 234).

3.2.4. Méthode/Analyse et présentation

Les modèles inclus utilisaient entre 2 et 20 prédicteurs, qui sont répertoriés dans le tableau 13. Les prédicteurs les plus souvent utilisés étaient l'âge (229-231, 233, 234) et les comorbidités. Parmi les comorbidités on peut citer le diabète (230, 231, 233), l'HTA (230, 231, 233, 234), l'IMC (233, 234), la fibrillation atriale (230), les antécédents de coronaropathie (230, 231, 233), l'insuffisance rénale (230, 233) et les antécédents d'AVC (231, 233). Certaines études ont exploré d'autres prédicteurs tels que : les caractéristiques de la maladie (envahissement régional ou à distance) (231) ; les méthodes thérapeutiques utilisées telles que la dose d'agents antinéoplasiques (en particulier les doses d'anthracycline) (231, 233) ou la dose d'irradiation sein gauche (233) ; des prédicteurs biochimiques tels que le profil lipidique (233) et des paramètres échocardiographiques tels que la FEVG initiale (229, 232, 234) et la variation de la FEVG (232). Les modèles et leurs calculs sont décrits dans les tableaux 15 et 16.

3.2.5. Performance des modèles

La calibration a été rapportée dans quatre études (229-231, 233). Une étude n'a pas rapporté de discrimination (230). Sur les cinq modèles pronostiques pour lesquels le C-index a été rapporté, deux (232, 233) avaient une excellente discrimination (0,80-0,89) et trois (229, 231, 234) une discrimination acceptable (0,70-0,79), quelle que soit la définition de l'événement cardiaque (tableau 13).

3.2.6. Évaluation du risque de biais

La figures 44 et le tableau 17 montrent les résultats de l'analyse de qualité selon l'outil PROBAST. Deux études ont été évaluées comme présentant un faible risque de biais (231, 234) et les autres études de développement de modèles présentaient un risque élevé de biais, en raison d'insuffisances dans le domaine d'analyse de l'outil PROBAST.

L'absence de prise en compte du surajustement (n = 4 sur 6), l'évaluation insuffisante des performances du modèle (n = 2 sur 6) et un nombre insuffisant de participantes avec le critère de jugement (n = 3 sur 6) ont été identifiés comme des biais liés à l'analyse. Dans l'ensemble, l'applicabilité des modèles a été évaluée comme faible dans tous les domaines (tableau 17).

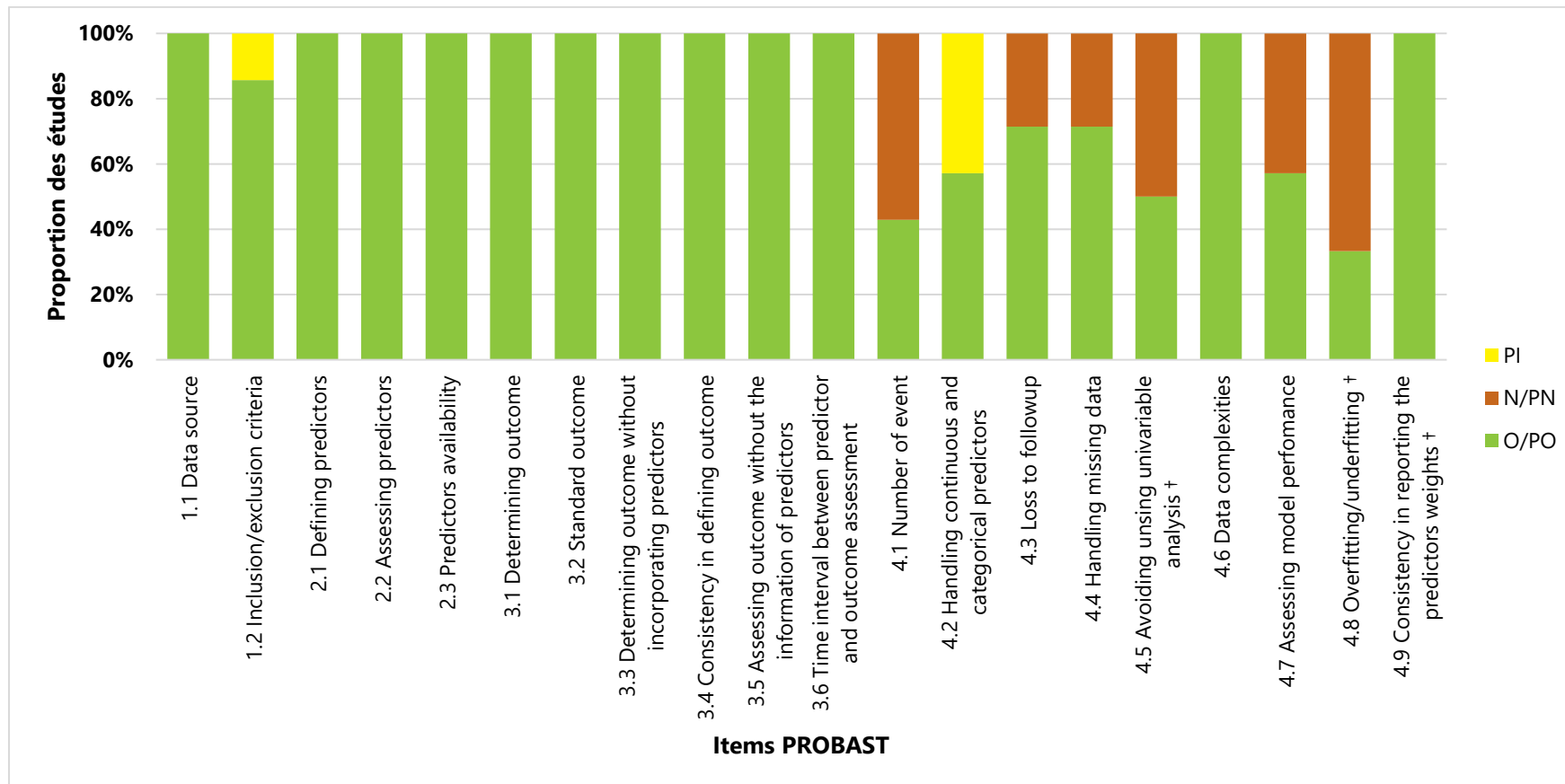


Figure 44. Résultats de l'analyse de qualité de 07 études (06 études de développement et une étude de validation de modèles) en fonction des items de l'outil PROBAST. Proportion d'études avec réponse O/PO (oui/probablement oui), N/PN (non/probablement non) et PI (pas d'information). †Etudes de développement de modèle uniquement.

Tableau 17. Résultats de l'analyse de qualité selon les domaines de l'outils PROBAST*

Etude	ROB				Applicabilité			Globale	
	Participantés	Prédicteurs	Critère de jugement	Analyses	Participantés	Prédicteurs	Critère de jugement	ROB	Applicabilité
Ezaz, 2014 (230)	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Fogarassy, 2019 (231)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Goel, 2019 (232)	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Kim, 2021 (233)	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Milks, 2018 (235)	?	+	+	-	?	+	+	-	?
Romond, 2012 (229)	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Upshaw, 2019 (234)	+	+	+	+	+	+	+	+	+

PROBAST = Prediction model Risk Of Bias ASsessment Tool; ROB = Risque de biais.

* + indique un ROB faible/préoccupations concernant l'applicabilité faibles ; - indique ROB élevé/préoccupations concernant l'applicabilité élevées ; et ? indique un ROB incertain/préoccupations concernant l'applicabilité incertaines.

3.2.7. Vérification des standards méthodologiques TRIPOD

L'évaluation des critères TRIPOD individuels et pour chaque étude est illustrée à la figure 45 et 46. Le score de satisfaction des critères variait de 25 à 28 (sur 31) dans les six études de développement. Toutes les études ont pu satisfaire à plus de 80 % les critères. Deux études (229, 230) ont été publiées avant la publication des standards TRIPOD en 2015. Les critères les plus souvent satisfaits comprenaient le résumé (item 2), l'introduction (item 3) et la source des données (item 4) pour toutes les études. La non-satisfaction des critères portant sur la sélection des participantes (item 13a) ou la performance prédictive des modèles (item 10d) a été notée dans quatre études (230, 231, 233, 234). Une seule étude (232) a respecté le critère sur l'association non ajustée entre chaque prédicteur candidat et le critère de jugement (item 14b). Aucune étude n'a pu satisfaire les critères 6b « *Report any actions to blind assessment of the outcome to be predicted.* » et 7b « *Report any actions to blind assessment of predictors for the outcome and other predictors.* ». Dans une étude (231), le traitement des données manquantes (item 9) n'a pas été rapporté.

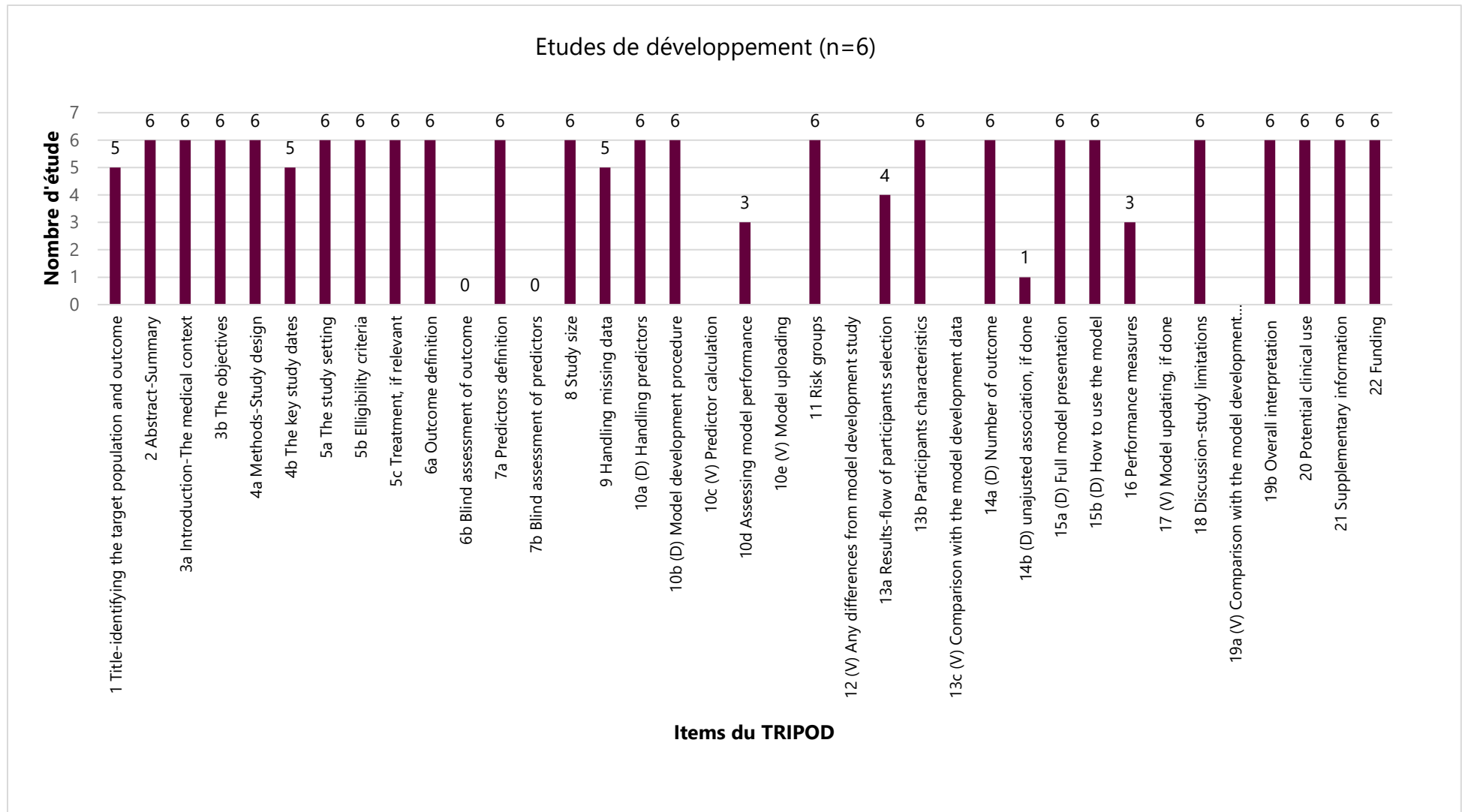


Figure 45. Liste des critères TRIPOD. Nombre d'études de développement de modèles ayant satisfait chaque critère. (D), étude de développement uniquement ; (V), étude de validation uniquement.

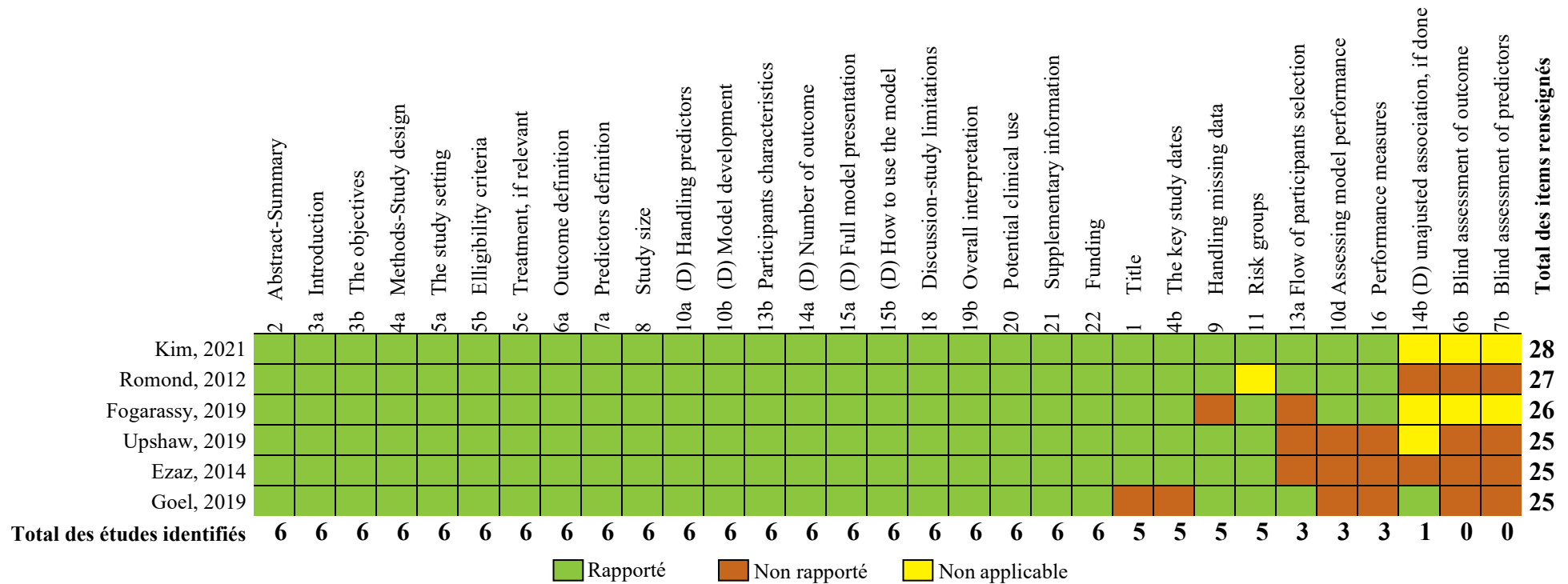


Figure 46. Taux de satisfaction des critères TRIPOD pour six études de développement de modèles. Les colonnes de droite sont les items les moins renseignés et les lignes du bas représentent les études ayant renseigné le moins d'items.

3.3. Étude de validation de modèle pronostique

Nous avons identifié une étude (Milks et al. (235)) validant en externe le modèle de prédiction d'Ezaz et al. (230). Il a été validé à partir des données d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique. La période de recrutement de l'étude allait de 2010 à 2014, mais la durée de suivi n'a pas été rapportée. Des femmes avec CS de tout stade, traitées par la doxorubicine, seule ou en association avec le trastuzumab, ont été incluses. Au total, 183 patientes ont été incluses et 33 événements cardiaques enregistrés. La discrimination rapportée était excellente (AUC = 0,86). La calibration n'a pas été rapportée. Nous avons évalué le risque de biais comme élevé en raison de lacunes dans le domaine analyse de l'outil PROBAST (items 4.1, 4.2 et 4.7) et d'un manque dans la présentation des rapports sur les critères d'exclusion (figure 2). Le score de satisfaction des critères TRIPOD était de 21 (sur un total de 31). Des insuffisances sur la satisfaction des critères portant sur le titre (item 1), la source des données (item 4a), les participants (item 5c et 13), le traitement des données manquantes (item 9) et les performances du modèle ont été identifiées.

Dans leur étude, Milks et al suggèrent également qu'une meilleure évaluation prédictive de la dysfonction cardiaque liée au traitement antinéoplasique peut être obtenue en combinant le « strain global longitudinal » du ventricule gauche et le score de risque clinique d'Ezaz et al. Le modèle combiné présentait des caractéristiques de performances supérieures ($c = 0,9629$).

3.4. Capacité d'utilisation des modèles de prédiction

Les études de Fogarassy et al, et Upshaw et al étaient les seules études incluses qui présentaient un faible risque global de biais. Cependant, aucune des deux études n'a été validée en externe. Aucune des études incluses n'a exploré l'analyse des bénéfices

nets par rapport aux modèles développés.

4. DISCUSSION

Nous avons effectué une revue systématique de la littérature qui a identifié sept études et six modèles de prédiction avec pour critère de jugement la cardiotoxicité dans différentes populations avec CS, y compris les patientes atteintes de CS à n'importe quel stade, les patientes HER-2 négatives, les patientes HER-2 positives et les patientes éligibles au trastuzumab. L'un des modèles (230) a fait l'objet d'une validation externe dans une étude distincte (235). La performance de ces modèles et leur applicabilité ont été évaluées. Bien que la plupart des modèles pronostiques aient rapporté une discrimination bonne à excellente, sur les six modèles, seuls deux avaient un risque de biais faible ; les quatre autres modèles avaient un risque de biais élevé en raison de problèmes d'analyse statistique, en particulier pour la taille de l'échantillon, le traitement des données manquantes et la non-présentation de statistiques de performance de modèles appropriées.

4.1. Suggestions pour de futures recherches

Deux études incluses dans cette revue ont utilisé des données de registre pour développer leur modèle. Les données de registre sont couramment utilisées dans les modèles de prédiction clinique car elles fournissent des échantillons de grande taille et une bonne représentativité tout en étant relativement peu coûteuses et faciles à obtenir (236). Ezaz et al. (230) ont utilisé le registre SEER-Medicare pour identifier 1 664 femmes américaines diagnostiquées avec un CS à un stade précoce, et Fogarassy et al. (231) ont utilisé le registre national hongrois du cancer pour inclure 8 068 patientes de la base de données nationale hongroise. Néanmoins, nous devons être prudents parce que la quantité de détail dans la collecte de données et la manière dont l'évaluation

du critère de jugement a été conduite dans le protocole du registre peuvent constituer une limite pour les analyses pronostiques dans les registres de patients (237).

Deux modèles incluait des patientes à un stade avancé du cancer (c'est-à-dire des métastases) (231, 233), tandis que d'autres modèles incluait un stade précoce du CS. Comme prévu, dans l'étude de Fogarassy et al., un cancer avancé avec métastases à distance a été confirmé comme prédicteur significativement associé à l'insuffisance cardiaque (231). Cela reflète probablement le choix de la chimiothérapie en plus de son impact potentiel sur la progression de la cardiotoxicité. Pinder et al. ont publié une vaste analyse de la base de données Medicare pour les patientes âgées (> 65 ans) atteintes d'un cancer du sein et ont identifié le stade avancé du cancer comme facteur prédictif significatif de l'insuffisance cardiaque (238). De plus, Cho et al ont constaté que les métastases multipliaient par 2,66 la cardiotoxicité induite par la doxorubicine et que la combinaison avec le trastuzumab multipliait par plus de 4 cette cardiotoxicité (239). Dans le cadre de la maladie métastatique, les thérapies ciblées HER-2 sont utilisées jusqu'à la progression de la maladie ou la toxicité (240). Ces résultats suggèrent que le stade du cancer peut être un prédicteur relativement important dans les modèles de prédiction de la cardiotoxicité.

Il y avait une hétérogénéité significative dans la définition des événements cardiaques et du suivi. Une étude a utilisé le critère composite MACE pour développer un modèle permettant d'estimer le risque de MACE chez les femmes atteintes de CS. Kim et al (231) ont utilisé le critère composite MACE à quatre points. Bien que les MACE soient un critère de jugement principal d'intérêt de plus en plus courant et standardisé dans les essais contrôlés randomisés, les études utilisant des bases de données administratives présentent des limites potentielles. Une revue systématique a rapporté une hétérogénéité substantielle pour les paramètres composites MACE utilisés dans les études basées sur des bases de données administratives (241). « Infarctus du myocarde (IDM) et AVC » et « IDM, AVC et décès toutes causes confondues » étaient les deux définitions composites MACE les plus courantes. Cette diversité rend difficile

la comparaison des résultats entre les études ou l'agrégation des résultats de plusieurs études pour des méta-analyses ou des revues systématiques lors de l'examen de différents traitements ou questions de recherche (241).

Le diagnostic de cardiotoxicité est actuellement défini comme une diminution de la FEVG supérieure à 10 points de pourcentage par rapport à la limite inférieure normale (FEVG < 53 %) selon l'*American Society of Echocardiography* (ASE) et l'*European Society of Cardiovascular Imaging* (EACVI) (242), alors que la limite inférieure normale est de 50 % selon l'*European Society of Cardiology* (185). Dans le passé, la définition de la cardiotoxicité liée à la chimiothérapie se limitait à la dysfonction ventriculaire. Cependant, l'introduction de nouveaux traitements au cours des dernières années a élargi le concept de cardiotoxicité à une définition plus large de «toxicité cardiovasculaire», intégrant l'hypertension artérielle, l'ischémie myocardique, la cardiomyopathie, la myocardite, les complications arythmiques, le QT long et la thrombose artérielle et veineuse (243). Les futures études devraient donc inclure une définition uniforme et établie de la cardiotoxicité et une période de suivi plus longue pour déterminer les effets des traitements antinéoplasiques sur le risque de cardiotoxicité à long terme.

La plupart des prédicteurs inclus dans les six modèles pronostiques de cette revue étaient des variables cliniques. L'intégration d'un plus grand nombre de variables telles que les biomarqueurs (troponine et BNP cardiaques) ou l'information génétique (microARN, protéomique et métabolomique) est une autre voie potentielle pour améliorer l'outil de prédiction (244).

Si nous développons un modèle statistique dans le but principal de prédire un critère d'intérêt, nous nous intéressons principalement à la validité des prédictions pour de nouveaux individus en dehors de l'étude de développement. Dans ce processus de développement, un danger pour la validité est le surajustement, c'est-à-dire que les données analysées sont bien décrites, mais que les prédictions ne sont pas valables pour de nouveaux individus (237). Le surajustement provoque l'optimisme quant aux

performances d'un modèle dans un échantillon avec de nouveaux individus. Le surajustement du modèle et l'optimisme qui en résulte sont des préoccupations importantes dans les modèles de prédiction. Nous pouvons définir le surajustement spécifique aux modèles de prédiction comme l'ajustement d'un modèle statistique avec beaucoup trop de degrés de liberté dans le processus de modélisation (237). Bien que cinq études aient mené des validations internes, seules deux études (229, 234) ont correctement appliqué la validation interne en utilisant des techniques de *bootstrapping* pour surmonter le surajustement. De plus, bien que la démonstration de la performance d'un modèle dans une population indépendante soit une étape nécessaire avant de recommander sa généralisation, un seul des modèles a été validé en externe (245). Un nombre inapproprié d'évènements par variables pour la taille de l'échantillon peut entraîner des risques élevés de surajustement et de prédictions biaisées (246). Un évènement par variables supérieure à 20 est recommandé comme taille d'échantillon minimale pour le développement du modèle (247) et les échantillons de validation doivent contenir au moins 100 individus qui développent le critère de jugement principal (248). Dans cette revue, la taille de l'échantillon de trois modèles de développement (évènements par variable <20) et la validation externe du modèle (<100 évènements) n'étaient pas appropriées.

4.2. Applicabilité des résultats à la pratique clinique

Alors que les messages clés étaient cohérents, quatre études incluses présentaient un risque global élevé de biais. Un modèle prédictif n'a été validé qu'une seule fois et nous avons estimé qu'il n'y avait pas suffisamment d'informations pour évaluer son adéquation dans différentes situations. Cette revue révèle qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour fournir une prédiction personnalisée du risque de cardiotoxicité liée au traitement antinéoplasique du cancer du sein en pratique clinique.

4.3. Forces et faiblesses de la revue

À notre connaissance, il s'agit de la première revue systématique se focalisant sur les modèles de prédiction de la cardiotoxicité chez les patientes avec CS, y compris une évaluation du risque de biais et de la qualité méthodologiques des standards. L'une des principales forces de cette étude est l'adoption des standards méthodologiques PROBAST et TRIPOD comme références. Cependant, nous reconnaissons qu'il existe plusieurs limites. Nous n'avons inclus que les études publiées en anglais. Cependant, il est peu probable que des études manquées aient modifié de manière significative nos principales conclusions. Une autre faiblesse est que nous n'avons pas pu effectuer notre méta-analyse prévue en raison du manque d'études éligibles.

En conclusion, cette revue a identifié six modèles pronostiques développés pour prédire le risque de cardiotoxicité après un traitement chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. Les modèles de prédiction ont été conçus dans divers contextes cliniques et différentes populations, et utilisant des prédicteurs en partie différents. Nous ne sommes pas encore en mesure de prédire avec précision le critère d'intérêt de cardiotoxicité pour une patiente atteinte d'un cancer du sein en fonction de ses paramètres cliniques. La plupart des modèles identifiés dans cette revue n'ont pas réussi à traiter les biais en raison de faiblesses méthodologiques. Pour améliorer la qualité globale à l'avenir, les chercheurs doivent adhérer aux meilleures pratiques dans le processus de développement de modèles prédictifs. Les investigateurs doivent également être conscients des avantages et des faiblesses potentiels des diverses méthodes de développement de modèles et de validation interne. D'autres études de validation externes sont nécessaires pour évaluer les performances et l'applicabilité clinique des modèles existants avant qu'ils puissent être utilisés avec succès dans la pratique clinique.

CHAPITRE V : RISQUE CARDIOVASCULAIRE ET CANCER DU SEIN

1. INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires (249) et le cancer du sein (CS) (33) sont les pathologies chroniques les plus fréquentes chez la femme, notamment après la ménopause. Le CS représente désormais le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme avec environ 2,3 millions de nouveaux cas par an (33) et partage un certain nombre de facteurs de risque avec les maladies cardiovasculaires (250).

L'existence de facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV) au moment de la survenue du CS pourrait modifier les schémas thérapeutiques et la toxicité de la chimiothérapie, affectant par la suite négativement le pronostic (174, 250). Des études récentes ont montré que les FRCV exercent un impact significatif sur l'initiation, la progression, la réponse au traitement et le pronostic du CS (141, 175-178). Les FRCV non seulement augmentent le risque de maladie et aggravent la progression tumorale, mais entraînent également des réponses défavorables au traitement et davantage d'effets secondaires au traitement (173, 179-181).

La survie des patientes avec CS dépend de nombreux facteurs, notamment l'âge au moment du diagnostic, les caractéristiques de la maladie, les facteurs socio-économiques et d'autres pathologies non liées au cancer telles que l'état de santé préexistant (251-253).

Dans cette étude, nous nous sommes proposé d'étudier dans la cohorte E3N la présence des FRCV et leur association chez les femmes ayant un CS par rapport aux non-cas. Dans un second objectif, au sein du groupe des femmes avec CS, nous comparons la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs en fonction des FRCV et des caractéristiques du CS.

2. METHODES

2.1. Population d'analyse

Les données de la cohorte prospective E3N ont été utilisées. Comme mentionné précédemment dans le chapitre Matériels et Méthodes (Chapitre II, partie 2.1.1.), après un premier questionnaire d'inclusion portant sur l'état de santé des participantes et leur mode de vie, 12 questionnaires de suivi ont permis de recueillir diverses données à 2-3 ans d'intervalle.

Pour l'analyse de notre premier sous-objectif, les participantes étaient suivies depuis la date de remplissage du premier questionnaire Q1 (1990) jusqu'au premier des événements suivants, date de diagnostic d'un CS invasif, date de décès, date à laquelle le dernier questionnaire rempli a été retourné ou date de point, qui correspond à la date d'envoi du questionnaire Q11 (2014). Parmi les 98 995 femmes de la cohorte E3N, nous avons exclu celles qui avaient un cancer prévalent au début de l'étude (n=4 848) et celles n'ayant pas de suivi après Q1 (n=2 050). Nous avons également exclu les femmes avec CS in situ ou de stade 0 (n=1 013), celles avec des données manquantes sur le stade (n=562) ou le grade (n=933) de la tumeur et celles avec d'autres types de cancer (n=9 049). Notre sélection finale pour analyse comprenait 80 540 femmes, dont 5 730 cas incidents de cancer du sein validés et 74 810 non-cas. Pour l'analyse de notre deuxième sous-objectif, les participantes avec CS (n=5 730) étaient suivies depuis la date de diagnostic du CS jusqu'au premier événement observé entre la date de diagnostic d'un Infarctus du myocarde (IDM) ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ou de décès, la date à laquelle le dernier questionnaire rempli a été retourné ou à la date de point, qui correspond à la date d'envoi du questionnaire Q11 (2014). Le diagramme de flux des patientes est présenté à la figure 47.

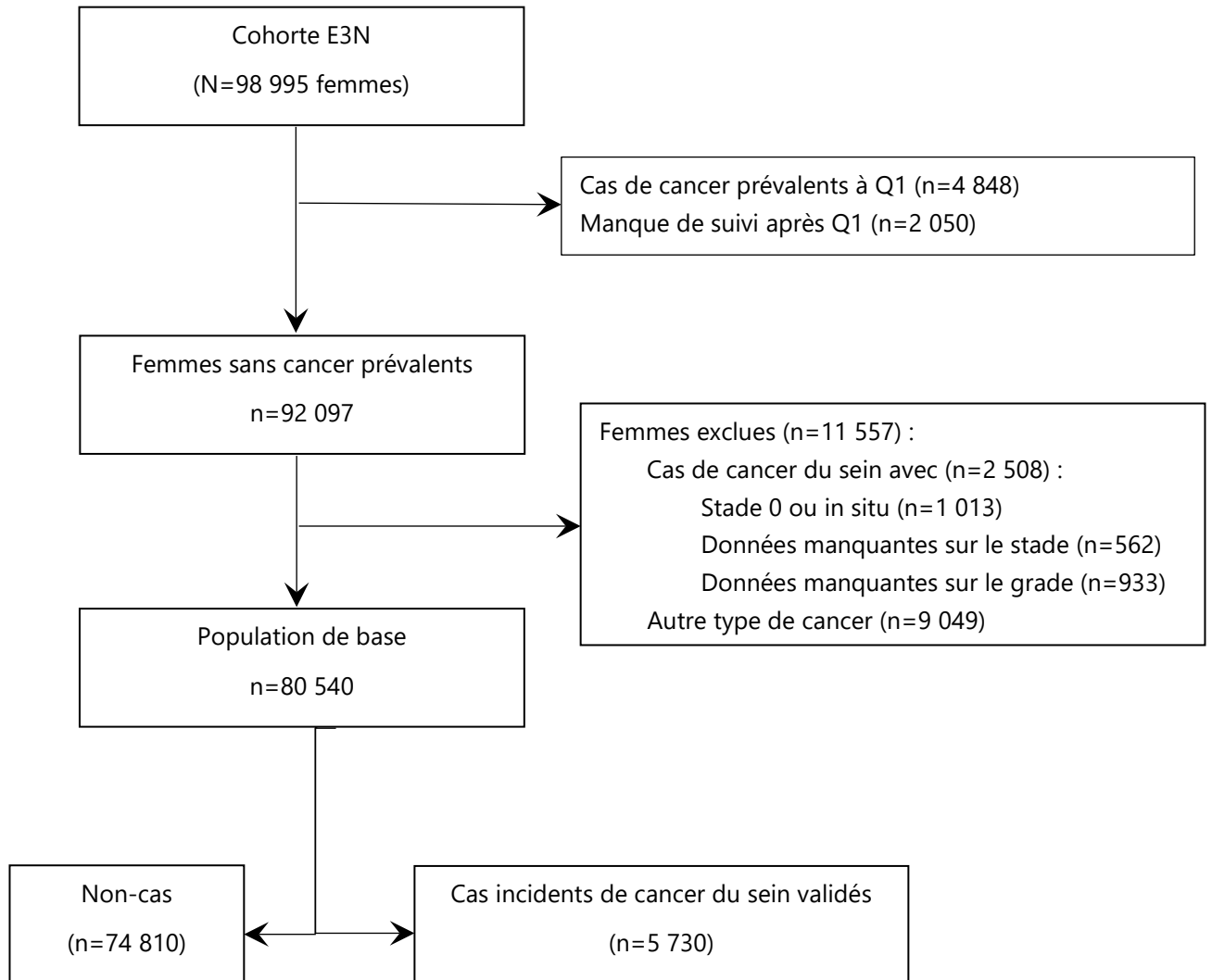


Figure 47. Diagramme de flux sur l'étude des facteurs de risque cardiovasculaires.

2.2. Identification des cas

Dans notre premier sous-objectif les cas étaient représentés par les cas de CS incidents comme décrit précédemment dans le chapitre Matériels et Méthodes (Chapitre II, partie 2.2.1.). Dans notre deuxième sous objectif les cas étaient représentés par les cas d'évènements cardiovasculaire majeurs (MACE) définis comme un critère composite de cas d'IDM, d'AVC, ou de décès toutes causes comme décrit précédemment dans le chapitre Matériels et Méthodes (Chapitre II, partie 2.2.2.).

2.3. Données recueillies

Les données sur les facteurs de risque cardiovasculaires ont été évaluées à plusieurs questionnaires. Les cas de diabète de type 2 (189), d'HTA (190, 191) et de dyslipidémie (192) ont été définis comme dans les précédentes études de la cohorte E3N. À chaque questionnaire, les femmes ont renseigné leur statut tabagique, à savoir si elles étaient au moment du questionnaire fumeuses régulières (au moins une cigarette par jour), fumeuses occasionnelles, anciennes fumeuses régulières, anciennes fumeuses occasionnelles, ou non-fumeuses (n'ayant jamais fumé). Nous l'avons regroupé en trois catégories : « fumeuses actives » (incluant les fumeuses régulières et occasionnelles), « anciennes fumeuses » (régulières ou occasionnelles) et « non-fumeuses ». Le poids a également été renseigné à chaque questionnaire, tandis que la taille a été demandée aux questionnaires Q1, Q4, Q6, Q7 et Q8, à partir desquels une variable unique pour la taille a été créée sur l'ensemble du suivi. A partir de ces données, l'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé à chaque questionnaire en divisant le poids (en kilogrammes) par le carré de la taille (en mètres), en utilisant l'information sur le poids la plus proche et la taille standardisée sur l'ensemble des questionnaires. Les catégories considérées pour l'IMC étaient <18, 18-24,9, 25-29,5, ≥ 30 kg/m², reprenant les catégories de l'OMS.

3. ANALYSES STATISTIQUES

Dans le cadre du premier sous objectif, les distributions des caractéristiques générales de la population d'analyse au moment du premier questionnaire Q1 (baseline) ont été décrites en fonction des cas de CS/non-cas. Les variables catégorielles ont été décrites par des effectifs et leurs proportions relatives ; et les variables continues ont été décrites par leur moyenne et leur étendue. Les différences de distribution entre les cas/non-cas ont été testées en utilisant un test du Chi² pour les variables catégorielles, et un test ANOVA pour les variables continues. La distribution de ces caractéristiques a également été comparée en fonction du nombre de FRCV (FRCV=0, FRCV=1, FRCV=2, FRCV≥3) à l'aide de tests du Chi-2 pour les variables catégorielles et d'analyses de variance pour les variables continues.

Pour estimer le risque de CS associé aux différentes variables d'intérêt, nous avons utilisé des modèles de régression de Cox multivariés avec l'âge comme échelle de temps pour estimer les HR et leurs IC95%. Ainsi, les femmes étaient prises en compte dans le modèle à leur âge de réponse au questionnaire, et sortaient du modèle à l'âge de l'évènement (diagnostic de CS) ou si elles étaient censurées (dernier questionnaire rempli, décès ou perte de vue). Tout d'abord, nous avons évalué les associations avec chaque FRCV de manière séparée sans ajustement (modèle 0), en utilisant la présence ou non de FRCV, l'absence de FRCV servant de référence. Le modèle 1 utilisait l'âge comme échelle de temps sans ajustement. Le modèle 2 utilisait l'âge comme échelle de temps ajusté sur d'autres cofacteurs connus ou potentiels de CS (niveau d'éducation, activité physique, tabagisme passif dans l'enfance, antécédent de mastopathie bénigne, antécédent de CS chez les parents de premier degré, et nulliparité).

Dans le cadre du deuxième sous-objectif, les distributions des caractéristiques générales de la sous population des femmes avec CS au moment du diagnostic ont été décrites en fonction des cas du critère évènements cardiovasculaires majeurs

(MACE)/non-cas. Les variables catégorielles ont été décrites par des effectifs et leurs proportions relatives ; et les variables continues ont été décrites par leur moyenne et leur étendue. Les différences de distribution entre les cas/non-cas ont été testées en utilisant un test du Chi² pour les variables catégorielles, et un test ANOVA pour les variables continues.

Pour estimer le risque de MACE associé aux différentes variables d'intérêt, nous avons utilisé des modèles de régression de Cox multivariés avec l'âge comme échelle de temps pour estimer les HR et leurs IC95%. Ainsi, les femmes étaient prises en compte dans le modèle à leur âge de réponse au questionnaire, et sortaient du modèle à l'âge de l'évènement (IDM/AVC/Décès-toutes-causes) ou si elles étaient censurées (dernier questionnaire rempli, ou perte de vue). Tout d'abord, nous avons évalué les associations avec chaque FRCV de manière séparée sans ajustement (modèle 0), en utilisant la présence ou non de FRCV, l'absence de FRCV servant de référence. Le modèle 1 utilisait l'âge comme échelle de temps sans ajustement. Le modèle 2 utilisait l'âge comme échelle de temps ajusté sur le traitement hormonal de la ménopause et activité physique. Ensuite, dans des modèles de régression de Cox multivariés pour estimer les HR et leurs IC95% où les femmes étaient prises en compte dans le modèle au moment du diagnostic de CS, et sortaient du modèle à l'âge de l'évènement (IDM/AVC/Décès-toutes-causes) ou si elles étaient censurées (dernier questionnaire rempli, ou perte de vue). nous avons évalué les associations avec les caractéristiques mammaires du CS sans ajustement (modèle 0), en utilisant la présence ou non de certaines caractéristiques de la maladie. Le modèle 1 était ajusté à la variable multiple facteur de risque cardiovasculaires (\geq deux facteurs de risque) incluant tabagisme, hypertension, diabète, dyslipidémie. Le modèle 2 était ajusté sur le traitement hormonal de la ménopause.

Les variables manquantes ont été imputées au mode et à la médiane, pour les variables catégorielles et continues, si elles étaient manquantes chez moins de 5 % des sujets, sinon une catégorie « données manquantes » a été créée. En effet, les analyses

précédentes dans cette très grande cohorte ont démontré des résultats identiques en imputant sur le mode/médiane par rapport à l'imputation multiple des données manquantes (254).

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, Caroline du Nord, États-Unis). Toutes les *P-value* étaient bilatérales et considérées comme significatives si $P < 0,05$.

4. RESULTATS

4.1. Description de la population d'étude

Nous avons identifié un total de 80 540 femmes qui répondaient à nos critères d'inclusion. Les tableaux 18 et 19 présentent respectivement les caractéristiques générales de la population de base à Q1 en fonction du statut de CS et du nombre de FRCV. A l'inclusion, les femmes étaient relativement jeunes avec un âge moyen de 49 ± 6 ans. Une femme sur quatre (26%) était hypertendue, et près de la moitié des femmes (46%) étaient d'actuelles ou anciennes tabagiques. Plus de 80% des femmes avaient un IMC normal et près de 90% des femmes ne présentaient pas de dyslipidémie ni de diabète de type 2. Les femmes avec un niveau d'étude inférieur au Bac et celles de la catégorie socio-professionnelle des cadres supérieurs et professions libérales étaient susceptibles d'avoir plus de FRCV comparées respectivement à celles avec un niveau Bac + et de la catégorie des non-cadres ($p < 0.001$) (tableau 19). Les femmes nullipares étaient également susceptibles d'avoir plus de FRCV comparées aux autres ($p < 0.001$).

Sur les 80 540 femmes incluses, 5 730 cas de CS invasif incidents étaient diagnostiqués après une moyenne de suivi de $27,7 \pm 0,2$ années après le début de l'étude. Comparées aux femmes avec CS, les femmes de la population générale avaient significativement une activité physique plus élevée (tableau 18).

Tableau 18. Caractéristiques de base de la population d'étude à Q1 (N=80 540)

	Total (N=80 540)	Non-cas (N=74 810)	Cas de CS (N=5 730)	p-valeur
Age à Q1 (années)	49,06 (6,6)	49,0 (6,6)	49,4 (6,2)	<0,001
Indice de masse corporelle à Q1 (kg/m ²)	22,5 (3,1)	22,5 (3,1)	22,6 (3,0)	0,11
Catégorie Socio-professionnelle n (%)				<0,001
Enseignante	51 562 (64,0)	47 797 (63,8)	3 763 (65,6)	
Cadres supérieurs et professions libérales	2 066 (2,5)	1 893 (2,5)	173 (3,0)	
Professions intermédiaires	12 803 (15,9)	11 896 (15,9)	907 (15,8)	
Chômeuse	2 121 (2,6)	1 981 (2,6)	140 (2,4)	
Autres	601 (0,7)	567 (0,7)	34 (0,6)	
Non disponible	11 387 (14,1)	10 674 (14,2)	713 (12,4)	
Niveau d'étude n (%)				<0,001
< Bac	10 745 (13,3)	10 071 (13,4)	674 (11,7)	
Bac à Bac +2	41 806 (51,9)	38 852 (51,9)	2 954 (51,5)	
Bac +3 et plus	27 989 (34,7)	25 887 (34,6)	2 102 (36,6)	
Statut tabagique n (%)				0,35
Fumeuse actuelle	11 810 (14,6)	10 936 (14,6)	874 (15,2)	
Non-Fumeuse	43 888 (54,4)	40 786 (54,5)	3 102 (54,1)	
Ancienne Fumeuse	24 842 (30,8)	23 088 (30,8)	1 754 (30,6)	
Catégories d'IMC n (%)				0,75
<18 kg/m ²	1 796 (2,2)	1 693 (2,2)	103 (1,8)	
18,0-24,9 kg/m ²	64 965 (80,6)	60 308 (80,6)	4 657 (81,2)	
25,0-30,0 kg/m ²	11 387 (14,1)	10 576 (14,1)	811 (14,1)	
>30 kg/m ²	2 392 (2,9)	2 233 (2,9)	159 (2,7)	
Tabagisme passif à l'enfance n (%)	10 606 (13,1)	9 835 (13,1)	771 (13,4)	0,50
Diabète type 2 à Q1 n (%)	610 (0,7)	574 (0,7)	36 (0,6)	0,24
Dyslipidémie à Q1 n (%)	8 837 (10,9)	8 235 (11,0)	602 (10,5)	0,25
Hypertension artérielle à Q1 n (%)	21 108 (26,2)	19 614 (26,2)	1 494 (26,0)	0,80
Activité physique (MET.h / semaine)	43,0 (27,8)	43,1 (27,9)	41,5 (27,3)	<0,001
Antécédents d'AVC à Q1 n (%)	1 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	-
Antécédents d'IDM à Q1 n (%)	31 (0,0)	29 (0,0)	2 (0,0)	0,88
Antécédents de mastopathie n (%)	2 238 (2,7)	1 985 (2,6)	253 (4,4)	<0,001
Nulliparité n (%)	9 385 (11,6)	8 654 (11,5)	731 (12,7)	<0,01
Un antécédent de CS chez un parent de premier degrés n (%)	8 284 (10,3)	7 360 (9,8)	924 (16,1)	<0,001

Abréviation : AVC, accident vasculaire cérébral ; CS, cancer du sein ; IDM, infarctus du myocarde, IMC, indice de masse corporelle.

Tableau 19. Caractéristiques de la population de base à Q1 en fonction du nombre de facteur de risque cardiovasculaire (N=80 540).

	Total (N=80 540)	FRCV=0 (N=45 067)	FRCV=1 (N=29 076)	FRCV=2 (N=5 911)	FRCV≥3 (N=486)	p-valeur
Age à Q1 (années)	49,06 (6,6)	48,2 (6,2)	49,8 (6,8)	51,1 (7,0)	52,1 (6,7)	<0,001
Indice de masse corporelle à Q1 (kg/m ²)	22,5 (3,1)	22,2 (2,7)	22,9 (3,4)	23,4 (3,7)	24,8 (4,8)	<0,001
Catégorie Socio-professionnelle n (%)						<0,001
Enseignante	51 562 (64,0)	29 272 (64,9)	18 417 (63,3)	3 583 (60,6)	290 (59,6)	
Cadres supérieurs et professions libérales	2 066 (2,5)	1 086 (2,4)	769 (2,6)	190 (3,2)	21 (4,3)	
Professions intermédiaires	12 803 (15,9)	6 971 (15,4)	4 664 (16,0)	1 088 (18,4)	80 (16,4)	
Chômeuses	2 121 (2,6)	1 104 (2,4)	835 (2,8)	171 (2,8)	11 (2,2)	
Autres	601 (0,7)	299 (0,6)	252 (0,8)	46 (0,7)	4 (0,8)	
Non disponible	11 387 (14,1)	6 335 (14,0)	4 139 (14,2)	833 (14,1)	80 (16,4)	
Niveau d'étude n (%)						<0,001
< Bac	10 745 (13,3)	5 544 (12,3)	4 228 (14,5)	899 (15,2)	74 (15,2)	
Bac à Bac +2	41 806 (51,9)	23 337 (51,7)	15 159 (52,1)	3 060 (51,7)	250 (51,4)	
Bac +3 et plus	27 989 (34,7)	16 186 (35,9)	9 689 (33,3)	1 952 (33,0)	162 (33,3)	
Tabagisme passif dans l'enfance n (%)	10 606 (13,1)	5 741 (12,7)	3 924 (13,5)	870 (14,7)	71 (14,6)	0,50
Fumeuse actuelle n (%)	11 810 (14,6)	0 (0,0)	8 225 (28,3)	3 158 (53,4)	427 (87,8)	-
Diabète type 2 à Q1 n (%)	610 (0,7)	0 (0,0)	200 (0,7)	297 (5,0)	113 (23,2)	-
Dyslipidémie à Q1 n (%)	8 837 (10,9)	0 (0,0)	5 030 (17,3)	3 358 (56,8)	449 (92,4)	-
Hypertension artérielle à Q1 n (%)	21 108 (26,2)	0 (0,0)	15 621 (53,7)	5 009 (84,7)	478 (98,3)	-
Surpoids/Obésité à Q1 n (%)	13 779 (17,1)	5 955 (13,2)	6 047 (20,8)	1 582 (26,7)	195 (40,1)	0,70
Activité Physique (MET,h / semaine)	43,0 (27,8)	42,8 (27,4)	43,3 (28,3)	43,0 (29,0)	41,6 (29,1)	0,04
Antécédent d'IDM à Q1 n (%)	31 (0,0)	6 (0,0)	18 (0,0)	5 (0,0)	2 (0,4)	<0,001
Nulliparité n (%)	9 385 (11,6)	5 007 (11,1)	3 257 (12,1)	778 (13,1)	73 (15,0)	<0,001

Abréviation : FRCV, Facteurs de risque cardiovasculaire (comprenant dyslipidémie, diabète, hypertension, tabagisme).

L'âge au diagnostic du CS était de 62 ± 8 ans. Au moment du diagnostic, dans le sous-groupe des femmes avec cancer du sein, une femme sur trois étaient en surpoids ou obèse, une femme sur trois étaient d'actuelles ou d'anciennes fumeuses, une femme sur trois avait une dyslipidémie et près d'une femme sur deux était hypertendue. Un diabète de type 2 étaient présent dans 2.5% des cas. Un tiers des femmes a été diagnostiqué du CS avant les années 2000 et près des trois-quarts (73,7%) des femmes ont été diagnostiquées avec un cancer RE+/PR+.

Les caractéristiques de la population des femmes avec CS, en fonction de la survenue du critère IDM/AVC/décès-toutes-causes, sont présentées dans le tableau 20. L'occurrence d'évènements IDM/AVC/Décès-toutes-causes incidents chez les survivantes d'un CS au cours du suivi était diagnostiquée chez 1 475 femmes (25,7%) après une moyenne de 14.5 ± 6.7 années post-diagnostic de CS.

Tableau 20. Caractéristiques de base des femmes avec cancer du sein au moment du diagnostic (N=5 730)

	Total (N=5730)	Non-cas (N=4255)	MACE (N=1475)	p-valeur
Age au diagnostic (années)	61,9 (8,3)	61,7 (8,0)	62,6 (9,0)	<0,001
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	24,1 (4,1)	24,1 (3,9)	24,3 (4,4)	0,36
Stade du CS (%)				<0,001
1	3544 (61,8)	2902 (68,2)	642 (43,5)	
2	1696 (29,6)	1164 (27,3)	532 (36,0)	
3	426 (7,4)	179 (4,2)	247 (16,7)	
4	64 (1,1)	10 (0,2)	54 (3,6)	
Grade du CS n (%)				<0,001
1	799 (13,9)	658 (15,4)	141 (9,5)	
2	1978 (34,5)	1462 (34,3)	516 (34,9)	
3	2953 (51,5)	2135 (50,1)	818 (55,4)	
Expression des Récepteurs n (%)				
Estrogène	4240 (83,1)	3239 (84,8)	1001 (78,0)	<0,001
Progestérone	3235 (65,4)	2485 (67,1)	750 (60,2)	<0,001
HER2	340 (12,7)	251 (11,9)	89 (15,7)	0,01
Localisation sein gauche n (%)	3010 (52,5)	2216 (52,0)	794 (53,8)	0,24
Diagnostic du CS avant les années 2000	1940 (33,8)	1255 (29,4)	685 (46,4)	<0,001
Fumeuse actuelle/ancienne n (%)	2163 (37,7)	1578 (37,0)	585 (39,6)	0,07
Tabagisme passif dans l'enfance n (%)	771 (13,4)	579 (13,6)	192 (13,0)	0,56
Surpoids/Obésité n (%)	1982 (34,5)	1447 (34,0)	535 (36,2)	0,11
Diabète type 2 n (%)	147 (2,5)	93 (2,1)	54 (3,6)	<0,01
Dyslipidémie n (%)	1924 (33,5)	1470 (34,5)	454 (30,7)	<0,01
Hypertension artérielle n (%)	2807 (48,9)	2028 (47,6)	779 (52,8)	<0,01
Antécédents d'AVC n (%)	12 (0,2)	5 (0,1)	7 (0,4)	<0,01
Antécédents d'IDM n (%)	11 (0,2)	4 (0,0)	7 (0,4)	<0,01
MACE incident après diagnostic du CS				
Décès toutes causes n (%)	1445 (25,2)	0 (0,0)	1445 (97,9)	-
Infarctus du myocarde n (%)	11 (0,1)	0 (0,0)	11 (0,7)	-
Accident vasculaire cérébral n (%)	19 (0,3)	0 (0,0)	19 (1,2)	-

Données manquantes (n) : Récepteurs estrogène (630), Récepteurs progestérone (787), HER2 (3070).

Abréviation : AVC, accident vasculaire cérébral ; CS, cancer du sein ; HER2, *human epidermal growth factor receptor 2* ; IDM, infarctus du myocarde ; MACE, événements cardiovasculaires majeurs.

4.2. Facteurs de risque cardiovasculaires et risque de cancer du sein

Les associations entre FRCV et risque de CS dans la population globale et dans la sous-population des femmes ménopausées sont présentées dans le tableau 21. Nous n'avons observé aucune association entre les FRCV traditionnels, comme le diabète de type 2, l'HTA, la dyslipidémie, le statut tabagique, et le risque de CS. En revanche, le surpoids était associé à une augmentation du risque de CS (HR=1,07, IC à 95%=1,002-1,14) dans le modèle M0 et les résultats étaient similaires (HR=1,08, IC à 95%=1,02-1,15) dans le modèle ajusté sur le niveau d'éducation, l'activité physique, le tabagisme passif dans l'enfance, et les antécédents gynécologiques.

Après analyse dans le sous-groupe des femmes ménopausées, les résultats étaient similaires pour les FRCV, diabète de type 2, HTA, statut tabagique, surpoids et le risque de CS. En revanche, chez les femmes ménopausées, la dyslipidémie était associée à une diminution du risque de CS (HR=0,93, IC à 95%=0,87-0,99) lorsque l'âge a été pris comme échelle de temps dans un modèle ajusté sur le niveau d'éducation, l'activité physique, le tabagisme passif dans l'enfance, et les antécédents gynécologiques (tableau 21).

Tableau 21. Risque de cancer du sein incident en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires dans la population de base (N=80 540) et dans la sous population des femmes ménopausées (N=76 284).

	Nombre (%) Non-cas	Nombre (%) Cas	M0 HR [IC 95%]	M1 HR [IC 95%]	M2 HR [IC 95%]
Population de base	n=74 810	N=5 730			
Catégories d'IMC					
<18 kg/m ²	1 693 (2,2)	103 (1,8)	0,81 [0,66 ; 0,98]	0,75 [0,60 ; 0,93]	0,73 [0,59 ; 0,91]
18,0-24,9 kg/m ²	60 308 (80,6)	4 657 (81,2)	Référence	Référence	Référence
25,0-30,0 kg/m ²	10 576 (14,1)	811 (14,1)	1,01 [0,93 ; 1,08]	1,07 [1,00 ; 1,14]	1,08 [1,02 ; 1,15]
>30 kg/m ²	2 233 (2,9)	159 (2,7)	0,94 [0,80 ; 1,10]	1,07 [0,96 ; 1,19]	1,09 [0,98 ; 1,22]
Statut tabagique					
Fumeuse actuelle	10 936 (14,6)	874 (15,2)	1,04 [0,96 ; 1,12]	0,98 [0,89 ; 1,07]	0,97 [0,89 ; 1,07]
Non-fumeuse	40 786 (54,5)	3 102 (54,1)	Référence	Référence	Référence
Ancienne fumeuse	23 088 (30,8)	1 754 (30,6)	0,99 [0,93 ; 1,05]	1,04 [0,98 ; 1,10]	1,03 [0,97 ; 1,09]
Dyslipidémie					
No	66 575 (88,9)	5 128 (89,5)	Référence	Référence	Référence
Yes	8 235 (11,0)	602 (10,5)	0,96 [0,88 ; 1,04]	0,96 [0,90 ; 1,02]	0,95 [0,89 ; 1,01]
Diabète type 2					
No	74 236 (99,2)	5 694 (99,3)	Référence	Référence	Référence
Yes	574 (0,7)	36 (0,6)	0,85 [0,61 ; 1,18]	0,95 [0,80 ; 1,13]	0,96 [0,81 ; 1,14]
Hypertension artérielle					
No	55 196 (73,7)	4 236 (73,9)	Référence	Référence	Référence
Yes	19 614 (26,2)	1 494 (26,0)	1,01 [0,95 ; 1,07]	1,02 [0,97 ; 1,08]	1,03 [0,97 ; 1,09]
P-tendance			0,59	0,37	<0,01
Femmes ménopausées	N=70689	N=5595			
Catégories d'IMC					
<18 kg/m ²	1 588 (2,2)	100 (1,7)	0,81 [0,66 ; 0,98]	0,76 [0,61 ; 0,95]	0,74 [0,60 ; 0,93]
18,0-24,9 kg/m ²	57 005 (80,6)	4 544 (81,2)	Référence	Référence	Référence
25,0-30,0 kg/m ²	10 002 (14,1)	796 (14,2)	1,01 [0,94 ; 1,09]	1,07 [1,00 ; 1,14]	1,08 [1,01 ; 1,15]
>30 kg/m ²	2 094 (2,9)	155 (2,7)	0,95 [0,81 ; 1,12]	1,08 [0,97 ; 1,20]	1,10 [0,99 ; 1,23]
Statut tabagique					
Fumeuse actuelle	10 095 (14,2)	845 (15,1)	1,05 [0,97 ; 1,14]	1,00 [0,92 ; 1,10]	1,00 [0,91 ; 1,09]
Non-fumeuse	38 689 (54,7)	3 031 (54,1)	Référence	Référence	Référence
Ancienne fumeuse	21 895 (30,9)	1 719 (30,7)	0,99 [0,93 ; 1,05]	1,04 [0,98 ; 1,10]	1,02 [0,97 ; 1,09]
Dyslipidémie					
Non	62 637 (88,6)	5 001 (89,3)	Référence	Référence	Référence
Oui	8 052 (11,3)	594 (10,6)	0,93 [0,86 ; 1,02]	0,94 [0,88 ; 1,00]	0,93 [0,87 ; 0,99]
Diabète de type 2					
Non	70 118 (99,1)	5 559 (99,3)	Référence	Référence	Référence
Oui	571 (0,8)	36 (0,6)	0,83 [0,60 ; 1,16]	0,91 [0,76 ; 1,09]	0,92 [0,77 ; 1,10]
Hypertension artérielle					
Non	51 921 (73,4)	4 131 (73,8)	Référence	Référence	Référence
Oui	18 768 (26,5)	1 464 (26,1)	1,00 [0,94 ; 1,07]	1,01 [0,95 ; 1,06]	1,02 [0,96 ; 1,07]

M0 : modèle non ajusté

M1 : modèle non ajusté avec variable comme échelle de temps

M2 : M1+ ajusté au niveau d'éducation (< Bac, Bac à Bac +2, Bac +3 et plus), activité physique (MET.h / semaine), tabagisme passif dans l'enfance, antécédent de mastopathie bénigne, antécédent de CS chez les parents du premier degré, et nulliparité.

4.3. FRCV et Risque d'évènements cardiovasculaires chez les survivantes de CS

Les associations entre les FRCV et le risque d'IDM/AVC/Décès-toutes-causes chez les survivantes de CS sont présentées dans le tableau 22. Les FRCV étaient associés à une augmentation du risque d'IDM/AVC/Décès-toutes-causes dans le modèle non ajusté (modèle M0) notamment pour le statut tabagique de fumeuse actuelle (HR=1,37 ; IC à 95%=1,12-1,69) ou ancienne (HR=1,29 ; IC à 95%=1,15-1,44), l'obésité (HR=1,26 ; IC à 95%=1,06-1,49) et le diabète de type 2 (HR=1,53 ; IC à 95%=1,16-2,01). Lorsque dans des modèles, nous avons pris en compte, l'âge comme échelle de temps, non ajustés et ajustés sur le traitement hormonal de la ménopause et l'activité physique (modèle M1 et M2), nous avons observé une augmentation du risque de survenue du critère IDM/AVC/Décès-toutes-causes chez les survivantes du CS obèses (HR=1,33 ; IC à 95%=1,12-1,58), diabétiques (HR=1,43 ; IC à 95%=1,17-1,76) et hypertendues (HR=1,13 ; IC à 95%=1,02-1,26). La dyslipidémie (HR=0,84 ; IC à 95%=0,75-0,94), en revanche, était associée à une diminution du risque du critère IDM/AVC/Décès-toutes-causes dans les trois modèles (tableau 22).

Tableau 22. Risque de MACE incident en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires chez les femmes avec cancer du sein invasif (N=5 730)

	Nombre (%) Non-cas	Nombre (%) cas	M0 HR [IC 95%]	M1 HR [IC 95%]	M2 HR [IC 95%]
MACE (IDM/AVC/Décès toutes causes)	N=4 255	N=1 475			
Statut tabagique					
Fumeuse actuelle	289 (6,7)	103 (6,9)	1,37 [1,12 ; 1,69]	1,10 [0,89 ; 1,37]	1,10 [0,88 ; 1,37]
Non-fumeuse	2 677 (62,9)	890 (60,3)	Référence	Référence	Référence
Ancienne fumeuse	1 289 (30,2)	482 (32,6)	1,29 [1,15 ; 1,44]	1,10 [0,98 ; 1,23]	1,11 [0,99 ; 1,24]
Catégories d'IMC					
<18 kg/m ²	68 (1,6)	48 (3,2)	1,36 [1,02 ; 1,82]	1,58 [1,18 ; 2,12]	1,56 [1,16 ; 2,09]
18,0-24,9 kg/m ²	2 740 (64,3)	892 (60,4)	Référence	Référence	Référence
25,0-30,0 kg/m ²	1 127 (26,4)	382 (25,9)	0,91 [0,81 ; 1,03]	0,99 [0,87 ; 1,11]	0,98 [0,87 ; 1,10]
>30 kg/m ²	320 (7,5)	153 (10,3)	1,26 [1,06 ; 1,49]	1,35 [1,13 ; 1,60]	1,33 [1,12 ; 1,58]
Dyslipidémie					
Non	2 785 (65,4)	1 021 (69,2)	Référence	Référence	Référence
Oui	1 470 (34,5)	454 (30,7)	0,75 [0,67 ; 0,83]	0,84 [0,75 ; 0,94]	0,84 [0,75 ; 0,94]
Diabète type 2					
Non	4 162 (97,8)	1 421 (96,3)	Référence	Référence	Référence
Oui	93 (2,1)	54 (3,6)	1,53 [1,16 ; 2,01]	1,46 [1,19 ; 1,79]	1,43 [1,17 ; 1,76]
Hypertension artérielle					
Non	2 227 (52,3)	696 (47,1)	Référence	Référence	Référence
Oui	2 028 (47,6)	779 (52,8)	1,01 [0,91 ; 1,12]	1,13 [1,02 ; 1,26]	1,13 [1,02 ; 1,26]

M0 : modèle non ajusté

M1 : modèle non ajusté avec variable comme échelle de temps.

M2 : M1+ ajusté à traitement hormonal de la ménopause et activité physique (<5MET h/semaine, ≥5MET h/semaine)

Abréviation : IMC, indice de masse corporelle ; MACE, événements cardiovasculaires majeurs.

4.4. Caractéristiques mammaires et risque d'évènement CV chez les survivantes de CS

Les associations entre les caractéristiques mammaires du CS et le risque d'IDM/AVC/Décès-toutes-causes chez les survivantes de CS sont présentées dans le tableau 23. Le risque de survenue du critère IDM/AVC/Décès-toutes-causes dans les trois modèles augmentait pour les femmes diagnostiquées avant les années 2000 (HR=1,11 ; IC à 95%=1,004-1,24), avec un stade >1 (HR=2,13 ; IC à 95%=1,92-2,37), et avec un grade >1 (HR=1,68 ; IC à 95%=1,41-2,00). Le surrisque de survenue du critère IDM/AVC/Décès-toutes-causes demeurait chez les femmes diagnostiquées avant les années 2000 après ajustement sur le stade et le statut des récepteurs (HR=1,33 ; IC à 95%=1,16-1,52). Les femmes qui n'avaient pas d'expression des récepteurs aux œstrogènes (HR=1,42 ; IC à 95%=1,24-1,62) ou à la progestérone (HR=1,28 ; IC à 95%=1,14-1,43) ou qui étaient double (HR=1,50 ; IC à 95%=1,30-1,73) ou triple (HR=1,71 ; IC à 95%=1,32-2,20) négatives, avaient une augmentation du risque de survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs. En revanche, la localisation au sein gauche augmentait modestement et de façon non statistiquement significative le risque de MACE (HR=1,10 ; IC à 95%=0,99-1,22).

Tableau 23. Risque d'évènement cardiovasculaire majeur (IDM/AVC/décès toutes causes) incident en fonction des caractéristiques mammaires chez les femmes avec cancer du sein invasif (N=5 730).

	Nombre (%) Non-cas	Nombre (%) cas	M0 HR [IC 95%]	M1 HR [IC 95%]	M2 HR [IC 95%]
MACE (IDM/AVC/Décès toutes causes)	N=4 255	N=1 475			
Localisation sein gauche n (%)					
Non	2 039 (47,9)	681 (46,1)	Référence	Référence	Référence
Oui	2 216 (52,0)	794 (53,8)	1,10 [0,99 ; 1,22]	1,09 [0,99 ; 1,21]	1,10 [0,99 ; 1,22]
Diagnostic avant années 2000					
Non	3 000 (70,5)	790 (53,5)	Référence	Référence	Référence
Oui	1 255 (29,4)	685 (46,4)	1,14 [1,02 ; 1,27]	1,14 [1,03 ; 1,27]	1,11 [1,004 ; 1,24]
Stade du CS					
Stade 1	2 902 (68,2)	642 (43,5)	Référence	Référence	Référence
Stade 2/3/4	1 353 (31,8)	833 (56,4)	2,15 [1,93 ; 2,38]	2,14 [1,93 ; 2,38]	2,13 [1,92 ; 2,37]
Grade du CS					
Grade 1	658 (15,4)	141 (9,5)	Référence	Référence	Référence
Grade 2/3	3 597 (84,5)	1 334 (90,4)	1,69 [1,42 ; 2,01]	1,68 [1,41 ; 2,00]	1,68 [1,41 ; 2,00]
RE expression					
Non	578 (13,5)	282 (19,1)	1,43 [1,25 ; 1,63]	1,43 [1,25 ; 1,63]	1,42 [1,24 ; 1,62]
Oui	3 239 (76,1)	1 001 (67,8)	Référence	Référence	Référence
Données manquantes	438 (10,2)	192 (13,0)	0,99 [0,84 ; 1,15]	0,99 [0,84 ; 1,16]	0,96 [0,82 ; 1,13]
RP expression					
Non	1 214 (28,5)	494 (33,4)	1,27 [1,13 ; 1,43]	1,28 [1,14 ; 1,43]	1,28 [1,14 ; 1,43]
Oui	2 485 (58,4)	750 (50,8)	Référence	Référence	Référence
Données manquantes	556 (13,0)	231 (15,6)	1,01 [0,87 ; 1,17]	1,01 [0,87 ; 1,17]	0,99 [0,85 ; 1,15]
HER2 expression					
Non	1 842 (43,2)	478 (32,4)	0,83 [0,66 ; 1,04]	0,83 [0,66 ; 1,04]	0,82 [0,66 ; 1,04]
Oui	251 (5,9)	89 (6,0)	Référence	Référence	Référence
Données manquantes	2 162 (50,8)	908 (61,5)	0,70 [0,56 ; 0,88]	0,70 [0,56 ; 0,88]	0,68 [0,55 ; 0,85]
RE/RP négatif					
Non	3 223 (75,7)	1 003 (68,0)	Référence	Référence	Référence
Oui	472 (11,0)	240 (16,2)	1,51 [1,31 ; 1,74]	1,51 [1,31 ; 1,74]	1,50 [1,30 ; 1,73]
Données manquantes	560 (13,1)	232 (15,7)	0,92 [0,99 ; 1,14]	0,99 [0,86 ; 1,14]	0,97 [0,84 ; 1,12]
RE/RP/HER2 négatif					
Non	1 869 (43,9)	472 (32,0)	Référence	Référence	Référence
Oui	158 (3,7)	68 (4,6)	1,67 [1,29 ; 2,15]	1,68 [1,30 ; 2,17]	1,71 [1,32 ; 2,20]
Données manquantes	2 228 (52,3)	935 (63,3)	0,88 [0,79 ; 0,99]	0,88 [0,79 ; 0,99]	0,87 [0,77 ; 0,97]

M0 : modèle non ajusté

M1 : M0+multiple facteur de risque cardiovasculaires (≥ deux facteurs de risque) incluant tabagisme, hypertension, diabète, dyslipidémie.

M2 : M1+ traitement hormonal de la ménopause

 Abréviation : CS, cancer du sein ; HER2, *human epidermal growth factor receptor 2* ; HR, Hazard ratio ; IDM, infarctus du myocarde ; MACE, évènements cardiovasculaires majeurs ; RE, récepteur estrogène ; RP, Récepteur progestérone.

5. DISCUSSION

Dans cette étude de cohorte prospective basée sur une large population de femmes françaises, nous avons fait plusieurs observations d'importance épidémiologique et clinique. Dans la population générale, les femmes avec un niveau d'étude inférieur au Bac, de la catégorie socio-professionnelle des cadres supérieurs et professions libérales, et nullipares étaient susceptibles d'avoir plus de FRCV comparées respectivement à celles avec un niveau Bac +, de la catégorie des non-cadres et des multipares. Il n'y avait pas de différences dans les niveaux de FRCV au départ de la cohorte chez les femmes avec CS comparés aux non-cas, et l'ampleur des associations avec le risque de CS pour la plupart des facteurs de risque était similaire alors que les femmes en surpoids avaient un plus grand risque d'être diagnostiquées d'un CS. Chez les survivantes de CS, au moment du diagnostic, en dehors du diabète type 2, chaque FRCV était retrouvé au minimum chez une femme sur trois. Un quart des survivantes du CS a présenté le critère IDM/AVC/décès-toutes-causes au cours du suivi et nous avons montré que le risque de survenue de ce critère augmentait avec l'obésité, l'HTA et le diabète type 2. En outre, les caractéristiques de la tumeur (y compris le stade, le grade, le statut RE/PR et le statut triple négatif) et la période du diagnostic étaient également associées aux MACE.

Bien que n'ayant pas évalué le surrisque de CS dans la population générale ou de MACE chez les survivantes de CS par rapport aux déterminants sociaux en fonction du nombre de FRCV, nous avons observé significativement un plus grand nombre de FRCV dans certaines catégories socio-professionnelles. Dans la littérature, les facteurs socioéconomiques, comme le niveau de scolarité et le niveau de revenu familial, sont d'importants déterminants sociaux des MCV (255, 256). Un statut socio-économique faible, basé sur le revenu du ménage, le niveau d'éducation et le statut d'emploi, était associé à un risque multiplié par 2,3 de mortalité par MCV et par 1,7 d'incidence de MCV dans la cohorte UK Biobank (257). De plus, les déterminants sociaux peuvent également contribuer aux disparités du cancer sur des critères de jugements tels que

l'incidence, le stade au moment du diagnostic et la survie correspondant à différents stades de la carcinogenèse du cancer (c'est-à-dire l'initiation, la promotion et la progression) (258). Ces résultats exigent une attention particulière aux déterminants sociaux dans le cadre des soins chez les femmes ayant des antécédents de cancer du sein.

Dans notre étude, le surpoids augmentait de 8% le risque de CS dans la population générale et ces résultats étaient similaires chez les femmes ménopausées. L'impact du surpoids et de l'obésité sur le risque de CS diffère selon le statut ménopausique et les sous-types de maladie. Les preuves actuelles suggèrent qu'un IMC élevé est associé à une diminution du risque de CS préménopausique, mais fortement associé à une augmentation du risque en postménopause (259). Deux méta-analyses chez des femmes préménopausées avec CS de statut RE+ ont montrés une association inverse entre IMC et positivité du statut RE (260, 261). L'étude *Million Women Study* au Royaume-Uni a montré que l'obésité augmentait le risque de CS postménopausique de près de 30 % (262). De même, une méta-analyse de 34 études portant sur plus de 2,5 millions de femmes a montré une augmentation de 12% du risque de CS postménopausique pour chaque augmentation de 5 kg/m² d'IMC (170).

Après CS, l'obésité et le surpoids augmente la mortalité toutes causes et spécifique (263). Dans notre étude, l'obésité augmentait le risque du critère IDM/AVCV/décès-toutes-causes de 33% chez les survivantes de CS. Ewertz et al ont montré que le risque de développer des métastases à distance chez des survivantes d'un CS avec un IMC ≥ 30 kg/m² augmentait de 42 à 46 % après 10 ans comparé à celles avec un IMC < 25 kg/m², et le risque de décès par CS après 30 ans augmentait significativement de 38 % chez les survivantes obèses (264, 265). De plus, une méta-analyse de 43 études a rapporté une augmentation de risque décès par CS de 33% chez les survivantes d'un CS obèses comparées aux non obèses (266). Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent le rôle péjoratif du surpoids et de l'obésité dans le cancer du sein sont complexes. Le tissu adipeux des personnes obèses produit des cytokines et des

médiateurs inflammatoires, créant un environnement qui favorise l'invasion et la métastase du cancer (267).

Dans notre étude nous n'avons pas observé d'association entre le diabète, l'HTA et le statut tabagique et le risque de CS. Le diabète de type 2 et son lien à l'hyperinsulinisme et la résistance à l'insuline sont des facteurs de risque connus de CS (268). Dans une méta-analyse, De Bruijn et al ont montré une augmentation du risque de CS chez les diabétiques de 23% par rapport au groupe non diabétique (177). De plus, l'hyperinsulinisme associée à la résistance à l'insuline est également corrélé à un risque élevé de CS. Zhu et al. (269) ont constaté une augmentation de risque de CS pour le quartile le plus élevé d'insulinémie versus quartile le plus bas (OR=1,45 ; IC à 95 % 1,20-1,75). Des niveaux élevés d'insuline peuvent entraîner une biodisponibilité élevée du facteur de croissance de l'insuline 1 (IGF-1), entraînant l'apparition et la prolifération du CS (270). Concernant l'HTA et le risque de CS, les résultats des études sont controversés. Certaines études suggèrent une association significative entre HTA et risque de CS, en particulier après la ménopause (141). Une étude cas-témoin de Pereira et al (178) a montré que les femmes hypertendues avaient un risque plus élevé de CS (OR = 4,18 ; IC à 95 % 1,81-9,64), et ce risque était également observé chez les femmes ménopausées (OR = 2,84, IC à 95 % 1,09-7,39). Une méta-analyse (60) a également montré une association significative entre l'HTA et un risque accru de CS (RR = 1,15, IC à 95 % 1,08-1,22), en particulier chez les femmes ménopausées. En revanche, il n'y avait pas d'association significative chez les femmes préménopausées (RR = 0,97, IC à 95 % 0,84-1,12) ou la population asiatique (RR = 1,07, IC à 95 % 0,94-1,22).

En plus de l'obésité, le diabète de type 2 et l'HTA étaient des facteurs associés à une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs dans notre étude. Les survivantes du CS ont un risque élevé de décès par MCV après la prise en charge initiale du cancer (126, 139). Le risque absolu de décès par MCV chez les survivantes de cancer du sein varie entre 1,6 % et 10,4 %, et la mortalité cardiovasculaire est plus élevée que chez les femmes de la population générale (139). Dibaba et al ont montré une

augmentation du risque de décès par cancer du sein chez les survivantes hypertendue (HR=1,24 ; IC95% : 1,05-1,46). De plus, plusieurs traitements antinéoplasiques sont susceptibles de générer tardivement une HTA augmentant ainsi le risque de MCV (140). En effet, dans notre étude nous avons observé une augmentation de près de deux fois le taux d'incidence de l'HTA avant CS versus après CS (taux d'incidence respectivement de 1,97 pour 100 personnes-années versus 3,71 pour 100 personnes années). Concernant le diabète de type 2, Barone et al ont montré dans leur étude une augmentation de 61 % de la mortalité toutes causes confondues chez les survivantes de CS en cas de diabète préexistant (HR 1,61 ; IC à 95 % : 1,46-1,78) (145). De plus le cancer peut aggraver l'hyperglycémie (146). Une étude récemment publiée en Corée a montré une association entre antécédent de cancer du sein et risque de développer un diabète de type 2 ultérieur, indépendamment des facteurs de risque traditionnels de diabète (HR 1,60 ; IC à 95 % : 1,27-2,01) (147). En outre, le diabète peut également affecter l'efficacité de la chimiothérapie (268). La concentration élevée d'IGF-1 sous hyperglycémie peut spécifiquement inhiber la mort cellulaire induite par les médicaments antinéoplasiques dans les cellules MCF-7, ce qui suggère son implication dans le mécanisme de résistance aux médicaments.

Chez les femmes ménopausées, la dyslipidémie était un facteur inversement associé au risque de CS et également au risque de survenue du critère IDM/AVC/Décès-toutes-causes chez les survivantes du CS. L'hypercholestérolémie est une comorbidité fréquente de l'obésité (271). Son impact en tant que facteur de risque du CS est controversé et il n'y a pas de preuves claires à ce jour que le cholestérol total, LDL ou HDL contribue à la maladie (272). Dans une précédente étude prospective portant sur 1 626 femmes (dont 583 cas de CS) de la cohorte E3N examinant l'association entre les concentrations de lipides sériques avant le diagnostic, et le risque de CS et la survie, a montré que, dans l'ensemble, les lipides sériques n'étaient pas associés au risque de cancer du sein, quel que soit l'IMC et le statut RE de la tumeur ou en tenant compte du temps entre le prélèvement sanguin et diagnostic (273). En revanche, une vaste étude portant sur plus de 664 000 femmes utilisant des données administratives du registre

britannique *Algorithm for Co-morbidity, Associations, Length of Stay and Mortality* (ACALM) a montré que les femmes de plus de 40 ans ayant une dyslipidémie étaient 33 % moins susceptibles de développer un CS par rapport à celles avec des taux normaux de cholestérol (274). De plus parmi celles qui ont été diagnostiquées avec CS, celles qui avaient une dyslipidémie avaient une diminution du risque de décès de 40 % (274). Une explication potentielle de ces résultats est que l'utilisation de statines pour abaisser le taux de cholestérol pourrait réduire le risque de CS, de récurrence du CS et les taux de mortalité (275). Cependant, les preuves de plusieurs méta-analyses de l'effet protecteur des statines dans le cancer du sein sont aujourd'hui controversées (276, 277).

Dans notre étude les femmes avec un stade pronostique >1 (taille tumeur >2cm et/ou ganglion lymphatique positif), ou un grade histopronostique > 1 avait une augmentation du risque de MACE. Dans la littérature l'association entre caractéristique du CS et augmentation du risque de mortalité par MCV a déjà été rapportée (278-280). Dans l'étude multicentrique canadienne (281), la taille de la tumeur (≤ 2 cm vs > 2 cm), comme le statut des ganglions lymphatiques, était un facteur pronostique indépendant pour la récurrence locale, la récurrence régionale, les métastases à distance, la survie spécifique par CS et la survie globale (282). Ces patientes sont ainsi susceptibles de recevoir de plus grandes doses de traitements cardiotoxiques.

Nous avons observé une augmentation du risque de MACE chez les femmes diagnostiquées avant les années 2000. Le surrisque de survenue de MACE demeurait après ajustement sur le stade et le statut des récepteurs. Cette observation peut être liée à l'arsenal thérapeutique contre le CS qui était moins bien codifié (doses de chimiothérapie et d'irradiation utilisées) et diversifié (notamment la thérapie ciblée) et/ou des méthodes de détection précoce encore inexistantes ou peu utilisées entraînant de moins bons résultats pour les patientes.

Le statut hormonal (RE-, PR-, RE/PR-, RE/PR/HER2-) joue également un rôle péjoratif dans la survenue du MACE dans notre étude. Bien que les statuts des récepteurs

hormonaux fournissent à la fois des informations pronostiques et prédictives thérapeutiques, leur utilisation clinique la plus importante est celle de biomarqueurs prédictifs pour l'hormonothérapie (RE) ou pour la thérapie ciblée (HER2) (280). En tant que marqueur prédictif de l'hormonothérapie/thérapie ciblée, le statut RE et ou HER2 est utilisé dans des contextes néoadjuvant, adjuvant et avancé de la maladie (283-286). Cependant ces traitements sont accompagnés d'un risque accru de cardiotoxicité (118-120).

Notre étude présente un certain nombre d'atouts, notamment la grande taille de la cohorte, le nombre important de cas de CS et la longue période de suivi, qui ont permis d'obtenir une puissance statistique élevée pour détecter les associations. Néanmoins, nous reconnaissons certaines limites à notre étude. La paucité des événements IDM et AVC chez les survivantes du CS ne nous a pas permis de les analyser individuellement en fonction des caractéristiques mammaires de la maladie et en fonction des différents FRCV. Outre le manque de puissance chez cette catégorie de patientes pour les événements IDM et AVC, nous n'avons pas eu la possibilité d'identifier toutes les causes de décès soit par MCV ou soit par cancer du sein (les décès par autre cancer ayant été exclues). A défaut de pouvoir intégrer cette information nous avons utilisé le critère composite IDM/AVC/Décès-toutes-causes en tant que MACE comme décrit dans de précédentes études (241).

En conclusion, la présente étude montre qu'il existe une prévalence élevée des FRCV chez les femmes au départ de la cohorte E3N et au moment du diagnostic du cancer du sein. Le surpoids/obésité joue un rôle sur le risque de cancer mais est aussi un facteur péjoratif chez les survivantes d'un CS. De plus, les autres FRCV (HTA, diabète de type 2), les caractéristiques de la maladie (stade, grade), le statut hormonal (RE-, PR-, RE/PR-, RE/PR/HER2-) et la période de diagnostic du CS étaient associés au sursurrisque de MACE chez les survivantes de CS. Ces résultats doivent être confirmés dans d'autres cohortes prospectives.

CHAPITRE VI : SYNTHÈSE ET CONCLUSION GÉNÉRALE

1. RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX RÉSULTATS

Ce projet doctoral a permis d'identifier certains facteurs prédictifs de cardiotoxicité et d'évènement cardiovasculaires majeurs chez des survivantes d'un cancer du sein dans les cohortes CANTO et E3N.

Dans la première partie de ce projet doctoral, nous nous sommes intéressés à **l'influence du surpoids et de l'obésité sur le risque de cardiotoxicité** à partir des données prospectives recueillies dans la cohorte CANTO. Nous avons montré dans cette étude française que chez des femmes atteintes d'un cancer du sein localisé traitées par anthracycline et/ou trastuzumab, les femmes obèses avaient une augmentation du risque de cardiotoxicité par rapport aux femmes de poids normal. De plus, près de la moitié des survivantes du CS de la cohorte CANTO avaient un IMC > 25 kg/m², ce qui suggère que le surpoids et l'obésité sont fréquents chez les survivantes de CS et il est donc important de noter qu'ils sont associés à un risque élevé de cardiotoxicité chez ces femmes, soulignant l'importance de la surveillance du poids après CS.

Dans la deuxième partie de ce projet doctoral, nous nous sommes intéressés à la pertinence de l'utilisation de modèles de prédiction clinique afin de prédire la cardiotoxicité liée au traitement par chimiothérapie chez les survivantes d'un CS. Nous avons réalisé une **revue systématique de la littérature des modèles pronostiques développés pour prédire la cardiotoxicité liée au traitement par chimiothérapie chez les survivantes d'un CS**. Sept études et six modèles de prédiction avec pour critère de jugement la cardiotoxicité dans différentes populations avec CS, y compris les patientes atteintes de CS à n'importe quel stade, les patientes HER-2 négatives, les patientes HER-2 positives et les patientes éligibles au trastuzumab ont été identifiées. La performance de ces modèles et leur applicabilité ont été évaluées. La plupart des

modèles pronostiques ont rapporté une discrimination bonne à excellente, mais n'ont pas réussi à traiter les biais en raison de faiblesses méthodologiques, en particulier pour la taille de l'échantillon, le traitement des données manquantes et la non-présentation de statistiques de performance de modèles appropriées. Cette revue révèle qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour fournir une prédiction personnalisée du risque de cardiotoxicité liée au traitement antinéoplasique du cancer du sein en pratique clinique.

Enfin, dans la troisième partie de ce projet doctoral, nous nous sommes proposé d'étudier dans la cohorte E3N, dans un premier temps, **la présence des FRCV et leur association chez les femmes avant la survenue d'un CS par rapport aux femmes n'ayant pas fait de CS au cours du suivi** ; dans un second temps, chez les survivantes de CS, nous avons comparé la **survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs en fonction des FRCV et des caractéristiques du CS**. Dans cette étude de cohorte prospective basée sur une large population de femmes françaises, nous avons mis en relief le rôle que joue le surpoids/obésité sur l'augmentation du risque de CS mais aussi en tant que facteur péjoratif chez les survivantes d'un CS. De plus, nous avons montré que l'HTA et le diabète de type 2 étaient associés à un risque accru de survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs. Cela indique que les survivantes d'un CS sont fréquemment affectées par des facteurs de risque conventionnels et qu'il est nécessaire de surveiller et prendre en charge ces facteurs potentiellement modifiables. Par ailleurs, nous avons également mis en évidence le surrisque de MACE chez les survivantes d'un CS avec des facteurs liés aux caractéristiques de la maladie (stade, grade), au statut hormonal (RE-, PR-, RE/PR-, RE/PR/HER2-) et à la période de diagnostic du CS. Il est important de noter que ces facteurs, de mauvais pronostic dans la survenue de MACE dans notre étude, conditionnent la démarche thérapeutique dans la prise en charge globale du CS. Cela suggère que les survivantes d'un CS ayant ces facteurs sont susceptibles non seulement de recevoir des traitements cardiotoxiques, mais aussi de plus grandes doses thérapeutiques, les exposant ainsi à un risque accru de cardiotoxicité.

2. IMPACT DE CES RESULTATS

Nos résultats ont ainsi permis de mettre en exergue que des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels (surpoids/obésité, HTA, diabète de type 2), histologiques (stade, grade), cliniques et des biomarqueurs (RE, PR, HER2) sont des facteurs prédictifs de cardiotoxicité et d'événements cardiovasculaires majeurs. Ces informations, d'une valeur pronostique en pratique clinique, représentent la première étape vers un traitement personnalisé pour chaque patiente nouvellement diagnostiquée d'un CS. L'utilisation appropriée de ces facteurs aidera le clinicien à identifier les patientes à haut risque de toxicité cardiovasculaire et facilitera la sélection judicieuse des patientes pour limiter les effets néfastes des traitements antinéoplasiques.

En termes de santé publique, nos résultats soulignent l'importance : 1) d'orienter les stratégies de prévention et de surveillance optimales du risque de toxicité cardiovasculaire chez les survivantes de CS ; et 2) de développer des stratégies efficaces pour cibler les facteurs modifiables, tels que l'obésité, l'HTA, le diabète de type 2, afin de réduire le risque d'évènements cardiovasculaires majeurs et de cardiotoxicité liés aux traitements antinéoplasiques.

3. PERSPECTIVES DE RECHERCHE

Bien que des progrès substantiels aient été réalisés dans l'identification et la validation de facteurs pronostiques et prédictifs pour le risque de toxicité cardiovasculaire, plusieurs défis majeurs demeurent. A ce jour, nous ne sommes pas encore en mesure de déterminer avec précision les patientes susceptibles de développer une toxicité cardiovasculaire après traitement antinéoplasique et notre capacité à personnaliser le traitement pour un patiente donnée en fonction de facteurs pronostiques et prédictifs

établis est actuellement limitée.

Les travaux de cette thèse ont soulevé un certain nombre de questions qui devront faire l'objet d'études approfondies à l'avenir.

Nos résultats devraient encourager des recherches mécanistiques et cliniques supplémentaires pour mieux comprendre comment l'obésité peut représenter un facteur de risque prédictif de cardiotoxicité dans le traitement du CS.

A la suite de ce projet doctoral nous nous proposons de poursuivre les travaux dans le sens du développement et de la validation d'outils de prédiction du risque de toxicité cardiovasculaire, y compris les facteurs de risque liés au traitement et au patient capable de : 1) prédire la réponse à des formes spécifiques de chimiothérapie ; 2) identifier les patientes susceptibles de développer une toxicité sévère liée à la chimiothérapie ; 3) prédire la réponse à la radiothérapie. Pour répondre à ces problématiques dans le futur, une étude en cours sur la santé des patients atteints d'un premier cancer pour le développement d'une stratégie de prévention tertiaire dans la cohorte E3N (étude AFTER-CANCER) a interrogé les survivantes de cancer quel qu'il soit, sur leur traitement. Cette étude permettra à terme d'étudier la cardiotoxicité (entre autres) en fonction des traitements. La validation des évènements coronariens en cours permettra de mieux évaluer le lien entre le statut coronarien et le risque de toxicité cardiaque.

En plus de ce qui précède, nous allons nous concentrer dans le cadre de la prévention du risque cardiovasculaire en général et du surrisque de toxicité cardiovasculaire en particulier, nous allons compléter l'exploration de notre étude sur le rôle de la statine (ayant observé dans notre étude que la dyslipidémie était inversement associée au risque de MACE) comme médicaments potentiellement cardioprotecteurs vis-à-vis du risque de cardiotoxicité et d'évènements cardiovasculaire majeurs chez les survivantes de CS. D'autres médicaments comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les bêtabloquants pourraient être également étudiés en tant que médicaments

potentiellement cardioprotecteurs dans le but d'améliorer le pronostic de ces patientes.

Dans la cohorte CANTO, l'acquisition des données prospectives de toxicité à long terme est toujours en cours, de futures études sont nécessaires pour identifier et valider de nouveaux biomarqueurs cardiaques prédictifs de cardiotoxicité (troponine, NT-proBNP et d'autres marqueurs inflammatoires). Des recherches complémentaires sur le rôle de la génétique dans la stratification du risque de toxicité CV sont également nécessaires notamment le rôle des mutations BRCA sur le risque de toxicité CV chez les survivantes de CS.

Des études d'intervention sur l'activité physique, le régime alimentaire et le risque d'évènements cardiovasculaires demandent à être menées. Des études précédentes de la cohorte CANTO ont suggéré des effets bénéfiques associés à la perte de poids au cours du suivi chez les patientes en surpoids et obèses notamment une meilleure qualité de vie (287) et un taux plus élevé de retour au travail (288).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Melnik BC, Schmitz G. Milk's Role as an Epigenetic Regulator in Health and Disease. *Diseases*. 2017;5(1).
2. Melnik BC, Schmitz G. MicroRNAs: Milk's epigenetic regulators. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;31(4):427-42.
3. Lawrence RA. 2 - Anatomy of the Breast. In: Lawrence RA, Lawrence RM, editors. *Breastfeeding (Ninth Edition)*. Philadelphia: Elsevier; 2022. p. 38-57.
4. Stranding S. *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. Forty-second edition ed. Amsterdam: Elsevier; 2021 2021. 1588 p.
5. Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS. 2 - Anatomy of the Breast, Axilla, Chest Wall, and Related Metastatic Sites. In: Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS, Gradishar WJ, editors. *The Breast (Fifth Edition)*: Elsevier; 2018. p. 20-36.e2.
6. Lawrence RA. 3 - Physiology of Lactation. In: Lawrence RA, Lawrence RM, editors. *Breastfeeding (Ninth Edition)*. Philadelphia: Elsevier; 2022. p. 58-92.
7. Green KA, Streuli CH. Apoptosis regulation in the mammary gland. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61(15):1867-83.
8. Lund LR, Rømer J, Thomasset N, Solberg H, Pyke C, Bissell MJ, et al. Two distinct phases of apoptosis in mammary gland involution: proteinase-independent and -dependent pathways. *Development*. 1996;122(1):181-93.
9. Radisky DC, Hartmann LC. Mammary involution and breast cancer risk: transgenic models and clinical studies. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2009;14(2):181-91.
10. Sun SX, Bostanci Z, Kass RB, Mancino AT, Rosenbloom AL, Klimberg VS, et al. 3 - Breast Physiology: Normal and Abnormal Development and Function. In: Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS, Gradishar WJ, editors. *The Breast (Fifth Edition)*: Elsevier; 2018. p. 37-56.e6.
11. Russo J, Hu YF, Silva ID, Russo IH. Cancer risk related to mammary gland structure and development. *Microsc Res Tech*. 2001;52(2):204-23.
12. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
13. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical

implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869-74.

14. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70.

15. Reis-Filho JS, Puztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet*. 2011;378(9805):1812-23.

16. Sotiriou C, Puztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(8):790-800.

17. Joyon N, Penault-Llorca F, Lacroix-Triki M. Classification et signatures moléculaires des cancers du sein en 2017. *Oncologie*. 2017;19(3-4):64-70.

18. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res*. 2017;50(1):33.

19. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Van de Vijver MJ. *Breast tumours*. 5th ed. Geneva: OMS; 2012.

20. Lansac J, Ouldamer L. Chapitre 19 - Cancer du sein. In: Lansac J, Marret H, editors. *Gynécologie pour le Praticien (Neuvième Édition)*. Paris: Elsevier Masson; 2018. p. 276-300.

21. Tuzlali S, Yavuz E. Pathology of Breast Cancer. In: Aydiner A, Igci A, Soran A, editors. *Breast Cancer : A Guide to Clinical Practice*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 125-50.

22. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(7):1783-5.

23. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(4):290-303.

24. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):721-8.

25. Franchet C, Duprez-Paumier R, Lacroix-Triki M. [Molecular taxonomy of luminal breast cancer in 2015]. *Bull Cancer*. 2015;102(6 Suppl 1):S34-46.

26. Lacroix-Triki M, Penault-Llorca F. Classification TNM pour le cancer du sein (8e édition). 2017;VI(3):129-31.

27. Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, Farmer P, Pradervand S, Haibe-Kains B, et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res*.

2008;10(4):R65.

28. Prat A, Parker JS, Fan C, Cheang MCU, Miller LD, Bergh J, et al. Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Ann Oncol*. 2012;23(11):2866-73.

29. Sabatier R, Finetti P, Guille A, Adelaide J, Chaffanet M, Viens P, et al. Claudin-low breast cancers: clinical, pathological, molecular and prognostic characterization. *Mol Cancer*. 2014;13:228.

30. Dai X, Xiang L, Li T, Bai Z. Cancer Hallmarks, Biomarkers and Breast Cancer Molecular Subtypes. *J Cancer*. 2016;7(10):1281-94.

31. Guedj M, Marisa L, de Reynies A, Orsetti B, Schiappa R, Bibeau F, et al. A refined molecular taxonomy of breast cancer. *Oncogene*. 2012;31(9):1196-206.

32. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? *Mol Oncol*. 2010;4(3):192-208.

33. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49.

34. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015;137(9):2060-71.

35. Torre LA, Islami F, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(4):444-57.

36. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama*. 2002;288(3):321-33.

37. Breen N, Gentleman JF, Schiller JS. Update on mammography trends: comparisons of rates in 2000, 2005, and 2008. *Cancer*. 2011;117(10):2209-18.

38. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(5):781-7.

39. Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol*. 2005;34(2):405-12.

40. Joko-Fru WY, Jedy-Agba E, Korir A, Ogunbiyi O, Dzamalala CP, Chokunonga E, et al. The evolving epidemic of breast cancer in sub-Saharan Africa: Results from the

African Cancer Registry Network. *Int J Cancer*. 2020;147(8):2131-41.

41. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res*. 2004;6(6):229-39.

42. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(8):e1027-e37.

43. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-75.

44. Joko-Fru WY, Miranda-Filho A, Soerjomataram I, Egue M, Akele-Akpo MT, N'da G, et al. Breast cancer survival in sub-Saharan Africa by age, stage at diagnosis and human development index: A population-based registry study. *Int J Cancer*. 2020;146(5):1208-18.

45. Cutler SJ. International Symposium on end results of cancer therapy. Computation of survival rates. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1964;15:381-5.

46. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. *Santé publique France ed. Saint-Maurice* 2019. 20 p.

47. Lanta Q, Arveux P, Asselain B. Épidémiologie et spécificités socioculturelles de la femme jeune atteinte de cancer du sein. *Bulletin du Cancer*. 2019;106(12, Supplement 1):S4-S9.

48. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Voirin N, Guizard AV, Trétarre B, et al. Survival of solid cancer patients in France, 1989-2013: a population-based study. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26(6):461-8.

49. Goldstein NS, Ziegfeld CR. 4 - Risk Factors and Risk Assessment. In: Jacobs L, Finlayson CA, editors. *Early Diagnosis and Treatment of Cancer Series: Breast Cancer*. Saint Louis: W.B. Saunders; 2011. p. 55-69.

50. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2019;69(6):438-51.

51. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(8):606-16.

52. Butler LM, Potischman NA, Newman B, Millikan RC, Brogan D, Gammon MD, et al. Menstrual risk factors and early-onset breast cancer. *Cancer Causes Control*. 2000;11(5):451-8.
53. Kerlikowske K, Cook AJ, Buist DS, Cummings SR, Vachon C, Vacek P, et al. Breast cancer risk by breast density, menopause, and postmenopausal hormone therapy use. *J Clin Oncol*. 2010;28(24):3830-7.
54. Nazari SS, Mukherjee P. An overview of mammographic density and its association with breast cancer. *Breast Cancer*. 2018;25(3):259-67.
55. Barlow WE, White E, Ballard-Barbash R, Vacek PM, Titus-Ernstoff L, Carney PA, et al. Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(17):1204-14.
56. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(3):229-37.
57. Coleman WB. Breast Ductal Carcinoma in Situ: Precursor to Invasive Breast Cancer. *Am J Pathol*. 2019;189(5):942-5.
58. Silber JH, Rosenbaum PR, Ross RN, Reiter JG, Niknam BA, Hill AS, et al. Disparities in Breast Cancer Survival by Socioeconomic Status Despite Medicare and Medicaid Insurance. *Milbank Q*. 2018;96(4):706-54.
59. Riba LA, Gruner RA, Alapati A, James TA. Association between socioeconomic factors and outcomes in breast cancer. *Breast J*. 2019;25(3):488-92.
60. Herndon JE, 2nd, Kornblith AB, Holland JC, Paskett ED. Effect of socioeconomic status as measured by education level on survival in breast cancer clinical trials. *Psychooncology*. 2013;22(2):315-23.
61. Russo J, Moral R, Balogh GA, Mailo D, Russo IH. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2005;7(3):131-42.
62. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;151:1-32.
63. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996;347(9017):1713-27.
64. Kanadys W, Barańska A, Malm M, Błaszczuk A, Polz-Dacewicz M, Janiszewska M, et al. Use of Oral Contraceptives as a Potential Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies Up to 2010. *Int J Environ*

Res Public Health. 2021;18(9).

65. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419-27.
66. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107(1):103-11.
67. Fournier A, Hill C. [Drugs and cancer risk: the example of THM]. *Rev Prat*. 2013;63(8):1117-21.
68. Reynolds P. Smoking and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2013;18(1):15-23.
69. Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;154(2):213-24.
70. Horn-Ross PL, Canchola AJ, West DW, Stewart SL, Bernstein L, Deapen D, et al. Patterns of alcohol consumption and breast cancer risk in the California Teachers Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(3):405-11.
71. de Boer MC, Wörner EA, Verlaan D, van Leeuwen PAM. The Mechanisms and Effects of Physical Activity on Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2017;17(4):272-8.
72. Cohen K, Liu Y, Luo J, Appleton CM, Colditz GA. Plasma carotenoids and the risk of premalignant breast disease in women aged 50 and younger: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;162(3):571-80.
73. Tamimi RM, Hankinson SE, Campos H, Spiegelman D, Zhang S, Colditz GA, et al. Plasma carotenoids, retinol, and tocopherols and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol*. 2005;161(2):153-60.
74. Cottet V, Touvier M, Fournier A, Touillaud MS, Lafay L, Clavel-Chapelon F, et al. Postmenopausal breast cancer risk and dietary patterns in the E3N-EPIC prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2009;170(10):1257-67.
75. Fournier A, Dos Santos G, Guillas G, Bertsch J, Duclos M, Boutron-Ruault MC, et al. Recent recreational physical activity and breast cancer risk in postmenopausal women in the E3N cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(9):1893-902.
76. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *Jama*. 2006;296(2):193-201.
77. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2000;152(6):514-27.

78. Baer HJ, Colditz GA, Rosner B, Michels KB, Rich-Edwards JW, Hunter DJ, et al. Body fatness during childhood and adolescence and incidence of breast cancer in premenopausal women: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2005;7(3):R314-25.
79. Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrri A. Beyond BRCA: new hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(1):1-8.
80. Jatoi I, Anderson WF. Management of women who have a genetic predisposition for breast cancer. *Surg Clin North Am.* 2008;88(4):845-61, vii-viii.
81. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Eaton A, Ernster V. Positive predictive value of screening mammography by age and family history of breast cancer. *Jama.* 1993;270(20):2444-50.
82. Shah R, Rosso K, Nathanson SD. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol.* 2014;5(3):283-98.
83. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology.* 2002;225(1):165-75.
84. Kösters JP, Gøtzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2003(2):Cd003373.
85. McCreedy T, Littlewood D, Jenkinson J. Breast self-examination and breast awareness: a literature review. *J Clin Nurs.* 2005;14(5):570-8.
86. Gürsoy AA, Hindistan S, Nural N, Kahriman I, Yilmaz F, Yigitbas C, et al. Comparison of three educational interventions on breast self-examination knowledge and health beliefs. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10(5):765-72.
87. Al-Naggar RA, Al-Naggar DH, Bobryshev YV, Chen R, Assabri A. Practice and barriers toward breast self-examination among young Malaysian women. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(5):1173-8.
88. Taha H, Halabi Y, Berggren V, Jaouni S, Nyström L, Al-Qutob R, et al. Educational intervention to improve breast health knowledge among women in Jordan. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(5):1167-73.
89. Tabár L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Grönroft O, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet.* 1985;1(8433):829-32.

90. Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P, Bazzocchi M, Fausto A, Simonetti G, et al. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in Fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(4):1149-57.
91. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *Jama.* 2008;299(18):2151-63.
92. Masood S, Rosa M. Borderline breast lesions: diagnostic challenges and clinical implications. *Adv Anat Pathol.* 2011;18(3):190-8.
93. Kelly KM, Dean J, Comulada WS, Lee SJ. Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. *Eur Radiol.* 2010;20(3):734-42.
94. Ahmed BA. Awareness and practice of breast cancer and breast-self examination among university students in Yemen. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(1):101-5.
95. Lewin JM. 8 - Radiologic Techniques for Early Detection and Diagnosis. In: Jacobs L, Finlayson CA, editors. *Early Diagnosis and Treatment of Cancer Series: Breast Cancer.* Saint Louis: W.B. Saunders; 2011. p. 125-39.
96. Richardson H, Johnston D, Pater J, Goss P. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MAP.3 trial: an international breast cancer prevention trial. *Curr Oncol.* 2007;14(3):89-96.
97. Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, Burke BJ, Hopper KD, Yakes WF. Nonpalpable breast lesions: stereotactic automated large-core biopsies. *Radiology.* 1991;180(2):403-7.
98. Fuhrman GM, Cederbom GJ, Bolton JS, King TA, Duncan JL, Champaign JL, et al. Image-guided core-needle breast biopsy is an accurate technique to evaluate patients with nonpalpable imaging abnormalities. *Ann Surg.* 1998;227(6):932-9.
99. Yang SH, Yang KH, Li YP, Zhang YC, He XD, Song AL, et al. Breast conservation therapy for stage I or stage II breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2008;19(6):1039-44.
100. Alix-Panabières C, Müller V, Pantel K. Current status in human breast cancer micrometastasis. *Curr Opin Oncol.* 2007;19(6):558-63.
101. Crombie J, Longo DL. Chapter 1 - Principles of Cancer Treatment. In: Herrmann J, editor. *Clinical Cardio-Oncology:* Elsevier; 2016. p. 1-13.
102. Saglier J, Beuzeboc P, Pommeyrol A, Toledano A. 4 - Traitement. In: Saglier J,

Beuzebec P, Pommeyrol A, Toledano A, editors. *Cancer du sein (Troisième Édition)*. Paris: Elsevier Masson; 2009. p. 75-162.

103. Ruddy KJ, Viscuse PV. 35 - Breast cancer. In: Herrmann J, editor. *Cardio-Oncology Practice Manual : a Companion to Braunwald 's Heart Disease*. Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 306-9.

104. Rao VU, Reeves DJ, Chugh AR, O'Quinn R, Fradley MG, Raghavendra M, et al. *Clinical Approach to Cardiovascular Toxicity of Oral Antineoplastic Agents: JACC State-of-the-Art Review*. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(21):2693-716.

105. Francis SA, Sawyer D. 3 - Cardiovascular risks of chemotherapy. In: Herrmann J, editor. *Cardio-Oncology Practice Manual : a Companion to Braunwald 's Heart Disease*. Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 20-35.

106. Andrieu-Abadie N. La cardiotoxicité des anthracyclines : mécanismes et cibles pharmacologiques de prévention. *Thérapies*. 2004;59(1):121-6.

107. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981-8.

108. Kerkhove D, Paciolla I, Arpino G. Chapter 3 - Classification by Mechanisms of Cardiotoxicity. In: Lancellotti P, Zamorano Gómez JL, Galderisi M, editors. *Anti-Cancer Treatments and Cardiotoxicity*. Boston: Academic Press; 2017. p. 13-34.

109. Sala V, Della Sala A, Hirsch E, Ghigo A. Signaling Pathways Underlying Anthracycline Cardiotoxicity. *Antioxid Redox Signal*. 2020;32(15):1098-114.

110. Alexandre J, Moslehi JJ, Bersell KR, Funck-Brentano C, Roden DM, Salem JE. Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: Current knowledge and basic underlying mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2018;189:89-103.

111. Iqbal A, Iqbal MK, Sharma S, Ansari MA, Najmi AK, Ali SM, et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision. *Life Sci*. 2019;218:112-31.

112. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med*. 1981;141(6):758-63.

113. Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM, Raimondi R, Fossier V. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(4):323-34.

114. Kanduri J, More LA, Godishala A, Asnani A. Fluoropyrimidine-Associated Cardiotoxicity. *Cardiol Clin*. 2019;37(4):399-405.

115. Vaflard P, Ederhy S, Torregrosa C, André T, Cohen R, Lopez-Trabada D. La toxicité cardiaque des fluoropyrimidines : 5-fluorouracile, capécitabine, le composé S-1 et le trifluridine/tipiracil. *Bulletin du Cancer*. 2018;105(7):707-19.
116. Upshaw JN, O'Neill A, Carver JR, Dimond EP, Denlinger CS, Kircher SM, et al. Fluoropyrimidine Cardiotoxicity: Time for a Contemporaneous Appraisal. *Clin Colorectal Cancer*. 2019;18(1):44-51.
117. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol*. 1991;9(9):1704-12.
118. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92.
119. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673-84.
120. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3859-65.
121. Monsuez JJ, Rivera S. Complications cardio-vasculaires des thérapies ciblées. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique*. 2011;2011(195):12-7.
122. Maurea N, Coppola C, Rienzo A. Chapter 8 - Changes of Myocardial Structure and Function. In: Lancellotti P, Zamorano Gómez JL, Galderisi M, editors. *Anti-Cancer Treatments and Cardiotoxicity*. Boston: Academic Press; 2017. p. 55-72.
123. Marlière S, Vautrin E, Saunier C, Chaikh A, Gabelle-Flandin I. [Radiation-related heart toxicity: Update in women]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2016;65(6):411-9.
124. Tuzovic M, Finch W, Yang EH. 4 - Radiation therapy cardiovascular risks. In: Herrmann J, editor. *Cardio-Oncology Practice Manual : a Companion to Braunwald 's Heart Disease*. Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 36-45.
125. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(11):987-98.
126. Hoening MJ, Aleman BM, van Rosmalen AJ, Kuenen MA, Klijn JG, van Leeuwen FE. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: A 25-year follow-up study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(4):1081-91.

127. Demirci S, Nam J, Hubbs JL, Nguyen T, Marks LB. Radiation-induced cardiac toxicity after therapy for breast cancer: interaction between treatment era and follow-up duration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(4):980-7.
128. Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R, Blanks D, Hauptman P, Recht A, et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 1998;16(11):3493-501.
129. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol.* 2015;5:39.
130. Spetz J, Moslehi J, Sarosiek K. Radiation-Induced Cardiovascular Toxicity: Mechanisms, Prevention, and Treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018;20(4):31.
131. Clasen SC, Kondapalli L, Carver JR. 24 - Cancer survivorship and comorbidity disease risk after cancer treatment. In: Herrmann J, editor. *Cardio-Oncology Practice Manual : a Companion to Braunwald 's Heart Disease.* Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 222-33.
132. Chao C, Xu L, Bhatia S, Cooper R, Brar S, Wong FL, et al. Cardiovascular Disease Risk Profiles in Survivors of Adolescent and Young Adult (AYA) Cancer: The Kaiser Permanente AYA Cancer Survivors Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(14):1626-33.
133. Keegan THM, Kushi LH, Li Q, Brunson A, Chawla X, Chew HK, et al. Cardiovascular disease incidence in adolescent and young adult cancer survivors: a retrospective cohort study. *J Cancer Surviv.* 2018;12(3):388-97.
134. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):213-20.
135. Khan NF, Mant D, Carpenter L, Forman D, Rose PW. Long-term health outcomes in a British cohort of breast, colorectal and prostate cancer survivors: a database study. *Br J Cancer.* 2011;105 Suppl 1(Suppl 1):S29-37.
136. Armenian SH, Xu L, Ky B, Sun C, Farol LT, Pal SK, et al. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1122-30.
137. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation.* 2016;133(11):1104-14.
138. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(8):e30-e66.

139. Gernaat SAM, Ho PJ, Rijnberg N, Emaus MJ, Baak LM, Hartman M, et al. Risk of death from cardiovascular disease following breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;164(3):537-55.
140. Lenihan DJ, Cardinale DM. Late cardiac effects of cancer treatment. *J Clin Oncol.* 2012;30(30):3657-64.
141. Han H, Guo W, Shi W, Yu Y, Zhang Y, Ye X, et al. Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:44877.
142. Gibson TM, Li Z, Green DM, Armstrong GT, Mulrooney DA, Srivastava D, et al. Blood Pressure Status in Adult Survivors of Childhood Cancer: A Report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(12):1705-13.
143. Schutz FA, Je Y, Richards CJ, Choueiri TK. Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol.* 2012;30(8):871-7.
144. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(17):1299-309.
145. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Jama.* 2008;300(23):2754-64.
146. Fernandez CJ, George AS, Subrahmanyam NA, Pappachan JM. Epidemiological link between obesity, type 2 diabetes mellitus and cancer. *World J Methodol.* 2021;11(3):23-45.
147. Hwangbo Y, Kang D, Kang M, Kim S, Lee EK, Kim YA, et al. Incidence of Diabetes After Cancer Development: A Korean National Cohort Study. *JAMA Oncol.* 2018;4(8):1099-105.
148. Ligibel J. Lifestyle factors in cancer survivorship. *J Clin Oncol.* 2012;30(30):3697-704.
149. Kroenke CH, Fung TT, Hu FB, Holmes MD. Dietary patterns and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9295-303.
150. Vrieling A, Buck K, Seibold P, Heinz J, Obi N, Flesch-Janys D, et al. Dietary patterns and survival in German postmenopausal breast cancer survivors. *Br J Cancer.* 2013;108(1):188-92.
151. Fagherazzi G, Vilier A, Boutron-Ruault MC, Mesrine S, Clavel-Chapelon F. Alcohol

consumption and breast cancer risk subtypes in the E3N-EPIC cohort. *Eur J Cancer Prev.* 2015;24(3):209-14.

152. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, Tam EK, Castillo A, Sweeney C, et al. Alcohol consumption and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer: the life after cancer epidemiology study. *J Clin Oncol.* 2010;28(29):4410-6.

153. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *Jama.* 2005;293(20):2479-86.

154. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, Natarajan L, Sternfeld B, Madlensky L, et al. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol.* 2007;25(17):2345-51.

155. Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Titus-Ernstoff L, Bersch AJ, Stampfer MJ, et al. Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(2):379-86.

156. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, Gotay CC, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(8):Cd007566.

157. Rock CL, Thomson CA, Sullivan KR, Howe CL, Kushi LH, Caan BJ, et al. American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(3):230-62.

158. Jackson SE, Heinrich M, Beeken RJ, Wardle J. Weight Loss and Mortality in Overweight and Obese Cancer Survivors: A Systematic Review. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169173.

159. Nechuta S, Chen WY, Cai H, Poole EM, Kwan ML, Flatt SW, et al. A pooled analysis of post-diagnosis lifestyle factors in association with late estrogen-receptor-positive breast cancer prognosis. *Int J Cancer.* 2016;138(9):2088-97.

160. Parekh N, Chandran U, Bandera EV. Obesity in cancer survival. *Annu Rev Nutr.* 2012;32:311-42.

161. Playdon MC, Bracken MB, Sanft TB, Ligibel JA, Harrigan M, Irwin ML. Weight Gain After Breast Cancer Diagnosis and All-Cause Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(12):d1v275.

162. Druesne-Pecollo N, Touvier M, Barrandon E, Chan DS, Norat T, Zelek L, et al. Excess body weight and second primary cancer risk after breast cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135(3):647-54.

163. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol*. 2002;20(4):1128-43.
164. Playdon M, Thomas G, Sanft T, Harrigan M, Ligibel J, Irwin M. Weight Loss Intervention for Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. *Curr Breast Cancer Rep*. 2013;5(3):222-46.
165. Naaktgeboren WR, Linschoten M, de Graeff A, A VR, Cramer MJ, Asselbergs FW, et al. Long-term cardiovascular health in adult cancer survivors. *Maturitas*. 2017;105:37-45.
166. Rahman A. Prediction model for heart failure in childhood cancer survivors. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e537.
167. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, Breslow NE, Hudson MM, Armstrong GT, et al. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2015;33(5):394-402.
168. Chow EJ, Chen Y, Hudson MM, Feijen EAM, Kremer LC, Border WL, et al. Prediction of Ischemic Heart Disease and Stroke in Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(1):44-52.
169. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113(6):898-918.
170. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78.
171. Vrieling A, Buck K, Kaaks R, Chang-Claude J. Adult weight gain in relation to breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123(3):641-9.
172. Guenancia C, Hachet O, Aboutabl M, Li N, Rigal E, Cottin Y, et al. Overweight in mice, induced by perinatal programming, exacerbates doxorubicin and trastuzumab cardiotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77(4):777-85.
173. Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D, Yu AF, Ladoire S, Ghiringhelli F, et al. Obesity As a Risk Factor for Anthracyclines and Trastuzumab Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2016;34(26):3157-65.
174. Zhao XB, Ren GS. Diabetes mellitus and prognosis in women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(49):e5602.

175. White AJ, Nichols HB, Bradshaw PT, Sandler DP. Overall and central adiposity and breast cancer risk in the Sister Study. *Cancer*. 2015;121(20):3700-8.
176. Neuhouser ML, Aragaki AK, Prentice RL, Manson JE, Chlebowski R, Carty CL, et al. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):611-21.
177. De Bruijn KM, Arends LR, Hansen BE, Leeftang S, Ruiter R, van Eijck CH. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg*. 2013;100(11):1421-9.
178. Pereira A, Garmendia ML, Alvarado ME, Albala C. Hypertension and the risk of breast cancer in Chilean women: a case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(11):5829-34.
179. Muniz J, Kidwell KM, Henry NL. Associations between metabolic syndrome, breast cancer recurrence, and the 21-gene recurrence score assay. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157(3):597-603.
180. Braithwaite D, Tammemagi CM, Moore DH, Ozanne EM, Hiatt RA, Belkora J, et al. Hypertension is an independent predictor of survival disparity between African-American and white breast cancer patients. *Int J Cancer*. 2009;124(5):1213-9.
181. Buono G, Crispo A, Giuliano M, De Angelis C, Schettini F, Forestieri V, et al. Metabolic syndrome and early stage breast cancer outcome: results from a prospective observational study. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;182(2):401-9.
182. Vaz-Luis I, Cottu P, Mesleard C, Martin AL, Dumas A, Dauchy S, et al. UNICANCER: French prospective cohort study of treatment-related chronic toxicity in women with localised breast cancer (CANTO). *ESMO Open*. 2019;4(5):e000562.
183. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471-4.
184. National Institutes of Health, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0: National Institutes of Health; 2009 [updated June 14, 2010. Available from: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae_4.03_2010-06-14_quickreference_5x7.pdf.
185. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, 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(36):2768-801.

186. Clavel-Chapelon F, van Liere MJ, Giubout C, Niravong MY, Goulard H, Le Corre C, et al. E3N, a French cohort study on cancer risk factors. E3N Group. *Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale*. *Eur J Cancer Prev*. 1997;6(5):473-8.

187. Clavel-Chapelon F. Cohort Profile: The French E3N Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2015;44(3):801-9.

188. MacDonald CJ, Madika AL, Gomes R, Severi G, Sibon I, Debette S, et al. Physical activity and stroke among women - A non-linear relationship. *Prev Med*. 2021;150:106485.

189. Fagherazzi G, Vilier A, Saes Sartorelli D, Lajous M, Balkau B, Clavel-Chapelon F. Consumption of artificially and sugar-sweetened beverages and incident type 2 diabetes in the Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(3):517-23.

190. Lajous M, Rossignol E, Fagherazzi G, Perquier F, Scalbert A, Clavel-Chapelon F, et al. Flavonoid intake and incident hypertension in women. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1091-8.

191. Shah S, MacDonald CJ, El Fatouhi D, Mahamat-Saleh Y, Mancini FR, Fagherazzi G, et al. The associations of the Palaeolithic diet alone and in combination with lifestyle factors with type 2 diabetes and hypertension risks in women in the E3N prospective cohort. *Eur J Nutr*. 2021;60(7):3935-45.

192. MacDonald CJ, Madika AL, Severi G, Fournier A, Boutron-Ruault MC. Associations between smoking and blood-group, and the risk of dyslipidaemia amongst French women. *Sci Rep*. 2021;11(1):14844.

193. Preux PM, Odermatt P, Perna A, Marin B, Vergnenègre A. Qu'est-ce qu'une régression logistique ? *Revue des Maladies Respiratoires*. 2005;22(1, Part 1):159-62.

194. El Sanharawi M, Naudet F. Comprendre la régression logistique. *Journal Français d'Ophtalmologie*. 2013;36(8):710-5.

195. Zabor EC, Reddy CA, Tendulkar RD, Patil S. Logistic Regression in Clinical Studies. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2022;112(2):271-7.

196. Thiébaud AC, Bénichou J. Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. *Stat Med*. 2004;23(24):3803-20.

197. Rosa GM, Gigli L, Tagliasacchi MI, Di Iorio C, Carbone F, Nencioni A, et al. Update

- on cardiotoxicity of anti-cancer treatments. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(3):264-84.
198. Volkova M, Russell R, 3rd. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev*. 2011;7(4):214-20.
199. Santoni M, Guerra F, Conti A, Lucarelli A, Rinaldi S, Belvederesi L, et al. Incidence and risk of cardiotoxicity in cancer patients treated with targeted therapies. *Cancer Treat Rev*. 2017;59:123-31.
200. Majed B, Moreau T, Asselain B. Overweight, obesity and breast cancer prognosis: optimal body size indicator cut-points. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115(1):193-203.
201. Majed B, Moreau T, Senouci K, Salmon RJ, Fourquet A, Asselain B. Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111(2):329-42.
202. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(8):579-91.
203. Mitra MS, Donthamsetty S, White B, Mehendale HM. High fat diet-fed obese rats are highly sensitive to doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008;231(3):413-22.
204. WHO Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1-452.
205. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893-911.
206. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(1):63-75.
207. Colombo A, Sandri MT, Salvatici M, Cipolla CM, Cardinale D. Cardiac complications of chemotherapy: role of biomarkers. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2014;16(6):313.
208. Kongbundansuk S, Hundley WG. Noninvasive imaging of cardiovascular injury related to the treatment of cancer. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(8):824-38.
209. Agmon Nardi I, Iakobishvili Z. Cardiovascular Risk in Cancer Survivors. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20(6):47.
210. Linschoten M, Teske AJ, Cramer MJ, van der Wall E, Asselbergs FW.

Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction: A Systematic Review of Genetic Variants Modulating Individual Risk. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(1):e001753.

211. Kenchaiah S, Sesso HD, Gaziano JM. Body mass index and vigorous physical activity and the risk of heart failure among men. *Circulation*. 2009;119(1):44-52.

212. Kenchaiah S, Chesebro JH. The Epidemiologic Association Between Obesity and Heart Failure. *Am Coll Cardiol Ext Learn*. 2017;49(8):4-6.

213. Hirayama A, Goto T, Shimada YJ, Faridi MK, Camargo CA, Jr., Hasegawa K. Association of Obesity With Severity of Heart Failure Exacerbation: A Population-Based Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(6).

214. Guglin M, Munster P, Fink A, Krischer J. Lisinopril or Coreg CR in reducing cardiotoxicity in women with breast cancer receiving trastuzumab: A rationale and design of a randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2017;188:87-92.

215. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*. 2019;92:98-107.

216. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97.

217. Hovaldt HB, Suppli NP, Olsen MH, Steding-Jessen M, Hansen DG, Møller H, et al. Who are the cancer survivors? A nationwide study in Denmark, 1943-2010. *Br J Cancer*. 2015;112(9):1549-53.

218. Rubin G, Berendsen A, Crawford SM, Dommett R, Earle C, Emery J, et al. The expanding role of primary care in cancer control. *Lancet Oncol*. 2015;16(12):1231-72.

219. Guglin M, Hartlage G, Reynolds C, Chen R, Patel V. Trastuzumab-induced cardiomyopathy: not as benign as it looks? A retrospective study. *J Card Fail*. 2009;15(8):651-7.

220. Bodai BI, Tusso P. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. *Perm J*. 2015;19(2):48-79.

221. Jawa Z, Perez RM, Garlie L, Singh M, Qamar R, Khandheria BK, et al. Risk factors of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(44):e5195.

222. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society.

Eur J Heart Fail. 2020;22(11):1945-60.

223. Kaboré EG, Guenancia C, Vaz-Luis I, Di Meglio A, Pistilli B, Coutant C, et al. Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer: French CANTO cohort study. *PLoS Med.* 2019;16(12):e1002989.

224. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.

225. Debray TP, Damen JA, Snell KI, Ensor J, Hooft L, Reitsma JB, et al. A guide to systematic review and meta-analysis of prediction model performance. *Bmj.* 2017;356:i6460.

226. Moons KG, de Groot JA, Bouwmeester W, Vergouwe Y, Mallett S, Altman DG, et al. Critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies: the CHARMS checklist. *PLoS Med.* 2014;11(10):e1001744.

227. Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, et al. PROBAST: A Tool to Assess the Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies. *Ann Intern Med.* 2019;170(1):51-8.

228. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Bmj.* 2015;350:g7594.

229. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE, Jr., Ewer MS, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3792-9.

230. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(1):e000472.

231. Fogarassy G, Vathy-Fogarassy Á, Kenessey I, Kásler M, Forster T. Risk prediction model for long-term heart failure incidence after epirubicin chemotherapy for breast cancer - A real-world data-based, nationwide classification analysis. *Int J Cardiol.* 2019;285:47-52.

232. Goel S, Liu J, Guo H, Barry W, Bell R, Murray B, et al. Decline in Left Ventricular Ejection Fraction Following Anthracyclines Predicts Trastuzumab Cardiotoxicity. *JACC Heart Fail.* 2019;7(9):795-804.

233. Kim DY, Park MS, Youn JC, Lee S, Choi JH, Jung MH, et al. Development and Validation of a Risk Score Model for Predicting the Cardiovascular Outcomes After Breast Cancer Therapy: The CHEMO-RADIAT Score. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(16):e021931.
234. Upshaw JN, Ruthazer R, Miller KD, Parsons SK, Erban JK, O'Neill AM, et al. Personalized Decision Making in Early Stage Breast Cancer: Applying Clinical Prediction Models for Anthracycline Cardiotoxicity and Breast Cancer Mortality Demonstrates Substantial Heterogeneity of Benefit-Harm Trade-off. *Clin Breast Cancer.* 2019;19(4):259-67.e1.
235. Milks MW, Velez MR, Mehta N, Ishola A, Van Houten T, Yildiz VO, et al. Usefulness of Integrating Heart Failure Risk Factors Into Impairment of Global Longitudinal Strain to Predict Anthracycline-Related Cardiac Dysfunction. *Am J Cardiol.* 2018;121(7):867-73.
236. Chen L. Overview of clinical prediction models. *Ann Transl Med.* 2020;8(4):71.
237. Steyerberg EW. *Clinical prediction models : a practical approach to development, validation, and updating.* New York: Springer; 2009.
238. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3808-15.
239. Cho H, Lee S, Sim SH, Park IH, Lee KS, Kwak MH, et al. Cumulative incidence of chemotherapy-induced cardiotoxicity during a 2-year follow-up period in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;182(2):333-43.
240. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32(19):2078-99.
241. Bosco E, Hsueh L, McConeghy KW, Gravenstein S, Saade E. Major adverse cardiovascular event definitions used in observational analysis of administrative databases: a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 2021;21(1):241.
242. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, 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(10):1063-93.
243. Bisceglia I, Cartoni D, Petrolati S. Concepts in cardiac oncology. *Eur Heart J Suppl.* 2020;22(Suppl L):L19-I23.

244. Ananthan K, Lyon AR. The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology. *J Cardiovasc Transl Res.* 2020;13(3):431-50.
245. Moons KG, Kengne AP, Grobbee DE, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, et al. Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart.* 2012;98(9):691-8.
246. Riley RD, Ensor J, Snell KIE, Harrell FE, Jr., Martin GP, Reitsma JB, et al. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. *Bmj.* 2020;368:m441.
247. Ogundimu EO, Altman DG, Collins GS. Adequate sample size for developing prediction models is not simply related to events per variable. *J Clin Epidemiol.* 2016;76:175-82.
248. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Habbema JD. Substantial effective sample sizes were required for external validation studies of predictive logistic regression models. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(5):475-83.
249. Walli-Attaei M, Rosengren A, Rangarajan S, Breet Y, Abdul-Razak S, Sharief WA, et al. Metabolic, behavioural, and psychosocial risk factors and cardiovascular disease in women compared with men in 21 high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study. *Lancet.* 2022;400(10355):811-21.
250. Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, Douglas PS, Mackey JR. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(15):1435-41.
251. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2007;9(1):R6.
252. Jatoi I, Chen BE, Anderson WF, Rosenberg PS. Breast cancer mortality trends in the United States according to estrogen receptor status and age at diagnosis. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1683-90.
253. McKenzie F, Jeffreys M. Do lifestyle or social factors explain ethnic/racial inequalities in breast cancer survival? *Epidemiol Rev.* 2009;31:52-66.
254. Garcia-Acosta S, Clavel-Chapelon F. [Dealing with missing, abnormal and incoherent data in E3N cohort study]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 1999;47(6):515-23.
255. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140(11):e596-e646.

256. Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, Varghese T, Shen J, Sandesara P, et al. Socioeconomic Status and Cardiovascular Outcomes: Challenges and Interventions. *Circulation*. 2018;137(20):2166-78.
257. Zhang YB, Chen C, Pan XF, Guo J, Li Y, Franco OH, et al. Associations of healthy lifestyle and socioeconomic status with mortality and incident cardiovascular disease: two prospective cohort studies. *Bmj*. 2021;373:n604.
258. Hossain F, Danos D, Prakash O, Gilliland A, Ferguson TF, Simonsen N, et al. Neighborhood Social Determinants of Triple Negative Breast Cancer. *Front Public Health*. 2019;7:18.
259. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):e457-e71.
260. Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, Couch FJ, Nevanlinna H, Milne RL, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(3):250-63.
261. Munsell MF, Sprague BL, Berry DA, Chisholm G, Trentham-Dietz A. Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status. *Epidemiol Rev*. 2014;36(1):114-36.
262. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *Bmj*. 2007;335(7630):1134.
263. Garcia-Estevez L, Moreno-Bueno G. Updating the role of obesity and cholesterol in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2019;21(1):35.
264. Ewertz M, Gray KP, Regan MM, Ejlertsen B, Price KN, Thürlimann B, et al. Obesity and risk of recurrence or death after adjuvant endocrine therapy with letrozole or tamoxifen in the breast international group 1-98 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(32):3967-75.
265. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdóttir K, Højris I, Jakobsen EH, Nielsen D, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(1):25-31.
266. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123(3):627-35.
267. Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and

- strategies for intervention. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(5):378-97.
268. Dong S, Wang Z, Shen K, Chen X. Metabolic Syndrome and Breast Cancer: Prevalence, Treatment Response, and Prognosis. *Front Oncol.* 2021;11:629666.
269. Zhu Y, Wang T, Wu J, Huang O, Zhu L, He J, et al. Biomarkers of Insulin and the Insulin-Like Growth Factor Axis in Relation to Breast Cancer Risk in Chinese Women. *Onco Targets Ther.* 2020;13:8027-36.
270. Uzunlulu M, Telci Caklili O, Oguz A. Association between Metabolic Syndrome and Cancer. *Ann Nutr Metab.* 2016;68(3):173-9.
271. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *Jama.* 1999;282(16):1523-9.
272. Nelson ER, Chang CY, McDonnell DP. Cholesterol and breast cancer pathophysiology. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(12):649-55.
273. His M, Dartois L, Fagherazzi G, Boutten A, Dupré T, Mesrine S, et al. Associations between serum lipids and breast cancer incidence and survival in the E3N prospective cohort study. *Cancer Causes Control.* 2017;28(1):77-88.
274. Carter PR, Uppal H, Chandran S, Baine KR, Potluri R, Algorithm for Comorbidities A, Length of Stay, et al. Patients with a diagnosis of hyperlipidaemia have a reduced risk of developing breast cancer and lower mortality rates: a large retrospective longitudinal cohort study from the UK ACALM registry. *European Heart Journal.* 2017;38(suppl_1):644.
275. Zhong S, Zhang X, Chen L, Ma T, Tang J, Zhao J. Statin use and mortality in cancer patients: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(6):554-67.
276. Wu QJ, Tu C, Li YY, Zhu J, Qian KQ, Li WJ, et al. Statin use and breast cancer survival and risk: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2015;6(40):42988-3004.
277. Islam MM, Yang HC, Nguyen PA, Poly TN, Huang CW, Kekade S, et al. Exploring association between statin use and breast cancer risk: an updated meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(6):1043-53.
278. Donegan WL. Prognostic factors. Stage and receptor status in breast cancer. *Cancer.* 1992;70(6 Suppl):1755-64.
279. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist.* 2004;9(6):606-16.
280. Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ. Prognostic and predictive biomarkers in breast

cancer: Past, present and future. *Semin Cancer Biol.* 2018;52(Pt 1):56-73.

281. Fung F, Cornacchi SD, Vanniyasingam T, Dao D, Thabane L, Simunovic M, et al. Predictors of 5-year local, regional, and distant recurrent events in a population-based cohort of breast cancer patients. *Am J Surg.* 2017;213(2):418-25.

282. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989;63(1):181-7.

283. Colleoni M, Montagna E. Neoadjuvant therapy for ER-positive breast cancers. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 10:x243-8.

284. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9793):771-84.

285. Dent S, Oyan B, Honig A, Mano M, Howell S. HER2-targeted therapy in breast cancer: a systematic review of neoadjuvant trials. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(6):622-31.

286. Hicks M, Macrae ER, Abdel-Rasoul M, Layman R, Friedman S, Querry J, et al. Neoadjuvant dual HER2-targeted therapy with lapatinib and trastuzumab improves pathologic complete response in patients with early stage HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of randomized prospective clinical trials. *Oncologist.* 2015;20(4):337-43.

287. Di Meglio A, Michiels S, Jones LW, El-Mouhebb M, Ferreira AR, Martin E, et al. Changes in weight, physical and psychosocial patient-reported outcomes among obese women receiving treatment for early-stage breast cancer: A nationwide clinical study. *Breast.* 2020;52:23-32.

288. Di Meglio A, Menvielle G, Dumas A, Gbenou A, Pinto S, Bovagnet T, et al. Body weight and return to work among survivors of early-stage breast cancer. *ESMO Open.* 2020;5(6):e000908.

ANNEXES

Annexe 1. Stratégie de recherche dans Embase conduite le 22 septembre 2021

((('breast tumor'/exp OR 'breast tumor':ab,ti OR (('malignant neoplasm'/exp OR 'cancer':ab,ti OR 'carcinoma':ab,ti OR 'tumor':ab,ti) AND ('breast':ab,ti OR 'breasts':ab,ti OR 'mamma*':ab,ti))))

AND

('prediction':ab,ti OR 'predict' OR 'predictive' OR 'probability':ab,ti OR 'prognosis':ab,ti OR 'prognostic':ab,ti OR 'prognostication':ab,ti OR 'score':ab,ti OR 'scores':ab,ti OR 'independent*':ab,ti)

AND

('model':ab,ti OR 'model*':ab,ti OR 'regression':ab,ti OR 'equation':ab,ti OR 'equations':ab,ti OR 'score':ab,ti OR 'scores':ab,ti OR 'probability':ab,ti OR 'prognosis':ab,ti OR 'prognos*':ab,ti)

AND

('heart failure':ab,ti OR 'cardiotoxicity':ab,ti OR 'cardiotoxic*':ab,ti OR ('cardiac':ab,ti AND 'toxicit*':ab,ti))

AND

('prediction':ab,ti OR 'predict':ab,ti OR 'predictive':ab,ti OR 'predicting':ab,ti OR 'validation':ab,ti OR 'validity':ab,ti OR 'validated':ab,ti OR 'cross-validation':ab,ti OR 'selection':ab,ti OR 'calibration':ab,ti OR 'discrimination':ab,ti OR 'discriminates':ab,ti OR 'ROC':ab,ti))

Annexe 2. Questionnaire de collecte de données

Study characteristics	
General information	Model and type of study
	Secondary citations
	Language of publication
	Study design
	Follow-up time
Participants	Number of included persons in the cohort
	Setting
	Recruitment period
	Age (in years)
	Sex
	Stages of disease
	Treatment
	Inclusion criteria
	Exclusion criteria
Predictors	List of predictors in final model (including cut-points for dichotomised factors)
	Timing of predictor measurement
Outcome(s)	Primary outcome in study
	Additional outcome(s)
	Outcome in model development
Missing data	Participants with any missing data?
	If yes, how was missing data handled?
Analysis	Number of participants and number of events (specific time points where reported)
	Predictor selection method
	Statistical method
	Simplification of model?
	Performance measures reported?
PROBAST: Applicability	Creation of risk groups?
	Domain 1: Participant selection
	Domain 2: Predictors
Notes	Domain 3: Outcome
	Funding and conflict of interest
	Other comments

Item	Authors' judgement	Support for judgement
Domain 1: Participant selection		
Domain 2: Predictors		
Domain 3: Outcome		
Domain 4: Analysis		
Overall judgement		

Annexe 3. Questionnaire du PROBAST

<p>Supplementary Material III. PROBAST questionnaire</p> <p>DOMAIN 1: Participants <i>A. Risk of Bias</i></p> <p>Describe the sources of data and criteria for participant selection: 1.1 Were appropriate data sources used, e.g. cohort, RCT or nested case-control study data? 1.2 Were all inclusions and exclusions of participants appropriate? Risk of bias introduced by selection of participants RISK: (low/ high/ unclear) Rationale of bias rating: <i>B. Applicability</i></p> <p>Describe included participants, setting and dates: Concern that the included participants and setting do not match the review question: CONCERN: (low/ high/ unclear) Rationale of applicability rating:</p>
<p>DOMAIN 2: Predictors <i>A. Risk of Bias</i></p> <p>List and describe predictors included in the final model, e.g. definition and timing of assessment: 2.1 Were predictors defined and assessed in a similar way for all participants? 2.2 Were predictor assessments made without knowledge of outcome data? 2.3 Are all predictors available at the time the model is intended to be used? Risk of bias introduced by predictors or their assessment RISK: (low/ high/ unclear) Rationale of bias rating: <i>B. Applicability</i></p> <p>Concern that the definition, assessment or timing of predictors in the model do not match the review question: CONCERN: (low/ high/ unclear) Rationale of applicability rating:</p>
<p>DOMAIN 3: Outcome <i>A. Risk of Bias</i></p> <p>Describe the outcome, how it was defined and determined, and the time interval between predictor assessment and outcome determination: 3.1 Was the outcome determined appropriately? 3.2 Was a pre-specified or standard outcome definition used? 3.3 Were predictors excluded from the outcome definition? 3.4 Was the outcome defined and determined in a similar way for all participants? 3.5 Was the outcome determined without knowledge of predictor information? 3.6 Was the time interval between predictor assessment and outcome determination appropriate? Risk of bias introduced by the outcome or its determination RISK: (low/ high/ unclear) Rationale of bias rating:</p>

B. Applicability

At what time point was the outcome determined:

If a composite outcome was used, describe the relative frequency/distribution of each contributing outcome:

Concern that the outcome, its definition, timing or determination do not match the review question:

CONCERN: (low/ high/ unclear)

Rationale of applicability rating:

DOMAIN 4: Analysis

Risk of Bias

Describe numbers of participants, number of candidate predictors, outcome events and events per candidate predictor:

Describe how the model was developed (for example in regards to modelling technique (e.g. survival or logistic modelling), predictor selection, and risk group definition):

Describe whether and how the model was validated, either internally (e.g. bootstrapping, cross validation, random split sample) or externally (e.g. temporal validation, geographical validation, different setting, different type of participants):

Describe the performance measures of the model, e.g. (re)calibration, discrimination, (re)classification, net benefit, and whether they were adjusted for optimism:

Describe any participants who were excluded from the analysis:

Describe missing data on predictors and outcomes as well as methods used for missing data:

4.1 Were there a reasonable number of participants with the outcome?

4.2 Were continuous and categorical predictors handled appropriately?

4.3 Were all enrolled participants included in the analysis?

4.4 Were participants with missing data handled appropriately?

4.5 Was selection of predictors based on univariable analysis avoided?

4.6 Were complexities in the data (e.g. censoring, competing risks, sampling of controls) accounted for appropriately?

4.7 Were relevant model performance measures evaluated appropriately?

4.8 Were model overfitting and optimism in model performance accounted for?

4.9 Do predictors and their assigned weights in the final model correspond to the results from multivariable analysis?

Risk of bias introduced by the analysis RISK: (low/ high/ unclear)

Rationale of bias rating:

Annexe 4. Grille de vérification TRIPOD

Section/Topic	Item	Development or Validation?	Checklist Item
Title and abstract			
Title	1	D;V	Identify the study as developing and/or validating a multivariable prediction model, the target population, and the outcome to be predicted.
Abstract	2	D;V	Provide a summary of objectives, study design, setting, participants, sample size, predictors, outcome, statistical analysis, results, and conclusions.
Introduction			
Background and objectives	3a	D;V	Explain the medical context (including whether diagnostic or prognostic) and rationale for developing or validating the multivariable prediction model, including references to existing models.
	3b	D;V	Specify the objectives, including whether the study describes the development or validation of the model, or both.
Methods			
Source of data	4a	D;V	Describe the study design or source of data (e.g., randomized trial, cohort, or registry data), separately for the development and validation datasets, if applicable.
	4b	D;V	Specify the key study dates, including start of accrual; end of accrual; and, if applicable, end of follow-up.
Participants	5a	D;V	Specify key elements of the study setting (e.g., primary care, secondary care, general population) including number and location of centres.
	5b	D;V	Describe eligibility criteria for participants.
	5c	D;V	Give details of treatments received, if relevant.
Outcome	6a	D;V	Clearly define the outcome that is predicted by the prediction model, including how and when assessed.
	6b	D;V	Report any actions to blind assessment of the outcome to be predicted.
Predictors	7a	D;V	Clearly define all predictors used in developing the multivariable prediction model, including how and when they were measured.
	7b	D;V	Report any actions to blind assessment of predictors for the outcome and other predictors.
Sample size	8	D;V	Explain how the study size was arrived at.
Missing data	9	D;V	Describe how missing data were handled (e.g., complete-case analysis, single imputation, multiple imputation) with details of any imputation method.
Statistical analysis methods	10a	D	Describe how predictors were handled in the analyses.
	10b	D	Specify type of model, all model-building procedures (including any predictor selection), and method for internal validation.
	10c	V	For validation, describe how the predictions were calculated.
	10d	D;V	Specify all measures used to assess model performance and, if relevant, to compare multiple models.
	10e	V	Describe any model updating (e.g., recalibration) arising from the validation, if done.
Risk groups	11	D;V	Provide details on how risk groups were created, if done.
Development vs. validation	12	V	For validation, identify any differences from the development data in setting, eligibility criteria, outcome, and predictors.
Results			
Participants	13a	D;V	Describe the flow of participants through the study, including the number of participants with and without the outcome and, if applicable, a summary of the follow-up time. A diagram may be helpful.
	13b	D;V	Describe the characteristics of the participants (basic demographics, clinical features, available predictors), including the number of participants with missing data for predictors and outcome.
	13c	V	For validation, show a comparison with the development data of the distribution of important variables (demographics, predictors, and outcome).
Model development	14a	D	Specify the number of participants and outcome events in each analysis.
	14b	D	If done, report the unadjusted association between each candidate predictor and outcome.

Model specification	15a	D	Present the full prediction model to allow predictions for individuals (i.e., all regression coefficients, and model intercept or baseline survival at a given time point).
	15b	D	Explain how to use the prediction model.
Model performance	16	D;V	Report performance measures (with CIs) for the prediction model.
Model updating	17	V	If done, report the results from any model updating (i.e., model specification, model performance).
Discussion			
Limitations	18	D;V	Discuss any limitations of the study (such as nonrepresentative sample, few events per predictor, missing data).
Interpretations	19a	V	For validation, discuss the results with reference to performance in the development data, and any other validation data.
	19b	D;V	Give an overall interpretation of the results, considering objectives, limitations, results from similar studies, and other relevant evidence.
Implications	20	D;V	Discuss the potential clinical use of the model and implications for future research.
Other information			
Supplementary information	21	D;V	Provide information about the availability of supplementary resources, such as study protocol, Web calculator, and datasets.
Funding	22	D;V	Give the source of funding and the role of the funders for the present study.

Annexe 5. Articles exclus après lecture intégrale

Identification de l'article	Raisons d'exclusion
Abdel-Qadir (2019) Abdel-Qadir H, Thavendiranathan P, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu JV, et al. Development and validation of a multivariable prediction model for major adverse cardiovascular events after early stage breast cancer: a population-based cohort study. <i>Eur Heart J</i> . 2019;40(48):3913-20.	Données sur les thérapies cardiotoxiques non incluses
Battisti (2021) Battisti NML, Andres MS, Lee KA, Ramalingam S, Nash T, Mappouridou S, et al. Incidence of cardiotoxicity and validation of the Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society risk stratification tool in patients treated with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2021;188(1):149-63.	Étude de validation d'un score de consensus
Dranitsaris (2008) Dranitsaris G, Rayson D, Vincent M, Chang J, Gelmon K, Sandor D, et al. The development of a predictive model to estimate cardiotoxic risk for patients with metastatic breast cancer receiving anthracyclines. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2008;107(3):443-50.	Cancer du sein métastatique uniquement
Gaasch (2020) Gaasch A, Schönecker S, Simonetto C, Eidemüller M, Pazos M, Reitz D, et al. Heart sparing radiotherapy in breast cancer: the importance of baseline cardiac risks. <i>Radiat Oncol</i> . 2020;15(1):117.	Études sur des facteurs pronostiques
Ky (2014) Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL, Jr., Sebag IA, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2014;63(8):809-16.	Études sur des facteurs pronostiques
Law (2017) Law W, Johnson C, Rushton M, Dent S. The Framingham risk score underestimates the risk of cardiovascular events in the HER2-positive breast cancer population. <i>Curr Oncol</i> . 2017;24(5):e348-e53.	Études sur des facteurs pronostiques
Nakano (2019) Nakano MH, Udagawa C, Shimo A, Kojima Y, Yoshie R, Zaha H, et al. A Genome-Wide Association Study Identifies Five Novel Genetic Markers for Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity in Japanese Population. <i>Biol Pharm Bull</i> . 2019;42(12):2045-53.	Analyse génétique/étude en cours
Narayan (2019) Narayan HK, French B, Khan AM, Plappert T, Hyman D, Bajulaiye A, et al. Noninvasive Measures of Ventricular-Arterial Coupling and Circumferential Strain Predict Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction. <i>JACC Cardiovasc Imaging</i> . 2016;9(10):1131-41.	Études sur des facteurs pronostiques
Öztürk (2021) Öztürk C, Validyev D, Becher UM, Weber M, Nickenig G, Tiyerili V. A novel scoring system to estimate chemotherapy-induced myocardial toxicity: Risk assessment prior to non-anthracycline chemotherapy regimens. <i>IJC Heart & Vasculature</i> . 2021;33:100751	Critères d'éligibilité des participantes non retenus : Participants de sexe masculin et féminin. Cancer du sein, hématologique, gastrointestinal et pulmonaire
Rushton (2017) Rushton M, Johnson C, Dent S. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: testing a clinical risk score in a real-world cardio-oncology population. <i>Curr Oncol</i> . 2017;24(3):176-80.	Pas un modèle

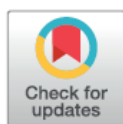
Annexe 6. Article 1 publié dans Plos Medicine - Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer: French CANTO cohort study



RESEARCH ARTICLE

Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer: French CANTO cohort study

Elisé G. Kaboré¹✉, Charles Guenancia²✉*, Ines Vaz-Luis³, Antonio Di Meglio³, Barbara Pistilli³, Charles Coutant⁴, Paul Cottu⁵, Anne Lesur⁶, Thierry Petit⁷, Florence Dalenc⁸, Philippe Rouanet⁹, Antoine Arnaud¹⁰, Olivier Arsene¹¹, Mahmoud Ibrahim¹², Johanna Wassermann¹³, Geneviève Boileau-Jolimoy¹⁴, Anne-Laure Martin¹⁵, Jérôme Lemonnier¹⁵, Fabrice André³, Patrick Arveux^{1,4}



1 "Health across Generations" Team, Inserm U1018, Centre for Research in Epidemiology and Population Health (CESP), Villejuif, France, 2 Cardiology Department, University Hospital Dijon Bourgogne, Dijon, France, 3 Institut Gustave Roussy, Villejuif, France, 4 Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France, 5 Institut Curie, Paris, France, 6 Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre les Nancy, France, 7 Centre Paul Strauss, Strasbourg, France, 8 Institut Claudius Regaud, Toulouse, France, 9 Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier, France, 10 Clinique Sainte Catherine, Avignon, France, 11 Centre Hospitalier de Blois, Blois, France, 12 Centre Hospitalier Régional d'Orléans, Orléans, France, 13 AP-HP Pitié-Salpêtrière, Paris, France, 14 Polyclinique du Parc Drevon, Dijon, France, 15 Unicancer, Paris, France

OPEN ACCESS

Citation: Kaboré EG, Guenancia C, Vaz-Luis I, Di Meglio A, Pistilli B, Coutant C, et al. (2019) Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer: French CANTO cohort study. *PLoS Med* 16(12): e1002989. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002989>

Academic Editor: Sanjay Basu, Harvard Medical School, UNITED STATES

Received: July 28, 2019

Accepted: November 15, 2019

Published: December 23, 2019

Copyright: © 2019 Kaboré et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Data access is restricted due to legal concern as it is third party data. Data are available to all interested researchers upon request to the 3C study ethics committee. A written request should be submitted to CANTO scientific committee (s-everhard@unicancer.fr)

Funding: This research was supported by the French Government under the "Investment for the Future" program managed by the National Research Agency (ANR), grant n° ANR-10-COHO-

✉ These authors contributed equally to this work.

* charles.guenancia@chu-dijon.fr

Abstract

Background

In patients treated with cardiotoxic chemotherapies, the presence of cardiovascular risk factors and previous cardiac disease have been strongly correlated to the onset of cardiotoxicity. The influence of overweight and obesity as risk factors in the development of treatment-related cardiotoxicity in breast cancer (BC) was recently suggested. However, due to meta-analysis design, it was not possible to take into account associated cardiac risk factors or other classic risk factors for anthracycline (antineoplastic antibiotic) and trastuzumab (monoclonal antibody) cardiotoxicity.

Methods and findings

Using prospective data collected from 2012–2014 in the French national multicenter prospective CANTO (CANcer TOxicities) study of 26 French cancer centers, we aimed to examine the association of body mass index (BMI) and cardiotoxicity (defined as a reduction in left ventricular ejection fraction [LVEF] > 10 percentage points from baseline to LVEF < 50%). In total, 929 patients with stage I–III BC (mean age 52 ± 11 years, mean BMI 25.6 ± 5.1 kg/m², 42% with 1 or more cardiovascular risk factors) treated with anthracycline (86% epirubicin, 7% doxorubicin) and/or trastuzumab (36%), with LVEF measurement at baseline and at least 1 assessment post-chemotherapy were eligible in this interim analysis. We analyzed associations between BMI and cardiotoxicity using multivariate logistic regression. At

0004 (FA) and by a Clinical Research Fellowship from the French government (EGK). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: I have read the journal's policy and the authors of this manuscript have the following competing interests: IVL declares honoraria from AstraZeneca, Kephren and Novartis, outside the submitted work. BP declares grants from Pierre-Fabre, personal fees from AstraZeneca and Pfizer and non-financial support from Pfizer, Puma and Merus, outside the submitted work.

Abbreviations: BC, breast cancer; BMI, body mass index; CVD, cardiovascular disease; LVEF, left ventricular ejection fraction; MUGA, multigated acquisition; OR, odds ratio.

baseline, nearly 50% of the study population was overweight or obese. During a mean follow-up of 22 ± 2 months following treatment completion, cardiotoxicity occurred in 29 patients (3.2%). The obese group was more prone to cardiotoxicity than the normal-weight group (9/171 versus 8/466; $p = 0.01$). In multivariate analysis, obesity (odds ratio [OR] 3.02; 95% CI 1.10–8.25; $p = 0.03$) and administration of trastuzumab (OR 12.12; 95% CI 3.6–40.4; $p < 0.001$) were independently associated with cardiotoxicity. Selection bias and relatively short follow-up are potential limitations of this national multicenter observational cohort.

Conclusions

In BC patients, obesity appears to be associated with an important increase in risk-related cardiotoxicity (CANTO, ClinicalTrials.gov registry ID: NCT01993498).

Trial registration

ClinicalTrials.gov [NCT01993498](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01993498).

Author summary

Why was this study done?

- Anthracyclines remain a cornerstone of breast cancer therapy, in combination with new-generation targeted drugs such as trastuzumab, and represent the major culprit in chemotherapy-induced heart disease.
- In a recent meta-analysis, we showed that overweight and obesity increased cardiotoxicity, but it was not possible to take into account associated cardiac risk factors or other classic risk factors for anthracycline and trastuzumab cardiotoxicity.
- We examined the association of body mass index (BMI) and cardiotoxicity using prospective data collected in the CANTO study, a French national cohort.

What did the researchers do and find?

- In patients treated for stage I–III breast cancer with anthracyclines and/or trastuzumab, being obese was associated with increased risk of developing cardiotoxicity, regardless of other predictors of cardiotoxicity.
- Among all the classic risk factors for cardiotoxicity, overweight and obesity were by far the most common risk factors in this breast cancer population.

What do these findings mean?

- Obesity appears to be a risk factor for cardiotoxicity in breast cancer patients.
- Overweight and obese patients may benefit from careful cardiac screening and follow-up during and after chemotherapy.

Introduction

Remarkable progress in the treatment of early breast cancer (stages I–IIIA), including multiple combinations of drugs, radiation therapy, and surgery, has been achieved in the past 2 decades. Nevertheless, anthracyclines remain a key element of breast cancer (BC) therapy in combination with new-generation targeted drugs such as trastuzumab, and represent an important cause of chemotherapy-induced heart disease [1].

Cardiotoxicity is a serious side effect of both agents, and its onset may even occur months to years after completion of cancer primary treatment [2,3]. Cardiotoxicity may severely impair the quality of life and overall survival of BC patients [3].

Cancer and cardiovascular disease (CVD) were previously considered 2 different pathologies. Recent data show that they share multiple risk factors, suggesting that there might be a common biological pathway [4]. A high body mass index (BMI) at diagnosis is often associated with a worse prognosis in BC [5,6]. Epidemiological studies show that obesity can increase the incidence of some BCs, lead to a poorer treatment outcome and quality of life after cancer diagnosis, and increase cancer-related mortality [7,8]. Recently, the influence of overweight and obesity as aggravating factors in the development of cardiotoxicity has been highlighted [9]. Animal models have suggested that overweight and obesity increase the risk of cardiotoxicity [10,11].

In a recent meta-analysis, we showed that overweight and obesity were risk factors for cardiotoxicity in treatment with anthracyclines and sequential anthracyclines and trastuzumab [9]. However, due to meta-analysis design, we could not consider associated cardiac risk factors or other classic risk factors for anthracycline and trastuzumab cardiotoxicity (older age, concomitant chemotherapy or previous radiation therapy, and having multiple cardiovascular risk factors such as smoking, hypertension, diabetes, and dyslipidemia).

Thus, using prospective data collected in the CANTO study, a French national cohort, we aimed to examine the association of BMI and cardiotoxicity.

Methods

Study design

OCATO (Obesity and CARDioTOxicity in breast cancer) was an ancillary study to the CANTO (CANcer TOxicities) trial [12]. CANTO is a French longitudinal multicenter cohort study designed to evaluate chronic toxicities in patients treated for non-metastatic BC. Patient recruitment and follow-up (from March 2012 to December 2014) was carried out in 26 French cancer centers. Patients were systematically assessed at diagnosis and at 3–6, 12, 36, 48, and 60 months after treatment completion, defined as end of chemotherapy, radiotherapy, or surgery. Trastuzumab and endocrine therapy could be ongoing. This study is reported as per the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines (S1 Checklist). This study is supported by the Unicancer group. All patients enrolled in the study provided written informed consent. Approval was obtained from French authorities (Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé: B111158-20) and ethics committees (Comité de protection des personnes: 11–039). An independent international advisory board was set up to guarantee the integrity of the study (ClinicalTrials.gov registry ID: NCT01993498; ID-RCB: 2011-A01095-36).

Study population

CANTO patients met the following inclusion criteria: female patients aged 18 years and over covered by the national social security system, with histologically proven non-metastatic invasive BC (cT0 to cT3, CN0–3) and without previous cancer treatment.

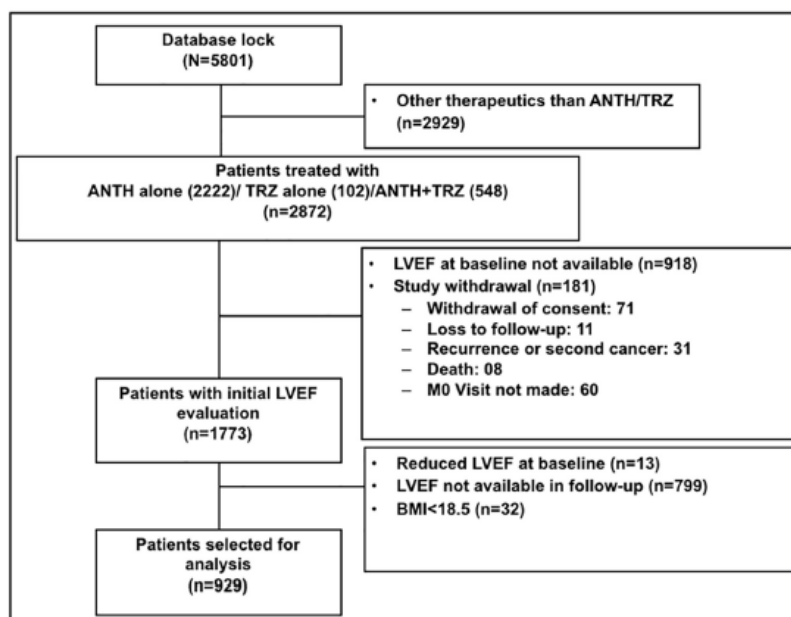


Fig 1. Flowchart. ANTH, anthracycline; LVEF, left ventricular ejection fraction; M0, month 0; TRZ, trastuzumab.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002989.g001>

We accessed information at baseline, 3–6 months, and 12 months after the end of treatment from 5,801 women with data available in the most recent CANTO data lock (July 2018). For this interim analysis, we excluded patients treated with different therapies other than standard chemotherapy including anthracycline and/or trastuzumab ($n = 2,929$), patients with no left ventricular ejection fraction (LVEF) measurement at baseline ($n = 918$) or no available follow-up measurements ($n = 799$), patients with LVEF at baseline $< 50\%$ ($n = 13$), patients with BMI $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ ($n = 32$), and patients with evidence of local, regional, or metastatic recurrence of BC ($n = 181$). Our final analytic cohort included 929 patients (Fig 1).

Study outcomes

In the present study, the primary end point was occurrence of cardiotoxicity. Cardiotoxicity was defined in accordance with current guidelines as a reduction in LVEF > 10 percentage points from baseline to LVEF $< 50\%$ [13].

Study covariates

Our independent variable was BMI at baseline, categorized following WHO as overweight ($25 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$), obese ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), and normal ($18.5 \leq \text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) [14].

As covariates we included demographic, clinical, and treatment variables, such as age at diagnosis; cardiovascular risk factors collected at baseline including previous hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, and current smoking; dose of anthracycline; type of chemotherapy; and left-sided radiotherapy performed.

Statistical analysis

Normal distribution of variables was verified using the Kolmogorov–Smirnov test. Normally distributed continuous data were expressed as mean values (\pm SD). Differences between groups were analyzed for statistical significance with the *t* test, χ^2 test, or Fisher exact test as appropriate. Categorical variables were reported as percentages.

A multivariate regression analysis was used to explore the relationships between cardiotoxicity and BMI and baseline covariates. For this analysis, a forward stepwise procedure was used in the logistic regression to select significant factors, in which α (in) = 0.20 and α (out) = 0.10. A second multivariate logistic regression analysis was carried out after adjustment for known cardiovascular risk factors [15]. The odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were estimated from regression coefficients. A *p*-value of <0.05 was considered statistically significant. All analyses were performed using the SAS statistical package (version 9.4; SAS Institute, Cary, NC).

Results

We identified a total of 929 patients who met our inclusion criteria. The anthracycline regimens administered to patients included epirubicin (86%) and doxorubicin (7%). Trastuzumab was administered alone to 67 patients (7%) and combined with standard chemotherapy including anthracycline for 338 patients (36%).

Patients were predominantly younger than 65 years (87%), with a mean age of 52 ± 11 years (Table 1). In all, 394 (42%) patients had 1 or more cardiovascular risk factors. At baseline, nearly 50% of the study population was overweight or obese.

Higher BMI was associated with a higher prevalence of cardiovascular risk factors (Fig 2). Overweight and obese patients were more likely to have previous hypertension ($p < 0.001$) and diabetes ($p < 0.001$).

During a mean follow-up of 22 ± 2 months following treatment completion, cardiotoxicity occurred in 29 patients (3.2%), of whom 23 (73%) received anthracycline and trastuzumab, 5 (17%) received trastuzumab alone, and 3 (10%) received anthracycline alone. The preferred tool for cardiac function assessment was nuclear cardiac imaging by multigated acquisition (MUGA) (77%), with no difference regarding the diagnostic tool (MUGA or echocardiography) between the patients who developed cardiotoxicity and those who did not (Table 1).

BMI category distribution ($p = 0.01$) and mean age ($p < 0.001$) at baseline were significantly different between patients with and without cardiotoxicity. Compared with individuals in the normal-weight group (8/466), individuals in the overweight (12/292) and obese (9/171) groups were more likely to have cardiotoxicity ($p = 0.01$) (Fig 3). There was no significant difference in cardiotoxicity occurrence between overweight and obese group ($p = 0.56$).

In multivariate analysis, BMI ≥ 30 kg/m² and trastuzumab administration were independently associated with cardiotoxicity (Table 2). When BMI category was included in a multivariate analysis adjusted for having multiple cardiovascular risk factors (≥ 2 risk factors among smoking, hypertension, diabetes, and dyslipidemia) and trastuzumab administration, obesity (OR 3.02; 95% CI 1.10–8.25; $p = 0.03$) but not overweight (OR 2.43; 95% CI 0.97–6.11) was independently associated with cardiotoxicity (Table 3).

Discussion

In this large-scale prospective study, we found that in BC patients treated with anthracycline and/or trastuzumab, being obese was independently associated with a higher rate of cardiotoxicity compared to normal-weight patients.

Table 1. Baseline characteristics.

Variable	Total (N = 929)	Cardiotoxicity (n = 29)	No cardiotoxicity (n = 900)	p-Value
Age (years)	52.4 ± 11.2	56.3 ± 10.9	52.2 ± 11.1	<0.001
Age > 65 years	125 (13.4%)	7 (24.1%)	118 (13.1%)	0.08
Age < 40 years	110 (11.8%)	2 (6.8%)	108 (12.0%)	0.56*
BMI (kg/m ²)	25.6 ± 5.1	27.51 ± 5.3	25.6 ± 5.1	<0.001
BMI ≥ 25 kg/m ²	463 (49.8%)	21 (72.4%)	442 (49.1%)	0.01
Cardiovascular risk factors				
Hypertension	187 (20.1%)	9 (31.0%)	178 (19.8%)	0.13
Diabetes mellitus	39 (4.2%)	2 (6.9%)	37 (4.1%)	0.34*
Dyslipidemia	92 (9.9%)	6 (20.7%)	86 (9.5%)	0.04
Smoking	172 (18.5%)	7 (24.1%)	165 (18.3%)	0.42
Coronary artery disease	2 (0.2%)	0 (0%)	2 (0.2%)	—
High cumulative dose of anthracycline				
Doxorubicin > 250 mg/m ²	3 (0.3%)	0 (0%)	3 (0.3%)	—
Epirubicin > 600 mg/m ²	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	—
Chemotherapy agents				
Doxorubicin	62 (6.6%)	2 (6.9%)	60 (6.7%)	0.99*
Epirubicin	800 (86.1%)	22 (75.9%)	778 (86.4%)	0.10
Trastuzumab	405 (43.6%)	26 (89.7%)	379 (42.1%)	<0.001
Taxane	890 (95.8%)	28 (96.5%)	862 (95.8%)	0.99*
Alkylating agent	867 (93.3%)	28 (96.5%)	839 (93.2%)	0.71*
Left chest wall radiotherapy	484 (51.8%)	13 (44.8%)	471 (52.3%)	0.42
LVEF (%)	65.8 ± 6.3	61.2 ± 5.8	65.9 ± 6.2	<0.001
Diagnostic tool				0.72
Nuclear cardiac imaging (MUGA)	713 (76.9%)	20 (74.1%)	693 (77.0%)	
Echocardiography	214 (23.1%)	7 (25.9%)	207 (23.0%)	
Follow-up (months)	22.5 ± 2.2	21.3 ± 2.7	22.6 ± 2.2	<0.001

Data given as mean ± SD or number (percent). Missing data (n): diagnostic tool (2).

*Fisher exact test.

BMI, body mass index; LVEF, left ventricular ejection fraction; MUGA, multigated acquisition.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002989.t001>

In the literature, clinical decompensation occurs in 2%–4%, subclinical structural change in 9%–11%, and biomarker rise in 30%–35% of cancer chemotherapy patients [16], mainly depending on the total dose of anthracycline and on the criteria employed to define cardiotoxicity [17]. In our study, the incidence of cardiotoxicity was 3.2%. This low rate of cardiotoxicity could be explained by the definition used. Indeed, until recently, cardiotoxicity definitions were heterogeneous among the various studies published. The cardiac side effects of anthracycline and trastuzumab are mainly expressed by a decrease in LVEF [13]. Different cutoff values of LVEF have been previously used to define cardiac toxicity [18]. We followed a European Society of Cardiology position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity that defined cardiotoxicity as a drop of LVEF of at least 10 points to a LVEF < 50% [13]. Moreover, the CANTO study is in a modern setting of chemotherapy and mainly includes a young and healthy BC population. Considering that the classic risk factors of cardiotoxicity are older age, high anthracycline cumulative doses, and previous CVD, the relatively low rate of cardiotoxicity can thus be easily explained.

The incidence of cardiotoxicity after chemotherapy agents may be increased by smoking or preexisting CVD (or individual patient genetic predisposition to CVD) [13,19,20]. Data

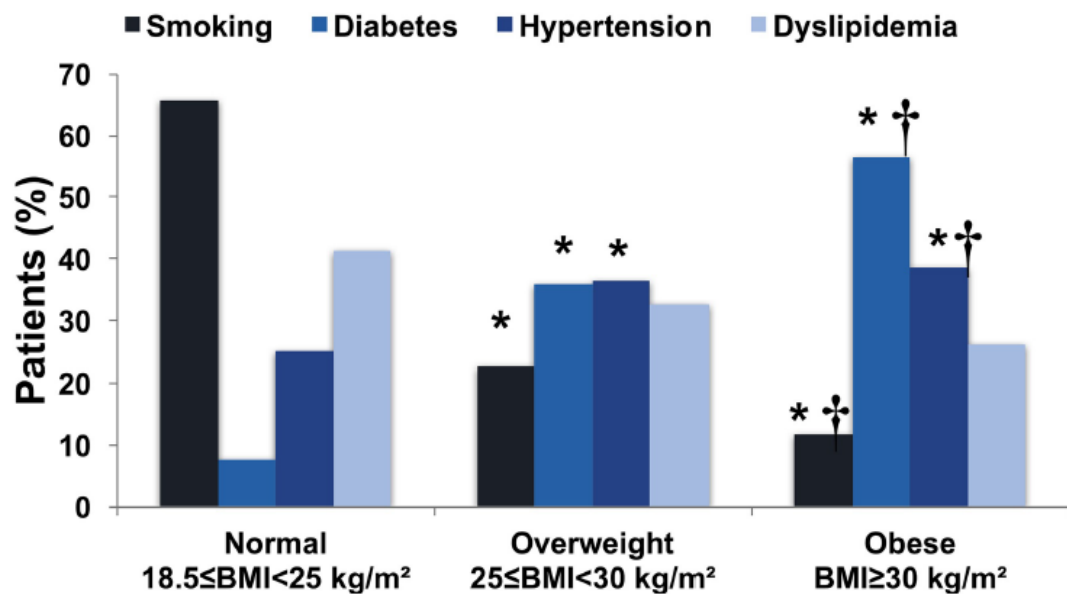


Fig 2. Distribution of cardiovascular risk factors according to body mass index category. * $p < 0.05$ versus normal weight; † $p < 0.05$ versus overweight.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002989.g002>

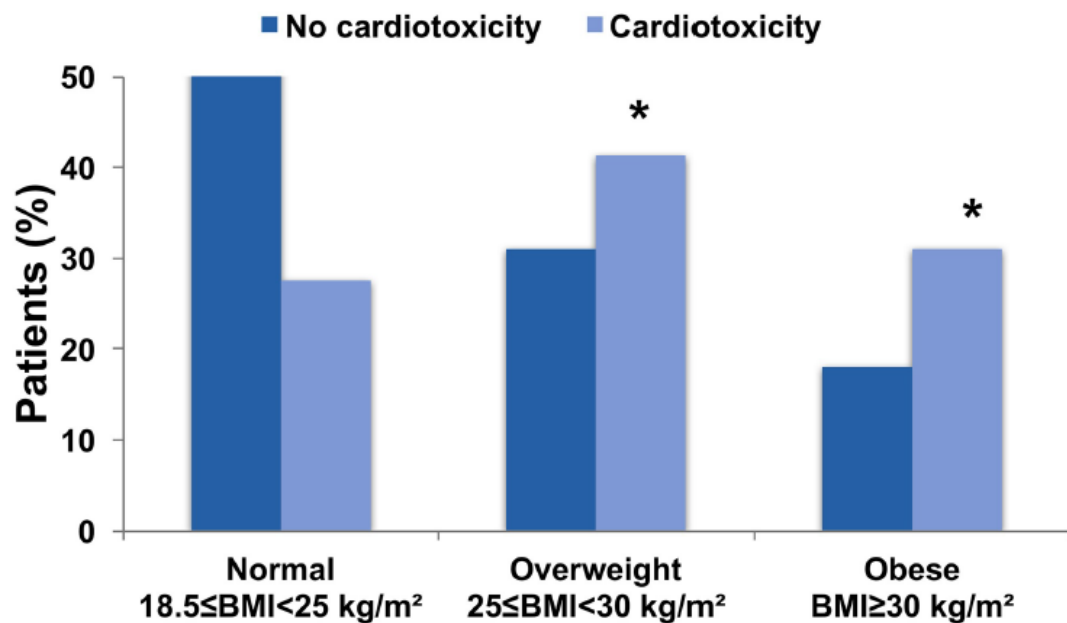


Fig 3. Association of body mass index with cardiotoxicity. * $p < 0.05$ versus normal weight.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002989.g003>

Table 2. Univariate and multivariate analysis of the factors independently associated with cardiotoxicity.

Characteristics	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	p-Value	OR	95% CI	p-Value
Age > 65 years	2.10	0.88–5.04	0.09			
BMI: overweight versus normal	2.45	0.99–6.07	0.05	2.47	0.99–6.20	0.05
BMI: obese versus normal	3.18	1.20–8.38	0.01	3.35	1.25–8.97	0.01
Hypertension	1.82	0.81–4.07	0.14			
Diabetes mellitus	1.72	0.39–7.54	0.46			
Dyslipidemia	2.46	0.97–6.23	0.05			
Smoking	1.41	0.59–3.37	0.43			
High cumulative dose of anthracycline	—	—	—			
Trastuzumab	11.91	3.58–39.65	<0.001	12.12	3.6–40.4	<0.001
Taxane	1.23	0.16–9.31	0.83			
Alkylating agent	2.03	0.27–15.21	0.48			
Left chest wall radiotherapy	0.74	0.35–1.55	0.42			

BMI, body mass index; OR, odds ratio.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002989.t002>

obtained in large cohorts show that patients who have survived cancer are significantly more prone to have cardiovascular risk factors such as overweight, hypertension, diabetes, and dyslipidemia compared with matched controls who have not had cancer [15]. Higher risk of CVD and CVD-related death in cancer survivors is probably due to multiple factors. It might involve cardiotoxic effects of different cancer treatments as well as comorbidities and unhealthy lifestyle habits [19].

In our study, cardiotoxicity was associated with cardiovascular risk factors such as age, dyslipidemia, and overweight/obesity. Interestingly, despite the absence of previously known CVDs, patients who developed cardiotoxicity had a lower (but normal) LVEF at the beginning of the chemotherapy. These results highlight the higher prevalence of cardiovascular risk factors in these patients and the need to carefully assess cardiological background before any cardiotoxic drug prescription. After multivariate analysis, among all cardiovascular risk factors, only obesity remained significantly associated with cardiotoxicity.

We found in this cohort that being obese was a major and an independent risk factor for cardiotoxicity. The epidemiological association between obesity and heart failure is well established. Kenchaiah et al. [21,22] described in 2 studies that every 1-kg/m² increase in BMI was associated with an 11% increased risk of heart failure. Moreover, in these studies, overweight and obese patients had respectively a 49% and a 180% increased risk of developing heart failure

Table 3. Multivariate analysis of the association between BMI category and cardiotoxicity.

Model	OR (95% CI)		
	Normal weight	Overweight	Obese
Model 1	1 (Reference)	2.45 (0.99–6.07)	3.18 (1.20–8.38)
Model 2	1 (Reference)	2.43 (0.98–6.03)	2.87 (1.07–7.74)
Model 3	1 (Reference)	2.43 (0.97–6.11)	3.02 (1.10–8.25)

Model performance (area under curve [AUC], Hosmer and Lemeshow goodness-of-fit test): Model 1: BMI category; AUC 0.64 (95% CI 0.56–0.74), χ^2 2.24, $p = 0.69$. Model 2: Model 1 + multiple cardiovascular risk factors (≥ 2 risk factors among smoking, hypertension, diabetes, and dyslipidemia); AUC 0.64 (95% CI 0.54–0.74), χ^2 0.17, $p = 0.98$. Model 3: Model 2 + trastuzumab; AUC 0.80 (95% CI 0.74–0.86), χ^2 2.04, $p = 0.84$.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002989.t003>

at follow-up. In heart failure patients, obesity is an important clinical factor in both acute and long-term care. Obesity was associated with higher acute severity of heart failure in a dataset of 219,465 patients hospitalized for heart failure exacerbation [23].

Emerging evidence indicates a link between obesity and cardiotoxicity. We recently demonstrated in a rodent model submitted to postnatal overfeeding that overweight was associated with more severe cardiac alterations following the administration of anthracyclines and trastuzumab [11]. Therefore, we tested whether these results could be transposed to humans. We performed a random-effects and network meta-analysis including 15 studies and 8,745 patients with localized and metastatic BC, treated with adjuvant or neoadjuvant anthracyclines and/or trastuzumab [9]. We found that obesity/overweight was significantly associated with a higher risk of developing cardiotoxicity after anthracyclines and sequential anthracyclines and trastuzumab regimens. Associations were independent of study design, year of publication, drug regimen, and definitions of cardiotoxicity and overweight/obesity. However, we were unable to isolate the contribution of obesity-related cardiovascular risk factors, such as diabetes and hypertension, from that of obesity itself in this unadjusted analysis. The present study shows the association of obesity with cardiotoxicity in the early BC population. In this large scale, prospective, adjusted analysis, being obese was associated with a 3-fold increased risk of developing cardiotoxicity, regardless of other predictors of cardiotoxicity. Almost half of our patients had a BMI > 25 kg/m², suggesting that overweight and obesity are commonly occurring risk factors for cardiotoxicity in patients with early BC.

Our results show that overweight and obese patients would certainly benefit from careful cardiac screening and follow-up during and after chemotherapy. Recently, several randomized studies showed a negative or modest effect of heart failure drugs such as beta blockers or angiotensin-renin system inhibitors in preventing cardiotoxicity [24]. In light of our results, we suggest that future studies should specifically focus on overweight and obese patients. Molecular pathways underlying the interaction between obesity and heart function, and leading to a higher probability of heart failure upon treatment with anthracyclines and trastuzumab, remain to be elucidated. The role of adipokines is considered to be at the intersection between obesity and CVDs, and adipokine dysregulation is a prominent hallmark of dysfunctional adipose tissue in obesity [25,26].

The current study has several limitations. One potential limitation is the relatively short follow-up of this interim analysis. With a mean follow-up of 22 months, we have likely captured the most likely timeframe for occurrence of early cardiotoxicity. In addition, centers measured LVEF using their preferred method, either echocardiography or MUGA. Nevertheless, variability could have been minimized if the same modality for repeated measurements had been required throughout the study. It was also not possible to study post-trastuzumab recovery in all patients due to missing data. Finally, many patients in the CANTO cohort had to be excluded due to lack of requisite baseline or follow-up LVEF measurements, leading to some selection bias.

Conclusion

In conclusion, obese women with early stage BC treated with anthracyclines and/or trastuzumab may be at higher risk of experiencing drops in LVEF. Our results should encourage further research into the mechanisms linking obesity to cardiotoxicity, and personalized risk assessment for cardiac complications following cardiotoxic therapies could offer several potential benefits to patients.

Supporting information

S1 Checklist. STROBE checklist of the OCATO study.
(DOCX)

Acknowledgments

The authors thank Isabel Grégoire, PhD, Medical Writer, Centre Georges-François Leclerc, for language editing.

Author Contributions

Conceptualization: Charles Guenancia, Florence Dalenc, Philippe Rouanet, Antoine Arnaud, Olivier Arsene, Mahmoud Ibrahim, Johanna Wassermann, Fabrice André, Patrick Arveux.

Data curation: Elisé G. Kaboré, Ines Vaz-Luis, Thierry Petit, Geneviève Boileau-Jolimoy, Jérôme Lemonnier, Patrick Arveux.

Formal analysis: Elisé G. Kaboré, Patrick Arveux.

Investigation: Elisé G. Kaboré, Barbara Pistilli, Charles Coutant, Paul Cottu, Anne Lesur, Florence Dalenc, Olivier Arsene, Johanna Wassermann, Geneviève Boileau-Jolimoy, Fabrice André, Patrick Arveux.

Methodology: Elisé G. Kaboré, Charles Guenancia, Antonio Di Meglio, Florence Dalenc, Mahmoud Ibrahim, Anne-Laure Martin, Fabrice André.

Project administration: Ines Vaz-Luis, Charles Coutant, Anne-Laure Martin, Jérôme Lemonnier, Fabrice André.

Resources: Antonio Di Meglio, Paul Cottu, Antoine Arnaud, Anne-Laure Martin, Patrick Arveux.

Software: Anne-Laure Martin, Patrick Arveux.

Supervision: Charles Guenancia, Barbara Pistilli, Charles Coutant, Paul Cottu, Anne Lesur, Thierry Petit, Philippe Rouanet, Mahmoud Ibrahim, Fabrice André, Patrick Arveux.

Validation: Charles Guenancia, Ines Vaz-Luis, Barbara Pistilli, Charles Coutant, Paul Cottu, Anne Lesur, Thierry Petit, Florence Dalenc, Philippe Rouanet, Antoine Arnaud, Mahmoud Ibrahim, Johanna Wassermann, Geneviève Boileau-Jolimoy, Fabrice André, Patrick Arveux.

Visualization: Philippe Rouanet, Olivier Arsene.

Writing – original draft: Elisé G. Kaboré.

Writing – review & editing: Elisé G. Kaboré, Charles Guenancia, Ines Vaz-Luis, Antonio Di Meglio, Barbara Pistilli, Charles Coutant, Paul Cottu, Anne Lesur, Thierry Petit, Florence Dalenc, Philippe Rouanet, Antoine Arnaud, Olivier Arsene, Mahmoud Ibrahim, Johanna Wassermann, Geneviève Boileau-Jolimoy, Anne-Laure Martin, Jérôme Lemonnier, Fabrice André, Patrick Arveux.

References

1. Rosa GM, Gigli L, Tagliasacchi MI, Di Iorio C, Carbone F, Nencioni A, et al. Update on cardiotoxicity of anti-cancer treatments. *Eur J Clin Invest*. 2016; 46:264–84. <https://doi.org/10.1111/eci.12589> PMID: 26728634

2. Volkova M, Russell R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev*. 2011; 7:214–20. <https://doi.org/10.2174/157340311799960645> PMID: [22758622](#)
3. Santoni M, Guerra F, Conti A, Lucarelli A, Rinaldi S, Belvederesi L, et al. Incidence and risk of cardiotoxicity in cancer patients treated with targeted therapies. *Cancer Treat Rev*. 2017; 59:123–31. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.07.006> PMID: [28818671](#)
4. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation*. 2016; 133:1104–14. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406> PMID: [26976915](#)
5. Majed B, Moreau T, Asselain B, Curie Institute Breast Cancer Group. Overweight, obesity and breast cancer prognosis: optimal body size indicator cut-points. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 115:193–203. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0065-7> PMID: [18546073](#)
6. Majed B, Moreau T, Senouci K, Salmon RJ, Fourquet A, Asselain B. Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 111:329–42. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9785-3> PMID: [17939036](#)
7. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4:579–91. <https://doi.org/10.1038/nrc1408> PMID: [15286738](#)
8. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008; 371:569–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60269-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60269-X) PMID: [18280327](#)
9. Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D, Yu AF, Ladoire S, Ghiringhelli F, et al. Obesity as a risk factor for anthracyclines and trastuzumab cardiotoxicity in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2016; 34:3157–65. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.4846> PMID: [27458291](#)
10. Mitra MS, Donthamsetty S, White B, Mehendale HM. High fat diet-fed obese rats are highly sensitive to doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008; 231:413–22. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.05.006> PMID: [18674790](#)
11. Guenancia C, Hachet O, Aboutabl M, Li N, Rigal E, Cottin Y, et al. Overweight in mice, induced by perinatal programming, exacerbates doxorubicin and trastuzumab cardiotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016; 77:777–85. <https://doi.org/10.1007/s00280-016-2995-9> PMID: [26914236](#)
12. Vaz-Luis I, Cottu P, Mesleard C, Martin AL, Dumas A, Dauchy S, et al. UNICANCER: French prospective cohort study of treatment-related chronic toxicity in women with localised breast cancer (CANTO). *ESMO Open*. 2019; 4:e000562. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000562> PMID: [31555487](#)
13. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, 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; 37:2768–801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211> PMID: [27567406](#)
14. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995; 854:1–452. PMID: [8594834](#)
15. Armenian S, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine L, Denduluri N. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2017; 35:893–911. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.5400> PMID: [27918725](#)
16. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017; 31:63–75. <https://doi.org/10.1007/s10557-016-6711-0> PMID: [28185035](#)
17. Colombo A, Sandri MT, Salvatici M, Cipolla CM, Cardinale D. Cardiac complications of chemotherapy: role of biomarkers. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2014; 16:313. <https://doi.org/10.1007/s11936-014-0313-6> PMID: [24771223](#)
18. Kongbundansuk S, Hundley WG. Noninvasive imaging of cardiovascular injury related to the treatment of cancer. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7:824–38. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.06.007> PMID: [25124015](#)
19. Agmon Nardi I, Iakobishvili Z. Cardiovascular risk in cancer survivors. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018; 20:47. <https://doi.org/10.1007/s11936-018-0645-8> PMID: [29705862](#)
20. Linschoten M, Teske AJ, Cramer MJ, van der Wall E, Asselbergs FW. Chemotherapy-related cardiac dysfunction: a systematic review of genetic variants modulating individual risk. *Circ Genom Precis Med*. 2018; 11:e001753. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.117.001753> PMID: [29557343](#)
21. Kenchaiah S, Sesso HD, Gaziano JM. Body mass index and vigorous physical activity and the risk of heart failure among men. *Circulation*. 2009; 119:44–52. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.807289> PMID: [19103991](#)

22. Kenchaiah S, Chesebro JH. The epidemiologic association between obesity and heart failure. *Am Coll Cardiol Ext Learn*. 2017; 49:4–6. PMID: [29527015](#)
23. Hirayama A, Goto T, Shimada YJ, Faridi MK, Camargo CA, Hasegawa K. Association of obesity with severity of heart failure exacerbation: a population-based study. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7:e008243. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008243> PMID: [29545263](#)
24. Guglin M, Munster P, Fink A, Krischer J. Lisinopril or Coreg CR in reducing cardiotoxicity in women with breast cancer receiving trastuzumab: a rationale and design of a randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2017; 188:87–92. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.03.010> PMID: [28577685](#)
25. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*. 2019; 92:98–107. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.011> PMID: [30399375](#)
26. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11:85–97. <https://doi.org/10.1038/nri2921> PMID: [21252989](#)

1 **Annexe 7. Article 2 soumis en under review dans JAMA Network open - Risk**
2 **prediction models for cardiotoxicity in breast cancer: a systematic review and**
3 **critical appraisal**

4
5
6 **Authors list:** Elisé G. Kaboré, MD¹; Conor Macdonald, PhD¹; Ahmed Kaboré, PhD²; Romain
7 Didier, MD³; Patrick Arveux, MD, PhD⁴; Nicolas Meda, MD, PhD²; Marie-Christine Boutron-
8 Ruault, MD, PhD¹, Charles Guenancia, MD, PhD³

9
10 ¹Health across Generations” Team, Inserm U1018, Centre for Research in Epidemiology and
11 Population Health (CESP), Villejuif, France, ²Université Joseph Ki-Zerbo, Ouagadougou,
12 Burkina Faso, ³Department of Cardiology, CHU Dijon-Bourgogne, 14 rue Gaffarel, CEDEX,
13 21079 Dijon, France, ⁴Center for Primary Care and Public Health, Unisanté, University of
14 Lausanne, 1010 Lausanne, Switzerland.

15
16 **Acknowledgments:** None

17
18 **Corresponding author:**

19 **Name:** Elisé G. Kaboré, MD

20 **Address:** Health across Generations” Team, Inserm U1018, Centre for Research in
21 Epidemiology and Population Health (CESP), Villejuif, France

22 **e-mail:** kabelisee@yahoo.fr / elise.kabore@gustaveroussy.fr

23
24 **Running head:** Risk prediction models for cardiotoxicity in breast cancer

25
26 **Previous presentations:** None

27
28 **Disclaimers:** None

29
30 **Source of funding:** None

32 **Word count:** Abstract: 304; Text: 2920

33

34 **Supplemental materials:**

35 **Key points**

36

37 Question

38 What is the evidence for use of clinical predictions models to predict cardiotoxicity related to
39 chemotherapy treatment in women with breast cancer?

40 Findings

41 This systematic review identified seven studies and six outcome prediction models for
42 cardiotoxicity in different breast cancer populations, including patients with breast cancer at
43 any stage, HER-2 negative patients, HER-2 positive patients and patients eligible for
44 trastuzumab. Most prognostic models reported good to excellent discrimination but fell short
45 in addressing bias due to methodological weaknesses, particularly for sample size, lack of
46 overfitting consideration, handling of missing data and insufficient model performance
47 assessment.

48 Meaning

49 This review reveals that there is insufficient evidence to provide personalized risk prediction of
50 cardiotoxicity related to breast cancer treatment in clinical practice; thus, researchers should
51 adhere to best practices in the process of developing and validating predictive models.

52 Abstract**53 Importance:**

54 Cardiotoxicity is a serious adverse effect that can occur in women undergoing treatment for
55 breast cancer (BC). Identifying patients who will develop cardiotoxicity remains challenging.

56 Objective:

57 To identify, describe and evaluate all prognostic models developed to predict cardiotoxicity
58 following treatment in women with breast cancer.

59 Evidence Review:

60 We systematically searched the Medline, Embase, and Cochrane databases up to September 22,
61 2021, to include studies developing or validating a prediction model for cardiotoxicity in
62 women with BC. The Prediction Model Risk of Bias Assessment Tool (PROBAST) was used
63 to assess both the risk of bias and the applicability of the prediction modelling studies.
64 Transparency reporting was assessed with the Transparent Reporting of a Multivariable
65 Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD) tool.

66 Findings:

67 After screening 590 publications, we identified seven prognostic model studies for this review.
68 Six were model development studies and one was an external validation study. Outcomes
69 included occurrence of cardiac dysfunction (echocardiographic parameters), heart failure and
70 composite clinical outcomes. Model discrimination, measured by the area under receiver
71 operating curves or c-statistic, ranged from 0.70 to 0.87. The most common predictors identified
72 in final prediction models included age, baseline left ventricular ejection fraction (LVEF),
73 hypertension and diabetes. Four of the developed models were deemed to be at high risk of bias
74 due to analysis concerns, particularly for sample size, handling of missing data and not
75 presenting appropriate performance statistics. None of the included studies examined the
76 clinical utility of the developed model. All studies met more than 80% of the items in TRIPOD
77 checklist.

78 Conclusions and Relevance:

79 Of the six predictive models identified, only one underwent external validation. Most of the
80 studies were assessed as being at high overall risk of bias. Application of the guidelines can
81 help future research and improve the reproducibility and applicability of prediction models for

82 cardiotoxicity following BC treatment.

83 **Keywords:** cardiotoxicity, Breast cancer treatment, systematic review, clinical prediction,

84 model development, PROBAST, TRIPOD

85 **1.Introduction**

86 Breast cancer (BC) is now the world's most commonly-diagnosed cancer, and it is responsible
87 for one in six cancer deaths among women (33). Research has yielded several developments in
88 BC diagnosis and treatment that improve morbidity and mortality outcomes. BC survival five
89 years after diagnosis now exceeds 80% in most high-income countries (50). Currently, there
90 are more than 7.7 million breast cancer survivors around the world; this reflects improvements
91 in diagnostics and treatment strategies including radiation therapy, chemotherapy, and biologic
92 agents (217, 218).

93 Unfortunately, these therapeutics can cause potentially life-threatening side effects. Myocardial
94 dysfunction and heart failure (HF), frequently described as cardiotoxicity, are serious adverse
95 effects that women undergoing BC treatment can experience (185). In the literature, the
96 incidence of cardiotoxicity was reported to be as high as 34% when anthracycline and targeted
97 agents are combined (219). Moreover, BC survivors have a significantly increased risk of death
98 due to cardiovascular disease (CVD) (220).

99 Given the significant impact of cardiotoxicity on prognosis for patients with BC, many studies
100 aimed to identify predictors of cardiotoxicity. Age, obesity, hypertension, diabetes and previous
101 anthracycline treatment have been identified as major predictors of cardiac toxicity (173, 221-
102 223). Several scores that can assist healthcare providers and BC patients in assessing prognostic
103 indicators and other decisions made in primary care have been developed in this setting. With
104 the increasing number of BC survivors and adverse cardiovascular events, it appears important
105 to systematically assess the available prediction models and their ability to predict
106 cardiotoxicity. The purpose of this study was to identify, describe and appraise all prognostic
107 models developed to predict cardiotoxicity related to chemotherapy treatment in women with
108 breast cancer.

109

110

111 **2 Methods**

112 A systematic review was performed according to the Preferred Reporting Items for Systematic
113 Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement (Supplementary Table I and II in the

114 Supplemental Material) (224). The study protocol was registered with the Prospero
115 International Prospective Register of Systematic Reviews (CRD42021290441).

116 2.1 Inclusion criteria for study selection

117 The PICOTS (population, intervention model, comparator, outcome, timing and settings)
118 strategy was adopted for the search (225). We included all developed prognostic models and
119 their corresponding external validation studies (I), involving women diagnosed with breast
120 cancer at any stage (P) who subsequently had cardiotoxicity, defined as changes in LVEF or all
121 symptomatic cardiac toxicities after BC therapy (O), at any time during follow-up (T), with no
122 predefined comparator (C) or setting (S). We excluded review articles, conference abstract and
123 studies with only metastatic breast cancer patients. Two reviewers (E.G.K. and A.K.)
124 independently performed the first screening by title and abstract. The two investigators
125 independently undertook all study processes including online database search, study selection,
126 data extraction, and critical appraisal. Any disagreements were discussed to reach a consensus.
127 When a consensus was not obtained, third-party experts were invited to research, discuss, and
128 finally reach a decision.

129 2.2 Search methods for the identification of studies

130 On September 22, 2021, we searched the electronic bibliographic databases Embase, Medline
131 (PubMed), and Cochrane with no restriction on publication date. We developed a search
132 strategy from a combination of free text and Medical Subject Heading terms for BC,
133 cardiotoxicity and heart failure (see Supplementary material I for the full strategy).

134 2.3 Data collection and analysis

135 We adapted the standardized data extraction form containing items based on the general
136 guidelines of the “Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction
137 Modelling Studies” (CHARMS) Checklist (226). Data were extracted for general information,
138 source of data, participants, predictors, outcome, and analysis (Supplementary material II).

139 2.4 Risk of bias and reporting transparency assessment

140 We used the tool of the Prediction model Risk Of Bias ASsessment Tool (PROBAST) to assess
141 the risk of bias of the individual prognostic models investigated (227). Risk of bias was assessed
142 according to the four PROBAST domains (participants, predictors, outcome and analysis) and

143 applicability according to three domains (participants, predictors and outcome). The risk of bias
144 was assessed to be either high, low or unclear based on signaling questions (supplementary
145 material III in Supplemental Material).

146 We used the TRIPOD (Transparent Reporting of a multivariable prediction model for
147 Individual Prognosis OR Diagnosis) – statement to assess good reporting of studies developing
148 or validating multivariable prediction models (supplementary material IV in Supplemental
149 Material) (228).

150

151 2.5 Synthesis of results

152 A meta-analysis was not carried out because we did not identify any prognostic model
153 development studies that were externally validated more than three times in the present review.
154 However, a descriptive analysis of each of the included articles was performed.

155

156 3 Result

157 The search identified 590 potentially relevant citations related to prognostic models for
158 cardiotoxicity in BC. After removal of 156 duplicates, the titles and abstracts of the remaining
159 434 references were screened. We identified 16 studies for full-text assessment which might
160 fulfil our predefined inclusion criteria. Of these, we excluded ten references (Supplementary
161 Table III). One study was included following a manual search (229). The PRISMA flowchart
162 of the search strategy and the selection process is illustrated in Figure 1.

163

164 3.1 Study characteristics

165 Of the seven studies included in this review, six focused on model development (229-234) and
166 one (235) focused on external validation (Tables 1 and 2).

167 3.2 Model Development studies

168 Of the six model development studies, three produced scoring systems (230, 231, 233), while
169 the other three (229, 232, 234) were logistic regression prediction models (Supplementary
170 tables IV and V). The prognostic models were mostly developed after 2019.

171 *3.2.1 Participants*

172 Of six studies, three used retrospective data (230, 231, 233) and three used prospective data
173 (229, 232, 234). Three studies included patients with localized BC (229, 230, 234), one study
174 included localized and metastatic BC patients (233), and two studies did not report the cancer
175 stage (231, 232). The numbers of participants in the six studies ranged from 217 to 8068
176 patients, and the mean age ranged between 49 and 73 years. Anthracyclines, alone or combined
177 with trastuzumab, were used in all women in four studies (229, 231, 232, 234).

178 *3.2.2 Follow-up duration*

179 Follow-up ranged from 1 to 7 years. Two studies assessed the 1-year risk of cardiotoxicity (232,
180 234). The other studies reported had a longer follow-up period: 3-year risk of heart failure
181 (HF)/cardiomyopathy (230), 3–10-year risk of HF (231), 1-3-7-year Risk of MACE (233) and
182 5-year risk of cardiac death or congestive HF (229).

183 *3.2.3 Outcome definition*

184 The definition of cardiac events was not uniform. Three of the included studies used clinical
185 criteria (230, 231, 233); one of them used MACE as the outcome (233). In three studies, clinical
186 criteria were used in conjunction with left ventricular parameters (229, 232, 234).

187 *3.2.4 Method/Analysis and presentation*

188 The included models used between 2 and 20 predictors, which are listed in Table I. Most often
189 used predictors were age (229-231, 233, 234) and comorbidities. Comorbidities included:
190 diabetes (230, 231, 233); hypertension (230, 231, 233, 234); body mass index (233, 234); atrial
191 fibrillation (230); prior coronary artery disease (230, 231, 233); renal failure (230, 233), and
192 prior stroke (231, 233). Some studies explored other predictors such as: disease characteristics
193 (regional or distant invasion) (231); therapeutic methods used such as dose of chemotherapy
194 agents (specifically anthracycline doses) (231, 233) or dose of irradiation to left breast (233);
195 biochemical predictors such as lipid profile (233) and echocardiographic parameters such as
196 Baseline LVEF (229, 232, 234) and LVEF change (232). The models and their calculations are
197 described in Supplemental tables IV and V.

198 *3.2.5 Performance*

199 Calibration was reported in four studies (229-231, 233). One study did not report discrimination
200 (230). Of the five prognostic models for which the C-index was reported, two (232, 233) had

201 excellent discrimination (0.80–0.89) and three (229, 231, 234) had acceptable discrimination
202 (0.70–0.79), irrespective of cardiac event definition (Table I).

203 *3.2.6 Risk of bias assessment*

204 Figure 2 shows the PROBAST quality analysis results. Two studies were rated as low risk of
205 bias (231, 234) and the remaining model development studies had high risk of bias, due to
206 concerns in the analysis domain. Lack of overfitting consideration (n=4 of 6), insufficient model
207 performance assessment (n=2 of 6), and reasonable number of participants with the outcome
208 (n=3 of 6) were identified to be bias related to analysis. We rated concern for applicability of
209 all the development studies as low across all domains (supplementary Table VI in Supplement
210 Material).

211 *3.2.7 Transparent reporting assessment*

212 Reporting of individual TRIPOD items and for each study is shown in Figure 3. TRIPOD scores
213 varied from 25 to 28 (of 31) in the six development studies. All studies met more than 80% of
214 the items in the TRIPOD checklist. Two studies (229, 230) were published before the
215 TRIPOD's publication in 2015. The items that were most often reported included the abstract
216 (item 2), introduction (item 3), and source of data (item 4) for all studies. Lack of reporting on
217 participant selection (item 13a) or models' predictive performance (item 10d) were noted in
218 four studies (230, 231, 233, 234). Only one study (232) reported unadjusted association between
219 each candidate predictor and outcome (item 14b). No study reported blind assessment of
220 outcome (item 6b) and predictors (item 7b). Missing data handling (item 9) was not reported in
221 one study (231).

222

223 3.3 Model Validation Study

224 We identified one study (Milks et al. (235)) externally validating the prediction model by Ezaz
225 et al. (230). It was derived from data from a retrospective, monocentric cohort study. The
226 recruitment period for the study was from 2010 to 2014, and follow-up was not reported.
227 Patients with all stage BC treated by doxorubicin alone or in association with trastuzumab were
228 included. A total of 183 patients were included with 33 events. The reported discrimination was
229 excellent (AUC=0.86). Calibration was not reported. We rated the risk of bias high due to
230 analysis concerns (item 4.1, 4.2 and 4.7) and a lack of specified exclusion criteria (Figure 2).

231 The TRIPOD score was 21 (total 31). Insufficient reporting of the title (item 1), source of data
232 (item 4a), participants (item 5c, and 13), missing data handling (item 9) and model performance
233 were identified.

234 In their study, Milks et al. also suggest that superior prediction assessment for cancer-therapy-
235 related cardiac dysfunction can be achieved by combining left ventricular global longitudinal
236 strain (LV-GLS) and the clinical risk score from Ezaz et al. The combined model had superior
237 receiver-operating characteristics ($c = 0.9629$).

238 3.4. Presentation of usability of the models

239 Fogarassy et al. and Upshaw et al. were the only included studies that had a low overall risk of
240 bias. However, neither study was externally validated. None of the included studies explored
241 net benefit analysis with respect to the developed models.

242

243 **4. Discussion**

244 We conducted a systematic literature search that identified seven studies and six outcome
245 prediction models for cardiotoxicity in different BC populations, including patients with BC at
246 any stage, HER-2 negative patients, HER-2 positive patients and patients eligible for
247 trastuzumab. One of the models (230) underwent external validation in a separate external
248 validation study (235). The performance of these models and their applicability were assessed.
249 Although most prognostic models reported good to excellent discrimination, of the six models,
250 only two had low RoB; the other four models had high RoB due to statistical analysis concerns,
251 particularly for sample size, handling of missing data and not presenting appropriate
252 performance statistics.

253 4.1 Suggestions for future research

254 Two studies included in this review used registry data to develop their model. Registry data are
255 commonly used in clinical prediction models because they provide large sample sizes and good
256 representativeness while at the same time being relatively inexpensive and easy to obtain (236).
257 Ezaz et al. (230) used the SEER-Medicare registry to identify 1,664 American women
258 diagnosed with early-stage BC, and Fogarassy et al. (231) used the Hungarian National Cancer
259 Registry to include 8,068 patients from the Hungarian nationwide database. Nevertheless, we

260 should be cautious because the amount of detail in data collection and whether outcome
261 assessment was conducted by protocol may be a limitation for prognostic analyses in patient
262 registries (237).

263 Two models included patients with advanced cancer stage (i.e., metastasis) (231, 233), whereas
264 other models included early BC stage. As expected, in the study by Fogarassy et al., advanced
265 cancer with distant metastases was confirmed as significant predictor associated with heart
266 failure (231). This likely reflects the choice of chemotherapy in addition to its potential impact
267 on cardiotoxicity progression. Pinder et al. published a large analysis of the Medicare database
268 for elderly (>65) breast cancer patients, and identified advanced cancer stage as significant
269 predictor for heart failure (238). In addition, Cho et al. found that metastasis increased
270 doxorubicin-induced cardiotoxicity by 2.66-fold and concomitant trastuzumab increased it by
271 4.08-fold (239). In the metastatic setting, HER-2 targeted therapies are used until disease
272 progression or toxicity (240). These findings suggest that cancer stage may be relatively
273 important predictor in cardiotoxicity prediction models.

274 There was significant heterogeneity in definition of cardiac events and follow-up. One study
275 used a MACE outcome to develop a model to estimate the risk of MACE in women with BC.
276 Kim et al. (231) utilized four-point MACE outcome. Although MACE is an increasingly
277 common and standardized primary outcome of interest in randomized controlled trials, there
278 are potential limitations in studies using administrative databases. A systematic review reported
279 substantial heterogeneity for the MACE composite endpoints used in studies based on
280 administrative databases (241). “Acute myocardial infarction (AMI) and stroke”, and “AMI,
281 stroke, and all-cause death,” were the two most common composite MACE definitions. This
282 diversity makes it challenging to compare findings across studies or to aggregate multiple study
283 results for meta-analyses or systematic reviews when considering different treatment or
284 research questions (241).

285 The diagnosis of cardiotoxicity is currently defined as a >10% reduction in the ejection fraction
286 (EF) and an absolute value of less than 53% according to the American Society of
287 Echocardiography (ASE) and the European Society of Cardiovascular Imaging (EACVI) (242),
288 while the cutoff is 50% according to the European Society of Cardiology (185). In the past, the
289 definition of cardiotoxicity related to chemotherapy was restricted to ventricular dysfunction.
290 However, the introduction of new treatments in the last few years has widened the concept of
291 cardiotoxicity to a broader definition of ‘cardiovascular toxicity’, incorporating arterial

292 hypertension, ischemia, cardiomyopathy, myocarditis, arrhythmic complications, long QT, and
293 arterial and venous thrombosis (243). Future studies should therefore include a uniform and
294 established definition of cardiotoxicity and a longer follow-up period to determine the effects
295 of cancer treatments on long-term cardiotoxicity risk.

296 Most predictors included in the six prognostic models of this review were clinical variables.
297 Incorporating a greater number of variables such as biomarkers (cardiac troponin and natriuretic
298 peptides) or genetic information (microRNAs, proteomics and metabolomics) is another
299 potential way to improve the prediction tool (244).

300 Model overfitting and the resulting optimism are important concerns in prediction models. We
301 can define overfitting specific to prediction models as fitting a statistical model with too many
302 degrees of freedom in the modelling process (237). Although five studies conducted internal
303 validations, only two studies (229, 234) applied internal validation properly by using
304 bootstrapping techniques to overcome overfitting. In addition, although the demonstration of
305 the performance of a model in an independent population is a necessary step before
306 recommending its widespread use, only one of models was externally validated (245).
307 Inappropriate events per variables (EPV) for sample size can cause high risks of overfitting and
308 biased predictions (246). EPV above 20 is recommended as the minimum sample size for model
309 development (247) and validation samples should contain at least 100 individuals who develop
310 the outcome of interest (248). In this review, the sample size of three development models
311 (EPV<20) and the external model validation (<100 events) was not appropriate.

312 4.2 Applicability of findings to clinical practice

313 While the key messages were consistent, four included studies were at high overall risk of bias.
314 One predictive model was only validated once, and we did not consider there to be enough
315 information to assess its suitability in different situations. This review reveals that there is
316 insufficient evidence to provide personalized risk prediction of cardiotoxicity related to breast
317 cancer treatment in clinical practice.

318 4.3 Strengths and weaknesses of the review

319 To the best of our knowledge, this is the first systematic review to focus on prediction models
320 of cardiotoxicity in patients with BC, including a thorough evaluation of the RoB and reporting
321 quality. A main strength of this study is the adoption of the PROBAST and TRIPOD guidelines

322 as benchmarks. However, we acknowledge that there are several limitations. We only included
323 studies published in English and did not search gray literature. However, it is unlikely that any
324 missed studies would have significantly changed our main findings. Another weakness is that
325 we were unable to perform our planned meta-analysis due to the lack of eligible studies.

326

327 **Conclusion**

328 This review identified six prognostic models developed to predict risk of cardiotoxicity
329 following treatment in women with breast cancer. The prediction models were designed in
330 diverse clinical settings and populations, and with a range of included predictors. We are not
331 yet able to accurately predict cardiotoxicity outcomes for a given breast cancer patient based
332 on their clinical parameters. Most of the models identified in this review fell short in addressing
333 bias due to methodological weaknesses. To improve the overall quality in future, researchers
334 should adhere to best practices in the process of developing predictive models. Investigators
335 should also be aware of the potential benefits and weaknesses of various methods for model
336 creation and internal validation. More external validation studies are needed to assess the
337 performance and clinical applicability of existing models before they can successfully be used
338 in clinical practice.

339

340

341

342

Figure and Tables

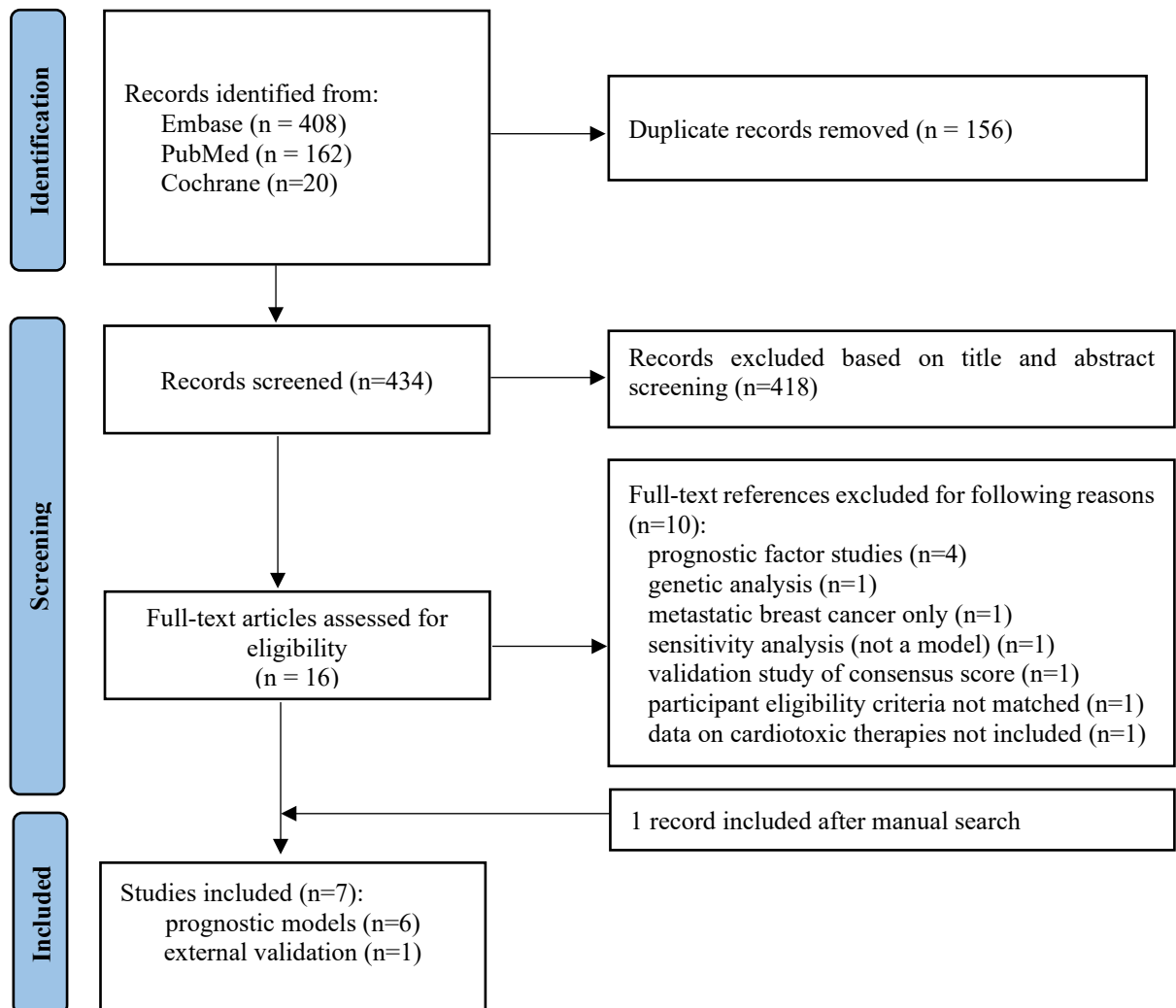


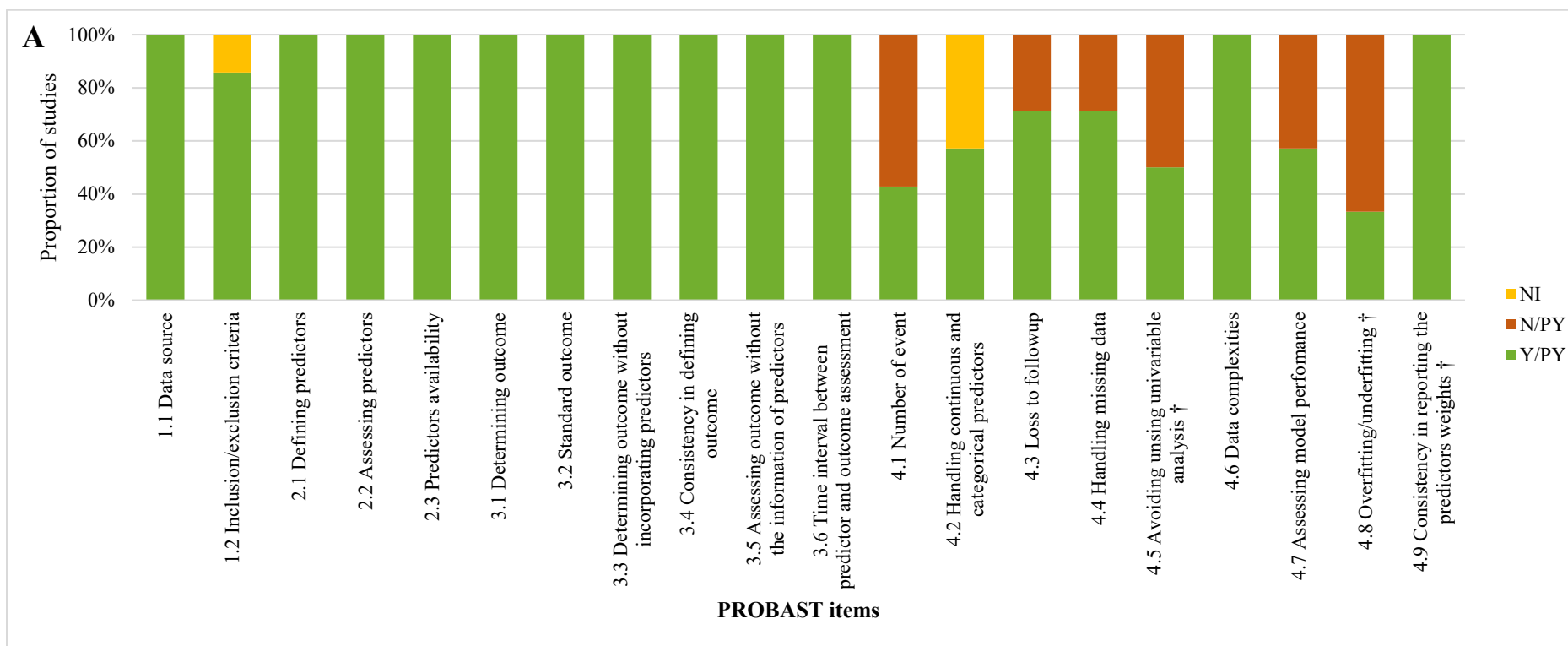
Figure 1. PRISMA flowchart

Table 1—Model development studies with their predictors				
Prediction model	Predictors in the final model	Outcome	Discrimination	Calibration
Ezaz et al (230), 2014; Development model	Age 67-74, age 75-79 years, age 80-94 years, anthracycline chemotherapy, non-anthracycline chemotherapy, no identified chemotherapy, coronary artery disease, atrial fibrillation/flutter, diabetes mellitus, hypertension, and renal failure	HF or CM defined as ICD-9-CM codes that appeared in at least one inpatient claim or 2 outpatient claims at least 30 days apart	Not reported	HL p-value=0.76
Fogarassy et al (231), 2019; Development model	Age 40-49 years, age 50-59 years, age 60-69 years, age \geq 70 years, Diabetes, hypertension, CAD without myocardial infarction or revascularization, CAD with myocardial infarction or revascularization, previous stroke, regional invasion, distant metastasis, Epirubicin dose 451-540 mg/m ² , dose 541-709mg/m ² , dose >709mg/m ² , Docetaxel dose \leq 510 mg/m ² , docetaxel dose > 510mg/m ² , capecitabine, gemcitabine, bevacizumab, ACEi/ARB	HF defined as (1) hospital discharge following the diagnosis of the ICD code I50, (2) hospitalization that ended in death and an I50 code issued as a primary or secondary diagnosis or as the underlying cause of death, (3) autopsy report with the I50 code	C-index=0.79	HL p-value=0.29
Low risk TRC; Goel et al (232), 2019; Development model	baseline LVEF and LVEF change (where baseline LVEF is LVEF pre-anthracycline, and LVEF change is baseline LVEF minus post-anthracycline LVEF)	any of the following: 1) death due to HF failure, AMI, or arrhythmia; 2) grade III or IV cardiac arrhythmia or ischemia or infarction; 3) NYHA III or IV; 4) an asymptomatic decrease in LVEF of >15%; and 5) an asymptomatic decrease in LVEF of >10% to an absolute value of <50%	C-index=0.87	Not reported
CHEMO-RADIAT; Kim et al (233), 2021; Development model	Prior congestive HF, Hypertension, Elderly (age \geq 60), prior myocardial infarction/peripheral artery occlusive disease, Obesity, Renal failure, Abnormal lipid profile, Diabetes mellitus, Radiation to left breast with \geq 30 Gy dose, Anthracycline dose, TIA/stroke	MACE: composite of HF, myocardial infarction, stroke, cardiovascular deaths	C-index=0.87	HL p-value=0.09
CRS; Romond et al (229), 2012; Development model	Age and baseline LVEF	definite or probable cardiac death or congestive HF manifested by dyspnea with normal activity or at rest and associated with an absolute decrease in LVEF of greater than 10 percentage points from baseline to a value less than 55% or a decrease of more than 5% to a value below the lower limit of normal	C-index=0.72	Plot between observed and predicted probability
Upshaw et al (234), 2019 Development model	age, BMI, hypertension, and baseline LVEF	composite of a reduction from baseline in LVEF of 10% or greater with a resultant LVEF of less than 50% and/or a clinical diagnosis of heart failure through the first year of follow-up	C-index=0.70	Not reported

AF, Atrial fibrillation; BMI, Body Mass Index; CAD, coronary artery disease; CKD, Chronic kidney disease, MACE, major adverse cardiovascular events; AMI, acute myocardial infarction; HF, heart failure; CM, cardiomyopathy; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HL, Hosmer-Lemeshow; NA, not available; NYHA, New York Heart Association; PVD, peripheral vasculature disease; TIA, transient ischemic attack; ICD, international classification of disease, LVEF, left ventricular ejection fraction, GLS, global longitudinal strain; NT-proBNP, N terminal pro-brain natriuretic peptide, ACEi/ARB

Publication reference	Source of data	Participant characteristics				Treatment	Outcomes	Presentation	Validation	
		Number persons	Age (years)	Stage	Stage				V Dev	Ext V
Ezaz et al (230), 2014; Development model	Retrospective cohort, USA, registry data, January 1, 2000, to December 31, 2009	N=1664	73.6± 5.3	Stage 1: 26.8%; stage 2: 45.6%; stage 3: 27.6%		ANTH chemotherapy: 35.9%; non-ANTH chemotherapy: 47.7%; No identified chemotherapy: 16.4%	n=318 (19.1%) FU=3 years	Scoring system	Y	Y
Fogarassy et al (231), 2019; Development model	Retrospective study, Hungary, registry data, January 1, 2004, to December 31, 2016	N=8068	Not reported	Not reported (all stages)		100% epirubicin-treated breast cancer; 20% of women with targeted therapies	n=557 (6.9%) FU=5.89 (3-10 years)	Scoring system	Y	N
Low risk TRC; Goel et al (232), 2019; Development model	Prospective cohort study, Australia, multicenter, recruitment period not reported	N=217	52 (28-77)	Not reported (early stage, HER-2 positive)		conventional adjuvant ANTH-based chemotherapy followed by taxane chemotherapy given with TRZ, followed by TRZ alone to complete a total of 52 weeks	n=18 FU=52 weeks	Logistic regression	N	N
CHEMO-RADIAT; Kim et al (233), 2021; Development model	Retrospective cohort, South Korea, multicenter, November 2005 to September 2015	N=1256	51.4±10.7	Stage 0: 1%; Stage 1: 43.1%; stage 2: 38.5%; stage 3: 16.8%; Stage 4: 0.7%		Use of ANTH:70%; TRZ: 11.9%	n=21 FU=48.7 months (range: 25.8– 71.8 months)	Scoring system	Y	N
CRS; Romond et al (229), 2012; Development model	Prospective cohort, USA, multicenter, February 21, 2000, to April 29, 2005	N=1830	49.0	Not reported (histologically node-positive, HER-2 positive)		Arm 1: doxorubicin and cyclophosphamide for four cycles followed by paclitaxel for four cycles Arm 2: same chemotherapy plus TRZ starting with the first dose of paclitaxel at a loading dose of 4 mg/kg followed by 2 mg/kg for 51 weeks.	n= 37 of 944 patients Vs.10 of 743 patients FU=87 months	Logistic regression	Y	N
Upshaw et al (234), 2019; Development model	Prospective cohort, USA, Multicentre, November 2007 to February 2011	N=967	51.5±9.6	Stage 1: 8%; stage 2: 36%; stage 3: 56%		doxorubicin (cumulative dose, 240 mg/m ²) and cyclophosphamide for 4 cycles (classical [every 3	n=51 FU=47.6 months	Logistic regression	Y	N

					weeks] or dose-dense [every 2 weeks] followed by 12 doses of weekly paclitaxel				
<p>Data are mean ± SD or median (interquartile range) N = total number of participants. ANTH, anthracycline; TRZ, trastuzumab; n = number of participants with cardiotoxicity. Ext V, external validation, FU, Follow-up; V Dev, validated in internal/external cohort in model development stage; Y, yes; N, No.</p>									



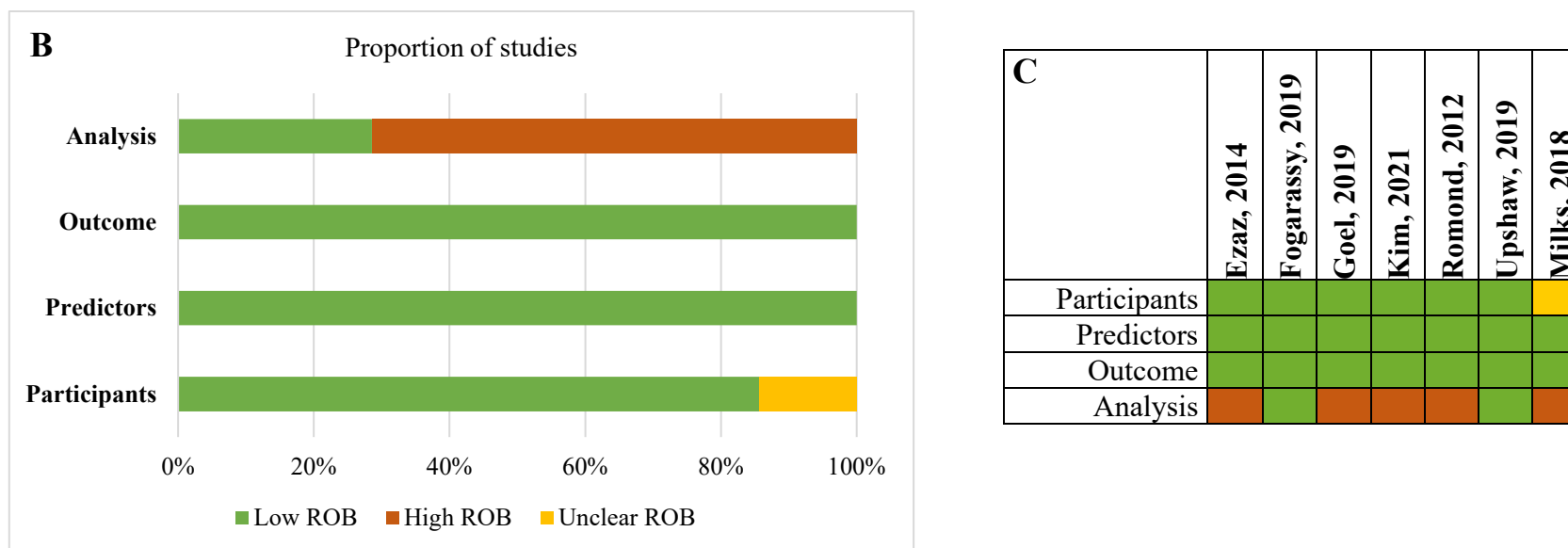
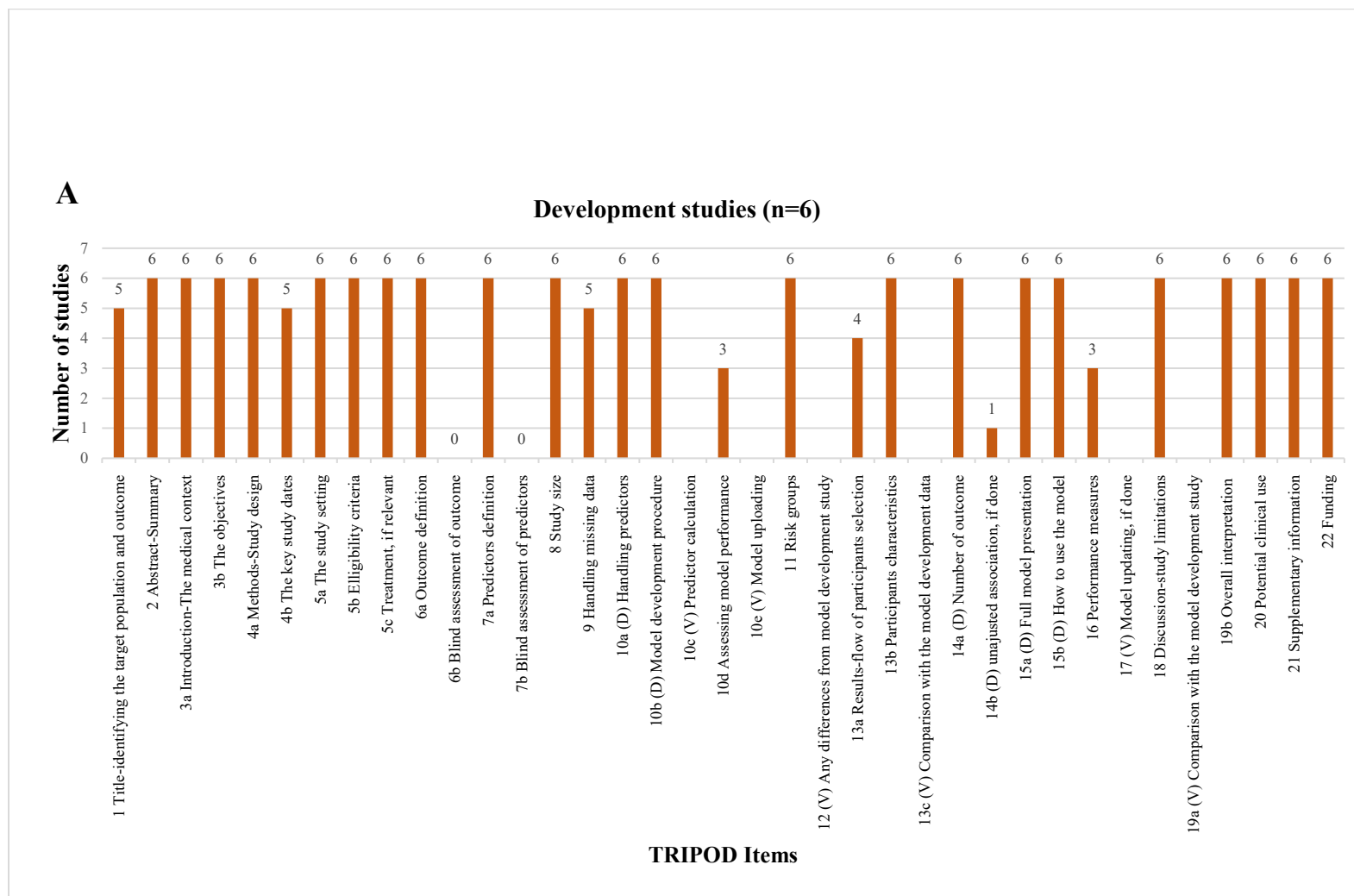


Figure 2. PROBAST quality analysis results of 07 studies (06 model development studies and 01 model validation studies). **(A)** Proportion of studies being answered Y/PY (yes/probably yes), N/PN (no/probably no), and NI (no information) for each PROBAST item. †Development studies only. **(B)** Overall rate of risk of bias (ROB): low, green; high, orange; unclear, yellow. **(C)** Risk of bias in each study.



B

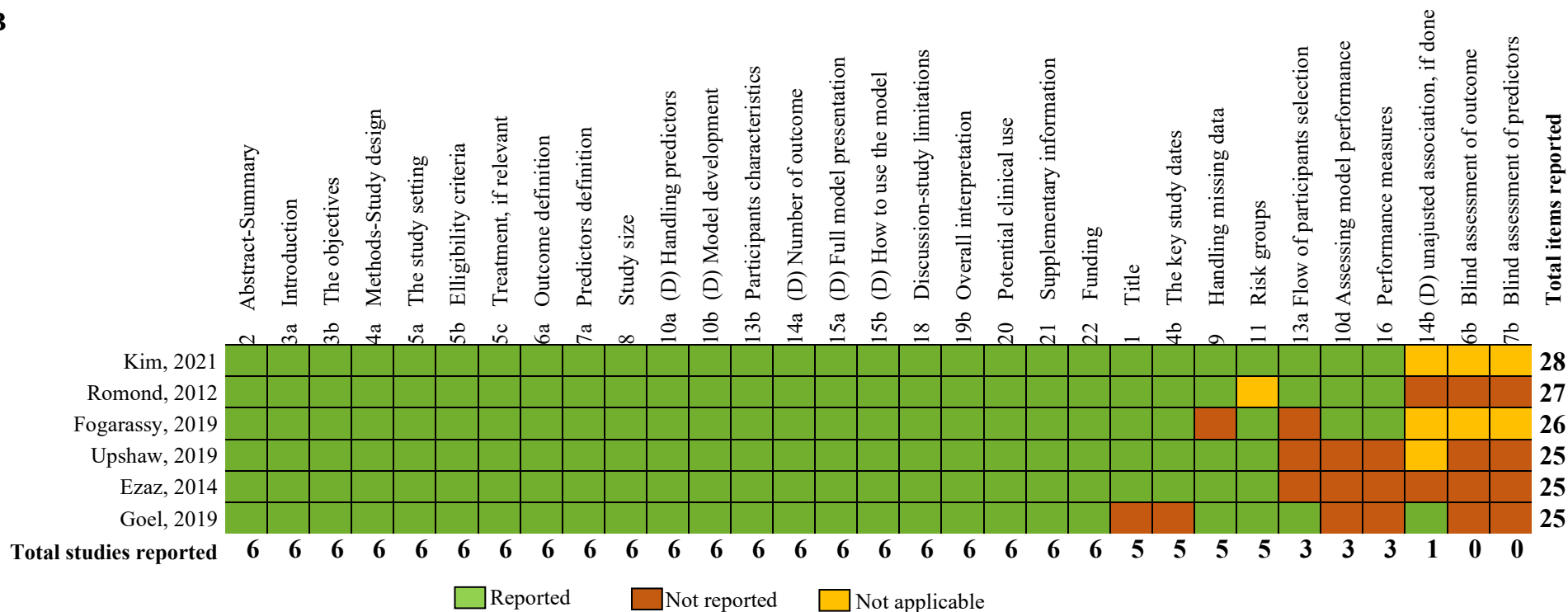


Figure 3. TRIPOD checklist. (A) Numbers of development studies that reported each TRIPOD item. D, development study only; V, validation study only. (B) Completeness of TRIPOD checklist for six model development studies. Right columns are the least-reported items, and the bottom studies represent the least-reported studies.

Titre : Risque d'évènements cardiovasculaires chez les survivantes de cancer du sein : étude des facteurs prédictifs, cohortes CANTO et E3N

Mots clés : cardiotoxicité, facteurs de risque cardiovasculaires, évènements cardiovasculaires majeurs, cancer du sein, traitement antinéoplasique.

Résumé : Les maladies cardiovasculaires et le cancer du sein (CS) sont les pathologies chroniques les plus fréquentes chez la femme et partagent en commun un certain nombre de facteurs de risque qui pourraient affecter négativement le pronostic.

L'objectif de ce projet doctoral était d'étudier le risque d'évènements cardiovasculaires chez les survivantes de CS.

Les données utilisées dans ce projet incluent le premier gel de la base de données de la cohorte CANTO incluant 5 801 femmes françaises atteintes d'un cancer du sein localisé, les données de la cohorte E3N incluant 98 995 femmes françaises suivies depuis 1990, et les données de la littérature sur les modèles pronostiques développés pour prédire la cardiotoxicité liée au traitement par chimiothérapie chez les survivantes d'un CS.

Nos résultats ont permis de mettre en exergue des facteurs de risque CV traditionnels (surpoids/obésité, HTA, diabète de type 2), histologiques (stade, grade), cliniques et des biomarqueurs (RE, PR, HER2) comme des facteurs prédictifs de cardiotoxicité et d'évènements cardiovasculaires majeurs. Nos résultats suggèrent que le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque fréquents de cardiotoxicité chez les survivantes de CS. Ces informations, d'une valeur pronostique en pratique clinique, représentent la première étape vers un traitement personnalisé pour chaque patiente nouvellement diagnostiquée d'un CS. D'autres études sont nécessaires dans le but de déterminer avec précision les patientes susceptibles de développer une toxicité cardiovasculaire après traitement antinéoplasique.

Title: Risk of Cardiovascular events in breast cancer survivors: study of predictive factors in CANTO and E3N cohorts

Keywords: cardiotoxicity, cardiovascular risk factors, major adverse cardiovascular events, breast cancer, antineoplastic therapy.

Abstract: Cardiovascular disease and breast cancer (BC) are the most frequent chronic conditions in women, and they share several risk factors that could negatively affect the prognosis.

In this doctoral project, we aimed at studying the risk of cardiovascular events in BC survivors.

To achieve our objectives, we used data from the CANTO cohort including 5,801 French women with localized BC, data from the French E3N cohort including 98,995 women since 1990, and data from literature search on prognostic models developed to predict chemotherapy-related cardiotoxicity in BC survivors.

Our results have highlighted traditional CV risk factors (overweight/obesity, hypertension, type 2 diabetes), clinical and histological factors (stage, grade), and biomarkers (ER, PR, HER2) as predictive factors of cardiotoxicity and MACE. Our results reveal that overweight and obesity are frequent risk factors for cardiotoxicity in BC survivors. This information, of prognostic value in clinical practice, represents the first step towards personalized treatment for each patient newly diagnosed with BC. Further studies are needed to accurately predict which patients are likely to develop cardiotoxicity.