

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE FERHAT ABBAS DE SETIF 1

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE MEDECINE



**THESE**

Pour l'obtention du

**Doctorat En Sciences Médicales en Cardiologie**

---

**Etude de la cardiotoxicité de la chimiothérapie  
par échodoppler cardiaque  
au CHU de Sétif**

---

Présentée et soutenue publiquement le 30/ 01/2019 par :

**Dr.Kadour-Mouhabeddine Fatima**

Maitre assistante en cardiologie

**Directeur de thèse : Pr.Bendib-Hammoudi Naima** Faculté de médecine d'Alger

**Président du jury : Pr Mahnane Abbas** Faculté de médecine de Sétif

**Membres du jury : Pr Boussouf-Djazia Khaira** Faculté de médecine de Sétif

**Pr Bouame Mounir** Faculté de médecine d'Alger

**Pr Dib Hussein Adlene** Faculté de médecine de Sétif

Année universitaire : 2018 /2019

# **REMERCIEMENTS**

*J'exprime tout particulièrement ma gratitude à ma directrice de thèse, Madame Hammoudi-Bendib Naima, Professeur en cardiologie, EHS Docteur Mohamed Amokrane Maouche, Ben Aknoun Alger.*

*Veillez accepter Madame mes vifs remerciements pour les efforts que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré, pour votre disponibilité et pour votre aide précieuse. Vous m'avez poussée à ne pas baisser les bras, à choisir un nouveau thème et repartir à zéro, J'admire votre rigueur de travail, et votre sérieux, qu'ils soient pour nous un exemple à suivre.*

*A mon président du jury, Monsieur le Professeur Mahnane Abbes, service d'épidémiologie CHU de Sétif.*

*Vous m'avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie pour la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de me diriger durant mon travail et de juger cette thèse, pour votre aide inégalable, votre disponibilité, et vos précieux conseils. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de ma parfaite reconnaissance et de mon profond respect.*

*A Madame Boussouf Khaira, Professeur, médecin chef du service de cardiologie CHU de Sétif, vous avez beaucoup contribué à la concrétisation de ce travail, vous m'avez soutenue dans les moments les plus durs, je vous remercie du fond de mon cœur. Votre présence parmi les membres de jury m'honore. Veuillez accepter l'expression de ma parfaite considération.*

*A Monsieur le Professeur Dib Hussein Adlene, médecin chef du service d'oncologie médicale centre de lutte contre le cancer de Sétif*

*C'est pour moi un plaisir et une fierté de vous compter parmi les membres de jury. Trouvez ici, cher Maître, le témoignage de ma haute considération. Soyez assurée de mon profond respect et de toute mon estime.*

*A Monsieur le Professeur Bouame Mounir, médecin chef du service de cardiologie HCA Ain Naadja Alger.*

*Je vous suis très reconnaissante de me faire l'honneur d'être juge de ce travail scientifique. Mes sincères remerciements d'avoir apporté vos compétences à la critique de ce travail.*

*Un remerciement, particulier au Professeur Djellaoudji Azzouz, cardiologue CHU de Sétif, qui m'a facilité la réalisation de ce travail, par son expérience, ses conseils et sa disponibilité. Le mot merci ne suffit pas pour exprimer ma gratitude, vous êtes un frère pour moi.*

*J'adresse un remerciement spécial à **monsieur le professeur Saidi Mustapha, ancien chef de service de cardiologie, CHU de Sétif.** Vous nous avez toujours soutenu et encouragé, Veuillez croire, cher Maître, à l'assurance de mon respect et ma grande reconnaissance.*

*A toute l'équipe du service de cardiologie, notamment **Mme Naima yahia cherif** qui a participé à la réalisation des ECG, des prélèvements sanguins, et a contacter les patients au rendez-vous.*

*A **Mme le professeur Hamdi Selma médecin chefs du service d'hématologie et son équipe** qui m'ont confié leurs patients, m'ont donné l'accès aux dossiers, et ont répondu à mes questionnements sur le volet oncologie, je vous suis très reconnaissante.*

*A l'équipe du **CLCC de Sétif** qui était pour moi d'une aide précieuse.*

*A **Abir et Amina Master 2 en biochimie** qui ont effectué le dosage des troponines Hs et du NTproBNP.*

***Je remercie les malades qui m'ont fait confiance.***

*Un immense remerciement à toutes les personnes qui ont contribué à l'élaboration de ce travail par leurs conseils, leur expérience, leurs connaissances et surtout leur soutien.*

# **DEDICACES**

## ***A mes parents***

*Vous êtes toujours pour moi un exemple d'honnêteté, de sérieux et de persévérance.*

*Ce sont ces valeurs que vous m'avez enseigné qui m'ont soutenues et guidées tout le long de ces années, vers le chemin de la connaissance et l'amour de la science, et resteront pour moi durant la vie un idéal sans semblable. Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, la profondeur de mon amour, le respect et la reconnaissance.*

*Je vous dédie ce travail comme modeste témoignage de mon profond amour et de mon respect illimité, j'espère réaliser, aujourd'hui un de vos rêves.*

## ***A mon époux Hassene, mes enfants Alaa et Enfal***

*A tous les sentiments chers et éternels que j'ai pour vous. Votre sincérité, votre bonté et vos conseils avisés m'ont toujours guidé dans ma vie. Pour votre patience et votre compréhension. Trouvez dans ce travail, mon estime, mon respect et mon amour.*

*Que Dieu vous procure bonheur, santé et grand succès*

***A mes frères et sœurs, mes nièces et neveux***

***A mes beaux parents***

***A ma famille et belle famille***

***A mes Amies et mes confrères cardiologues.***

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>II</b>
<b>DEDICACES</b>	<b>III</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>IV</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	<b>VIII</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>X</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>XVI</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I : CANCEROGENESE</b>	<b>4</b>
1. GENERALITES .....	4
2. LES ONCOGENES .....	5
3. LES ANTIS ONCOGENES .....	7
4. L'INTEGRITE DE L'ADN .....	8
5. LES AGENTS CANCERIGENES .....	9
6. ETAPES DE LA CANCEROGENESE .....	11
7. CARACTERISTIQUES DE LA CELLULE CANCEREUSE .....	11
<b>CHAPITRE II : LES TRAITEMENTS ONCOLOGIQUES MEDICAMENTEUX</b>	<b>15</b>
1. GENERALITES .....	15
2. CHIMIOOTHERAPIE CONVENTIONNELLE.....	17
2.1. ANTHRACYCLINES ET APPARENTES .....	17
2.2. ANTIMETABOLITES .....	21
2.3. AGENTS ALKYLANTS .....	22
2.4. LES ALCALOIDES VEGETAUX.....	22
2.5. LES TAXANES .....	22
2.7. LA POLYCHIMIOOTHERAPIE .....	23
3.1. LES RECEPTEURS HORMONAUX. ....	24
3.2. ESTROGENES ET CANCER DU SEIN.....	25
3.3. LES ANTIESTROGENES .....	26
3.4. LES ANTIAROMATASES .....	26
3.5. AUTRES TRAITEMENTS HORMONAUX.....	27
4. L'IMMUNOTHERAPIE.....	28
4.1. L'IMMUNOTHERAPIE PASSIVE.....	28
4.2. IMMUNOTHERAPIE ACTIVE.....	28
5. LES THERAPIES CIBLEES .....	29
5.1. LE TRASTUZUMAB .....	30
5.2. LE PANITUMUMAB .....	31
5.3. LE RITUXIMAB.....	31
5.4. L'IBRITUMAB.....	31
5.5. LES INHIBITEURS SPECIFIQUES DES ANTITHYROSINES KINASES.....	31
5.6. LA PROTEINE M-TOR .....	32
5.7. LES ANTI ANGIOGENESE .....	32
5.8. LES INHIBITEURS DU PROTEASOMES.....	32
6. LES VOIES D'ADMINISTRATION.....	33
6.1. LES PERFUSIONS .....	33
6.2. LES CATHETERS CENTRAUX .....	33
6.3. LES CATHETERS PERIPHERIQUES.....	34

<b>6.4. LES CHAMBRES IMPLANTABLES .....</b>	<b>34</b>
<b>6.5. LA VOIE ORALE .....</b>	<b>35</b>
<b>6.6. AUTRES VOIES D'ADMINISTRATION .....</b>	<b>36</b>
<b>CHAPITRE III : CŒUR ET CHIMIOETHERAPIES .....</b>	<b>37</b>
<hr/>	
<b>1. LES TYPES DE CARDIOTOXICITE DE LA CHIMIOETHERAPIE .....</b>	<b>38</b>
<b>1.1. LES DYSFONCTIONS DE TYPE I .....</b>	<b>38</b>
<b>1.2. LES DYSFONCTIONS DE TYPE II .....</b>	<b>39</b>
<b>2. CARDIOTOXICITE DES ANTHRACYCLINES .....</b>	<b>40</b>
<b>2.1. ANATOMIE PATHOLOGIQUE .....</b>	<b>40</b>
<b>2.2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CARDIOTOXICITE DES ANTHRACYCLINES .....</b>	<b>43</b>
<b>2.3. ASPECTS CLINIQUES .....</b>	<b>50</b>
<b>2.4. AUTRES ANTHRACYCLINES .....</b>	<b>55</b>
<b>3. CARDIOTOXICITE DES ANTHRACYCLINE COMBINES AU TRASTUZUMAB .....</b>	<b>55</b>
<b>3.1. PHYSIOPATHOLOGIE .....</b>	<b>55</b>
<b>3.2. ANATOMOPATHOLOGIE .....</b>	<b>56</b>
<b>4. CARDIOTOXICITE DES AGENTS ALKYLANTS .....</b>	<b>58</b>
<b>4.1. CYCLOPHOSPHAMIDE .....</b>	<b>58</b>
<b>4.2. L'IFOSFAMIDE .....</b>	<b>58</b>
<b>4.3. AUTRES MEDICAMENTS APPARENTES AU CYCLOPHOSPHAMIDE .....</b>	<b>59</b>
<b>4.4. CISPLATINE .....</b>	<b>59</b>
<b>4.5. MITOMYCINE C .....</b>	<b>59</b>
<b>5. CARDIOTOXICITE DES ANTIMETABOLITES .....</b>	<b>60</b>
<b>5.1. LE 5- FLUORO-URACILE .....</b>	<b>60</b>
<b>5.2. CAPECITABINE .....</b>	<b>64</b>
<b>6. CARDIOTOXICITE DES TAXANES .....</b>	<b>64</b>
<b>7. CARDIOTOXICITE DES ANTITYROSINES KINASES .....</b>	<b>65</b>
<b>8. CARDIOTOXICITE DES CYTOKINES .....</b>	<b>67</b>
<b>8.1. L'INTERFERON TYPE 1 .....</b>	<b>67</b>
<b>8.2. L'INTERLEUKINE-2 .....</b>	<b>67</b>
<b>9. AUTRES ANTICANCEREUX .....</b>	<b>67</b>
<b>9.1 GEMCITABINE .....</b>	<b>67</b>
<b>9.2 ACIDE ALL-TRANSRETINOÏQUE .....</b>	<b>68</b>
<b>9.3 TRIOXYDE D'ARSENIC .....</b>	<b>68</b>
<b>10. CARDIOTOXICITE DE L'HORMONOTHERAPIE .....</b>	<b>68</b>
<b>10.1. CARDIOTOXICITE DU TAMOXIFENE .....</b>	<b>68</b>
<b>10.2. CARDIOTOXICITE DES ANTIAROMATASES .....</b>	<b>68</b>
<b>11. CARDIOTOXICITE DES TRAITEMENTS ANTI ANGIOGENIQUES .....</b>	<b>69</b>
<b>CHAPITRE IV : DIAGNOSTIC ET SUIVI DE LA CARDIOTOXICITE .....</b>	<b>70</b>
<hr/>	
<b>1. GENERALITES .....</b>	<b>70</b>
<b>2. ÉVALUATION EN PRECHIMIOETHERAPIE .....</b>	<b>71</b>
<b>2.1. ETAPE CLINIQUE .....</b>	<b>71</b>
<b>2.2. ELECTROCARDIOGRAMME .....</b>	<b>71</b>
<b>2.3. ECHODOPPLER ET IMAGERIE CARDIAQUE .....</b>	<b>72</b>
<b>2.4. BIOMARQUEURS CARDIAQUES .....</b>	<b>72</b>
<b>3. SURVEILLANCE AU COURS DE LA CHIMIOETHERAPIE .....</b>	<b>72</b>
<b>3.1. ETAPE CLINIQUE .....</b>	<b>72</b>
<b>3.2. ECHODOPPLER CARDIAQUE .....</b>	<b>73</b>
<b>3.3. SCINTIGRAPHIE DES CAVITES CARDIAQUES .....</b>	<b>79</b>
<b>3.4. IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (IRM) CARDIAQUE .....</b>	<b>81</b>
<b>3.5. MARQUEURS BIOLOGIQUES .....</b>	<b>82</b>
<b>4. STRATEGIE DE SURVEILLANCE .....</b>	<b>89</b>

<b>5. PRISE EN CHARGE .....</b>	<b>90</b>
<b>5.1. LA CARDIOMYOPATHIE POST CHIMIOTHERAPIE .....</b>	<b>90</b>
<b>5.2. L'ALLONGEMENT DU QT .....</b>	<b>90</b>
<b>5.3. LA BRADYCARDIE .....</b>	<b>92</b>
<b>5.4. L'HYPERTENSION ARTERIELLE .....</b>	<b>92</b>
<b>5.5. L'ISCHEMIE MYOCARDIQUE .....</b>	<b>93</b>
<b>5.6. LES COMPLICATIONS THROMBOEMBOLIQUES .....</b>	<b>94</b>
<b>CHAPITRE V : METHODOLOGIE DE L'ETUDE .....</b>	<b>96</b>
<b>1. TYPE DE L'ENQUETE .....</b>	<b>96</b>
<b>2. OBJECTIFS .....</b>	<b>97</b>
<b>3. POPULATION D'ETUDE .....</b>	<b>97</b>
<b>4. CRITERES D'INCLUSION .....</b>	<b>97</b>
<b>5. CRITERES D'EXCLUSION .....</b>	<b>97</b>
<b>6. ETAPES DE L'ENQUETE .....</b>	<b>97</b>
<b>7. METHODES D'ETUDES .....</b>	<b>98</b>
<b>7.1. ETUDE CLINIQUE .....</b>	<b>98</b>
<b>7.2. ETUDE DE L'ELECTROCARDIOGRAMME .....</b>	<b>98</b>
<b>7.3. ÉTUDE ECHOCARDIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>101</b>
<b>7.4. BILAN BIOLOGIQUE .....</b>	<b>104</b>
<b>8. ANALYSE STATISTIQUE .....</b>	<b>104</b>
<b>9. LIMITES DE L'ETUDE .....</b>	<b>104</b>
<b>CHAPITRE VI : RESULTATS .....</b>	<b>105</b>
<b>1. LES CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE .....</b>	<b>105</b>
<b>1.1. LE SEXE .....</b>	<b>105</b>
<b>1.2. L'AGE .....</b>	<b>105</b>
<b>1.3. LA RACE .....</b>	<b>105</b>
<b>1.4. DONNEES ANTHROPOMETRIQUES .....</b>	<b>106</b>
<b>1.5. DATE DE RECRUTEMENT .....</b>	<b>106</b>
<b>1.6. FACTEURS DE RISQUE ET COMORBIDITES .....</b>	<b>107</b>
<b>1.7. LA MALADIE CANCEREUSE .....</b>	<b>108</b>
<b>1.8. LA MORTALITE .....</b>	<b>116</b>
<b>2. LES DONNEES CLINIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE .....</b>	<b>117</b>
<b>2.1. STADE FONCTIONNEL .....</b>	<b>117</b>
<b>2.2. PALPITATIONS .....</b>	<b>117</b>
<b>2.3. ANGOR .....</b>	<b>117</b>
<b>2.4. AUTRES SIGNES FONCTIONNELS .....</b>	<b>117</b>
<b>2.5. TENSION ARTERIELLE (TA) .....</b>	<b>118</b>
<b>2.6. MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE .....</b>	<b>121</b>
<b>3. LES DONNEES ECHOCARDIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>122</b>
<b>3.1. ETUDE DE LA FONCTION CARDIAQUE SYSTOLIQUE .....</b>	<b>122</b>
<b>3.2. ETUDE DE LA FONCTION CARDIAQUE DIASTOLIQUE .....</b>	<b>140</b>
<b>3.3. PRESSION ARTERIELLE PULMONAIRE (PAPS) .....</b>	<b>149</b>
<b>3.4. PERICARDE .....</b>	<b>149</b>
<b>3.5. VALVULOPATHIES .....</b>	<b>150</b>
<b>3.6. AUTRES ANOMALIES .....</b>	<b>150</b>
<b>4. DONNEES DE L'ELECTROCARDIOGRAMME .....</b>	<b>151</b>
<b>4.1. RYTHME CARDIAQUE .....</b>	<b>151</b>
<b>4.2. FREQUENCE CARDIAQUE .....</b>	<b>151</b>
<b>4.3. ONDE P .....</b>	<b>151</b>
<b>4.4. INTERVALLE PR .....</b>	<b>151</b>
<b>4.5. ETUDE DU QRS .....</b>	<b>152</b>

4.6. INTERVALLE QTC .....	155
4.7. SEGMENT ST .....	160
4.8. ONDE T.....	160
4.9. TROUBLES DU RYTHME.....	160
5. DONNEES DE LA BIOCHIMIE.....	161
5.1. BIOCHIMIE GENERALE.....	161
5.2. NT PRO BNP .....	163
<b>CHAPITRE VII : DISCUSSION</b>	<b>176</b>
<b>1-CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE .....</b>	<b>176</b>
1.1. L'AGE.....	177
1.2. LE SEXE.....	177
1.3. LA MALADIE CANCEREUSE.....	177
1.4. LA CHIMIOTHERAPIE .....	179
1.5. LES TRAITEMENTS ONCOLOGIQUES ASSOCIES.....	181
1.6. LES FACTEURS DE RISQUE .....	181
1.7. LES COMORBIDITES.....	185
1.8. LA MORTALITE .....	185
1.9. DONNEES DE L'EXAMEN CLINIQUE .....	186
1. LA CARDIOTOXICITE .....	188
2.1. DIAGNOSTIC ET SUIVI .....	189
2.2. LA DYSFONCTION VG .....	195
2.3. L'HTA .....	211
2.4. L'ALLONGEMENT DU QTC.....	214
2.5. LA BRADYCARDIE.....	216
2.6. LES TROUBLES DU RYTHME.....	216
2.7. L'ISCHEMIE MYOCARDIQUE.....	217
2.8. L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE (HTAP).....	217
2.9. LES PERICARDITES .....	218
2.10. LES COMPLICATIONS THROMBOEMBOLIQUES .....	218
3. PREVENTION.....	219
3.1. APPROCHE PHARMACOCINETIQUE .....	219
3.2. MEDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES.....	222
3.3. ANTIOXYDANTS .....	223
3.4. HYGIENE DE VIE .....	228
RECOMMANDATIONS .....	235
PERSPECTIVES.....	239
CONCLUSION	240
<b>RESUME</b>	<b>243</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>244</b>
<b>ملخص</b>	<b>245</b>
<b>ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE</b>	<b>246</b>
<b>ANNEXE 2 : CLASSIFICATION DE LA NYHA</b>	<b>250</b>
<b>ANNEXE 3 : LES FAMILLES DE CHIMIOTHERAPIES</b>	<b>251</b>
<b>ANNEXE 4: LA CARDIOTOXICITE DES PRINCIPAUX ANTI-CANCEREUX</b>	<b>252</b>
<b>ANNEXE 5 : MODALITES D'EVALUATION DE LA FONCTION CARDIAQUE ET CHT</b>	<b>253</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>254</b>



## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 :</b> Multiplication d'une cellule tumorale [12].	5
<b>Figure 2:</b> Surexpression d'un oncogène [18]	6
<b>Figure 3:</b> Protéine Rb et cycle cellulaire [24].	7
<b>Figure 4 :</b> Les voies de la cancérisation [34].	12
<b>Figure 5 :</b> Mécanismes des altérations géniques	13
<b>Figure 6 :</b> La cancérogenèse ou oncogenèse [35].	14
<b>Figure 7:</b> Les structures moléculaires des principales anthracyclines utilisées en clinique.[46].	18
<b>Figure 8:</b> Action d'un anticorps sur un antigène.	29
<b>Figure 9:</b> Histoire des anticorps monoclonaux [37]	30
<b>Figure 10 :</b> Cathéter périphérique (cancer help UK)	34
<b>Figure 11 :</b> chambre implantable (IFSI de Dijon 2014 P.Kimberg)	34
<b>Figure 12:</b> Effets des ATC sur le Myocyte [50]	41
<b>Figure 13:</b> Intercalation des anthracyclines dans la molécule d'ADN [104]	43
<b>Figure 14 :</b> Action des anthracyclines par l'intermédiaire de la topoisomérase II dans l'ADN [106].	44
<b>Figure 15 :</b> Production de RL par réaction enzymatique d'oxydoréduction et formation de peroxy-nitrites (ONOO <sup>-</sup> ) [109].	46
<b>Figure 16:</b> Les principales étapes de la cardiotoxicité des antracyclines	49
<b>Figure 17 :</b> Les mécanismes de la cardiotoxicité des anthracyclines [35].	50
<b>Figure 18 :</b> Critères diagnostiques de l'insuffisance cardiaque (ESC 2016).	53
<b>Figure 19 :</b> Algorithme diagnostique de la dysfonction diastolique [145].	54
<b>Figure 20 :</b> Facteurs de risque de cardiotoxicité.	71
<b>Figure 21 :</b> FEVG Simpson deux plans [237]	73
<b>Figure 22 :</b> Doppler tissulaire [145].	75
<b>Figure 23 :</b> Echocardiographie 3D par Jose Milel [240]	76
<b>Figure 24 :</b> Myocardial strain du VG [254].	77
<b>Figure 25 :</b> Strain longitudinal global du VD [230].	78
<b>Figure 26 :</b> Ventriculographie isotopique du VG [266]	80
<b>Figure 27:</b> Imagerie par résonance magnétique cardiaque [269]	81
<b>Figure 28:</b> B-Type Natriuretic Peptide Molecular Forms and Processing(hawk ridge) [284]	83
<b>Figure 29:</b> Représentation schématique du complexe troponinique (T, I et C) avec la tropomyosine et les molécules d'actine au cours des 2 phases du cycle cardiaque [293].	85
<b>Figure 30 :</b> Liaison de la myosine à l'actine par changement de conformation du complexe troponine libérant les sites de liaisons [293].	86
<b>Figure 31:</b> Pourcentage de patient ayant une troponine T >99 <sup>ème</sup> percentile [297]	87
<b>Figure 32 :</b> Risque d'événements cardiaques selon l'élévation de troponine I initiale [271].	88
<b>Figure 33:</b> Différentes entités cliniques pouvant entraîner une souffrance myocardique.	88
<b>Figure 34 :</b> Comment mesurer l'intervalle QT [330].	100
<b>Figure 35:</b> Date de recrutement des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.	106
<b>Figure 36:</b> Protocole avec et sans anthracyclines des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.	112
<b>Figure 37 :</b> Répartition selon le type d'anthracyclines des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.	113
<b>Figure 38:</b> Chirurgie oncologique, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017	115
<b>Figure 39 :</b> Causes de décès des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque CHU Sétif 2016-2017.	116
<b>Figure 40 :</b> Onde Sa en fonction des FDR à la 3 <sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.	129
<b>Figure 41 :</b> Types de cancers des malades, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.	178

<b>Figure 42</b> : Les protocoles de CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	180
<b>Figure 43</b> : Variations de la FVG Simpson et GLS en fonction de la DCT, des malades atteints de cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	181
<b>Figure 44</b> : Facteurs de risque du cancer [347].Source académie de médecine 2007. ....	182
<b>Figure 45</b> : FDR des malades atteints de cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	184
<b>Figure 46</b> : Baisse de la FEVG, en fonction de l'âge à la 3 <sup>ème</sup> cure et en fin de CHT, des malades atteints de cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	201
<b>Figure 47</b> : Baisse du GLS en fonction de l'âge à la 3 <sup>ème</sup> cure et en fin de CHT, des malades atteints de cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	201
<b>Figure 48</b> : Le pronostic de la cardiomyopathie post chimiothérapie [90].....	210
<b>Figure 49</b> :Stratégie de prise en charge d'une cardiotoxicité au trastuzumab [36].....	236
<b>Figure 50</b> : Algorithme général d'onco-cardiologie [471] .....	238

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b> : Facteurs cancérigènes [27].	10
<b>Tableau II</b> : Les drogues cardiotoxiques [88].	37
<b>Tableau III</b> : Les différents mécanismes de cardiotoxicité type I et type II [89].	38
<b>Tableau IV</b> : Liste des agents avec cardiotoxicité de type II ; et incidence de leur cardiotoxicité. ....	39
<b>Tableau V</b> : Score biopsique de gravité de la cardiotoxicité aux anthracyclines à la BEM [98].	42
<b>Tableau VI</b> : Cardiotoxicité de la chimiothérapie combinée ou non au trastuzumab [162].	57
<b>Tableau VII</b> : Toxicité comparée des anthracyclines selon la dose cumulée totale.	72
<b>Tableau VIII</b> : Classification du risque potentiel du QTc Prolongation des anti cancéreux [303].	91
<b>Tableau IX</b> : Les facteurs de risque de la torsade de pointe [303].	92
<b>Tableau X</b> : Condiute devant une HTA sous antiangiogénique [308].	93
<b>Tableau XI</b> : Facteurs de risque thromboembolique et cancer [313].	95
<b>Tableau XII</b> : Répartition selon le sexe, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour un bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.	105
<b>Tableau XIII</b> : Répartition selon l'âge, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.	105
<b>Tableau XIV</b> : Données anthropométriques des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.	106
<b>Tableau XV</b> : Facteurs de risque et comorbidités, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque CHU Sétif 2016-2017.	107
<b>Tableau XVI</b> : Localisation du cancer, des malades pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.	108
<b>Tableau XVII</b> : Outils de diagnostic et stade du cancer, des malades pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.	109
<b>Tableau XVIII</b> : Protocoles de chimiothérapie, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.	110
<b>Tableau XIX</b> : Protocoles selon le type de cancer, des malades pris en charge pour bilan cardiaque, au CHU Sétif 2016-2017.	111
<b>Tableau XX</b> : Protocoles sans anthracyclines, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.	112
<b>Tableau XXI</b> : Protocoles avec anthracyclines, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.	113
<b>Tableau XXII</b> : Dose cumulée totale d'anthracyclines, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.	114
<b>Tableau XXIII</b> : Mortalité selon le type de cancer, des malades pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.	116
<b>Tableau XXIV</b> : Stade fonctionel, des malades atteints de cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.	117
<b>Tableau XXV</b> : TA systolique et diastolique initiale et finale, des malades atteints de cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.	118
<b>Tableau XXVI</b> : TA systolique et diastolique en fonction de l'âge, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.	119
<b>Tableau XXVII</b> : TA systolique et diastolique, en fonction du sexe, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.	120
<b>Tableau XXVIII</b> : TA systolique et diastolique, au cours et chimiothérapie, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.	120
<b>Tableau XXIX</b> : FEVG en fonction de l'âge à la 3 <sup>ème</sup> ure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.	123
<b>Tableau XXX</b> : FEVG en fonction du sexe au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.	123
<b>Tableau XXXI</b> : FEVG en fonction des FDR au cours de la CHT, des malades atteints de cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.	124

<b>Tableau XXXII</b> : FEVG au cours de la CHT, en fonction du type de cancer, des malades pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	124
<b>Tableau XXXIII</b> : FEVG à la 3 <sup>ème</sup> cure, selon la présence ou non d'ATC, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	125
<b>Tableau XXXIV</b> : FEVG à la 3 <sup>ème</sup> cure, en fonction du type d'ATC, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	125
<b>Tableau XXXV</b> : Baisse du GLS à la 3 <sup>ème</sup> cure, en fonction de l'âge, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	126
<b>Tableau XXXVI</b> : Baisse du GLS à la 3 <sup>ème</sup> cure, en fonction du sexe, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	126
<b>Tableau XXXVII</b> : Baisse du GLS, en fonction des FDR au cours de la CH, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	127
<b>Tableau XXXVIII</b> : Baisse du GLS, selon la présence ou non d'ATC à la 3 <sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	127
<b>Tableau XXXIX</b> : Baisse du GLS à la 3 <sup>ème</sup> cure et type d'anthracycline, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	128
<b>Tableau XL</b> : onde Sa à la 3 <sup>ème</sup> cure en fonction de l'âge, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017 .....	128
<b>Tableau XLI</b> : Onde Sa en fonction du sexe à la 3 <sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017 .....	129
<b>Tableau XLII</b> : Onde Sa en fonction du type D'ATC à la 3 <sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	130
<b>Tableau XLIII</b> : Onde Sa et FEVG au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	130
<b>Tableau XLIV</b> : Onde Sa et baisse du GLS au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	131
<b>Tableau XLV</b> : FEVG en fonction de l'âge en fin de CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	131
<b>Tableau XLVI</b> : FEVG en fonction du sexe en fin de CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	132
<b>Tableau XLVII</b> : Baisse de la FEVG en fonction des FDR en fin de CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	132
<b>Tableau XLVIII</b> : FEVG en fin de CHT et type de cancer, des malades pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	133
<b>Tableau XLIX</b> : FEVG en fonction de la présence ou non d'anthracyclines à la 6 <sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	133
<b>Tableau L</b> : Variations de la FEVG avec la dose d'ATC, des malades atteints de cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	133
<b>Tableau LI</b> : Baisse du GLS, en fonction de l'âge à la 6 <sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017 .....	134
<b>Tableau LII</b> : Baisse du GLS en fonction du sexe en fin de CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	134
<b>Tableau LIII</b> : Baisse du GLS en fonction des FDR à la 6 <sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	135
<b>Tableau LIV</b> : Baisse du GLS en fin de CHT en fonction du type cancer, des malades pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017 .....	135
<b>Tableau LV</b> : Baisse du GLS en fonction de la présence ou non d'anthracyclines à la 6 <sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	136
<b>Tableau LVI</b> : Baisse du GLS en fonction de la DCT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	136
<b>Tableau LVII</b> : Onde Sa en fonction de l'âge à la 6 <sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	137

<b>Tableau LVIII</b> : Baisse de l'onde Sa en fonction du sexe à la 6 <sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	137
<b>Tableau LIX</b> : Baisse de l'onde Sa en fonction des FDR à la 6 <sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	138
<b>Tableau LX</b> : Onde Sa en fin de CHT en fonction du type de cancer, des malades pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	138
<b>Tableau LXI</b> : Baisse de Sa en fonction de la présence ou non d'anthracyclines à la 6 <sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	139
<b>Tableau LXII</b> : Variations de Sa en fonction de la DCT, des malades atteints de cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, GHU Sétif 2016-2017.....	139
<b>Tableau LXIII</b> : Onde Sa et FEVG en fin de CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	140
<b>Tableau LXIV</b> : Baisse de Sa et du GLS en fin de CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	140
<b>Tableau LXV</b> : Paramètres de la fonction diastolique initiaux, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	141
<b>Tableau LXVI</b> : TD en fonction de l'âge au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	142
<b>Tableau LXVII</b> : TD en fonction du sexe à la 3 <sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	142
<b>Tableau LXVIII</b> : TD en fonction des FDR au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	143
<b>Tableau LXIX</b> : TRIV en fonction de l'âge au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	144
<b>Tableau LXX</b> : TRIV en fonction du sexe au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	144
<b>Tableau LXXI</b> : TRIV en fonction des FDR au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	145
<b>Tableau LXXII</b> : E/A en fonction de l'âge au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	145
<b>Tableau LXXIII</b> : E/A en fonction du sexe au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	146
<b>Tableau LXXIV</b> : E/A en fonction des FDR au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	146
<b>Tableau LXXV</b> : Em/Ea en fonction de l'âge au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	147
<b>Tableau LXXVI</b> : Em/Ea en fonction du sexe au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	147
<b>Tableau LXXVII</b> : Em/Ea en fonction des FDR au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	148
<b>Tableau LXXVIII</b> : Dysfonction diastolique au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	149
<b>Tableau LXXIX</b> ! Comparaison de la FC initiale et finale, des malades atteints de cancer ; pris en charge pour bilan cardoaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	151
<b>Tableau LXXX</b> : Fragmentation du QRS en fonction de l'âge au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	152
<b>Tableau LXXXI</b> : Fragmentation du QRS en fonction du sexe au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	153
<b>Tableau LXXXII</b> : Fragmentation du QRS et allongement de QTc au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	153
<b>Tableau LXXXIII</b> : Fragmentation du QRS et baisse de la FEVG au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	154

<b>Tableau LXXXIV:</b> Fragmentation du QRS et baisse du GLS au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	154
<b>Tableau LXXXV :</b> Fragmentation du QRS et onde Sa au cours de la CHT .....	155
<b>Tableau LXXXVI :</b> Fragmentation du QRS et CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	155
<b>Tableau LXXXVII:</b> Allongement de QTc au cours de la CHT en fonction de l'âge, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	156
<b>Tableau LXXXVIII :</b> QTc au cours de la CHT en fonction du sexe, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	156
<b>Tableau LXXXIX :</b> Allongement du QTc au cours de la CHT et FDR, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	157
<b>Tableau XC:</b> Allongement du QTc et CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	157
<b>Tableau XCI :</b> Allongement du QTc en fin de CHT selon l'âge, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	158
<b>Tableau XCII :</b> Allongement du QTc en fin de CHT selon le sexe, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	158
<b>Tableau XCIII :</b> QTc et CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	159
<b>Tableau XCIV :</b> QTc en fin de CHT et FEVG Simpson, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	159
<b>Tableau XCV :</b> QTc en fin de CHT et GLS, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	159
<b>Tableau XCVI :</b> QTc en fin de CHT et onde Sa, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	160
<b>Tableau XCVII :</b> Glycémie et fonction rénale initiale, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	161
<b>Tableau XCVIII :</b> Kaliémie, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	161
<b>Tableau XCIX :</b> Bilan lipidique, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	162
<b>Tableau C :</b> Albuminémie initiale des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	162
<b>Tableau CI :</b> Bilan hépatique initial des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	162
<b>Tableau CII :</b> NTpro BNP au cours de la CHT en fonction de l'âge, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	163
<b>Tableau CIII :</b> NTpro BNP au cours de la CHT en fonction du sexe, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	164
<b>Tableau CIV :</b> NTproBNP au cours de la CHT et FDR, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	164
<b>Tableau CV :</b> NTpro BNP et CHT à la 3 <sup>ème</sup> cure, des malades atteints de cancre, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	165
<b>Tableau CVI :</b> NTpro BNP au cours de la CHT et FEVG, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	165
<b>Tableau CVII:</b> NTpro BNP au cours de la CHT et baisse du GLS, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	166
<b>Tableau CVIII :</b> NTpro BNP au cours de la CHT et onde Sa, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	166
<b>Tableau CIX:</b> NTpro NP au cours de la CHT et rapport E/Ea, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	166
<b>Tableau CX:</b> NTproBNP et Fragmentation du QRS au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	167

<b>Tableau CXI</b> : NTpro BNP en fin de CHT en fonction de l'âge, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	167
<b>Tableau CXII</b> : NTpro BNP en fin de CHT et FEVG, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	168
<b>Tableau CXIII</b> : NTproBNP en fin de CHT et GLS, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	168
<b>Tableau CXIV</b> : NTproBNP en fin de CHT et rapport E/Ea, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	169
<b>Tableau CXV</b> : NTpro BNP en fin de CHT et onde Sa, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	169
<b>Tableau CXVI</b> : NT proBNP au cours de la CHT et QTc, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	169
<b>Tableau CXVII</b> : Troponines hypersensibles au cours de la CHT en fonction de l'âge, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	170
<b>Tableau CXVIII</b> : Troponines hypersensibles au cours de la CHT en fonction du sexe, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	170
<b>Tableau CXIX</b> : Troponines hypersensibles au cours de la CHT et FDR, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	171
<b>Tableau CXX</b> : Troponines hypersensibles et CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	171
<b>Tableau CXXI</b> : Troponines hypersensibles au cours de la CHT et FEVG, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	172
<b>Tableau CXXII</b> : Troponines Hs au cours de la CHT et baisse du GLS, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	172
<b>Tableau CXXIII</b> : Troponines hypersensibles au cours de la CHT et onde Sa, des malades atteints de cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	173
<b>Tableau CXXIV</b> : Troponines hypersensibles et fragmentation du QRS au cours de la CHT, des malades atteints de cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	173
<b>Tableau CXXV</b> : Troponines hypersensibles et NTpro BNP au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	173
<b>Tableau CXXVI</b> : Troponines hypersensibles en fin de CHT et FEVG, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	174
<b>Tableau CXXVII</b> : Troponines hypersensibles en fin de CHT et baisse de la FEVG, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	174
<b>Tableau CXXVIII</b> : Troponines hypersensibles en fin de CHT et GLS, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	174
<b>Tableau CXXIX</b> : Troponines hypersensibles en fin de CHT et onde Sa, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	175
<b>Tableau CXXX</b> : Troponines Hs en fin de CHT et rapport E/Ea, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	175
<b>Tableau CXXXI</b> : Troponines hypersensibles en fin de CHT et QTc, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.....	175
<b>Tableau CXXXII</b> : Comparaison des données générales avec la littérature .....	176
<b>Tableau CXXXIII</b> : Comparaison selon la localisation du cancer .....	178
<b>Tableau CXXXIV</b> : Fragmentation du QRS en fonction du sexe au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	190
<b>Tableau CXXXV</b> : Fragmentation du QRS et FE au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017. ....	190
<b>Tableau CXXXVI</b> : Règles de prescription des ATC selon la FEVG [234,377] .....	192
<b>Tableau CXXXVII</b> : Comparaison de l'incidence de la cardiotoxicité .....	196
<b>Tableau CXXXVIII</b> : Comparaison des variations du GLS .....	197
<b>Tableau CXXXIX</b> : Comparaison des variations de l'onde Sa pendant la chimiothérapie.....	198
<b>Tableau CXL</b> : Comparaison des troponines hypersensibles pendant la chimiothérapie.....	199

<b>Tableau CXXI</b> : Comparaison de la dysfonction VG par FEVG Simpson en fonction de la dose cumulée totale d'anthracyclines. ....	205
<b>Tableau CXXII</b> : ICC dans les études de CTH adjuvante selon le type d'anthracycline.....	206
<b>Tableau CXXIII</b> : Différents cytotoxiques pouvant interférer avec les anthracyclines [405] .....	208
<b>Tableau CXXIV</b> : Relation entre survenue d'hypertension artérielle et résultat clinique [418]. .....	212
<b>Tableau CXXV</b> : Comparaison de l'incidence de l'HTA sous chimiothérapie .....	213
<b>Tableau CXXVI</b> : Facteurs favorisant l'allongement de l'intervalle QT .....	214
<b>Tableau CXXVII</b> : Comparaison du QTc allongé .....	215
<b>Tableau CXXVIII</b> : Risque de cardiotoxicité des anthracyclines et dexrazoxane.....	227



## Liste des abréviations

<b>AC</b>	Anticorps
<b>ACFA</b>	Arythmie complète par fibrillation auriculaire
<b>ADN</b>	Acide DésoxyriboNucléique
<b>ALAT</b>	ALanine AminoTransférase
<b>AMPc</b>	Adénosine MonoPhosphate cyclique
<b>ANAES</b>	Agence Nationale d’Acréditation et d’Evaluation en Santé
<b>ARAI</b>	Antagonistes des Récepteur de l’AngitensineII
<b>ARN</b>	Acide RiboNucleique
<b>ASAT</b>	ASpartate AminoTransferase
<b>ATC</b>	ANThraCyclines
<b>ATP</b>	Adenosine TriPhosphate
<b>AVK</b>	AntiVitamine K
<b>BB</b>	BetaBloquants
<b>BEM</b>	Biopsie Endo Myocardique
<b>BNP</b>	Brain Natriuretic Peptid
<b>BPCO</b>	BronchoPneumopathie Chronique Obstructive
<b>Bpm</b>	Battement par minute
<b>Cdk</b>	Cyclines dépendante kinase
<b>CHT</b>	ChimioThérapie
<b>CIRC</b>	Centre International de Recherche sur le Cancer
<b>CMD</b>	CardioMyopathie Dilatée
<b>CPI</b>	CardioPathie Ischemique
<b>DCT</b>	Dose Cumulée Totale
<b>DNS</b>	Différence Non Significative
<b>DPD</b>	Dihydro Pyrimidine Deshydrogenase
<b>DRO/ROS</b>	Dérivés Réactifs de l’Oxygène ou Reagent Oxygen Species
<b>DS</b>	Différence Significative
<b>DTI</b>	Doppler Tissulaire
<b>ECG</b>	ElestroCardioGramme
<b>EHS</b>	Etablissement Hospitalier Spécialisé
<b>ERE</b>	Estrogen ResponseElements
<b>ER</b>	Esrogen Receptor
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>FA</b>	Fréquence Absolue
<b>FDR</b>	Facteur De Risque
<b>FE</b>	Fraction d’Ejection
<b>FEVG</b>	Fraction d’Ejection du Ventricule Gauche
<b>FV</b>	Fibrillation Ventriculaire
<b>GLS</b>	Global Longitudinal Strain
<b>HER2</b>	Human Epidermal Growth Factor Receptor Dihydro Pyrimidine Deshydrogenase2
<b>HBPM</b>	Héparine de Bas Poids Moléculaire

<b>HCA</b>	Hopital Central de l'Armée
<b>HTA</b>	HyperTension Arterielle
<b>IAO</b>	Insuffisance Aortique
<b>ICA</b>	Inhibiteurs Calciques
<b>IEC</b>	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
<b>IGF</b>	Insulin like Growth Factor
<b>IL</b>	InterLeukine
<b>IM</b>	Insuffisance Mitrale
<b>IMC</b>	Index de Masse Corporelle
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>J-C</b>	Jesus Christ
<b>Kg/m<sup>2</sup></b>	Kilogramme par mètre carré
<b>LAL</b>	Leucemie Aigue Lymphoide
<b>LAM</b>	Leucemie Aigue Myeloide
<b>LNH</b>	Lymphome malin Non Hodgkinien
<b>MAPK</b>	Mitogen Activated Protein Kinase
<b>MDR</b>	Multi Drug Résistance
<b>mg</b>	milligramme
<b>ml</b>	millilitre
<b>mm Hg</b>	millimètre de mercure
<b>ms</b>	milliseconde
<b>m/s</b>	mètre par seconde
<b>MTEV</b>	Maladie Thrombo Embolique Veineuse
<b>NAD(p)H</b>	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Hydrogène
<b>NF</b>	Non fait
<b>ng</b>	nanogramme
<b>NO</b>	Monoxyde d'azote
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>ORL</b>	Oto Rhino Laryngé
<b>PDGF</b>	Platelet Derived Growth Factor
<b>P-gl</b>	P-glycoprotéine
<b>PK</b>	Protéine Kinase
<b>PTDVG</b>	Pression Télé Diastolique du Ventricule Gauche
<b>RS</b>	Rythme Sinusal
<b>RTH</b>	RadioThérapie
<b>SHR</b>	Steroid Hormon Receptor
<b>SOD</b>	SuperOxyde Dismutase
<b>TA</b>	Tension Arterielle
<b>TAD</b>	Tension Artérielle Diastolique
<b>TAS</b>	Tension Artérielle Systolique
<b>TD</b>	Temps de Décélération du flux mitral
<b>TK</b>	Tyrosine Kinase
<b>TM</b>	Temps Mouvement

<b>TNF</b>	Tumor Necrosis Factor
<b>TRIV</b>	Temps de Relaxation Iso Volumétrique
<b>TnT Hs</b>	Troponines T Hypersensibles
<b>TV</b>	Tachycardie Ventriculaire
<b>TVP</b>	Thrombose Veineuse Profonde
<b>UV</b>	Ultra
<b>VD</b>	Ventricule Droit
<b>VEGF</b>	Vascular Endothelial Growth Factor
<b>VG</b>	Ventricule Gauche
<b>VGI</b>	VentriculoGraphie Isotopique
<b>2DE</b>	Deux Dimensions Echocardiographie
<b>3DE</b>	Trois Dimensions Echocardiographie

# INTRODUCTION

Le cancer constitue un véritable fléau, et représente un enjeu majeur de santé publique.

La fréquence augmente régulièrement avec l'âge, faisant du cancer une maladie du vieillissement, ainsi 60% des patients cancéreux ont plus de 65 ans [1].

Avant 35 ans les cancers sont de types « Embryonnaires » ou proches des cancers expérimentaux, en particulier de cause virale, ils représentent moins de 1% du nombre total de cancer. Ces formes constituent la deuxième cause de mortalité chez l'enfant et le jeune adulte, après les morts violentes. Beaucoup de cancers au-delà de 35 ans, sont dus à l'usure d'un organe exposé à une irritation pendant plusieurs années.

L'incidence du cancer augmente de façon exponentielle depuis 1980. En 30 ans, le nombre a doublé jusqu'à devenir aujourd'hui, selon l'organisation mondiale de la Santé (OMS), la deuxième cause de mortalité en Europe après les maladies cardiovasculaires. On estime que 50% des hommes et 35% des femmes sont ou seront un jour concernés par un cancer durant leur existence.

Environ 3,2 millions nouveaux cas chaque année en Europe, et plus de 18 millions dans le monde, selon les statistiques du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), GLOBOCAN 2018, et on s'attend à près de 20 millions nouveaux cas de cancers dans le monde en 2025.

L'OMS précise qu'un quart du nombre total de cancers fait son apparition en Europe alors que ce continent ne représente qu'un huitième de la population mondiale [2].

La mortalité est lourde avec environ 09 millions de décès dans le monde en 2015 [2].

La chirurgie a été pendant des siècles, le seul traitement des cancers, avec des techniques rudimentaires et peu de moyens. Elle a été rénovée en 1882 par William Halsted [3].

Au 19<sup>ème</sup> siècle, la découverte du lien entre le cancer et les hormones, a abouti à la première molécule le Tamoxifène en 1876, utilisé contre le cancer anti œstrogènes, ce médicament a permis une réduction de 50 % de la mortalité du cancer du sein [4].

A la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, la découverte des rayons X (1895) et de la radioactivité (1896) a révolutionné les pratiques thérapeutiques. Le développement de la radiothérapie s'est fait durant plus d'un siècle, sur deux fronts parallèles : La radioactivité et la radiothérapie.

Durant le 20<sup>ème</sup> siècle, de nombreuses découvertes ont été réalisés dans la prise en charge du cancer. Jusqu'à la fin des années 60, plus de 20 substances chimiques ont été découvertes.

A l'heure actuelle, la chimiothérapie (CHT) fait partie du traitement de référence des cancers. Le nombre et la diversité des traitements antimitotiques mis à la disposition de l'oncologue n'ont cessé d'augmenter, avec une haute performance, administrés selon des protocoles utilisant des chimiothérapies lourdes et complexes. Le prix à payer de ce progrès thérapeutique, est celui d'une importante toxicité. Les atteintes de la fonction ventriculaire secondaires à la chimiothérapie sont fréquentes et peuvent être graves.

La cardiotoxicité est initialement étudiée dans les années 1970, en phase métastatique, avec les anthracyclines (ATC), qui restent jusqu'à ce jour des cytotoxiques incontournables, Ils représentent le traitement de référence des leucémies, des lymphomes et différents types de

tumeurs solides. L'allongement de la survie des patients, traités pour cancer les expose à la survenue tardive de complications cardiovasculaires [3].

Le dépistage et la prévention de cette Cardiotoxicité sont basés sur l'échocardiographie.

Son utilisation fait partie intégrante des recommandations. L'échocardiographie permet la détection précoce des lésions myocardiques asymptomatiques, par une stratégie protocolaire de surveillance de la fonction ventriculaire). Notamment avec les nouvelles méthodes dont le strain global longitudinal (GLS) et le doppler tissulaire (DTI). La troponine cardiaque, le brain natriuretic peptid (BNP) et son précurseur (NTproBNP) sont de bons bio marqueurs de la cardiotoxicité, ce qui permet la mise en place de mesures thérapeutiques préventives, et d'organiser une étroite collaboration avec l'oncologue.

L'incidence élevée des cancers dans la wilaya de Sétif, connue grâce au registre du cancer, justifie notre étude, devant l'importance du sujet, ainsi que la sous-estimation de détection de la cardiotoxicité dans notre pratique courante.

En Algérie, malgré l'ampleur du problème, aucune étude du moins publiée, ne s'est intéressée à la cardiotoxicité de ces médicaments. De même la réalisation de séries d'examen échocardiographiques au cours et après le traitement est très peu utilisée en pratique courante. En général, seule la fraction d'éjection pré chimiothérapie est demandée.

Notre travail constitue, probablement la première étude prospective observationnelle sur le sujet dans notre pays.

Cette étude a pour objectif, d'évaluer l'incidence de la cardiotoxicité de la chimiothérapie et d'identifier les facteurs de prédisposition, à court et moyen terme dans la région de Sétif, afin d'assurer une prise en charge précoce.

L'objectif principal est l'étude des paramètres écho cardiographiques qui sont fiables et qui s'altèrent précocement. Il s'agit d'un monitoring de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), effectuée par la méthode de Simpson biplan, avec l'étude de la fonction diastolique et du strain global longitudinal (GLS). L'objectif secondaire est l'analyse de l'électrocardiogramme (ECG), couplée à des bio marqueurs cardiaques de choix qui sont la troponine hyper sensible (TnT Hs) et le NTproBNP.

# Revue de la littérature

CHAPITRE I : Cancérogénèse

CHAPITRE II : Les traitements oncologiques médicamenteux

CHAPITRE III : Cœur et chimiothérapie

CHAPITRE IV : Diagnostic et suivi

# CHAPITRE I : CANCEROGENESE

## 1. Généralités

Le terme cancer est utilisé depuis l'antiquité, il tire son origine du mot latin homonyme qui signifie crabe. Hippocrate (460-377 avant J-C) est le premier, qui compare le cancer à un crabe, par analogie à l'aspect des tumeurs du sein avec cet animal, lorsque ces tumeurs s'étendent à la peau [5]. Il introduit le terme de carcinons pour désigner ces processus expansifs, et « oncos » pour désigner une masse ou une grosseur. Cependant la première description du cancer remonte à l'Égypte ancienne (papyrus d'Ebers) vers 1600 avant J-C [6].

Au Moyen-âge les chirurgiens décrivent assez précisément des tumeurs comme le cancer du rectum ou du sein dans le cadre des autopsies. C'est avec la naissance de l'anatomopathologie et de la découverte du système lymphatique, que les scientifiques ont commencé à comprendre le principe de l'évolution de la maladie cancéreuse : le point de départ est locorégionale puis la dissémination se fait par voie sanguine et lymphatique.

La classification des cancers s'est établie suivant le type de cellule, de tissu ou d'organe affecté au départ. On distingue ainsi quatre grandes familles de cancer [7]:

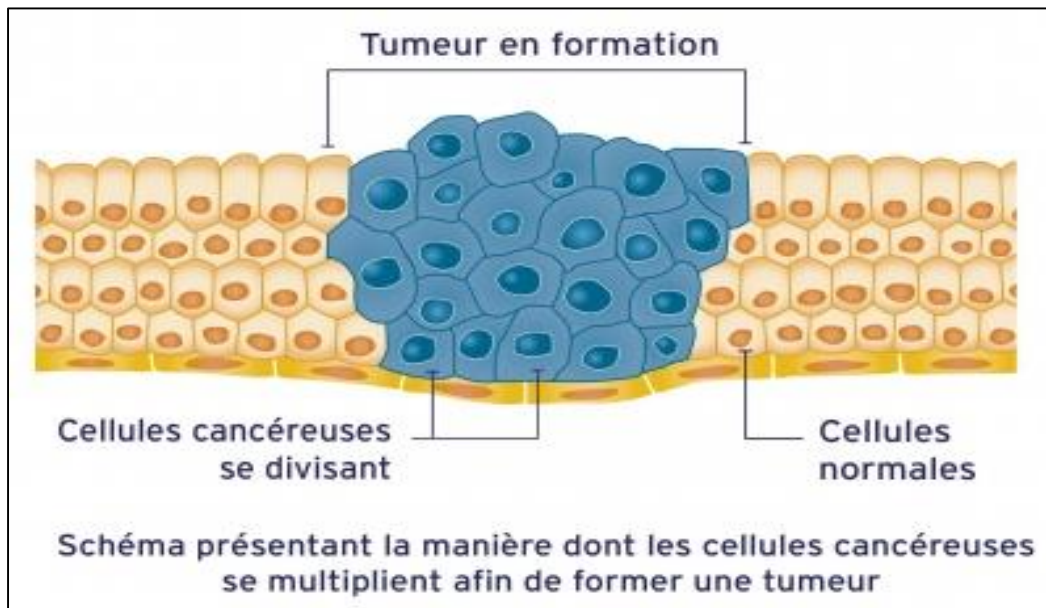
- Les carcinomes sont les plus fréquents (plus de 85%). Ils concernent les tissus épithéliaux, tissus minces formés d'une ou plusieurs couches de cellules jointives, quant aux adénocarcinomes ils intéressent les muqueuses et les glandes.
- Les sarcomes concernent les tissus conjonctifs de soutien de la structure de l'organisme, qu'ils soient communs ou spécialisés (tissu osseux, cartilagineux, musculaires, adipeux, vasculaires...). Les sarcomes sont très rares (moins de 1%).
- Les lymphomes concernent le tissu hématopoïétique : moelle rouge des os où les cellules du sang se forment et le tissu lymphoïde, se développent à partir des cellules du système immunitaire, le plus souvent dans les ganglions lymphatiques.
- Les leucémies concernent les tissus de la moelle osseuse responsable de la production des globules blancs.

Le corps humain est constitué de plus d'un milliard de milliard de cellules. Toutes les informations nécessaires sont dans le code génétique composé de trois milliards de lettres [8], chaque jour, deux milliards de cellules meurent et doivent être régénérées. Le code génétique doit alors être intégralement recopié et transmis aux cellules filles. Des altérations se produisent ainsi tous les jours et doivent être réparées. Exceptionnellement, une erreur survient de manière irrémédiable et permet l'initiation du processus cancéreux [9].

Le cancer est une pathologie multi génique, Chaque cancer a pour origine l'altération d'au moins dix à vingt gènes. Ces altérations se produisent de manières successives, chacune d'entre elles favorisant la suivante. Cette suite d'altération n'est pas aléatoire et pour chaque type de cancer, on a pu mettre en évidence une certaine spécificité des gènes altérés et une chronologie dans le développement des événements. Cette très grande diversité génétique est à la base de l'hétérogénéité de la pathologie cancéreuse [10].

Le cancer correspond à la multiplication anarchique de certaines cellules de l'organisme, qui échappe aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de leur multiplication.

C'est une prolifération cellulaire (tumeur) anormalement importante au sein d'un tissu normal (**Figure 1**). De plus ces cellules tumorales sont capables d'envahir le tissu normal avoisinant en le détruisant, et ensuite de migrer à distance pour former des métastases [11].



**Figure 1** : Multiplication d'une cellule tumorale [12].

La cancérogenèse ou oncogénèse est l'ensemble d'événements qui conduisent à la conversion d'une cellule normale en une cellule cancéreuse [13], Par accumulation d'altérations génétiques, et une acquisition progressive des propriétés des cellules cancéreuses.

C'est un processus très complexe. L'étude du génome des cellules tumorales humaines a révélé un nombre très important de modifications génétiques et épi génétiques. De plus, le délai qui s'écoule entre le premier événement initiateur (quand sa survenue est connue avec précision) et l'émergence clinique d'un cancer, peut être très long jusqu'à 30 ans [14]. Ce long délai montre que les facteurs de risque durant l'enfance méritent une analyse critique.

Plusieurs facteurs à l'origine de cette transformation cancéreuse [15]: le Vieillessement, les Facteurs extérieurs (virus, rayonnements, produits chimiques), les anomalies génétiques constitutionnelles, rarement une prédisposition familiale.

## 2. Les oncogènes

Le début du 20<sup>ème</sup> siècle constitue le point de départ de la compréhension des mécanismes moléculaires de la carcinogénèse. L'activation de proto-oncogènes cellulaires en oncogènes est le premier mécanisme de l'oncogénèse identifié chez l'homme [14]. Ainsi en 1911 Peyton Rous émet l'hypothèse de l'existence de virus oncogènes capables de s'intégrer dans le génome cellulaire, d'en détourner ses mécanismes de synthèse et de conduire au développement de cancers viro-induits ( prix Nobel en 1966) [16,17].

En 1963, Renato Dulbecco démontre que l'adjonction d'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) viral permet de transformer des cellules saines en cellules cancéreuses. La découverte de la transcriptase reverse en 1970 par Temin et Baltimore, permet de comprendre l'intégration de ces



virus à ARN (Acide RiboNucléique) dans le génome humain. Les proto-oncogènes humains possèdent une homologie de structure avec ces oncogènes rétroviraux.

En 1978, Bishop reconnaît dans le génome des vertébrés une séquence ayant des propriétés oncogéniques [18]. Ces oncogènes ne sont régulés par aucune voie de signalisation et peuvent participer en permanence à la cancérogénèse.

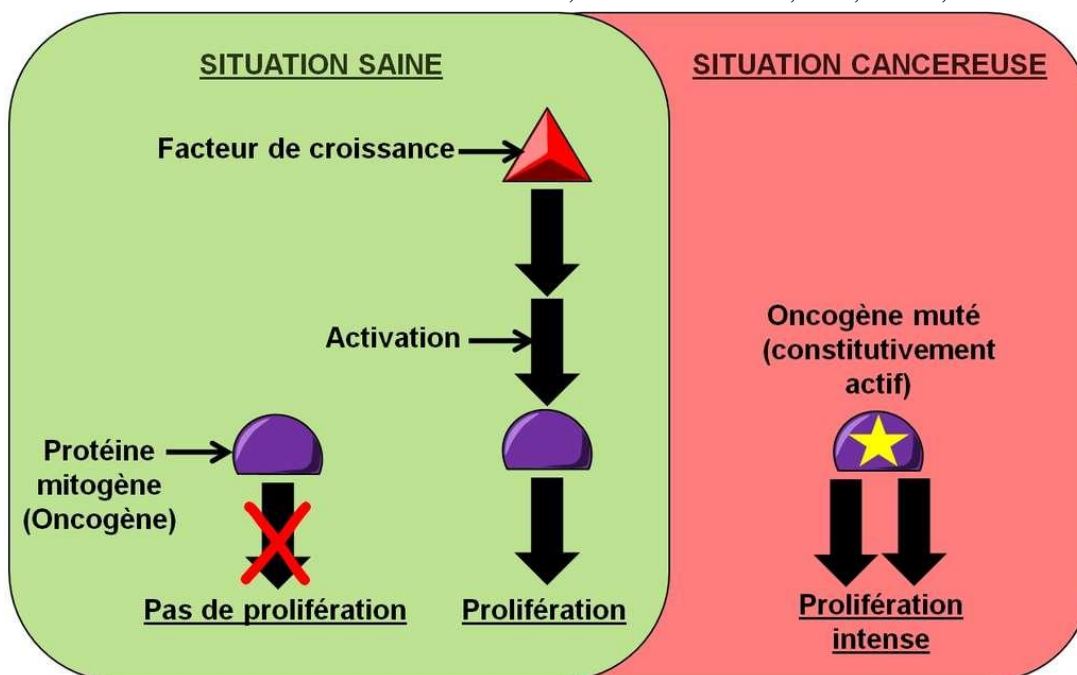
On distingue des oncogènes viraux et des oncogènes cellulaires (ou proto-oncogène). L'activation d'un proto-oncogène en oncogène peut résulter de différents mécanismes quantitatifs ou qualitatifs comme une mutation ponctuelle, une délétion, une amplification génique, une dérégulation de l'expression génique ou un réarrangement structural [19].

Les proto-oncogènes codent pour des protéines qui interviennent normalement dans toutes les étapes de transduction de signaux extracellulaires de la membrane au noyau et plus spécifiquement dans la division cellulaire et la différenciation. Ces oncoprotéines sont classées en fonction de leur compartimentation cellulaire. Six classes sont définies :

- Les facteurs de croissance (GF).
- Les récepteurs transmembranaires de facteurs de croissance (GRF).
- Les G protéines ou protéines membranaires liant le GTP.
- Les tyrosines protéines kinases membranaires.
- Les protéines kinases cytosoliques.
- Les protéines à activité nucléaire.

Il existe, par ailleurs, des ARN non codants appelés micro-ARN dont la mutation ou les anomalies d'expression peuvent participer elles aussi à l'initiation d'un cancer [20].

Les oncogènes sont, des gènes dont l'expression anormale va conduire à l'acquisition d'un phénotype tumoral par une cellule eucaryote normale (**Figure 2**). Tous les gènes susceptibles de devenir suite à des modifications qualitatives ou quantitatives des gènes transformant, sont des oncogènes [21]. Les oncogènes ne sont pas impliqués dans la prédisposition héréditaire au cancer. Plusieurs d'entre eux ont été étudiés, notamment E2F, Ras, c-mC, ...



**Figure 2:** Surexpression d'un oncogène [18]

### 3. Les antis oncogènes

L'existence des gènes suppresseurs dans la cellule était évoquée pour la 1<sup>ère</sup> fois en 1969.

Ces gènes sont capables d'inhiber la croissance cellulaire en régulant négativement le cycle cellulaire ou en déclenchant l'apoptose ou mort cellulaire [22].

L'apoptose programmée aboutit à la destruction cellulaire de façon parfaitement organisée et sans inflammation. Elle est induite par de multiples stimuli, comme la disparition d'un facteur protéique, irradiation externe à faible dose....

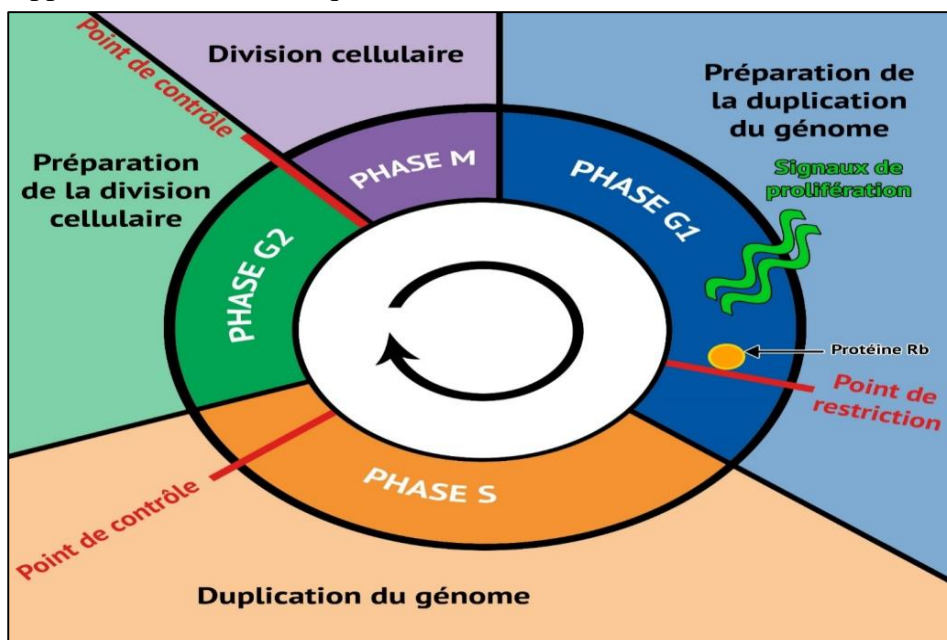
Les mutations d'un gène intervenant dans l'apoptose cellulaire joue un rôle très important dans la cancérogénèse. Cela conduit à l'altération des fonctions des anti-oncogènes. Ces mutations peuvent consister en une mutation ponctuelle, une délétion, une insertion ou une anomalie de la méthylation de promoteur inhibant la transcription. Parmi ces gènes suppresseurs :

- Le contrôle du cycle cellulaire ex : p16/ink4, p21, Rb
- Le maintien de la stabilité du génome ex : p53, atm
- La réparation de l'ADN ex : brca1, brca2
- Les gènes proapoptotiques ex : p53
- Les inhibiteurs de kinases cyclines dépendantes (cdk).

Les inhibiteurs des cdk, la protéine Rb (protéine gardienne du point de restriction de prolifération du cycle), et la protéine p53 (gardien du génome), qui ont un rôle important dans la régulation négative du déroulement du cycle cellulaire (**Figure 3**) sont des gènes suppresseurs.

La protéine p53, les inhibiteurs de cdk, et le Rb sont inactivés dans plus 90% des tumeurs [23]

Dans de nombreux processus tumorigènes, on retrouve la surexpression d'un oncogène associé à une non-expression d'anti-oncogène. Il faut souligner que l'activation anormale du cycle cellulaire par un oncogène nécessite l'altération d'un seul allèle alors que la perte de fonction d'un gène suppresseur de tumeur nécessite l'altération des deux allèles. Le mode d'action des proto-oncogènes est donc considéré comme dominant contrairement à celui des gènes suppresseurs de tumeurs qui est récessif [14].



**Figure 3:** Protéine Rb et cycle cellulaire [24]

Les cancers héréditaires se transmettent selon un mode autosomique dominant et représentent 1 à 5% de l'ensemble des cancers. (L'anomalie moléculaire est identique à celle des formes sporadiques mais présente dans les gamètes et donc dans toutes les cellules de l'organisme, on parle d'altération germinale de l'ADN). A l'opposé, les cancers sporadiques résultent d'anomalies moléculaires restreintes aux cellules tumorales.

L'étude biologique de la cancérogenèse a montré que la cellule initiatrice n'est pas affectée passivement par l'accumulation de lésion par les agents cancérogènes physiques ou chimiques. Elle réagit par le biais d'au moins trois mécanismes :

(a) En combattant contre les espèces actives de l'oxygène (DRO ou ROS) générées par un stress oxydatif, tel que les ultraviolets (UV) ou les radiations ionisantes, par exemple, les gènes suppresseurs de tumeurs Xérodémie pigmentosum qui réparent les dommages de l'ADN provoqués par les UV sur la peau. En leur absence, ces dommages ne sont pas réparés et des mutations persistent [25].

(b) En éliminant les cellules lésées (ayant muté ou instables), à travers deux voies :

- (i) L'apoptose, qui peut être initiée par des doses aussi faibles que quelques milli sieverts, éliminant ainsi les cellules comportant des génomes qui ont été endommagés ou mal réparés.

- (ii) La mort de cellules durant la mitose quand les lésions n'ont pas été réparées. Si les dommages de l'ADN sont graves, p53 provoque la mort programmée de la cellule par apoptose qui est un mécanisme sophistiqué de suicide de la cellule [25].

(c) En stimulant les systèmes de réparation de l'ADN. Dans une cellule, il existe des mécanismes qui surveillent l'intégrité du génome pour empêcher l'apparition de cellules mutées qui peuvent dériver vers un cancer. Lorsque des dommages surviennent sur l'ADN, comme des mutations ou des cassures, les mécanismes de signalisation des dommages de l'ADN avertissent de ces lésions pour qu'ils soient corrigés par les systèmes de réparation de l'ADN [25]. De plus, les systèmes de communication intercellulaire informent une cellule des dommages subis par ses voisines. Un système d'induction intercellulaire de l'apoptose existe et des cellules non transformées peuvent trier sélectivement les cellules transformées.[14]

#### 4. L'intégrité de l'ADN

Deux mécanismes permettent le maintien de l'intégrité du génome : la mort des cellules mutantes par apoptose et la réparation des lésions de l'ADN.

Le 3<sup>ème</sup> mécanisme possible à l'origine de la cancérogenèse, en dehors de l'activation de proto-oncogènes et l'inactivation des gènes oncosuppresseurs, est donc l'inactivation de gènes de réparation de l'ADN. L'ADN d'une cellule subit toutes les heures jusqu'à 10000 lésions provoquées essentiellement par des réactions d'hydrolyse, d'oxydation, de méthylation non enzymatiques ou encore des erreurs de réplication conduisant à une instabilité génétique. Des systèmes de détection cheminent le long de l'ADN et activent des mécanismes de signalisation quand ils détectent des erreurs. Les signaux générés vont arrêter la progression des cellules dans le cycle cellulaire, et stimuler des systèmes de réparation [26], au nombre de deux : le mismatch repair ou système de réparation de mésappariements apparus suite à des erreurs de la réplication, et le nucléotide excision repair ou système excision-resynthèse lorsqu'il s'agit de mutations induites par des carcinogènes environnementaux. Un tiers des gènes d'une cellule est consacré à cette protection.

A noter que l'altération des gènes réparateurs de l'ADN n'initie pas le processus de l'oncogenèse mais permet la persistance d'altération des gènes contrôlant le cycle cellulaire ou l'apoptose.

En plus des systèmes de réparation de l'ADN, il existe des gènes inductibles qui conduisent à la formation de molécules antioxydantes, ou d'enzymes détruisant les agents d'oxydation responsables d'altérations du génome. Les capacités de détoxification diffèrent, car l'expression de ces gènes est variable d'un individu à un autre. Ce polymorphisme pharmacogénétique conduit à des différences de risque individuel dans le développement d'un cancer [27].

L'instabilité génétique est une caractéristique des cellules cancéreuses. Les déterminants de l'instabilité génétique sont liés à des mécanismes cellulaires, comme le cycle cellulaire, la réplication ou la réparation de l'ADN. Ces mécanismes sont normalement reliés entre eux par de multiples interconnexions, qui forment autant de points de contrôle dont les cellules tumorales affranchissent. A ces mécanismes s'ajoutent les modifications épi génétiques qui sont transmises de cellules mères à cellules filles. Celles-ci, sans affecter directement l'intégrité du génome, peuvent en changer le fonctionnement et la dynamique.

Associés aux systèmes de réparation de l'ADN et de détoxification cellulaire, il existe une surveillance immunitaire. Ainsi, dans certaines circonstances, on assiste à la formation d'anticorps contre des formes mutées de protéines cellulaires permettant de se protéger contre le développement de différents cancers [28]. Ce qui explique que l'incidence des cancers soit plus élevée chez les patients immunodéprimés et chez les personnes âgées [14,29].

Malgré tous ces systèmes visant à maintenir l'intégrité du génome humain, certaines cellules tumorales sécrètent des agents qui trompent ces systèmes, et au lieu d'éliminer les cellules cancéreuses, collaborent avec elles.

## 5. Les agents cancérigènes

Des gènes impliqués dans le métabolisme des agents carcinogènes interviennent aussi dans le développement d'un cancer. En effet, la grande majorité des carcinogènes requiert des transformations métaboliques qui sont génétiquement contrôlées pour devenir actifs.

Cela nécessite une activation par les cytochromes P450 puis une étape de conjugaison avec un sulfate, un glucuronate ou un glutathion. Ces agents cancérigènes peuvent alors exercer leur action qui sera d'autant plus facile qu'il existe une mutation d'un oncogène ou d'un anti-oncogène, un gène de prédisposition au cancer ou une maladie de réparation de l'ADN.

La découverte des agents cancérigènes extrinsèques (**Tableau I**) par Sir Percival Port remonte à la deuxième moitié du 18<sup>ème</sup> e siècle.

L'importance de la dose et de la nature de ces agents est reconnue, avec comme corolaire l'existence d'un délai entre l'exposition à ces agents et l'apparition du cancer.

Concernant les agents cancérigènes, il convient de différencier les agents chimiques écotoxiques qui provoquent des altérations géniques et ceux non génotoxiques dont le mécanisme d'action passe par la prolifération cellulaire réparatrice qu'ils induisent par leur cytotoxicité [27]. Ainsi en augmentant la prolifération cellulaire, ils augmentent la probabilité qu'une lésion dans l'ADN apparaisse. On parle de composés promoteurs qui n'interagissent pas eux-mêmes avec l'ADN et dont le rôle est primordial s'il y a un défaut d'apoptose.

On comprend alors mieux la diminution de l'effet cancérigène de ces agents quand on diminue leur dose ou leur durée d'exposition.

L'alcool et l'amiante ne sont pas mutagènes, mais provoquent irritation et prolifération cellulaire. Même dans le cas du tabac, le rôle de la promotion est plus important que celui des mutations. Dans la cancérogenèse humaine, les mutations initiales n'apparaissent pas comme une étape limitante ou cruciale.[14].

Certains cancérogènes tels que le tabac et les rayons ultra-violet ou X sont des cancérogènes complets puisqu'ils sont à la fois génotoxiques et promoteurs.

Tous les agents cancérigènes induisent un déséquilibre entre oncogènes et anti- oncogènes ce qui constitue la base du développement d'un cancer.

A la suite de l'altération du génome par un agent cancérigène, il existe 4 possibilités [14] :

- L'ADN peut être réparé fidèlement.
- La cellule mutante peut-être éliminée.
- La lésion peut persister malgré les systèmes de réparation.
- Les systèmes de réparation créent une réparation fautive.

La fréquence respective de ces 4 issues est dépendante de la nature et du nombre des lésions.

**Tableau I** : Facteurs cancérigènes [27.]

<b>Facteur cancérigène</b>	<b>Cancer correspondant</b>
<b>Agents chimiques</b>	
Fumée de cigarette	Cancers bronchique
Tabac et alcool	Cancers des voies aéro-digestives, de la vessie, du colon, du rectum, du foie, du sein
Amiante	Cancers du poumon, de la plèvre et du péritoine
Hydrocarbure polycyclique	Cancers du larynx, du poumon, de la vessie, leucémies
<b>Agents physiques</b>	
Rayons ultra-violets	Cancers de la peau
Rayons X	Cancers de la peau et de la moelle osseuse hématopoïétique
Radioactivité	Cancers de la thyroïde et de la moelle osseuse
Papillomavirus	Cancers de l'utérus et du pharynx (virus différent)
Virus de l'hépatite B ou C	Cancers du foie
VIH	Sarcome de Kaposi (cancer cutané)
<b>Facteurs nutritionnels</b>	
Alimentation pauvre en fibres	Cancers du côlon et du rectum
Obésité, surpoids	Cancers du côlon et du rectum

## 6. Etapes de la cancérogénèse

L'oncogenèse résulte de l'accumulation dans une cellule d'évènements génétiques et épi génétiques, un seul de ces évènements n'est pas suffisant pour convertir une cellule normale en cellule maligne [14,27].

Les évènements épi génétiques n'entraînent pas d'altération de la séquence informative du matériel génétique mais peuvent participer, par exemple, à l'immortalisation de la cellule mère de la tumeur, à la suppression de l'inhibition de contact des cellules, à l'acquisition des propriétés d'angiogenèse, d'invasion des tissus voisins et de migration.

En 1951, Berenblum décrit le concept de cancérogénèse en 2 étapes: une phase d'initiation et une phase de promotion ou progression tumorale [14].

Il semblerait que la promotion et la progression tumorale soient 2 phases distinctes (**Figure 6**) ce qui conduit à diviser la cancérogénèse en 3 temps :

- L'initiation correspond à l'apparition d'une lésion rapide et irréversible de l'ADN secondaire à l'exposition à un carcinogène,
- La promotion est due à l'exposition prolongée, répétée ou continue, à une substance qui entretient et stabilise la lésion initiée,
- La phase de progression secondaire à l'acquisition de propriétés de multiplication non contrôlée, d'indépendance, de perte de différenciation et d'invasion locale puis métastatique [30,31].

Les modifications génomiques retrouvées lors des phases d'initiation et de promotion, ne sont pas capables à elles seules de générer un cancer. La maladie cancéreuse résulte d'une perturbation généralement acquise et transmissible des mécanismes de contrôle de la prolifération : phases d'initiation et de promotion, mais aussi de la position des cellules : phase de progression.

L'avantage majeur de la cellule cancéreuse est de proliférer sans les contraintes fixées par l'homéostasie qui imposent normalement l'arrêt de la prolifération.

## 7. Caractéristiques de la cellule cancéreuse

La cellule cancéreuse présente certaines particularités(**Figure 4**) [32,33] :

- Indépendance vis-à-vis des signaux stimulant la prolifération.

Les cellules normales ne se divisent que lorsqu'elles reçoivent un stimulus particulier. Les cellules tumorales n'ont plus besoin de ce signal. Elles sont indépendantes par rapport aux facteurs de croissance.

- Insensibilité aux signaux inhibiteurs.
- Perte de la dépendance vis-à-vis de l'ancrage, par modification des molécules d'adhésion.
- Abolition de l'apoptose ou mort cellulaire programmée.

En cas de stress ou d'anomalie ne pouvant pas être éliminée, une cellule normale se suicide en utilisant l'apoptose. Dans les cellules tumorales ces mécanismes sont inactivés.

- Capacité proliférative illimitée : le nombre usuel de divisions cellulaires pour une cellule humaine est de 50 à 60 (sénescence cellulaire), puis elle cesse de pouvoir se diviser.

Les cellules tumorales continuent de se diviser sans limite visible grâce à l'activité de la télomérase qui est fortement active dans toutes les cellules cancéreuses. La cellule cancéreuse est immortelle.

- Capacité de susciter l'angiogénèse :

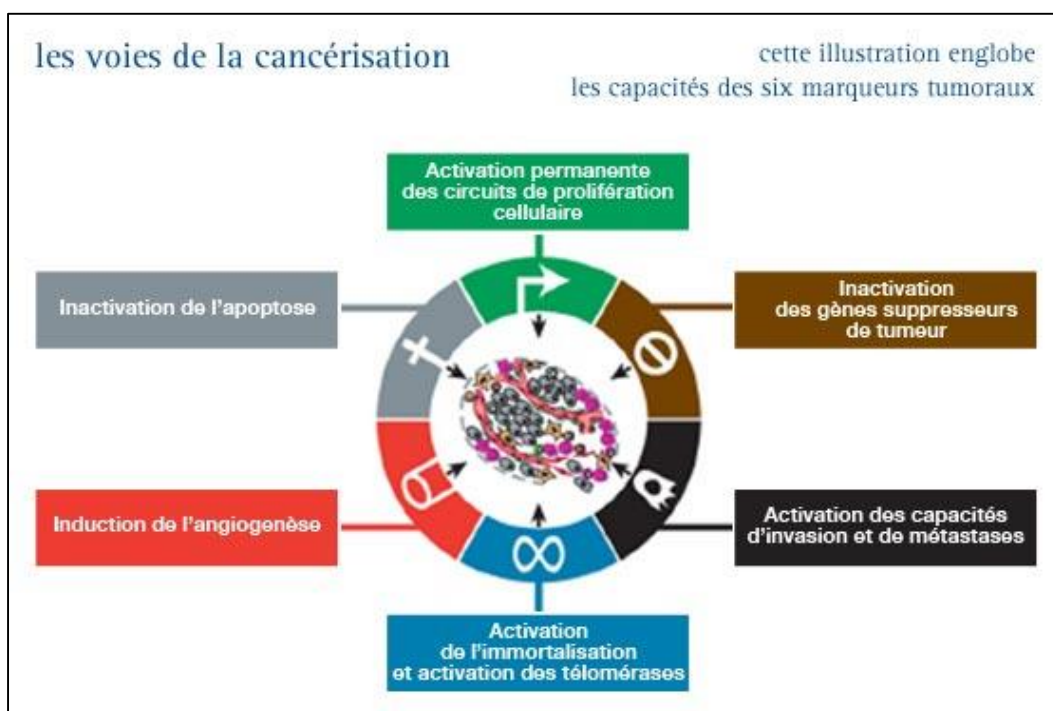
Les cellules tumorales ont un besoin important en oxygène pour survivre. Elles vont donc stimuler la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, par prolifération de cellules mésenchymateuses normales. Parfois cette angiogénèse est incomplète, des plages de nécrose voire de calcifications vont se former au centre de la tumeur. Plus une tumeur est vascularisée moins bon est son pronostic car il existe un plus grand risque de diffusion métastatique. De plus, la richesse vasculaire rend l'exérèse de la tumeur difficile.

- Acquisition d'un pouvoir invasif :

Les cellules tumorales sont capables de passer à l'intérieur d'un vaisseau sanguin afin d'être transportées dans un autre organe.

- Elles vont générer une seconde tumeur (métastase) :

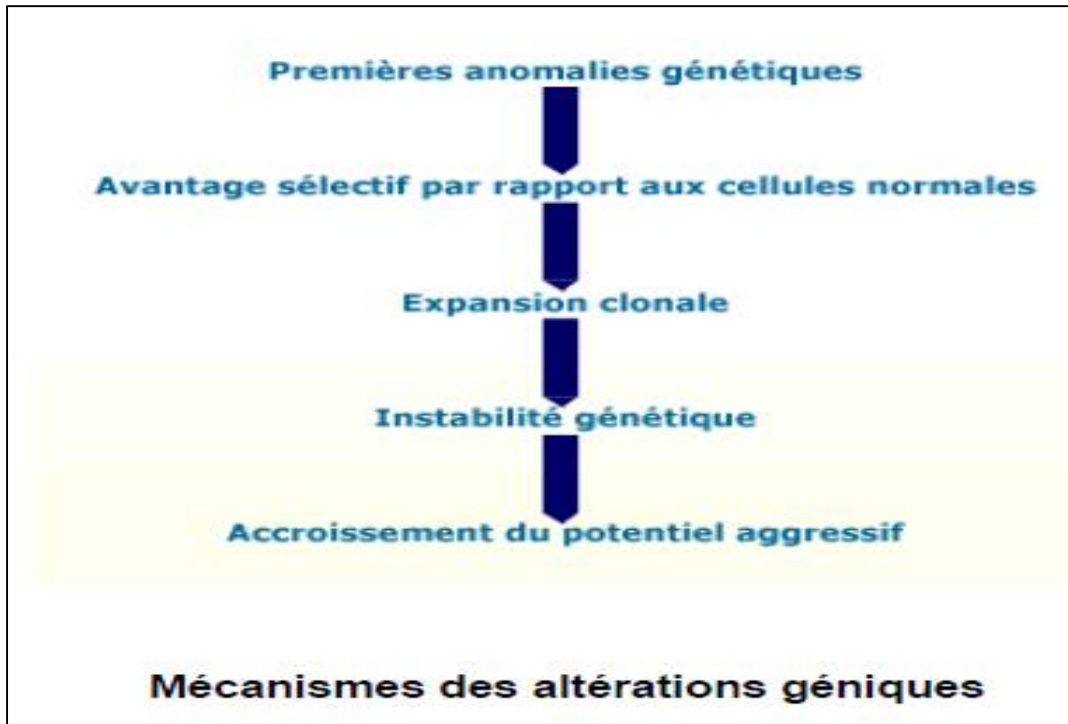
La dissémination des cellules cancéreuses se fait par voie sanguine mais aussi lymphatique, quand le premier relais ganglionnaire est atteint, les cellules cancéreuses peuvent être détruites, rester quiescentes, se multiplier et donner une métastase ganglionnaire palpable. La poursuite de l'invasion, par les cellules cancéreuses, des vaisseaux lymphatiques aboutit à l'envahissement de la circulation générale par le canal thoracique conduisant à la formation de métastases parenchymateuses.



**Figure 4** : Les voies de la cancérisation [34]

La progression tumorale correspond à un processus dynamique qui, à chaque étape, sélectionne une nouvelle cellule ayant subi une ou plusieurs altérations. On estime que dans certains cancers, plus de 1000 gènes ont une expression altérée dans les cellules tumorales.

L'instabilité génétique est la principale caractéristique de la cellule cancéreuse, capable à tout moment d'évoluer et de générer de nouveaux clones avec des avantages sélectifs (**Figure 5**).



**Figure 5** : Mécanismes des altérations génétiques

On assiste dans certains cas à la dédifférenciation ou au rajeunissement des cellules néoplasiques. Les principaux marqueurs de dédifférenciation cellulaire sont : l'anisocaryose, la présence de mitoses nombreuses et anormales, l'anisocytose, la disparition des caractères spécifiques des cellules normales comme les récepteurs hormonaux, la multiplication et empilement des couches cellulaires, et la disparition de l'architecture tissulaire normale telle que l'alignement des épithéliums ou la constitution de tubes glandulaires.



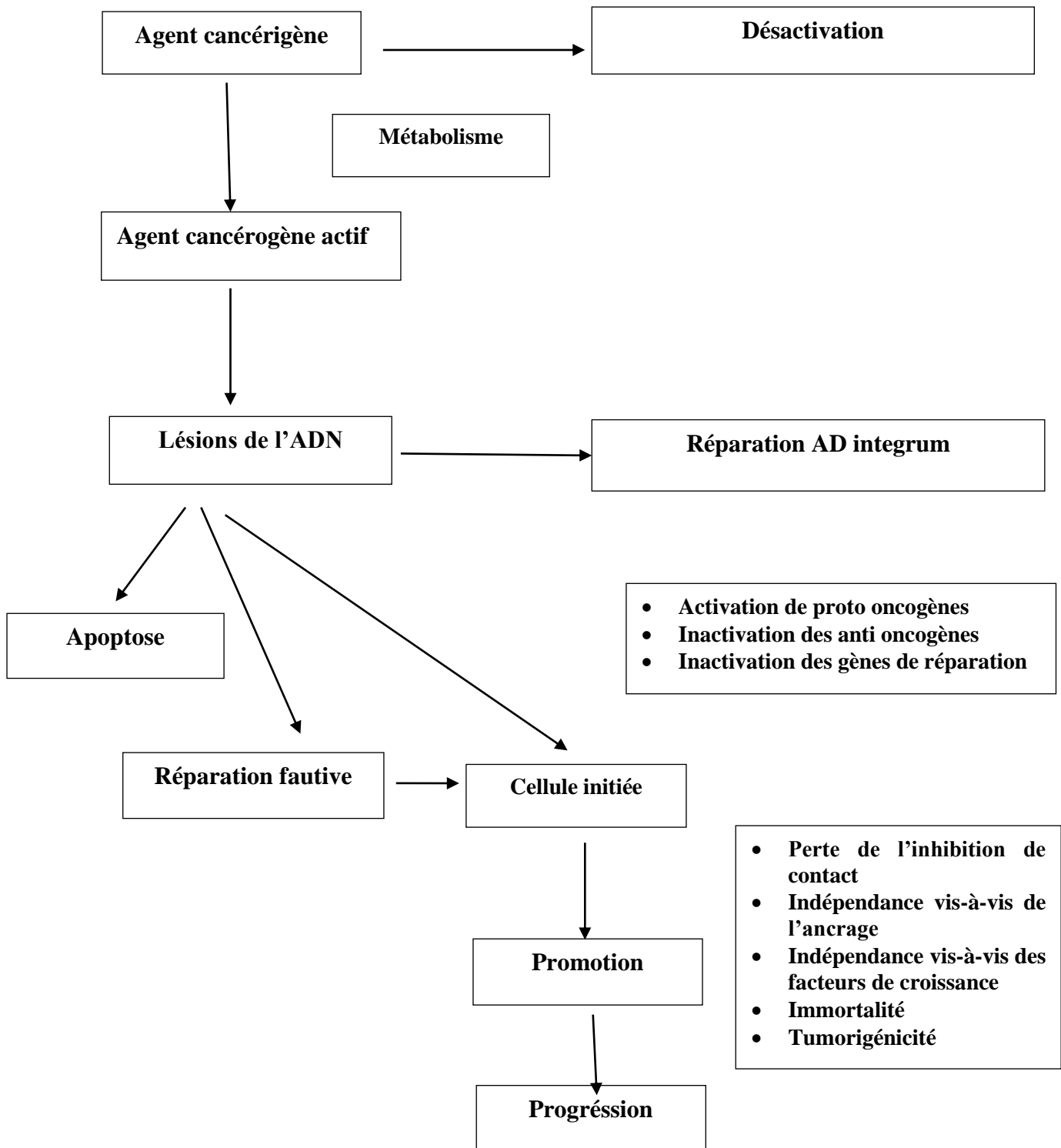


Figure 6 : La cancérogenèse ou oncogenèse [35].

## CHAPITRE II : LES TRAITEMENTS ONCOLOGIQUES MEDICAMENTEUX

### 1. Généralités

La prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un cancer est multidisciplinaire.

Elle fait appel à différentes spécialités. La chirurgie, reste, dans plus de 80% des cas, le temps thérapeutique majeur. La résection doit être la plus complète possible et évite au maximum la diffusion de cellules tumorales dans les tissus avoisinants au cours du geste opératoire. L'examen anatomo-pathologique extemporané apparaît indispensable pour confirmer le diagnostic et savoir si les marges de résection se trouvent en zone saine.

La radiothérapie et la chimiothérapie occupent une place de plus en plus importante. Depuis quelques années, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi de l'hormonothérapie, de l'immunothérapie et des thérapies ciblées. Le projet thérapeutique ainsi élaboré est personnalisé et peut-être modulé en fonction de l'évolution tumorale.

Les traitements oncologiques sont administrés soit en néo adjuvant pour améliorer l'opérabilité, soit en adjuvant pour diminuer les risques de rechute, soit comme traitement palliatif afin de conserver la qualité de vie, de contrôler l'évolution tumorale et d'améliorer la survie [36].

L'histoire de la chimiothérapie remonte à plus de 500 ans. Néanmoins le premier cas est documenté par Lisauer en 1865, qui a obtenu un effet bénéfique par l'utilisation de potassium d'arsenite sur une leucémie.

Durant la première guerre mondiale, Les soldats exposés à partir de septembre 1917, aux gaz de combat comportant des moutardes azotés, ont subi des modifications des ganglions lymphatiques. Ce n'est qu'en 1942, que Louis Goodman et Alfred Gilman constatent une hypoplasie lymphoïde et une myélosuppression sévère lors de l'autopsie des soldats exposés à ces gaz. Ils administrent alors une moutarde azotée à un patient porteur d'un lymphome malin non Hodgkinien (LNH) et constatent une régression tumorale [37]. C'est Pour la première fois de l'histoire de la médecine, qu'on observe une rémission chez un malade porteur de lymphome, quoique de courte durée. Plus tard, le mécanisme de ces agents pharmaceutiques sera élucidé.

En 1937, Lucy Wills démontre l'implication de l'acide folique dans l'anémie mégaloblastique. Cette vitamine semble majorer la prolifération cellulaire lors de son injection chez des enfants porteurs d'une leucémie lymphoïde aigüe (LAL). En 1948, devant de telles constatations, Sydney Farber, développe avec succès le traitement par antifolates chez ces enfants leucémiques [38].

Une autre découverte du 19<sup>ème</sup> siècle, a considérablement ouvert la possibilité de traitement du cancer, grâce à la découverte en 1878 du lien entre le cancer et les hormones, et le développement d'une première molécule, le Tamoxifène, contre le cancer anti œstrogènes, ce qui a permis une réduction de 30% de la mortalité, et une baisse des récurrences du cancer du sein sur un suivi de 15 ans [39].

Des progrès géants dans le domaine de la génétique, à partir de 1970, par la découverte des gènes oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs, ce qui a révolutionné la façon de traiter le cancer.

Une fois que l'importance de certains changements génétiques dans le cancer est connue, les chercheurs se mettent à développer des médicaments qui ciblent ces anomalies génétiques d'où la naissance de la thérapie ciblée, la première molécule utilisée est l'imatinib (GLIVEC) en 2000, c'est un inhibiteur de tyrosines kinases, qui a permis une grande avancée dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LAM) [40].

A l'heure actuelle, la chimiothérapie fait partie du traitement de référence de nombreux cancers, de façon croissante. Elle a amélioré le pronostic, la survie ainsi que la qualité de vie de plusieurs patients cancéreux [41].

La pathologie cancéreuse est caractérisée par la prolifération non contrôlée des cellules de l'organisme. Afin de ralentir voire stopper cette prolifération, les médicaments utilisés dans la chimiothérapie vont soit détruire les cellules, soit bloquer leur multiplication. Les molécules de la chimiothérapie sont cytotoxiques ou antiméiotiques, du fait qu'elles bloquent une étape clé de la reproduction cellulaire : la mitose.

De nombreux médicaments fonctionnant selon différents processus, pour inhiber la croissance tumorale :

- En interférant dans la synthèse d'acide nucléique.
- En bloquant la division cellulaire.
- En inhibant la néo-vascularisation des tumeurs.
- En induisant ou restaurant l'apoptose.
- En stimulant la réponse immunitaire.

Malheureusement, la chimiothérapie agit à la fois sur les cellules malades et sur les cellules saines à division rapide (cellules du système pileux, cellules intestinales et cellules sanguines en particulier) ce qui explique les effets indésirables inhérents à ce traitement.

Les cellules cancéreuses, qui se divisent très vite, sont plus fragiles et plus nombreuses que les cellules normales de l'organisme, ce qui explique néanmoins l'efficacité du traitement chimiothérapique, malgré les effets secondaires.

En dehors des protocoles de chimiothérapies massives qui conduisent le plus souvent à une période d'aplasie profonde comme c'est le cas pour la leucémie aigüe, la plupart des protocoles font appel à des cures successives. On n'observe alors que des aplasies modérées qui vont récupérer entre les cures.

Cet intervalle de temps entre chaque cure permet aux cellules souches normales mais aussi tumorales de récupérer tout en sachant que les cellules saines récupèrent souvent plus rapidement que les cellules cancéreuses en fonction, de l'état physiologique du patient.

La majorité des chimiothérapies sont administrées par voie intraveineuse, d'où l'importance de la vascularisation tumorale afin que ces molécules antiméiotiques soient actives.

Il est nécessaire de bien positionner la chimiothérapie par rapport à la chirurgie et à la radiothérapie qui modifient la vascularisation tumorale.

Il existe par ailleurs certaines barrières naturelles à la diffusion de ces molécules comme la barrière hémato-encéphalique qui rend les tumeurs cérébrales ou les métastases cérébrales peu sensibles à la chimiothérapie.

La chimiothérapie est un traitement à visée générale, qui permet d'atteindre des cellules cancéreuses échappées de la tumeur primitive (métastases), et inaccessibles à un geste chirurgical ou une radiothérapie. La chimiothérapie peut être administrée seule ou associée

## 2. Chimiothérapie conventionnelle

Plusieurs classes de médicaments sont disponibles, comme leurs modes d'action sont différents, les associations de molécules lors des protocoles thérapeutiques sont fréquentes, et de nouvelles molécules sont découvertes régulièrement.

On distingue en particulier :

- Les antibiotiques anti tumoraux (anthracyclines....).
- Les anti métabolites (méthotrexate, 5fluoro uracile....).
- Les agents alkylants (cyclophosphamide, sels de platines.....).
- Les alcaloïdes végétaux (vincristine...).
- Les inhibiteurs de la topo isomérase (enzymes régulateurs de l'ADN).
- Les poisons du fuseau avec action sur les microtubules les Taxanes).
- Les anticorps monoclonaux.

La plupart des agents anticancéreux inhibent des enzymes nécessaires à la synthèse de l'ADN. C'est le cas des antimétabolites (ex le méthotrexate) qui agissent sur l'une des phases du cycle alors que les agents alkylants (les cyclophosphamides) agissent quant à eux durant l'ensemble des phases du cycle.

### 2.1. Anthracyclines et apparentes

Les anthracyclines (ATC) et apparentés sont appelés aussi modificateurs de l'ADN, constituent une grande famille d'agents anticancéreux. Très puissants par l'action des antitopoisomérases et des agents intercalant qui entraîne la perte de labilité de l'ADN. Lors de la transcription, pour que la fourche de réplication se déplace, il faut que l'hélice de l'ADN se déroule ce qui requiert l'intervention des topoisomérases. Il existe 2 types d'anti-topo isomérases :

- Les anti- topo isomérases de type I qui empêchent la reconstitution d'un brin d'ADN après son clivage et qui sont connus sous les noms d'Irinotécan ou de Topotécan,
- Les anti-topo isomérases de type II qui conduisent à la persistance de 2 brins d'ADN qui ne peuvent pas être ressoudés que l'on appelle Etoposide et Téniposide [42].

Les agents intercalants induisent eux aussi une perturbation de la conformation tridimensionnelle de l'ADN. Initialement l'hypothèse retenue était celle de l'intercalation de produits chimiques plans qui rigidifiaient l'ADN et empêchaient sa transcription.

Actuellement l'hypothèse concernant le mode de fonctionnement de ces agents pharmacologiques fait intervenir une compétition avec les topoisomérases. Par ailleurs, ils pourraient conduire à des lésions de l'ADN tumoral par l'intermédiaire des radicaux libres qu'ils génèrent et une altération des membranes des cellules cancéreuses par des mécanismes de peroxydation lipidique [43].

Les anthracyclines sont les molécules plus administrées de cette classe.

D'autres molécules sont incluses dans la famille des modificateurs de l'ADN. Il s'agit de la Bléomycine qui a une action destructrice directe sur l'ADN en formant des complexes avec une ou plusieurs de ses branches. Cette action semble indépendante du caractère proliférant de la tumeur. On a également l'Hydroxycarbamide ou Hydréa® qui a une action directe sur la synthèse d'ADN.

### 2.1.1. Histoire des anthracyclines

Les anthracyclines sont une famille de médicaments anticancéreux d'origine naturelle, isolés en 1963. Di Marco détecta une activité anti tumorale d'une nouvelle classe d'antibiotiques sur certains modèles de tumeurs murines. Le nom d'anthracyclines leur sera attribué.

Ces molécules sont fluorescentes et de couleur rouge ou rubis (suffixe -rubicine).

Elles ont été extraites à partir de cultures de différents streptomyces isolés d'échantillons de sol, en Italie près de la mer Adriatique (préfixe adria-) et en France.

La première anthracycline était la Daunorubicine (Rubidomycine), surtout active dans les hémopathies malignes, alors que la Doxorubicine, isolée quelques années plus tard, est également active dans les adénocarcinomes et les sarcomes; on la considère comme le chef de file de ces médicaments.[44].

Deux objectifs ont guidé la recherche de nouvelles anthracyclines : la découverte des molécules ne présentant ni chimiorésistance croisée avec les premières, ni toxicité pour le cœur.

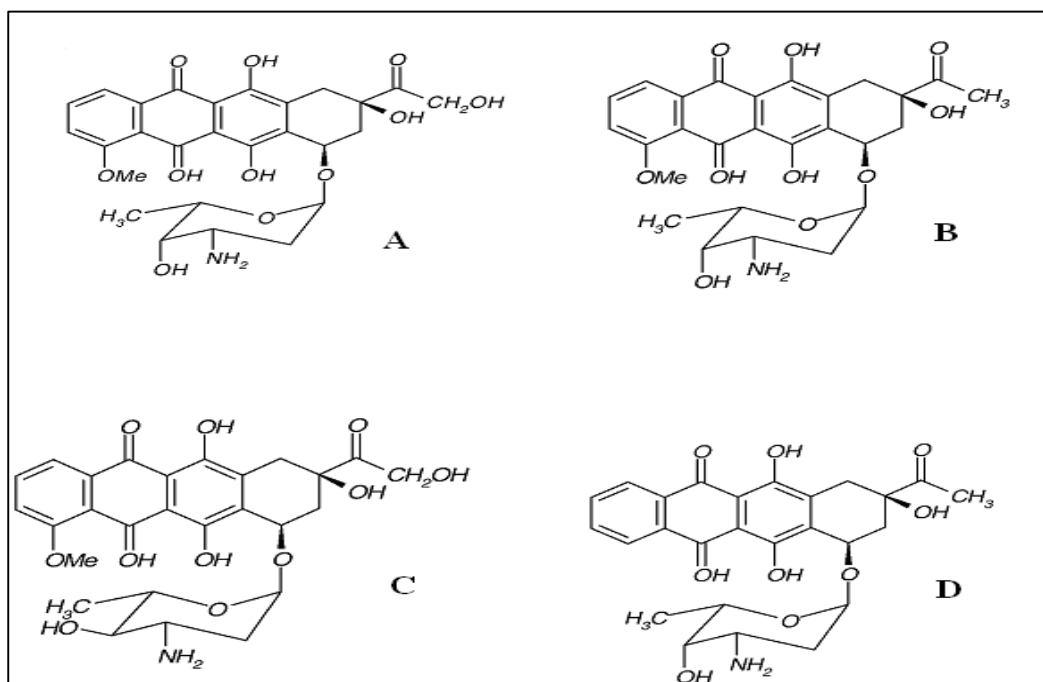
Plus de sept cents molécules ont été isolées, soit à partir de souches de streptomyces, soit par modifications chimiques des premières ATC, mais seules quelques-unes sont devenues des médicaments telle que : l'épirubicine, la pirarubicine, l'idarubicine, la zorubicine.

### 2.1.2. Pharmacologie des anthracyclines

#### 2.1.2.1. Structure moléculaire

Les anthracyclines possèdent la structure polyaromatique des tétracyclines, avec quatre anneaux polyaromatiques et un amino-sucrose : la daunosamine, qui est attachée par une liaison glycosidique. Les agents cytotoxiques de cette classe ont tous une structure quinone et hydroquinone, qui leur permet de fonctionner comme accepteur et donneur d'électrons [45].

La structure moléculaire des diverses anthracyclines (**Figure 7**) utilisées en clinique :



**Figure 7:** Les structures moléculaires des principales anthracyclines utilisées en clinique.[46]

(A) Doxorubicine, (B) Daunorubicine, (C) Epirubicine, (D) Idarubicine

### 2.1.2.2. Pharmacocinétique

Les anthracyclines sont habituellement administrées par voie intraveineuse, généralement en perfusion, leur demi-vie plasmatique est courte et elles sont rapidement éliminées du plasma. L'élimination par voie biliaire dépasse 50% (avec une faible fixation aux protéines plasmatiques) et par voie urinaire dans 10 %.

La courbe d'élimination de la Doxorubicine est multiphasique, et le temps d'élimination est de 30 heures. La glycoprotéine P diminue leur activité en les faisant sortir de la cellule. Ces substances sont rapidement captées par différents organes : cœur, reins, poumons, foie et rate.

Elles ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique.

La daunorubicine, la doxorubicine et leurs dérivés sont éliminés après conversion métabolique en une variété de substances inactives ou moins actives [47].

### 2.1.2.3. Modalités d'administration

- Voies d'administration : voie IV, voie intra-artérielle (artère hépatique en particulier), voies intra-séreuse et intra-vésicale, voie orale : Idarubicine.
- Schémas d'administration de la Doxorubicine
  - Une injection en IV / 3 semaines (35 à 60 mg/m<sup>2</sup>).
  - Une injection IV 3 jours / 3 semaines (3 × 50 mg/m<sup>2</sup>).
  - Une injection hebdomadaire (20 mg/m<sup>2</sup>).
  - Une perfusion continue de 4 jours /3 semaines (15 mg/m<sup>2</sup>).
  - Une perfusion continue de longue durée : 2-3 mg/m<sup>2</sup> /jour [48].

Ces composés s'administrent par voie veineuse stricte, pour éviter une extravasation à côté de la veine, qui endommagerait les tissus.

### 2.1.2.4. Mécanisme d'action

Les anthracyclines sont des agents intercalants particulièrement puissants. On en rapproche les autres agents intercalants : la mitoxantrone, le bisantène, l'aclarubicine et l'amsacrine.

Tous ces dérivés ont la particularité d'avoir une toxicité cardiaque qui est leur principal facteur limitant.

La compréhension de l'action anticancéreuse des anthracyclines a considérablement progressé avec les développements de la biologie et de la pharmacologie cellulaires.

Plusieurs mécanismes sont intriqués [43]

- Transport nucléaire : l'anthracycline pénètre la cellule par le récepteur-pore MDR (multi drug résistance), puis est transportée au noyau sur un protéiforme.
- Intercalation : en s'intercalant dans l'ADN, les anthracyclines inhibent la transcription et donc la synthèse protéique. Leur structure multicyclique planaire nécessaire à cette action, leur permet de s'interposer entre deux paires de bases adjacentes.
- Inhibition de la topoisomérase II : la formation de complexes entre anthracycline-ADN-topoisomérase II empêche l'enzyme de rassembler les brins d'ADN dissociés.
- Radicaux libres : la production de radicaux libres après fixation sur l'ADN, entraîne de nouvelles lésions de l'ADN, localement, mais aussi à distance (membranes, mitochondries).
- Apoptose : l'action proapoptotique des anthracyclines est en partie initiée par les radicaux libres, qui activent la protéine p53 et sa fixation sur l'ADN. La p53 y active la transcription du

gène Bax (médiateur proapoptotique), inhibe celle du gène Bcl-XL (médiateur antiapoptotique). Bax induit la libération du cytochrome c par la mitochondrie, par ouverture du pore mitochondrial, tandis que Bcl-XL à l'effet inverse. Cette libération du cytochrome c entraîne la formation de l'apoptosome, complexe effecteur comprenant l'apoptosis activating factor-1 (Apaf-1), le cytochrome c et la pro-caspase-9. La p53 interagit aussi avec la topoisomérase II, dont elle inhibe la fonction ligase [43].

La fixation de la p53 sur l'ADN et la topoisomérase II est facilitée par les anthracyclines.

Le rôle de la protéine p53 en cancérogenèse est particulièrement important. Cette protéine dont la synthèse est déclenchée par le stress oxydatif, les lésions de l'ADN et les aberrations du cycle cellulaire, est l'un des principaux effecteurs de l'apoptose [49], elle assure par ce mécanisme une éradication des cellules en une quinzaine de jours à son décours. Elles supposent une interaction avec l'activité des fibroblastes (cicatrices fibreuses denses) et (ou) une activité collagénolytique [50]. Sa déficience au moins fonctionnelle observée à des degrés variables dans la plupart des cancers est aussi à l'origine d'une moindre efficacité des chimiothérapies, dans la mesure où elle représente un médiateur important de la sensibilité cellulaire à leur action [49].

Le mécanisme d'action des anthracyclines liposomales : ces médicaments ne peuvent pas traverser la paroi capillaire mais leur extravasation est possible par des lacunes entre les cellules endothéliales des néo vaisseaux tumoraux. En servant de véhicule pour des agents cytotoxiques, ils favorisent leur distribution dans la tumeur en limitant leur diffusion dans les tissus sains [51,52]. Ils sont partagés en deux grands groupes :

- Dans le 1<sup>er</sup> groupe, (exemple : le liposome TLC D99 contenant de la doxorubicine), les liposomes sont phagocytés par les mono macrophages, après avoir été recouverts par des protéines plasmiques. Cela entraîne une exposition courte dans les tissus sains et donc une toxicité réduite, mais aussi une diffusion rapide dans les tissus pulmonaires, hépatiques, spléniques et médullaires.

- Dans le 2<sup>ème</sup> groupe, (exemple: la daunorubicine et la doxorubicine liposomales), les liposomes évitent la reconnaissance par les monomacrophages en étant de plus petite taille ce qui permettrait une meilleure diffusion intratumorale [51].

#### **2.1.2.5. Différents types d'anthracyclines :**

Les principales anthracyclines sont la daunorubicine, la Doxorubicine, l'épirubicine, la zorubicine, l'aclarubicine, la pirarubicine et l'idarubicine.

Les anthracyclines liposomales les plus connus sont : le liposome TLC D99 contenant de la doxorubicine (Myocet®), la daunorubicine liposomale (Daunoxome®) et la doxorubicine liposomale pégylée (Caelyx®).

Le problème qui se pose est celui de l'équivalence des doses entre les différents types d'anthracyclines [51,52]:

\* Toxicité hématologique : 50 mg de doxorubicine = 60 mg de daunorubicine = 75 mg d'épirubicine = 40 mg de pirarubicine = 12 mg d'idarubicine.

\* Toxicité cardiaque : 50 mg de doxorubicine = 90 mg d'épirubicine = 90 mg de pirarubicine.

### **2.1.3. Indications des anthracyclines**

- Doxorubicine et Epirubicine :
  - Cancers du sein.
  - Cancers ORL
  - Sarcomes des os et des parties molles.
  - Maladie de Hodgkin (HDK) et lymphomes non hodgkiniens (LNH).
  - Leucémies aiguës et chroniques.
  - Tumeurs solides de l'enfant.
  - Cancers du poumon.
  - Cancers de la vessie, de l'ovaire et de l'estomac.
- Pirarubicine : cancer du sein.
- Daunorubicine, Idarubicine : leucémies aiguës, et leucémie lymphoïdes chroniques [53].

### **2.1.4. Toxicité des anthracyclines**

La Toxicité des anthracyclines est répartie en deux types [54].

- Fréquente, variée et réversible : myélosuppression, nausées et vomissements, mucites d'intensité variable, alopecie souvent complète.
- Rare, grave peu réversible : toxicité cardiaque aiguë ou cumulative, nécrose tissulaire si extravasation, lymphomes secondaires malins.

En absence de traitement spécifique la mortalité de la forme grave de la toxicité aux anthracyclines varie entre 30 % et 70%.

## **2.2. Antimetabolites**

Les antimétabolites inhibent la synthèse des acides nucléiques nécessaire à la multiplication cellulaire [55]. Deux sous-groupes existent : les inhibiteurs d'enzymes indispensables, dont le chef de file est le méthotrexate, et les médicaments leurres (5 fluoro uracil et apparentés). On peut en rapprocher une autre classe thérapeutique qui correspond à la L-asparaginase.

### **2.2.1. Le méthotrexate**

Le méthotrexate inhibe la synthèse de l'acide folinique indispensable pour la synthèse des bases nucléiques uridine et thymidine. Son action passe par l'inhibition de la dihydrofolate réductase, empêchant ainsi l'activité de la thymidilate synthétase nécessaire pour l'incorporation de nucléotides dans l'ADN [56,57]. D'autres molécules antifoliques sont actuellement commercialisées [58].

### **2.2.2. Le 5 fluoro uracile et médicaments leurres**

Ces produits ont une structure chimique proche de composants métaboliques intermédiaires indispensables à la synthèse des acides nucléiques. Ils vont donc être incorporer à la place de ces composants du fait de leur analogie de structure et bloquer la multiplication cellulaire. Au sein de ces substances leurres, on distingue les anti-pyrimidiques qui ressemblent à la cytosine, à la thymine ou à l'uracile. Elles sont plus connues sous le nom de 5-Fluorouracile (5FU) ou encore Gemcitabine. Le 5FU a cependant un mécanisme d'action plus complexe puisqu'il agit aussi au niveau de la thymidilate synthétase.

Les anti-puriques possèdent une structure proche de la guanine ou de l'adénine comme c'est le cas pour la Fludarabine.



### 2.3. Agents alkylants

Les agents alkylants sont appelés ainsi à cause de leur pouvoir d'ajouter des groupements alkyle à divers groupes électronégatifs dans des conditions présentes au sein des cellules. Ils arrêtent la croissance des tumeurs, ce qui empêche ces brins d'ADN de se démêler et de se séparer ; ceci prévient la réplication de l'ADN, et dès lors ces cellules cessent de se diviser.

Un alkyle est obtenu en enlevant un atome d'hydrogène à un alcane. Les alcanes sont des hydrocarbures saturés. Cela signifie qu'ils ne sont constitués que d'atomes de carbone et d'hydrogène liés entre eux que par des liaisons simples C—C et C—H. Leur formule brute générique est de la forme :  $C_nH_{2n+2}$ .

On distingue 2 sous-groupes : les alkylants simple brins et les alkylants double brins.

-Les premiers créent un lien chimique covalent fort entre eux et un ou plusieurs groupements « carboxy » d'un acide nucléique. Cela rend le dédoublement des 2 brins d'ADN lors de la division cellulaire difficile, arrêtant la transcription. La division cellulaire ne peut plus se faire. Au sein de ces agents alkylants simple brin on distingue les alkylants monofonctionnels qui ne possèdent qu'un lien chimique avec l'ADN et les agents alkylants bi-fonctionnels qui créent de véritables ponts entre différents secteurs d'ADN.

Les agents alkylants mono- fonctionnels ne conduisent parfois pas à la mort cellulaire du fait de l'existence de systèmes de réparation de l'ADN et peuvent même parfois induire des anomalies géniques. De nombreuses molécules rentrent dans cette classe des agents alkylants simple brin monofonctionnel comme le cyclophosphamide ou le Melphalan. Elles sont encore appelées « Moutardes azotées ».

-Les agents alkylants double brins créent des liaisons covalentes entre les 2 chaînes d'ADN générant des désordres plus durs à réparer.

Les agents alkylants double brins, regroupent les sels de platine, les nitrosurées et la mitomycine.

Trois sels de platines sont actuellement en première ligne : le Cisplatine, le Paraplatine et l'Oxaliplatine. Ils se fixent sur l'atome 7 des guanines et forment des ponts entre les 2 chaînes d'ADN [59].

Les nitrosurées telle que la Carmustine BICNU® touchent directement les cellules souches médullaires et conduisent à des dommages longs à réparer.

### 2.4. Les alcaloïdes végétaux

Font partie des poisons du fuseau qui représentent la quatrième classe de chimiothérapie anticancéreuse. Ils interviennent en entraînant une désorganisation au moment de la mitose quand les chromosomes dédoublés doivent migrer le long des tubules du fuseau cellulaire vers les pôles opposés avant la séparation des 2 cellules filles. Les molécules les plus couramment utilisées sont la Vincristine Oncovin® et la Vinorelbine Navelbine®.

### 2.5. Les taxanes

L'activité anticancéreuse des Taxanes passe par le rassemblement, la stabilisation et l'inhibition de la dépolymérisation des microtubules cellulaires entraînant la perturbation de différentes fonctions comme la mitose, le maintien et le changement de la morphologie cellulaire [60,61].

Les cellules sont arrêtées dans leur division en phase G2 et au cours de la mitose.

Deux produits sont actuellement disponibles le Paclitaxel Taxol® et le Docétaxel Taxotère®.

## 2.6. Les types de chimiothérapie

Quatre grands types de chimiothérapie :

**a-** La chimiothérapie à visée curative : elle peut conduire à la guérison du malade comme c'est le cas pour certaines leucémies et lymphomes.

**b-** La chimiothérapie adjuvante : en 1974, l'équipe d'Emil Frei démontre que de fortes doses de méthotrexate diminuent le nombre de récurrence d'ostéosarcome après leur résection chirurgicale faisant naître le concept de chimiothérapie adjuvante.

La chimiothérapie adjuvante vise à augmenter les chances de survie du patient. Elle est prescrite après une chirurgie ou une radiothérapie qui constitue alors l'acte principal.

Elle a pour but de traiter la maladie métastatique.

**c-** La chimiothérapie néo-adjuvante ou d'induction : elle tente de réduire la masse tumorale pour pouvoir envisager un traitement conservateur qui ne l'était pas initialement. Elle permet aussi de lutter contre la maladie métastatique et d'évaluer la réponse de la tumeur à ce protocole de chimiothérapie.

**d-** La chimiothérapie à visée palliative : elle a pour but d'améliorer le confort de vie du patient et parfois rendre les métastases accessibles à une chirurgie d'exérèse, ainsi que la tumeur primitive.

## 2.7. La poly chimiothérapie

La plupart des protocoles de chimiothérapie font appel à plusieurs molécules, on parle de poly chimiothérapie. Les objectifs de cette association reposent sur l'utilisation d'agents de mécanisme d'action différent qui parfois en plus d'avoir une action additive, se potentialisent.

Par ailleurs, s'ils ont des toxicités différentes, cette association permet d'augmenter la puissance de la chimiothérapie sans en majorer la toxicité.

Expérimentalement, on peut observer un effet de recrutement ou de synchronisation induit par certaines chimiothérapies qui bloquent les cellules cancéreuses dans une phase du cycle cellulaire. Il est alors possible de prescrire un second agent mitotique phase dépendant qui sera alors pleinement efficace. Malheureusement, in vivo, cet effet apparaît moindre.

La prescription d'une poly chimiothérapie permet aussi de lutter contre les phénomènes de résistance qui sont natifs ou acquis. Des phénomènes de résistance croisée entre différentes molécules existent expliquant que le patient soit résistant à une chimiothérapie avant son administration.

Différents mécanismes pharmacodynamiques expliquent ces phénomènes de résistance.

Ils peuvent correspondre à une diminution de l'entrée de l'agent de chimiothérapie dans la cellule par altération du transporteur, une augmentation de sa sortie par l'intermédiaire de certaines protéines membranaires, ce qui amène à évoquer le phénomène de MultiDrug Résistance (MDR). Cette résistance pléiomorphe explique certaines résistances primaires ou acquises. Elle fait intervenir essentiellement la P-glycoprotéine (P-gp) [62]. Cette protéine fait partie de l'une des familles de protéines de transport (transporteurs ABC). Elle est codée par le gène MDR1 et provoque la sortie d'agents toxiques hors de la cellule en consommant de l'ATP [63]. Certaines tumeurs présentent un taux naturellement élevé de P-gp, d'autres qui l'exprimaient initialement à un taux faible voient leur production augmenter.

Cette résistance se développe initialement contre les agents de chimiothérapie mais va ensuite s'élargir à une multitude d'autres médicaments.

Elle est responsable d'environ 50% de l'ensemble des échecs thérapeutiques de la chimiothérapie.

Une nouvelle approche thérapeutique est axée sur le développement d'inhibiteurs de la P-gp et le développement de chimio sensibilisateurs qui diminueraient l'expulsion des antimitotiques hors de la cellule.

D'autres mécanismes de résistance à la chimiothérapie existent en particulier contre les produits qui nécessitent une transformation intracellulaire pour être actifs avec l'apparition d'une diminution de cette activation, une inactivation spécifique ou une inactivation non spécifique.

L'altération qualitative ou quantitative de la cible thérapeutique voire l'augmentation de la réparation des lésions de l'ADN peut aussi expliquer ces phénomènes de résistance.

### **3. L'hormonothérapie**

Le concept d'hormonothérapie repose sur l'hormonodépendance de certains cancers, les plus connus étant le cancer du sein, de la prostate, de l'endomètre, de l'ovaire, de la thyroïde, du poumon mais aussi les leucémies et les lymphomes.

Les mécanismes d'action des différents traitements spécifiques des cancers hormonodépendants répondent au schéma suivant :

- La disparition de l'hormone stimulante.
- L'action d'une antihormone agissant sur le récepteur.
- L'inhibition de la synthèse des hormones ou du dérivé actif.

C'est en 1896 que Georges Thomas Beatson a montré que la castration chirurgicale de femmes pré ménopausées présentant un cancer du sein métastatique conduisait à la rémission de celui-ci [64,65]. Secondairement, Huggins et al. ont obtenu le même résultat après l'ablation des surrénales et de l'hypophyse chez des femmes ménopausées.

Quelques décennies plus tard, la présence de récepteurs aux œstrogènes a été montrée dans des cellules d'utérus de rat.

Ces données ont alors été transposées à la recherche clinique et des récepteurs aux œstrogènes ont été découverts au niveau des cellules de certains cancers du sein. Ainsi, les patients dont les tumeurs exprimaient ces récepteurs répondaient à une privation hormonale contrairement à celles dont les tumeurs ne présentaient pas de tels récepteurs.

Ce n'est que plus tard, dans les années 80, que la production in situ d'œstrogènes dans le cancer du sein a été montrée.

Actuellement, du fait du problème de santé publique majeur qu'ils représentent, ce sont les cancers du sein et de la prostate qui stimulent le plus la recherche dans ce domaine thérapeutique.

L'hormonothérapie dans le cancer du sein est prise comme exemple.

#### **3.1. Les récepteurs hormonaux.**

L'action des hormones stéroïdes sexuelles, aussi bien des œstrogènes que de la progestérone ou encore des androgènes, présente des points communs.

Elles activent toutes des récepteurs nucléaires spécifiques qui vont stimuler la croissance et la division cellulaire dans leur tissu cible. Cela en fait de potentiels agents promoteurs de tumeurs.

Différents types de récepteurs ont été décrits, les récepteurs GR (Glucocorticoïd Receptor), ER (Estrogen Receptor), AR (Androgen Receptor) et PR (Progesteron Receptor).

Tous sont des Stéroïde Hormone Receptors (SHR) qui sont des protéines constituées de 427 à 984 acides aminés avec des zones d'analogie importantes [66].

Ils appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires qui comprend les récepteurs aux hormones stéroïdiennes, aux hormones thyroïdiennes, à la vitamine D, à l'acide rétinoïque et aux eicosanoïdes.

Ces récepteurs, activés par la fixation de l'hormone, vont interagir avec des protéines de régulation qui ont un rôle d'activateur ou de répresseur de la transcription de l'ADN.

En fonction de cette régulation positive ou négative, les récepteurs vont se lier avec certaines séquences spécifiques d'ADN (Estrogen Response Elements pour le récepteur aux œstrogènes ERE). Ces récepteurs possèdent des domaines d'action différents dont le domaine de reconnaissance spécifique de l'hormone et celui de liaison avec l'ADN.

La dysrégulation du complexe SHR R protéine activatrice ou répressive conduit à l'apparition de phénotypes malins.

### **3.2. Estrogènes et cancer du sein**

Dans le cancer du sein, on assiste lors de la liaison entre les œstrogènes et leurs récepteurs à l'amplification de certains gènes ou à des effets génotoxiques directs conduisant à des aneuploïdies ou des aberrations chromosomiques.

Par ailleurs, en stimulant la prolifération des cellules épithéliales mammaires, les œstrogènes augmentent le risque d'erreurs lors de la réplication de l'ADN pouvant conduire à l'apparition de clones cellulaires malins.

Dans l'unité ductulolobulaire terminale de la glande mammaire, il persiste des cellules souches qui se divisent très lentement mais qui sont exposées à l'accumulation de mutations tout au long de la vie du fait de leur immortalité. Certaines de ces cellules souches expriment des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone [67]. Les œstrogènes en amplifiant cette population pourraient favoriser le développement de cancers hormonodépendants.

A noter que les récepteurs à la progestérone sont aussi synthétisés sous l'action des œstrogènes, ils sont donc le reflet, à la fois, de l'action des œstrogènes et de la progestérone au niveau des cellules cancéreuses.

Il est maintenant largement admis que les œstrogènes, via leurs récepteurs, sont des promoteurs de tumeur et qu'il est efficace de réduire leur action et leur production.

L'hormonothérapie adjuvante dans le cancer du sein s'adresse aux cancers constitués de cellules RE-positives. La détection de ces récepteurs peut faire appel à des techniques isotopiques, biochimiques mais surtout immunohistochimiques (technique de référence).

Le seuil de positivité est défini par au moins 10% de cellules marquées [68]. C'est un facteur prédictif primordial de réponse au traitement hormonal qui a contribué à la réduction de la mortalité par cancer du sein décrite depuis la fin des années 1990.

Les cancers du sein hormonodépendants représentent 60% des cancers du sein diagnostiqués chez les femmes pré- ménopausées et 80% de ceux découverts après la ménopause.

### 3.3. Les antiœstrogènes

Depuis les années 1970 jusqu'à récemment, le Tamoxifène était considéré comme la principale hormonothérapie adjuvante permettant une réduction du risque de décès dans le cancer du sein de 26 %, une diminution de 42% du risque de rechute et de 47% du risque de cancer du sein controlatéral (méta-analyse d'Oxford, 1998) [69].

Cette molécule de structure non stéroïdienne fait partie des Selective Estrogen Receptor Modulators qui se lient de manière spécifique aux récepteurs des œstrogènes.

Le Tamoxifène peut être considéré comme une pro-drogue car il nécessite 2 transformations, qui ont respectivement pour médiateur le cytochrome P450 et la molécule CYP 2D6, pour être actif.

Ces 2 étapes induisent l'existence de variations génétiques de métabolisation avec des métaboliseurs lents et des métaboliseurs rapides. De même, l'administration simultanée de certains médicaments réduit le métabolisme du Tamoxifène.

Le Tamoxifène peut se lier aux 2 isoformes du récepteur aux œstrogènes : RE $\alpha$  et RE $\beta$  qui sont codés par 2 gènes distincts [65,70].

Il exerce un effet antagoniste et agoniste partiel des œstrogènes quand il se lie à RE $\alpha$  et un effet antagoniste pur des œstrogènes quand son effet a pour médiateur le RE $\beta$ . Ainsi, il a un effet prédominant antiœstrogénique au niveau du sein, du vagin et du système nerveux central.

Dans la majorité des autres tissus cibles, ses effets prédominants sont ostrogéniques, en particulier au niveau de l'endomètre, de l'os et du foie.

L'effet agoniste faible du Tamoxifène peut être bénéfique puisqu'il prévient la déminéralisation osseuse induite par la chute du taux d'œstrogènes mais est aussi délétère car il conduit à une augmentation de l'incidence des cancers de l'endomètre et des accidents thromboemboliques.

Il présente un effet favorable sur le métabolisme lipidique avec une réduction du cholestérol total et du LDL cholestérol. Au niveau du tissu mammaire, alors que la liaison des œstrogènes à leur récepteur favorise l'interaction avec des protéines activatrice, la liaison du Tamoxifène au récepteur des œstrogènes conduit à une interaction préférentielle avec des protéines répressives. Son effet principal est cytostatique par blocage du cycle cellulaire en phase G1. Il réduit la proportion des cellules tumorales en phase S et diminue ainsi la prolifération tumorale.

Le Tamoxifène régule donc la réplication cellulaire par une action directe sur le noyau cellulaire mais aussi par l'intermédiaire des facteurs de croissance.

Le Tamoxifène est indiqué dans le cancer du sein avancé, métastatique ou non, chez la femme ménopausée.

### 3.4. Les antiaromatases

Depuis la fin des années 1990, des molécules inhibant spécifiquement l'aromatase ont démontré une efficacité supérieure à celle du Tamoxifène sur le risque de rechute, sur le risque de survenue de cancer controlatéral mais pas en termes de survie globale.

Chez les femmes pré ménopausées, les œstrogènes proviennent principalement de la sécrétion ovarienne alors que chez les femmes ménopausées, des œstrogènes continuent à être synthétisés par aromatisation d'androgènes d'origine surrénalienne. Cette étape d'aromatisation est spécifique et irréversible [71].

L'aromatase est un complexe enzymatique responsable de la synthèse des œstrogènes à partir d'androgènes par décarboxylation du C19 et aromatisation du cycle A du stéroïde [72]. Ce

complexe est formé d'une forme spécifique de cytochrome P450 et d'une flavoprotéine [64]. L'activité aromatasase la plus forte est retrouvée au niveau du placenta et des cellules de la granulosa des follicules ovariens. Cette activité est aussi retrouvée dans le tissu adipeux, le foie, le muscle, le cerveau et le sein normal. Elle constitue une véritable sécrétion paracrine d'œstrogènes. Cela explique qu'à l'état physiologique, les taux d'œstradiol dans le tissu mammaire de la femme ménopausée soient 4 à 6 fois supérieurs aux taux plasmatiques [68].

L'aromatase est aussi exprimée au niveau du tissu mammaire tumoral. Ainsi, la concentration d'œstrogènes à ce niveau est supérieure à la concentration plasmatique du fait de l'activité aromatasase intratumorale et ceci quel que soit le statut en RE de la tumeur et le statut ménopausique de la patiente. On constate alors que les taux d'œstradiol et l'activité de l'aromatase sont multipliés par 1,7 par rapport à la normale.

Les inhibiteurs d'aromatases vont inhiber cette synthèse entraînant un effondrement de l'estradiolémie chez les femmes ménopausées, ce qui n'est pas observé en cas de pré-ménopause du fait de l'élévation des gonadotrophines par rétrocontrôle.

Ces molécules seront donc utilisées chez des femmes ménopausées depuis au moins 1 an et porteuses d'une tumeur hormonosensible.

Il existe 3 générations d'antiaromatases [72].

Le premier inhibiteur d'aromatase utilisé dans le traitement du cancer du sein avancé fut l'Aminoglutéthimide Orimétène®. Il induit une véritable surrenalectomie médicale nécessitant l'association à un traitement par hydrocortisone pour compenser l'inhibition de synthèse des glucocorticoïdes [50].

Seuls les inhibiteurs des aromatases les plus récents de 3<sup>ème</sup> génération ont une grande spécificité d'action. Deux types d'inhibiteurs sont définis en fonction de leur structure et de leur mode d'action [73]:

-Les inhibiteurs de type I, stéroïdiens qui sont des analogues structuraux du substrat, l'androsténedione. Ils entrent en compétition avec le substrat naturel de l'enzyme.

Ils sont spécifiques et ont un effet durable en se liant de façon irréversible (Formestane Lentaron® de 2<sup>ème</sup> génération, Exemestane Aromasine® de 3<sup>ème</sup> génération).

-Les inhibiteurs non stéroïdiens de type II qui sont des dérivés azolés. Ils interfèrent avec l'hydroxylation des hormones stéroïdes par liaison avec le fer du radical hème de l'aromatase. Ils inhibent de façon réversible l'enzyme (Anastrozole Arimidex®, Létrozole Fémar® de 3<sup>ème</sup> génération).

### 3.5. Autres traitements hormonaux

Deux autres approches pharmacologiques existent afin de bloquer l'action des œstrogènes dans le cancer du sein : la suppression ovarienne chimique chez la femme pré-ménopausée et les antagonistes purs des récepteurs des œstrogènes qui sont représentés par le Fluvestrant.

Cette molécule possède les mêmes indications que le Tamoxifène mais contrairement à ce dernier, elle ne possède pas d'effet agoniste faible et accélère la dégradation du récepteur aux œstrogènes lors de la fixation à son niveau.

C'est donc un Estrogen Receptor Downregulator.

Il apparait au moins aussi actif voire plus actif que les antiaromatases.

## 4. L'immunothérapie

### 4.1. L'immunothérapie passive

Elle comprend les différents types d'interférons et l'interleukine 2 [74].

- Au sein des interférons, il existe 2 familles :

- Les interférons de type I qui comprennent les interférons  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\tau$ ,  $\omega$  qui ont une action sur l'inhibition virale, la diminution de la prolifération tumorale ainsi que sur l'immuno-modulation.

- Les interférons de type II ou interférons  $\gamma$  qui agissent sur d'autres récepteurs.

La réponse au traitement par interféron dans le cancer est très hétérogène. Les mécanismes impliqués dans leur activité anti tumorale sont multiples :

-Un effet direct sur la prolifération et la différenciation cellulaire.

-Diverses inductions enzymatiques.

-Une activation d'autres cytokines au niveau tumoral.

-Une stimulation de la production d'immunoglobulines anti-tumorales, de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques, de cellules Natural Killer, de macrophages.

-Une modulation de l'activité antigénique des antigènes de surface des tumeurs.

- L'Interleukine 2 est une cytokine produite par les cellules mononuclées sanguines.

Grâce au génie génétique, une interleukine 2 recombinante Proleukin® a pu être créée.

Une seule indication, cependant très discutée du fait des effets secondaires de la molécule, reste confirmée il s'agit de l'adénocarcinome rénal métastatique [75].

### 4.2. Immunothérapie active

Elle correspond au BCG intra vésical ou Immucyst®. Le mécanisme précis de l'action de ce bacille est mal connu [76]. L'activité tumorale résulte probablement de la réaction inflammatoire que provoque son instillation intra-vésicale créant le rejet des cellules cancéreuses de la paroi vésicale. Une seule indication est actuellement reconnue, celle du cancer localisé non invasif de la vessie.

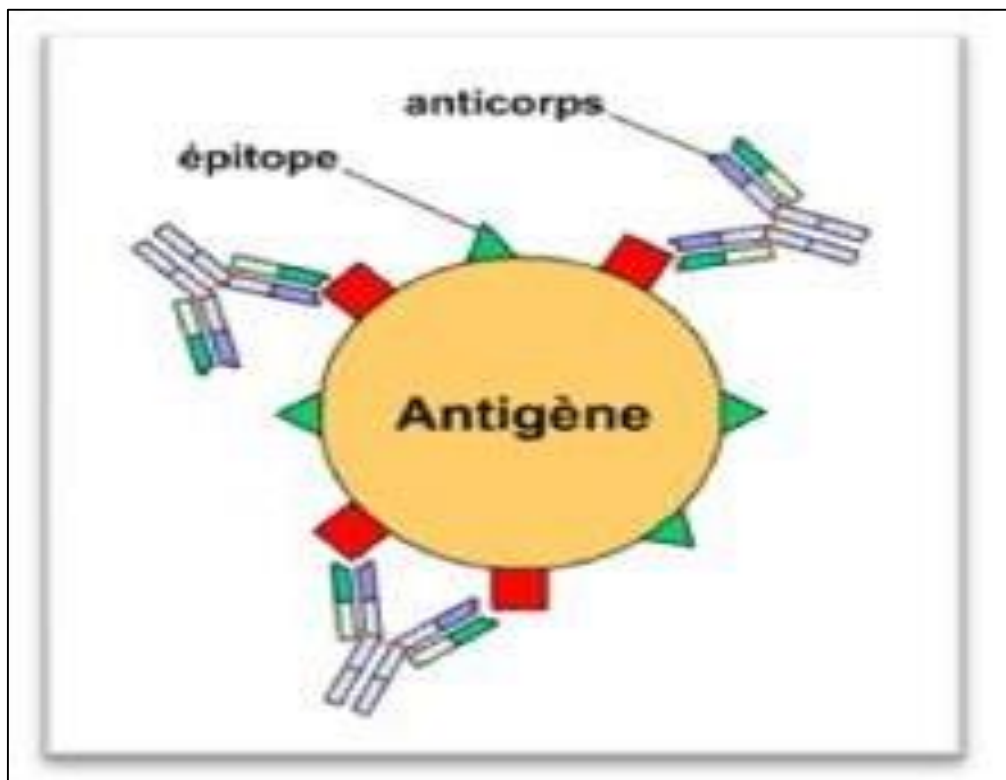
Grâce à l'identification du risque cancérogène de certains virus comme celui de l'hépatite B ou du papilloma virus, le concept de vaccin anti-cancer s'est développé. De nombreux travaux utilisant des cibles différentes sont en cours. Certains cancers expriment des antigènes spécifiques permettant le développement d'anticorps dirigés uniquement contre les cellules tumorales. Cependant, la majorité des cancers expriment des antigènes normalement présents dans l'organisme. Il est alors indispensable d'orienter l'action des anticorps contre les cellules cancéreuses seules. Les éléments permettant de distinguer une expression antigénique normale d'une expression antigénique pathologique peuvent être :

- Quantitatifs, avec une surexpression de l'antigène dans le tissu cancéreux.
- Qualitatifs, avec des antigènes plus ou moins différenciés.
- Géographiques, avec une expression localisée à certains sites.

Dans l'objectif de développer des vaccins anti-cancer, des plasmides permettant l'incorporation d'ADN dans le génome humain sont étudiés. Cette incorporation permet la synthèse de protéines qui sont ensuite dégradées. Les peptides issus de cette dégradation sont exposés à la surface de certaines cellules. Il en résulte une réponse du système immunitaire.

## 5. Les thérapies ciblées

Un anticorps (Ac) est une protéine complexe utilisée par le système immunitaire pour détecter et neutraliser les agents pathogènes de manière spécifique (**Figure 8**). Les anticorps sont sécrétés par des cellules dérivées des lymphocytes B (les plasmocytes). On parle alors respectivement d'anticorps monoclonaux et polyclonaux.



**Figure 8:** Action d'un anticorps sur un antigène.

Le génie génétique permet aujourd'hui de produire des anticorps monoclonaux utilisables en pratique clinique humaine. Mais la plupart des anticorps étant produits dans des cellules de rongeurs (souris, rat, hamster, lapin plus rarement poulet, mulet), ils déclenchent une réaction immunitaire lors de leur injection à un patient. Pour éviter cela, on cherche à produire des anticorps chimériques « humanisés », modifiés par génie génétique pour remplacer au maximum les fragments constants de l'espèce d'origine par des fragments humains. (**Figure 9**)

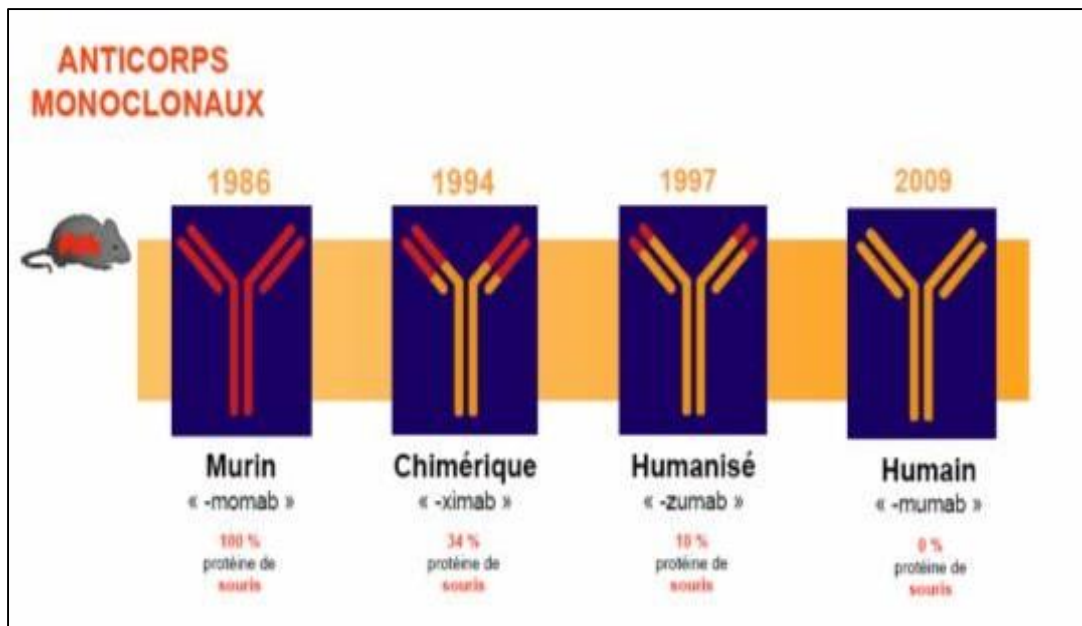
La technique de fabrication a été mise au point en 1975 par Kohler et Milstein.

Ces anticorps sont spécifiques d'une protéine pour laquelle ils ont été produits.

La dénomination des anticorps monoclonaux est indicative du principe de leur construction :

- Le suffixe « momab » désigne les anticorps monoclonaux construits à partir de souris (1975-1986).
- Le suffixe « ximab » dénomme les anticorps chimériques homme/souris (1984-1994)
- Le suffixe « zumab » est appliqué aux anticorps monoclonaux « humanisés » (1988-1997)
- Le suffixe « mumab » concerne les anticorps monoclonaux « humains » (1994-2009).





**Figure 9:** Histoire des anticorps monoclonaux [37]

Des progrès dans la compréhension des processus moléculaires et génétiques impliqués dans les voies de signalisation intracellulaires qui régulent les différentes activités cellulaires, en particulier la prolifération et la survie.

La plupart de ces voies semblent perturbées dans les cellules tumorales. Se développe alors la notion de thérapies ciblées ou « targeted therapy » [37]. Ces thérapeutiques anticancéreuses plus ciblées sont basées sur la nécessité d'une transmission de signaux et d'une stimulation cellulaire constante par des facteurs de croissance pour maintenir l'homéostasie dans un organisme pluricellulaire.

Schématiquement, on assiste à la fixation d'un facteur de croissance sur un récepteur transmembranaire spécifique qui va se dimériser et entraîner une phosphorylation de tyrosine-kinases intracellulaires. Cette succession de phénomènes va conduire à la transmission du signal vers le noyau. Afin de diminuer l'action de ces facteurs dans la croissance tumorale, différentes voies ont été explorées :

- La production d'anticorps anti- récepteur bivalents qui ont la possibilité d'activer la cytotoxicité anticorps dépendante.
- Des anticorps cytotoxiques par eux-mêmes vis-à-vis du récepteur.
- Des anticorps anti-récepteur couplé à un isotope radioactif ou à un poison cellulaire.
- Enfin des petites molécules qui vont se lier aux tyrosine kinases du récepteur et empêcher son activation [78].

Les applications cliniques de ces nouvelles molécules sont multiples en particulier dans le cancer du sein avec le Trastuzumab Herceptin®.

### 5.1. Le trastuzumab

Dans 20 à 30% des cancers du sein, on observe une surexpression du récepteur HER2 qui est associée à une durée de survie plus courte [78]. Sa mise en évidence utilise des techniques immunohistochimiques.

Le Trastuzumab est un anticorps murin humanisé IgG1 dirigé contre le récepteur HER2-NEU du facteur de croissance épidermique humain. C'est un anticorps inhibiteur de la tyrosine kinases. Il ne doit être prescrit que dans les cancers du sein en situation métastatique ou en situation adjuvante et exprimant ce récepteur. Il diminue l'activation des voies de signalisation régulées par HER2 grâce à différents mécanismes :

- En bloquant l'homo ou l'hétérodimérisation du récepteur, par l'augmentation de l'endocytose du récepteur conduisant ainsi à une augmentation de son élimination et par la diminution du clivage extracellulaire du récepteur.
- Par son fragment Fc, le Trastuzumab possède une activité cytotoxique cellulaire anticorps-dépendante permettant l'inhibition de la prolifération des cellules tumorales humaines qui surexprimés HER2.

Conjointement, en bloquant l'activation du récepteur HER2, il réduit les voies de signalisation PI3K et PTEN ce qui conduit à l'inhibition de la prolifération cellulaire et la promotion de l'apoptose.

Par l'étude du Trastuzumab sur différents modèles animaux, il a été mis en évidence que cette molécule diminuait la vascularisation tumorale en bloquant la néo-angiogenèse. Le taux de réponse à cette thérapeutique est de l'ordre de 50%.

### **5.2. Le Panitumumab**

C'est un anticorps monoclonal anti-EGFR 100% humain. La liaison de cet anticorps à son récepteur, entraîne une diminution de la croissance cellulaire, des métallo-protéinases de la matrice extracellulaire, de la vascularisation et une induction de l'apoptose.

Cependant, il a été montré que cette molécule était inactive si les cellules tumorales présentaient une mutation de K-Ras, protéine majeure dans la transmission du signal. La mutation K-Ras conduit à une activation continue de la voie de signalisation de l'EGFR. Il faut donc que les patients soient porteurs d'un cancer du côlon métastatique sans mutation de K-Ras.

### **5.3. Le Rituximab**

Commercialisé sous le nom de Mabthéra® ou Rituxan®, utilisé. Dans certains lymphomes. Il s'agit d'un anticorps chimérique murin humanisé dirigé contre l'antigène CD20.

### **5.4. L'Ibritumab**

Tiuxetan® ou Zevalin® peut lui aussi être prescrit, il s'agit d'un « radio-pharmaceutique » associant un anticorps monoclonal murin recombinant spécifique de l'antigène CD20 à un radio-isotope le 90 Yttrium.

### **5.5. Les inhibiteurs spécifiques des antityrosines kinases**

Dès 1988, il a été montré que certains inhibiteurs des tyrosines kinases étaient très spécifiques comme c'est le cas pour l'Imatinib ou Glivec®, inhibiteur très puissant et sélectif des tyrosines kinases abl. Il ne s'agit pas d'anticorps mais de petites molécules anti-tyrosine kinases qui agissent en interférant au niveau de la liaison entre les tyrosines kinases et l'ATP. Elles empêchent le transfert du groupement phosphate de l'ATP au résidu tyrosine.

Actuellement, 12 inhibiteurs des tyrosine kinases sont approuvés par la FDA (Food and Drug Administration) dans le traitement de plusieurs cancers [79].

Il existe 2 types d'anti-tyrosine kinases [79]:

- Le type I se fixe uniquement sur les tyrosines kinases activées.
- Le type II peut aussi se fixer sur la forme inactive.

Cette activation est indispensable pour que la liaison ATP-tyrosine kinase puisse se réaliser.

Il faut noter que des résistances secondaires à ces molécules peuvent apparaître. Cela a été décrit lors du traitement par Alemtuzumab dans la leucémie myéloïde chronique du fait de l'amplification de bcr-abl, de l'apparition d'anomalie chromosomique complémentaire, de phénomènes pharmacologiques aboutissant à un sous-dosage intracellulaire de l'Imatinib ou par l'existence de mutations du gène bcr-abl. En cas de résistance à l'Imatinib, d'autres molécules antityrosines kinases peuvent être utilisées en 2<sup>ème</sup> ligne (Dasatinib Sprycel®, Nilotinib Tasigna®). Le traitement d'autres cancers peuvent avoir recours aux inhibiteurs des tyrosine-kinases comme c'est le cas pour le cancer du poumon (Gefitinib, Erlotinib) [80].

### **5.6. La protéine m-TOR**

La protéine m-TOR apparaît comme cible potentielle du traitement anticancéreux [80]. Dans les cellules saines, la protéine m-TOR intervient dans de nombreuses voies métaboliques et apparaît indispensable pour la survie cellulaire. Elle intervient, par ailleurs, dans la traduction des facteurs inductibles par l'hypoxie qui régulent la capacité des tumeurs à s'adapter à l'hypoxie et à produire le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) responsable de l'angiogenèse. Dans les cellules cancéreuses, la voie m-TOR peut être perturbée de différentes façons. Actuellement, 2 molécules dérivant de la Rapamycine, (Sirolimus Rapamune®) ont trouvé leur place comme traitement anticancéreux en interagissant avec la protéine m-TOR. Le Temsirolimus et de l'Everolimus dans le traitement du cancer du rein.

### **5.7. Les anti angiogenèse**

Le développement de traitement antiangiogénique est une autre voie intéressante dans la lutte anticancéreuse [80]. C'est au début des années 1970 que Judah Folkman confirme pour la première fois le rôle central de la néo-angiogenèse dans la prolifération tumorale et le développement de métastases [81,82]. Il montre que les cellules tumorales sécrètent des molécules angiogéniques comme le PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) et le VEGF qui stimulent la formation de nouveaux vaisseaux permettant d'apporter les nutriments nécessaires à l'expansion tumorale. Le chef de file est le Bevacizumab (Avastin®) qui est un AC monoclonal chimère qui se lie au VEGF et inhibe la liaison à son récepteur. Il conduit à la réduction de la croissance des micro-vaisseaux et de la progression des métastases. C'est le traitement de première ligne du cancer métastatique du colon ou du rectum [80].

### **5.8. Les inhibiteurs du protéasomes**

Un des derniers pôles d'intérêt dans la recherche anticancéreuse concerne le système du protéasome qui intervient dans la dégradation des protéines. Comme les cellules normales, les cellules cancéreuses utilisent ce protéasome pour activer des proto-oncogènes, réparer les lésions générées par la chimiothérapie ou encore faciliter la dégradation des protéines à action suppressive. Une des molécules les plus avancées dans cette voie des inhibiteurs du protéasome est le Bortezomib ou Velcade®.

Plusieurs familles de thérapie ciblée et plusieurs mécanismes d'action.

## **6. Les voies d'administration**

La chimiothérapie est un traitement systémique qui vise à éliminer les cellules cancéreuses là où elles se trouvent, en les détruisant, ou en les empêchant de se multiplier.

Les médicaments peuvent être administrés :

- Très souvent par voie injectable
- Parfois par voie orale
- Très rarement par voie cutanée (topique).

### **6.1. Les perfusions**

La chimiothérapie est souvent administrée directement par voie intraveineuse au moyen d'une perfusion, soit dilués dans le liquide de la poche, soit injectés dans la tubulure par une seringue. L'injection des médicaments de chimiothérapie directement dans les veines du bras peut être proposée dans les cas suivants :

- Une durée de perfusion courte pour chacun des médicaments,
- Un nombre réduit d'injections,
- Un bon capital veineux.

### **6.2. Les cathéters centraux**

- Si un médicament doit être administré sur plusieurs heures ou plusieurs jours,
- Si la durée de la chimiothérapie est assez longue,
- Si les veines du bras ne sont pas suffisantes ou si les injections précédentes de chimiothérapie ont entraîné une veinite.

Il peut être proposé au patient la mise en place d'un cathéter : Afin d'injecter un produit ou des médicaments, et qui permet également d'effectuer des prélèvements sanguins.

Le cathéter diminue le risque d'abîmer les veines et facilite les perfusions de chimiothérapie. Il améliore le confort du patient qui n'a pas besoin de subir une piqûre à chaque injection.

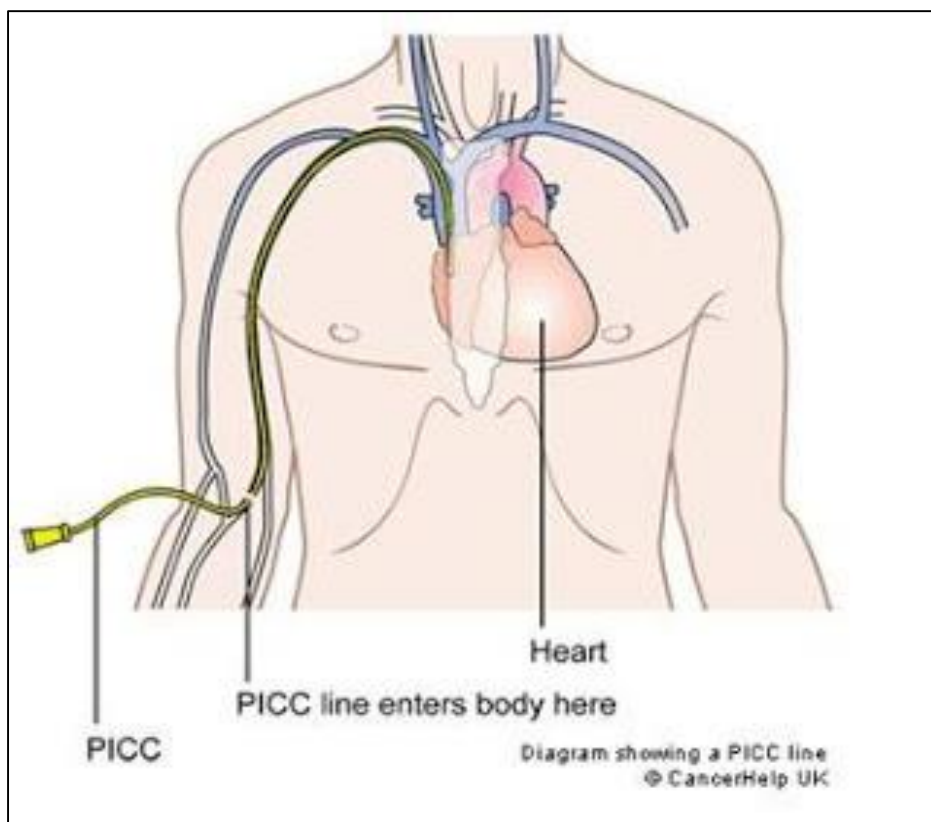
Dans le cathéter central, une des extrémités du tube est située au niveau d'une grosse veine centrale, (veine cave supérieure).

Les cathéters sont composés de matériaux biocompatibles (silicones, polyuréthanes) qui sont bien supportés par l'organisme.

Avec un suivi approprié, ces cathéters peuvent rester placés aussi longtemps que nécessaire.

### 6.3. Les cathéters périphériques

La seule différence est que le cathéter périphérique est placé au niveau du bras. (**Figure 10**).



**Figure 10** : Cathéter périphérique (cancer help UK)

### 6.4. Les chambres implantables

Elles sont reliées à un réservoir ou chambre (Port-A-Cat.) qui est inséré sous la peau. Le cathéter et la chambre sont implantés sous anesthésie locale ou générale de courte durée. En sous cutané, au-dessous de la clavicule, loin du sternum pour des raisons esthétiques.

La chimiothérapie est administrée en piquant le réservoir par des aiguilles spéciales (**Figure 11**).



**Figure 11** : chambre implantable (IFSI de Dijon 2014 P.Kimberg)

## 6.5. La voie orale

Récemment se sont développées des chimiothérapies capables d'être administrées par voie orale. Les préférences des patients pour ce système de traitement, qui consiste en de simples comprimés, sont très importantes (80%).

A l'heure actuelle, environ 5% de l'ensemble des médicaments de chimiothérapie se prennent par voie orale. Il s'agit soit de forme orale mises au point à partir de la forme intraveineuse, soit pour les plus récentes, de médicaments qui ont été directement conçu pour être pris par voie orale. 20 à 25 % des médicaments de chimiothérapie en cours d'évaluation dans les essais thérapeutiques se présentent sous une forme orale. Autrement dit, la chimiothérapie orale est appelée à devenir de plus en plus fréquente.

Pour qu'un patient puisse bénéficier d'une chimiothérapie par voie orale, il faut qu'il réponde à certains critères d'éligibilités, qui rejoignent ceux de l'ANAES concernant les chimiothérapies anticancéreuses à domicile.

Le choix dépend :

- Du type de chimiothérapie : le contexte réglementaire impose que la molécule soit autorisée à être délivrée par les pharmaciens d'officines de ville ou en rétrocession. Et selon les recommandations de l'ANAES : "les médicaments anticancéreux pour lesquels une forme per os est disponible sont à considérer comme présentant un degré de sécurité habituellement satisfaisant".

- Du type de cancer : certains cancers, comme le cancer du rein où seule la voie orale est disponible pour certaines molécules (Sautent®, Nexavar® et Afinitor®). De même la prévention des rechutes du cancer du sein est traitée par hormonothérapie, par voie orale.

- Du patient : la préférence du patient est prise en compte, car certains patients peuvent refuser le traitement à domicile pour un sentiment de sécurité supérieur à l'hôpital. Le patient doit donc être informé sur les bénéfices, les risques, les modalités de prise en charge, la reconnaissance et la gestion des signes de gravités, les effets secondaires et les complications de son traitement

- De son entourage : l'entourage doit également être informé sur la reconnaissance des signes de gravité, complications, et effets secondaires, afin d'aider à leur prise en charge. Ce qui demande un investissement de leur part non négligeable.[83].

La chimiothérapie conventionnelle disponible par voie orale, selon le mode d'action :

- Les agents alkylants :

La belustine indiquée dans les tumeurs cérébrales, poumons, lymphomes, myélomes et mélanomes.

- Les inhibiteurs de topoisomérase :

\*L'inhibiteur de topoisomérase 1 : disponible par voie orale, appartenant à la famille des camptothécines est le Topotécan.

\*Les inhibiteurs de topoisomérase 2 : l'Idarubicine appartenant à la famille des anthracyclines et l'Etoposide de la famille des epipodophylotoxines.

- Les antimétabolites :

Ce sont des analogues structuraux des bases puriques et pyrimidiques. Telle la capécitabine.

- Les immunomodulateurs :

\*Le Thalidomide possède des actions immunomodulatrices, anti-angiogéniques, anti-inflammatoires et potentiellement anti-tumorales, notamment par la production d'anti TNFα.

Très tératogène, Il est actuellement réservé au traitement de myélome multiple en association avec le Melphalan® et la prednisolone.

\* Le Lénalidomide (REVLIMID®) est un dérivé du Thalidomide, possédant donc les mêmes actions en association avec la dexaméthasone.

#### **6.6. Autres voies d'administration**

Les médicaments de chimiothérapie peuvent être administrés dans des zones spécifiques du corps selon différents procédés techniques :

- Procédé intrathécal (système nerveux central).
- Intra-artériel.
- Intrapéritonéal.
- Intravésical.

## CHAPITRE III : CŒUR ET CHIMIOTHERAPIES

Parallèlement à leur action anti tumorale, les anticancéreux ont des effets secondaires sur les tissus sains de l'organisme [84]. Si certaines complications sont non spécifiques, communes à la plupart des antimétabolites (digestifs et hématologiques), les effets indésirables au niveau cardiaque sont spécifiques à quelques drogues notamment les anthracyclines [85], (**Tableau II**).

La cardiotoxicité recouvre l'hypertension artérielle, les thromboses artérielles et veineuses, l'allongement du QT et la défaillance cardiaque [86].

En réalité, les mécanismes de l'action anticancéreuse et des effets cardiaques sont très intriqués, essentiellement avec les inhibiteurs des tyrosines kinases, qui agissent sur des récepteurs communs aux cellules tumorales et cardiaques [87].

**Tableau II** : Les drogues cardiotoxiques [88].

Type d'agents	Incidence (%)	Fréquence d'utilisation
<b><i>Anthracyclines</i></b>		
• Doxorubicine (Adriamycine®)	3-26	+++
• Épirubicine	0,9-3,3	++
• Idarubicine (Idamvcin)	5-18	+
<b><i>Agents alkylants</i></b>		
• Cyclophosphamide	7-28	+++
• Ifosfamide	17	+++
<b><i>Antimicrotubule</i></b>		
• Clofarabine	27	+
• Docétaxel	2,3-8	++
<b><i>Anticorps monoclonaux Inhibiteurs des tyrosines kinases :</i></b>		
• Bevacizumab (Avastin®)	1,7-3	++
• Trastuzumab (Herceptin®)	2-28	++
<b><i>Inhibiteur protéasome :</i></b>		
• Bortezomib (Velcade®)	2-5	++
<b><i>Inhibiteurs des tyrosines kinases</i></b>		
• Dasatinib (Sprycel®)	2-4	++
• Imatinib (Glivec®)	0,5-1,7	+
• Lapatinib (Tykerb®)	1,5-2,2	+
• Sunitinib (Sutent®)	2,7-1	+++



## 1. Les types de cardiotoxicité de la chimiothérapie

Deux grands groupes correspondant à deux types différents de cardiotoxicité sont à distinguer : celui des ATC (type I) et celui des inhibiteurs des tyrosines kinases (type II). (**Tableau III**).

### 1.1. Les dysfonctions de type I

Les ATC ont pour chef de file la doxorubicine (Adriamycine®), notamment utilisée dans le cancer du sein et les leucémies aiguës. Elles donnent rarement des myocardites aiguës, mais un tableau d'insuffisance cardiaque chronique, cette dysfonction est dose dépendante, cumulative et classiquement irréversible. L'atteinte cardiaque peut se manifester dès les premières cures ou plusieurs années après la fin du traitement.

La physiopathologie de l'insuffisance cardiaque associe deux mécanismes principaux :

La production de radicaux libres à l'origine de lésions membranaires et mitochondriales et l'activation de la cascade apoptotique (via la protéine p53 et la transmission du gène Bax) [49].

**Tableau III** : Les différents mécanismes de cardiotoxicité type I et type II [89]

	<b>Chimiothérapie type I</b>	<b>Chimiothérapie type II</b>
<b>Agents</b>	Doxorubicine	Trastuzumab
<b>Mécanisme</b>	Formation de radicaux libres, stress oxydatif.	Blocage du HER2.
<b>Domages</b>	Structurels, apoptose cellulaire.	Non structurels.
<b>Ultrastructure (biopsie)</b>	Modification tissulaire Nécrose.	Pas de modification.
<b>Effet dose</b>	Cumulatif, dose dépendant.	Non dose dépendant.
<b>Devenir dysfonction VG</b>	Irréversible, forte probabilité de récurrence.	Haute probabilité de récupération en 2 à 4 mois.

Cela a pour conséquence des dommages structurels avec des modifications tissulaires et une nécrose myocardique, rendant compte de son caractère le plus souvent irréversible.

La dose dépendance est spécifique de la cardiotoxicité aux ATC. Le seuil de 450 mg/m<sup>2</sup> est rapporté dans la littérature, comme la dose au-delà de laquelle la dégradation de la fonction VG peut être sévère.

Actuellement, les doses d'ATC utilisées sont souvent en dessous des 450 mg/m<sup>2</sup>, le risque de survenue d'insuffisance cardiaque est donc plus rare, mais la vigilance sera renforcée dans les populations à risque. C'est le cas des sujets âgés, ayant des pathologies cardiaques associées, de sexe féminin, des patients ayant eu une radiothérapie ancienne associée, des antécédents de dysfonction ventriculaire gauche et tout particulièrement les patientes ayant eu des associations médicamenteuses comme ATC et trastuzumab.

Le dépistage précoce est important pour obtenir une récupération totale de la dysfonction, plus le traitement est mis en place tardivement, moins le patient est répondeur. Ces cardiomyopathies sont grevées d'un très mauvais pronostic [90]. La survie des cardiomyopathies dilatées (CMD) post-ATC est plus faible que les CMD d'autres origines telles les CMD idiopathiques et les CMD ischémiques.

## 1.2. Les dysfonctions de type II

Ce groupe est constitué des inhibiteurs des tyrosines kinases. Cette classe thérapeutique a un mode d'action spécifique, de type ciblé. Les tyrosines kinases (TK) sont des molécules impliquées dans la transmission des signaux de croissance et de différenciation. Leur activité, quiescente normalement, devient permanente en cas de transformation maligne.

Les anti-TK ont été développés pour inhiber la signalisation qui conduit à la prolifération tumorale. Il existe deux types d'inhibiteurs des TK :

- Les anticorps monoclonaux dont le chef de file est le trastuzumab (Herceptin®) utilisé dans le cancer du sein, positif HER2
- Les inhibiteurs des TK intracellulaires.

Ces différents agents sont rapportés dans (**Tableau IV**).

**Tableau IV** : Liste des agents avec cardiotoxicité de type II ; et incidence de leur cardiotoxicité.

Chimiothérapie	Incidence (%)
<i>Anticorps inhibiteurs des tyrosines kinases</i>	
• Bévacizumab (Avastin®)	1,7-3
• Trastuzumab (Herceptin®)	2-28
<i>Inhibiteurs protéasome</i>	
• Bortezomib (Velcade®)	2-5
<i>Inhibiteurs des tyrosines kinases</i>	
• Dasatinib (Sprycel®)	2-4
• Mésilate d'imatinib (Glivec®)	0,5-1,7
• Lapatinib (Tykerb®)	1,5-2,2
• Sunitinib (Sutent®)	2,7-11

C'est essentiellement la cardiotoxicité du trastuzumab qui a été étudiée du fait de sa plus grande antériorité, sa large prescription dans le cancer du sein et son efficacité [91].

L'addition d'un an de trastuzumab, en particulier aux ATC, améliore la survie des patientes avec un cancer du sein HER2 positif, le risque cardiotoxique étant tout à fait acceptable étant donné les bénéfices majeurs de cette molécule.

Son mécanisme cardiotoxique se différencie de celui des ATC, car il n'entraîne pas de dégâts structurels myocardiques (**Tableau III**), il reste mal connu, mais il n'est pas dose dépendant et la dysfonction VG est habituellement réversible.

Ces dysfonctions sont gérables et ne doivent pas exclure les patients de la poursuite du traitement oncologique.

En revanche, la mise en route d'un traitement cardiaque est nécessaire, car les dysfonctions ne récupèrent pas ad integrum, si le traitement médical n'est pas institué précocement et si la troponine est élevée [92].

## 2. Cardiotoxicité des anthracyclines

Les anthracyclines sont des agents intercalant très puissants utilisés pour traiter de nombreuses affections malignes.

Leur efficacité est prouvée dans le traitement d'un grand nombre de tumeurs [93]. C'est le traitement de référence des leucémies, des lymphomes et différents types de tumeurs solides comme le cancer du sein.

La dysfonction cardiaque résultant de l'exposition aux traitements anticancéreux était constatée pour la première fois dans les années 1970, après l'introduction et la large diffusion des traitements par les anthracyclines [94]. L'utilisation de ces médicaments est limitée par le risque de cardiotoxicité, pouvant entraîner une grave insuffisance cardiaque [95].

Jusqu'à assez récemment, on attribuait deux mécanismes physiopathologiques différents à l'action anticancéreuse (intercalation, inhibition de la topoisomérase, apoptose) et à la toxicité cardiaque (radicaux libres). En fait, nombre des processus mis en jeu sont communs, mais se manifestent de façon distincte dans des cellules tumorales et cardiaques par nature très différentes.

### 2.1. Anatomie pathologique

La répétition des injections d'anthracyclines entraîne, aussi bien sur les modèles expérimentaux animaux qu'en clinique humaine, des lésions histologiques myocardiques responsables d'une altération de la fonction diastolique puis systolique ventriculaire gauche. L'importance des lésions histologiques et de la dysfonction cardiaque est corrélée à la dose cumulative d'anthracycline.

\*Macroscopiquement : le cœur endommagé par les anthracyclines est flasque et ses ventricules sont souvent dilatés. Occasionnellement, on découvre des thrombi pariétaux.

\*Microscopiquement : l'administration d'anthracyclines entraîne des lésions des myocytes et du tissu interstitiel cardiaques.

Dès les premières heures qui suivent l'injection de doxorubicine chez l'animal apparaissent des modifications du réticulum sarcoplasmique et des mitochondries myocytaires.

Ces lésions s'aggravent, aboutissant en 3 à 5 jours à une raréfaction des citernes terminales du réticulum sarcoplasmique, parfois à sa disparition complète avec aspect de vacuoles, et à un œdème mitochondrial, suivis de lésions des myofibrilles, désorganisées puis détruites.

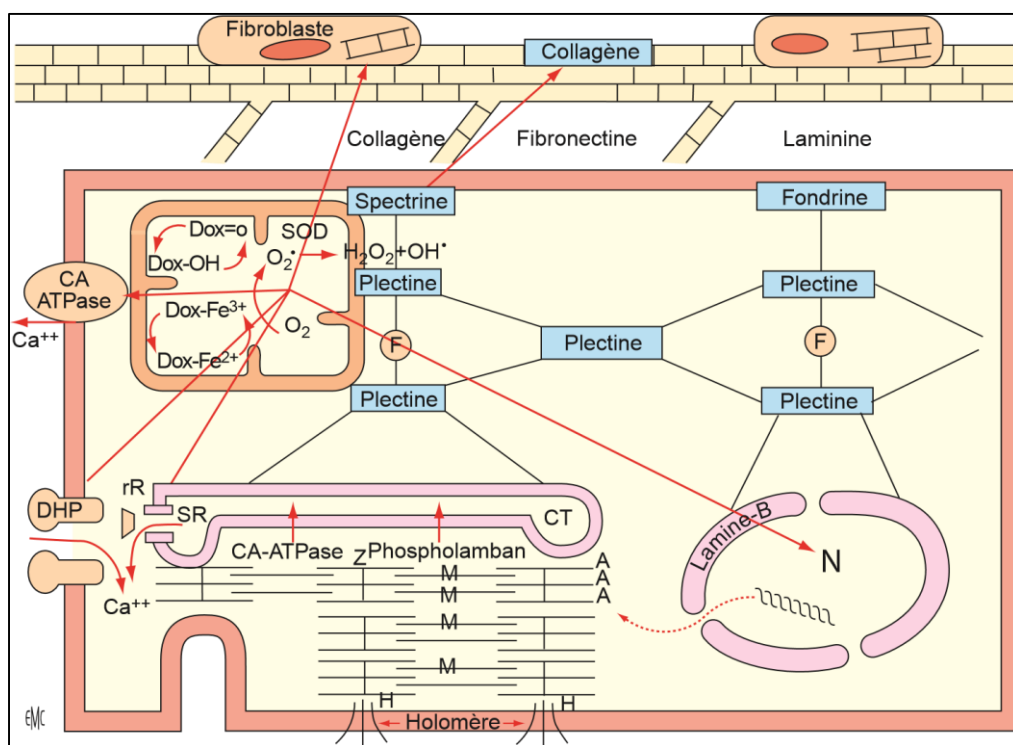
Il est important de souligner que les Anthracyclines ont une très grande affinité pour certains phospholipides, en particulier la cardiolipine. Ce phospholipide se trouve essentiellement dans la membrane interne de la mitochondrie. Les cellules myocardiques étant très riches en mitochondries, on assiste à une accumulation d'anthracyclines du fait de cette affinité.

Les mêmes lésions sont observées à doses thérapeutiques (30-60 mg/ m<sup>2</sup>) chez l'homme, minimales après une injection unique (biopsie myocardique), et sévères après administration prolongée ayant atteint des doses cumulatives élevées. Les mitochondries sont alors surchargées en dépôts calciques [48,50,96].

Des modifications du tissu interstitiel sont moins souvent associées. Les myocytes normaux sont enserrés dans un réseau de faisceaux de fibres collagènes réalisant un véritable filet périmyocyttaire, renforcé longitudinalement par endroits en trousseaux fibreux denses. Des ponts collagènes relient les myocytes voisins entre eux aux capillaires et au réseau collagène, empêchant le glissement cellulaire lors de la contraction cardiaque.

Ce réseau collagène, dont l'architecture n'est bien visualisée qu'en microscopie électronique à balayage [50], est en continuité avec la matrice péri cellulaire et la membrane basale myocytaires, constituées de collagène, de fibronectine, de laminine et de glycoprotéines.

Par l'intermédiaire des protéines structurales de la face interne du sarcolemme (spectrine, fondrine), cette architecture fibreuse externe est en connexion avec le cytosquelette myocytaire (filaments intermédiaires de desmine, entrecoupés de plectines) jusqu'à la membrane nucléaire (lamine B). La texture de ce squelette intra- et extracellulaire est probablement l'une des composantes qui est à l'origine des propriétés élastiques du tissu cardiaque, l'autre étant constituée des sarcomères eux-mêmes (filaments « élastiques » de titine) et surtout de leur état d'activation, c'est-à-dire du calcium cytosolique et de l'adénosine triphosphate (ATP), qui conditionnent et la tension de repos et la relaxation (**Figure 12**).



**Figure 12:** Effets des ATC sur le Myocyte [50]

A : filament fin (actine) ; CT : citerne terminale ; DHP-R : canal calcique (récepteur des dihydropyridines) ; F : filament intermédiaire (desmine) ; M : filament épais (myosine) ; N : noyau ; rR : récepteur de la ryanodine

L'administration expérimentale, chez l'animal, de doxorubicine (4,5 à 6 mg/kg) entraîne des remaniements importants de la matrice extracellulaire : raréfaction, voire disparition du réseau fibreux périmyocyttaire, remplacé par endroits par des plaques de tissu fibreux cicatriciel dense. Ces lésions apparaissent aussi dans les heures qui suivent l'exposition et s'aggravent en une quinzaine de jours. Elles supposent une interaction avec l'activité des fibroblastes (cicatrices fibreuses denses) et (ou) une activité collagénolytique [50].

Une administration unique de doxorubicine (1,5 mg/kg) entraîne une dysfonction ventriculaire gauche diastolique et systolique chez l'animal avec réduction du débit cardiaque de 40 %.

Une administration fractionnée répétitive (1 mg/kg/semaine) reproduit la dysfonction diastolique initiale pour des doses cumulatives moyennes de 200 mg/m<sup>2</sup> [97].

Au-delà de 450-600 mg/m<sup>2</sup> apparaît une altération des paramètres de fonction systolique (fraction d'éjection, raccourcissement des fibres circulaires), analogue à ce que l'on rencontre en pathologie humaine.

L'étude sur préparation de cœur isolé montre que les posologies requises pour induire une dysfonction ventriculaire aiguë sont beaucoup plus élevées que chez l'animal intact, ce qui serait, pour Olson, un argument en faveur de la cardiotoxicité d'un métabolite de la doxorubicine plutôt que du médicament lui-même. Les choses sont encore plus complexes car deux paramètres importants doivent être pris en compte : la durée d'exposition au produit et la fréquence de contraction cardiaque, ce qui suggère une interaction avec les mouvements calciques intracellulaires [97].

La raréfaction histologique du réticulum sarcoplasmique pourrait être la cause de l'altération de la relaxation. Aucune étude n'a cependant encore précisé l'évolution des coefficients de couplage contraction-relaxation.

L'examen anatomopathologique des fragments de cœur de patients décédés d'une CMP liée aux anthracyclines montre un épaissement et une fibrose interstitielle. En fonction du nombre de cellules atteintes et de la sévérité des altérations, une classification a été établie, indiquant 3 stades de gravité [98].(Tableau V).

- Le stade I correspond aux modifications histologiques quasi obligatoires chez tout sujet traité au-delà d'une DCT de 250 mg/m<sup>2</sup>.

- Le stade II correspond aux malades ayant reçu une DCT de 500 mg /m<sup>2</sup>, et représente un niveau d'alerte nécessitant une vigilance supplémentaire, voire la remise en cause de la suite du traitement [98,99,100].

- Le stade III représente un niveau de cardiotoxicité certaine, incompatible avec la poursuite du traitement [98].

Il existe une aggravation linéaire entre le score biopsique et la dose reçue. Le risque de développer une IC est d'autant plus grand que le grade est élevé [101].

**Tableau V:** Score biopsique de gravité de la cardiotoxicité aux anthracyclines à la BEM [98].

Score biopsique de gravité		Modification histologique
<i>Grade 0</i>		Aucune modification visible, BEM normale
<i>Grade I</i>		Anomalies précoces portant sur moins de 5 % des cellules de l'échantillon
<i>Grade II</i>	II A	Anomalies définitives portant sur 5 à 15 % des cellules
	II B	Anomalies portant sur 16 à 25 % des cellules
	II C	Anomalies portant sur 26 à 35 % des cellules
<i>Grade III</i>		Lésions cellulaires diffuses plus de 35 % cellules + altérations sévères : perte totale myofibrilles, organites intracellulaires, dégénérescence nucléaire et mitochondriale.

## 2.2 Physiopathologie de la cardiotoxicité des anthracyclines

La physiopathologie de la cardiotoxicité des Anthracyclines fait essentiellement intervenir le métabolisme du fer et le stress oxydant [102].

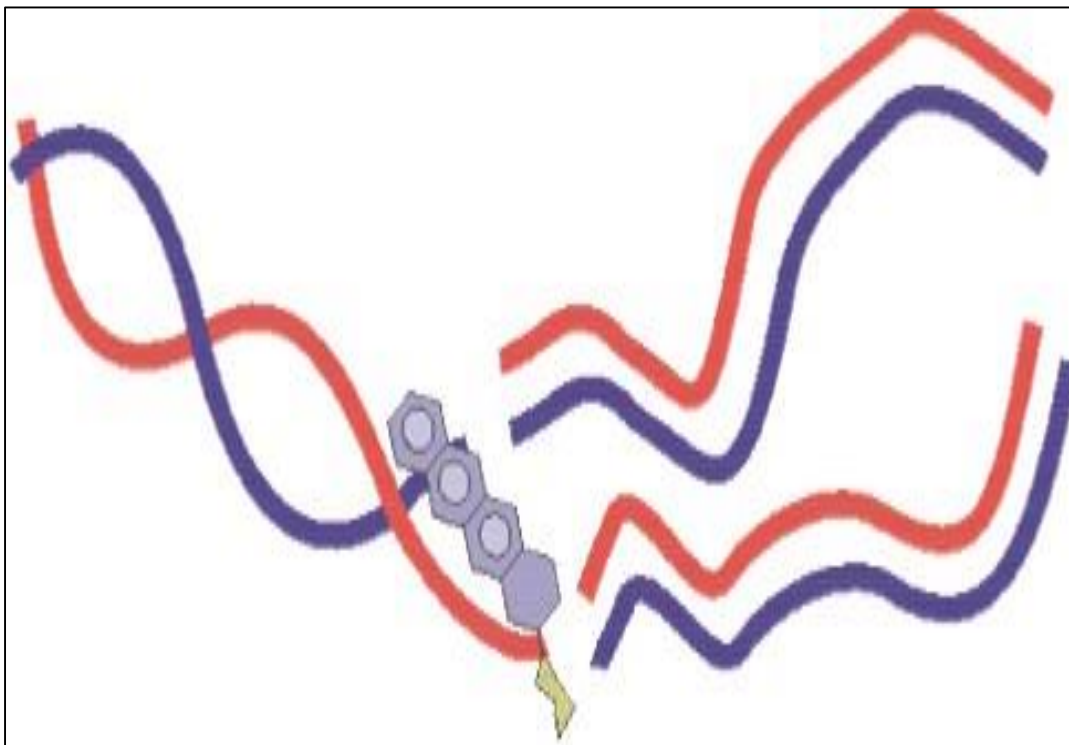
La meilleure connaissance des mécanismes d'action cellulaire des anthracyclines a permis de démontrer que l'activité antitumorale et la cardiotoxicité correspondaient en fait à des cibles intracellulaires différentes [103].

### 2.2.1. Intercalation du médicament au niveau de l'ADN

Liée à la structure polyaromatique plane de la molécule qui se place entre deux paires de base de l'ADN et y contracte des liaisons de haute affinité [104]. (**Figure 13**).

Il est classiquement admis que le mécanisme principal de cytotoxicité des anthracyclines envers les cellules tumorales est lié à l'intercalation du médicament au niveau de l'ADN, et à l'inhibition de l'enzyme nucléaire, la topoisomérase II [104]. Or, cette enzyme est très peu exprimée dans les cellules cardiaques.

Ce constat, ainsi que l'importance de la cardiotoxicité engendrée, ont conduit à la recherche d'autres mécanismes susceptibles de la toxicité cardiaque des anthracyclines. Plusieurs hypothèses sont alors avancées [105].



**Figure 13:** Intercalation des anthracyclines dans la molécule d'ADN [104]

### 2.2.2. Intercalation du médicament au niveau de l'enzyme topoisomérase II :

Le rôle des topoisomérase 2 a été évoqué [106] dans la cardiotoxicité.

Il existe 2 isoformes de topoisomérase 2 chez les mammifères, la topoisomérase 2 $\alpha$  et la topoisomérase 2 $\beta$ .

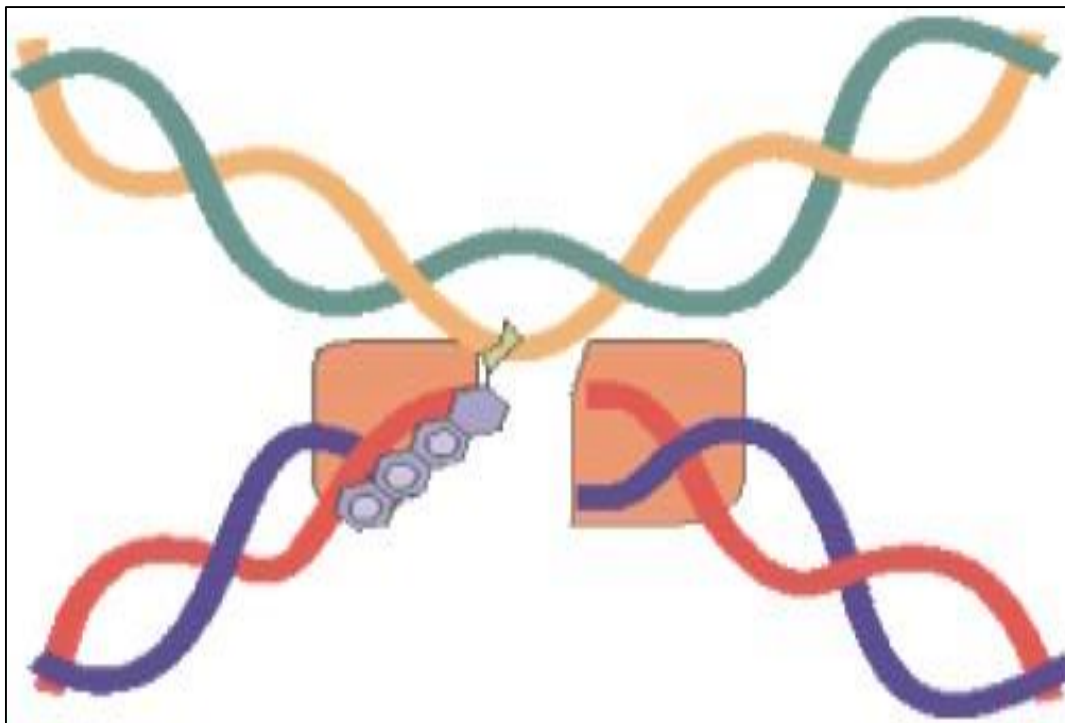
L'activité anti tumorale des anthracyclines fait intervenir la topoisomérase 2 $\alpha$  et conduit à la formation d'un complexe topoisomérase 2 $\alpha$ -structure quaternaire de l'ADN. L'isoforme 2 $\alpha$  est présente uniquement dans les cellules à fort taux de réplication et donc dans les cellules tumorales contrairement à l'isoforme 2 $\beta$  exprimée dans le tissu cardiaque de l'adulte.

La cardiotoxicité des anthracyclines serait donc partiellement secondaire aux altérations de l'ADN induite par l'interaction entre ces molécules et la topoisomérase 2 $\beta$ . Cela conduirait à une inhibition sélective de l'expression de certains gènes cardiaques entraînant une perte en myofilaments cardiaques mais aussi la suppression de gènes de facteurs de transcription impliqués dans la survie cellulaire et la synthèse de protéine du sarcomère [106].

Cette interaction Anthracyclines- topoisomérase 2 $\beta$  pourrait être à l'origine d'une diminution de l'expression de l'ARN messager de la calcium ATPase du réticulum sarcoplasmique, conduisant à une diminution de la contractilité myocardique.

Cette enzyme est responsable de la conservation de la structure tridimensionnelle de l'ADN.

La présence de la molécule d' anthracyclines au niveau du complexe topoisomérase II – ADN, stabilise les coupures double brins et inhibe l'action de l'enzyme chargée de relier les extrémités libres des brins coupés [106] (**Figure 14**).



**Figure 14** : Action des anthracyclines par l'intermédiaire de la topoisomérase II dans l'ADN [106].

### 2.2.3. Formation de radicaux libres

Le mécanisme le plus anciennement reconnu est la formation de radicaux libres [96,107,108] . Deux types de réactions y participent :

#### a- Réduction de la forme quinone des anthracyclines en forme semiquinone :

L'adjonction d'un électron au résidu quinone du noyau C de l'anthracycline la transforme en semiquinone, instable, qui régénère la quinone initiale par une réaction redox, qui réduit l'oxygène en anion superoxyde  $O_2^-$ . Cette réaction peut aussi aboutir à la formation de composés aglycones, dont l'affinité pour les lipides membranaires et leur instabilité, une fois qu'ils y sont fixés, est à l'origine d'une nouvelle libération de radicaux libres, au sein même des structures membranaires, à l'origine d'une peroxydation des lipides membranaires, ainsi que ceux des organites intracellulaires, en particulier les mitochondries [43].

#### b-Interaction avec le fer intracellulaire :

Le transfert d'électron libre qui conduit à la forme semiquinone et à la production d' $O_2^-$  s'accompagne de la libération d'un atome de fer par la ferritine, principale protéine de stockage du fer. Le retour à la forme quinone génère un  $O_2^-$  qui interagit avec le fer  $Fe^{3+}$  de la ferritine réduite, le  $Fe^{2+}$  qui sera libéré.

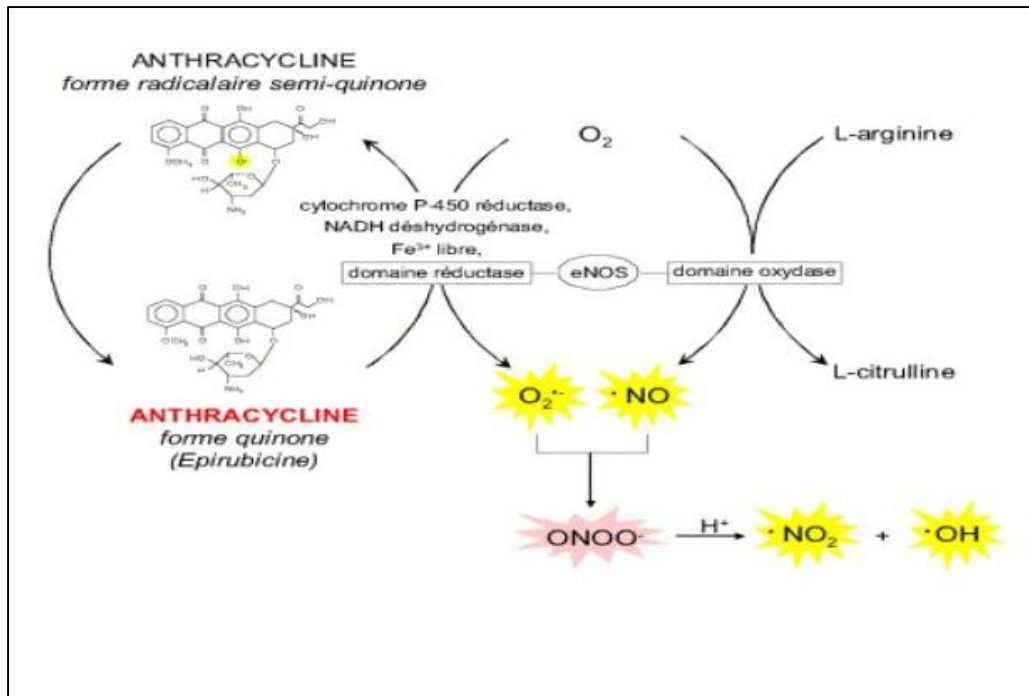
Le rôle néfaste de la libération de fer par la ferritine a été remis en question par des travaux suggérant que la ferritine subit en présence de radicaux libres  $O_2^-$  une modification conformationnelle qui limite la réduction du  $Fe^{3+}$  et sa libération en  $Fe^{2+}$  et, en conséquence, agit plutôt de façon protectrice sur la toxicité cardiaque des anthracyclines [43].

En revanche, l'aconitase, autre protéine régulatrice des stocks de fer intracellulaire, serait responsable de la libération de plusieurs ions ferreux après activation par les radicaux libres  $O_2^-$  ou par les métabolites alcool en C13 des anthracyclines, doxorubicinol, epirubicinol, daunorubicinol, composés à demi-vie intracellulaire et à toxicité plus prolongée que l'anthracycline parente [43].

Quelle que soit l'origine du fer mis en jeu, la production de radicaux libres en dépend, le fer représentant le cofacteur principal des réactions redox entre formes quinones et semi-quinones et celles des complexes fer-anthracyclines [43].

Dans ces deux réactions, le retour à la forme quinone initiale génère un radical libre  $O_2^-$ , dégradé ensuite en  $H_2O_2 + OH$  par la superoxyde dismutase (SOD). (Figure 15).





**Figure 15 :** Production de RL par réaction enzymatique d'oxydoréduction et formation de peroxynitrites (ONOO<sup>-</sup>) [109].

Cette mise en jeu d'un stress oxydatif est étayée par le fait que la toxicité expérimentale des anthracyclines est limitée en présence d'agents anti radicaux libres tels que la cystéamine, la N-acétylcystéine et la vitamine E. Elle est confirmée par trois approches récentes qui l'authentifient :

- Dans la première, des cardiomyocytes viables de rat isolés en suspension sont examinés au microscope laser-confocale de haute résolution, après avoir été chargés en dichlorofluorescine, que l'oxydation rend fluorescente. Cette fluorescence apparaît dans la région périmitochondriale 20 minutes après l'exposition des cellules à la doxorubicine [107]. La surcharge calcique mitochondriale proviendrait, dans cette hypothèse, des lésions de la paroi des organites engendrées par les radicaux libres.
- La seconde preuve résulte de la résistance à la toxicité des anthracyclines, qu'acquiert des souris transgènes surexprimant la manganèse SOD, la SOD mitochondriale. L'administration de doxorubicine n'entraîne pas de lésions cardiaques, ce qui suggère également que la prévention de stress oxydatif intramitochondrial déclenché par le médicament prévient sa toxicité. La pierre angulaire que représente la mitochondrie est enfin documentée par le fait qu'aucune lésion extramitochondriale (vacuolisation du réticulum sarcoplasmique, lésions des myofilaments) n'apparaît lorsque les mitochondries sont protégées par la manganèse SOD [107]
- Enfin, la recherche de polymorphismes mononucléotidiques portant sur des gènes Potentiellement impliqués dans la toxicité des anthracyclines (protéine de transport, gène de la MDR, enzyme de conversion de l'angiotensine, récepteurs adrénergiques), chez les 1697 patients enrôlés dans le protocole allemand de traitement des lymphomes non hodgkiniens, montre que le risque de toxicité est majoré par les polymorphismes du gène de la NA (P) H oxydase et du gène MDR. Parallèlement, des souris transgènes déficientes en activité NA (P) H oxydase sont protégées de la toxicité des anthracyclines [110].

#### 2.2.4. Action sur les courants ioniques

Les radicaux libres formés lors de la réaction redox quinone/ semiquinone agissent sur plusieurs canaux ioniques des myocytes, en particulier calciques

##### **a-Canal de libération calcique du réticulum sarcoplasmique (récepteur de la ryanodine) :**

C'est le premier mécanisme à avoir été identifié. Il est lié à la réduction des groupes sulfhydryles des protéines transmembranaires du canal. La doxorubicine exerce des effets voisins de ceux de la caféine : ouverture du canal, libération des stocks calciques des citernes terminales du réticulum sarcoplasmique, dont la déplétion se manifeste par une dysfonction contractile de type

« fréquence-dépendante », elles n'apparaissant que lorsque la fréquence de contraction augmente.

Le mécanisme de l'augmentation du calcium intracellulaire a pu être précisé et analysé parallèlement aux séquences du couplage excitation-contraction et de la cinétique de la contraction. Peu de temps (3 heures) après son administration, la doxorubicine entraîne, dans un modèle expérimental de muscle papillaire, une augmentation de la force de contraction (+ 269 %), dont elle modifie la cinétique, en retardant l'apparition du pic de contraction (+ 75 %) et en prolongeant le temps de relaxation (+ 54 %). Ce délai avant le pic de contraction est dû à la diminution de la libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique, dont témoigne, sur des cardiomyocytes isolés, la réduction du transient calcique. L'augmentation du calcium intracytoplasmique provient donc d'une autre source, mise en évidence dans la même étude électrophysiologique, à savoir un allongement de la durée du potentiel d'action (+ 62 %) par blocage du courant sortant potassique retardé  $I_k$  (- 44 %), permettant une entrée de calcium intracellulaire prolongée par le canal calcique du sarcolemme [97].

##### **b-Canal calcique du sarcolemme (récepteur aux dihydropyridines) :**

C'est le canal qui permet l'entrée du calcium extracellulaire dans le cytosol (laquelle déclenche l'ouverture du canal à la ryanodine, puis la contraction). La phosphorylation des protéines canalaire par une kinase acide monophosphorique cyclique (AMPC)-dépendante permet son ouverture. Les anthracyclines déclencheraient ce mécanisme.

L'action des anthracyclines par l'intermédiaire des radicaux libres sur les canaux calciques aboutit ainsi à une élévation du calcium cytosolique, qui peut expliquer l'hypercontractilité initiale observée dans les modèles expérimentaux, mais parfois aussi lors de la perfusion de doxorubicine chez l'homme. Néanmoins, au cours d'une administration chronique, à distance, la conséquence majeure est la déplétion calcique des citernes terminales du réticulum sarcoplasmique (lesquelles peuvent, avec la répétition des injections, anatomiquement disparaître).

##### **c-Ca-ATPase du réticulum sarcoplasmique (SERCA2) :**

La doxorubicine réduit la transcription du gène de la SERCA2, qui code pour la protéine responsable du recaptage calcique dans le réticulum sarcoplasmique. Il en résulte, là aussi, une prolongation du transient calcique. Cette inhibition de transcription est prévenue par la N-acétylcystéine et met en jeu une cascade de relais incluant une activation par les radicaux libres, les kinases intracellulaires activées par les mitogènes p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK), p44/42 MAPK et le facteur transcriptionnel Egr-1 [110,111] .

### 2.2.5. Protéines de la contraction

Le troisième mécanisme de la cardiotoxicité des anthracyclines est dû aux interactions avec les myofilaments, qu'il s'agisse d'une dénaturation intracytoplasmique ou d'une altération de leur transcription. Dans la première hypothèse, la doxorubicine induit une protéine kinase, probablement une protéine kinase C (PKC), ou change son isoforme prédominante par une action dont le site est nucléaire, à l'origine d'une phosphorylation des troponines I et C [111]. L'autre mécanisme d'atteinte des myofilaments, étayé par plusieurs modèles expérimentaux (cultures cellulaires, animal) a permis de montrer l'apparition d'une modification d'expression des isoformes de l'actine myocytaire, lors de l'administration d'anthracyclines. Ainsi, l'élaboration d'acide ribonucléique messager (ARNm) de l'actine cardiaque est préférentiellement réduite, ce qui pourrait rendre compte, par l'intermédiaire d'une dégénérescence des microfilaments, d'une partie de la cardiotoxicité des anthracyclines.

Le mécanisme nucléaire (radicaux libres, action intercalante) n'en est, en revanche, pas connu. Cette réduction d'expression de gènes d'actine est associée à celle d'autres gènes de protéines contractiles : chaîne légère 2 de la myosine, troponine I, créatine-kinase, et précède la raréfaction des myofilaments observée après administration d'anthracyclines [111].

### 2.2.6. Apoptose des cardiomyocytes

L'action anti tumorale des anthracyclines a pour médiateur l'activation de la p53 par l'anion superoxyde  $O_2^-$ , l'activation de Bax par la p53 et la cascade proapoptotique qui en découle (voie dite intrinsèque, dépendante de la p53). La même voie d'activation est impliquée dans la toxicité myocardique, où l'on observe au cours du traitement une augmentation graduelle de la p38 MAPK, de la JNK MAPK, du rapport Bax/Bcl-X<sub>L</sub> et de la caspase 9 [112-115].

L'apoptose induite par les anthracyclines a pour médiateur la p53 et son gène récepteur Bax : la pifithrine-a, inhibiteur de la p53, la prévient [116].

Le nombre de cellules apoptotiques augmente progressivement avec la répétition des doses et la dégradation de la fonction ventriculaire gauche dans un modèle animal, parallèlement à une expression membranaire accrue des récepteurs Fas, récepteurs proapoptotiques de la famille des récepteurs du *tumor necrosis factor a* (TNF-a), impliqués dans l'initiation de la voie apoptotique dite extrinsèque, indépendante de la p53 [117]. Les toll-récepteurs, membres de la famille des récepteurs de l'interleukine 1, activés par le stress oxydatif, sont également mis en jeu. La toxicité des anthracyclines est réduite chez les animaux transgènes déficients en toll-récepteurs type 2, avec un nombre réduit de cellules apoptotiques [118]. En revanche, malgré l'activation de ces récepteurs, des cytokines et celle de la p38 MAPK, qui en est la voie effectrice, la production de cytokines pro-inflammatoires n'interviendrait pas dans la physiopathologie de la toxicité myocardique des anthracyclines [119].

Enfin, un dernier argument, l'administration préalable de GATA-4, un activateur transcriptionnel de Bcl-X<sub>L</sub>, prévient l'apoptose induite par la doxorubicine dans un modèle expérimental [120], tout comme le fait la surexpression de glutathion S-transférase (action antiradicaux libres), dans un modèle de culture de myocytes exposés au même médicament [120].

Parmi les patients recevant une chimiothérapie pour les LNH diffus à lymphocytes B (DLBCL), ceux ayant une maladie cardiaque antérieure étaient moins susceptibles que d'autres d'être traités par doxorubicine, et ceux qui ont reçu de la doxorubicine étaient plus susceptibles que d'autres de développer une IC congestive.

Divers facteurs de risque cardiaques ont augmenté le risque d'IC, mais seule l'hypertension était synergique avec la doxorubicine.

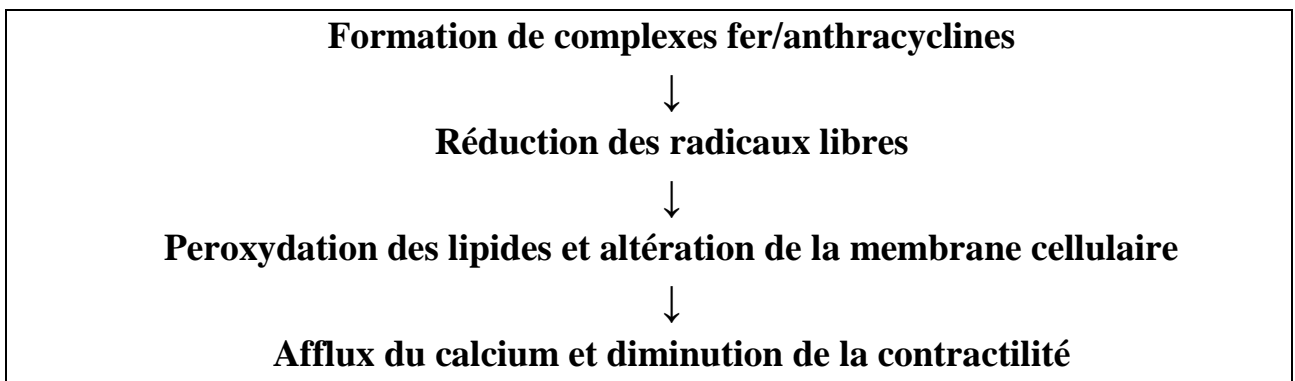
La doxorubicine a considérablement amélioré la survie des patients, atteints de DLBCL, néanmoins, certains sous-groupes peuvent bénéficier des efforts visant à réduire le risque d'IC congestive associé [121].

La doxorubicine régule l'IGF-1 récepteur et régule l'IGFBP-3 via p53 et le stress oxydatif dans les cellules H9c2. Ceci conduit à une résistance à l'IGF-1 qui peut contribuer à l'apoptose initiée par la doxorubicine.

D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats chez les cardiomyocytes humains et explorer la possibilité de manipuler l'axe IGF-1 pour protéger contre la cardiotoxicité anthracycline [122].

L'activation immunitaire et l'inflammation peuvent nuire au cœur. Étant donné que l'inflammation déclenchée par l'anthracycline est au moins en partie secondaire à l'activité de l'IL-1 $\beta$ , la suppression de ce dernier pourrait éviter certains des effets inflammatoires indésirables qui compliquent la chimiothérapie par les anthracyclines [123].

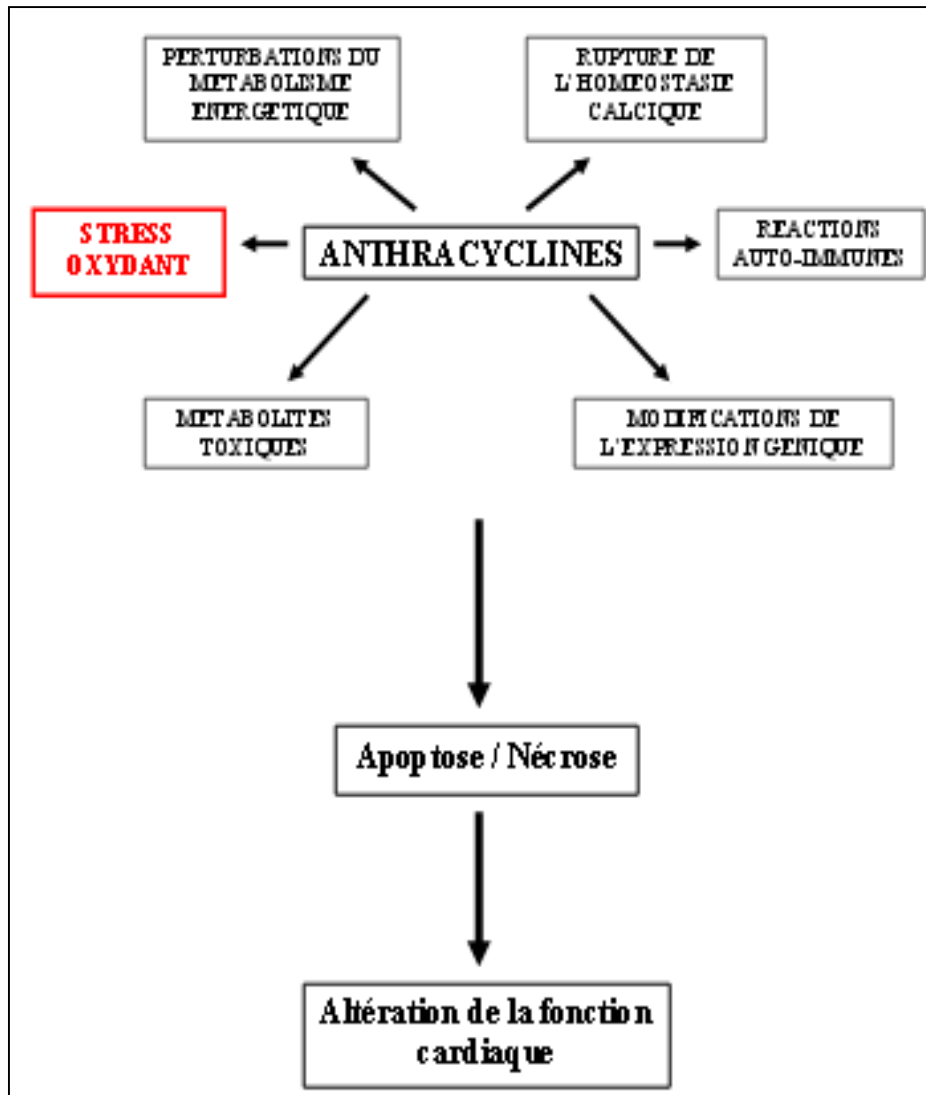
Les principales étapes de la cardiotoxicité sont résumés dans (**Figure 16**) :



**Figure 16:** Les principales étapes de la cardiotoxicité des anthracyclines

Les mécanismes de la cardiotoxicité des anthracyclines sont résumés dans (**Figure 17**) :

- Le stress oxydatif.
- Les perturbations du métabolisme énergétiques.
- La rupture de l'homéostasie du calcium.
- Une réaction auto-immune.
- La production de métabolites toxiques.
- La modification de l'expression génétique aboutit à l'apoptose et la nécrose des Myocyte responsables de la toxicité cardiaque.



**Figure 17** : Les mécanismes de la cardiotoxicité des anthracyclines [35].

### 2.3. Aspects cliniques

L'administration des anthracyclines peut conduire à 3 types de cardiotoxicité[124-131]:

-La cardiotoxicité aiguë : apparaît pendant ou peu de temps après l'administration du traitement. Elle se traduit cliniquement par des troubles du rythme, aussi bien supra ventriculaires que ventriculaires, compliqués chez certains patients d'une insuffisance cardiaque, d'une myo-péricardite ou d'anomalies électrocardiographiques comme des troubles de la repolarisation ou un allongement du QT sans symptomatologie clinique.

Cette cardiotoxicité est habituellement réversible et non dose-dépendante. Elle ne contre-indique pas la poursuite du traitement par anthracyclines. Cependant, des cas de cardiomyopathie aiguë et de mort subite ont aussi été rapportés.

- La cardiotoxicité subaiguë : apparaît quelques semaines après l'administration du traitement et qui se présente cliniquement sous la forme d'une myocardite. Elle est rare mais responsable de 60% de mortalité.

- La cardiotoxicité chronique des anthracyclines : se manifeste généralement dans l'année suivant le début du traitement bien que, dans certains cas, le diagnostic ne soit porté que 10 à 20 ans après.

Elle conduit à une dysfonction ventriculaire gauche souvent sévère et l'apparition d'une insuffisance cardiaque congestive. Chez l'adulte, elle prend la forme d'une cardiomyopathie dilatée alors que chez l'enfant, elle conduit plutôt à une cardiomyopathie restrictive.

Définition de la cardiotoxicité : selon un rapport du groupe de travail de la société européenne de cardiologie (ESC) publiée en 2016, la cardiotoxicité est définie par une baisse de la fraction d'éjection :

- De 10% et FE <50 %. En absence de symptômes.
- De 5% et FE <50% .Avec symptômes d'insuffisance cardiaque.

Elle recouvre également, l'hypertension artérielle, l'ischémie myocardique, les Valvulopathie, l'hypertension pulmonaire, les péricardites et les événements thromboemboliques[132].

Facteurs prédisposant : la cardiotoxicité est dose dépendante mais il semble aussi exister une susceptibilité individuelle [133,134].

Les patients les plus à risque de développer une cardiomyopathie aux anthracyclines sont les patients ayant des antécédents ou des facteurs de risque cardiovasculaire, l'association à une radiothérapie médiastinale, à d'autres chimiothérapies, ou immunothérapies, les âges extrêmes de la vie et les patients de sexe féminin [76,131,135,136]

La dysfonction VG peut être classée en symptomatique ou asymptomatique et en dysfonction réversible ou non réversible [137] :

- Réversible si la FEVG revient à 5% de sa valeur initiale.
- Partiellement réversible lorsque la FEVG s'améliore de plus de 10% de sa valeur la plus basse, mais qu'elle reste plus de 5% au-dessous de sa valeur initiale.
- Irréversible : l'amélioration est < 10% de sa valeur la plus basse et reste 5% au-dessous de sa valeur de départ.
- Non déterminée : le patient n'a pas eu de réévaluation.

### **2.3.1 Toxicité aiguë**

La fréquence des complications cardiaques aiguës du traitement par les anthracyclines, souvent sous-estimée, dépend de la méthode avec laquelle elles sont recherchées.

Dans l'étude prospective allemande sur les lymphomes non hodgkiniens [108], le suivi thérapeutique de 1697 patients montre que 147 d'entre eux développent une complication cardiaque, aiguë 55 fois (3,2 %), dont 12 fibrillations atriales, cinq insuffisances cardiaques aiguës, deux myopéricardites, un infarctus du myocarde.

Plusieurs types de manifestations ont été rapportés lors du traitement dans l'ensemble de la littérature depuis de nombreuses années.

#### **2.3.1.1. 1es anomalies de l'électrocardiogramme**

##### **a-Troubles du rythme**

- La fibrillation atriale paroxystique, souvent résolutive quelques heures après l'arrêt de la perfusion, mais dont les liens de causalité sont souvent difficiles à établir en dehors d'épisodes itératifs à chaque cycle ;
- Les multiples extrasystoles auriculaires ou ventriculaires, exceptionnellement tachycardie ou fibrillation ventriculaires [48,96,97,110].

Leur mécanisme de survenue n'est pas établi, mais relève probablement d'une interaction avec les canaux ioniques et les courants transmembranaires [97,110,112].

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'apparition de troubles du rythme lors des traitements par les anthracyclines :

- La toxicité directe de l'anthracycline ou de ses métabolites sur le myocarde [41].
- La libération de catécholamines et d'histamine induite par l'anthracycline [41].
- La perturbation de la circulation transmembranaire du potassium, du calcium et du sodium [41].
- Les arythmies à l'auscultation cardiaque parfois observées lors de la perfusion d'anthracyclines, sont secondaires à la stimulation de la sécrétion de noradrénaline ainsi qu'à l'augmentation des résistances périphériques et de la tachycardie induite par l'histamine [138].

Ces troubles rythmiques sont assez rares.

### **b-les autres modifications de l'électrocardiogramme**

Peuvent apparaître au décours d'une perfusion de doxorubicine [97,110,112]:

- Tachycardie sinusale
- Modification des ondes T
- Allongement de l'espace QT (possiblement par inhibition du courant  $I_k$ )
- Modification du voltage des ventriculogrammes.

#### **2.3.1.2. Défaillance cardiaque aiguë**

Ce type de complication, dont plusieurs observations ont été rapportées [48,96,110] est rare, mais particulièrement grave puisqu'il peut précipiter un patient vers l'insuffisance cardiaque sévère et définitive en quelques semaines

La prépondérance chez l'enfant pourrait être expliquée par la moindre efficacité des systèmes détoxifiant les radicaux libres, pour le cœur, essentiellement le cycle glutathion.

La définition de l'insuffisance cardiaque au cours de la chimiothérapie répond aux critères de l'ESC 2016 (**Figure 18**).

## Insuffisance cardiaque

**Syndrome clinique** qui se caractérise par **trois éléments** :

-**Symptômes** de l'insuffisance cardiaque : dyspnée au repos ou à l'effort, oedème des chevilles.

**ET**

-**Signes** caractéristiques de l'insuffisance cardiaque : tachycardie, tachypnée, crépitations, épanchement pleural, élévation de la pression veineuse centrale, oedèmes périphériques, hépatomégalie.

**ET**

-**Preuves objectives d'une anomalie structurelle ou fonctionnelle du cœur au repos** : cardiomégalie, troisième bruit du cœur, souffles cardiaques, anomalies constatées à l'échographie, élévation des peptides natriurétiques



2016 ESC Guidelines for heart failure  
European Heart journal 20 May 2016

**Figure 18** : Critères diagnostiques de l'insuffisance cardiaque (ESC 2016).

### 2.3.2. Complications chroniques

#### 2.3.2.1 -la cardiomyopathie post chimiothérapie

La toxicité cardiaque tardive représente le facteur limitant majeur de l'utilisation des antracyclines. Elle est responsable d'une cardiomyopathie pouvant évoluer à plus ou moins long terme vers une insuffisance cardiaque congestive sévère et irréversible, engageant parfois le pronostic vital alors même que la maladie tumorale est guérie ou contrôlée [44,139].

Bristow retrouve, en analysant le suivi de 3941 patients traités par anthracyclines, 88 insuffisances cardiaques. L'incidence de l'insuffisance cardiaque s'accroît en fonction de la dose cumulée administrée (inférieure à 400 mg/m<sup>2</sup> : 0,14 % ; égale à 400 mg/m<sup>2</sup> : 3 %, égale à 500 mg/m<sup>2</sup> : 26 %, égale à 700 mg/m<sup>2</sup> : 41 %) [129]. Cette dose seuil est plus basse pour les enfants (300 mg/m<sup>2</sup>).

Le caractère dose dépendant est retrouvé dans de nombreuses publications [129,140].

En dessous d'une dose cumulative de 400 mg/m<sup>2</sup>, 0,14% des patients en sont touchés, alors que cette proportion s'accroît à 7 % pour 550 mg/m<sup>2</sup> et à 18 % au-delà de 700 mg/m<sup>2</sup>.

L'augmentation rapide de cette courbe dose-toxicité à partir de 500-550 mg/m<sup>2</sup> a généralement fixé la zone toxique à partir de 550 mg/m<sup>2</sup> et conduit à ne pas la dépasser [48,96,141-144].

Une grande variabilité interindividuelle existe cependant, certains patients étant atteints pour des doses moindres alors que d'autres tolèrent 1000 mg/m<sup>2</sup>, voire plus. La toxicité dépend également de la nature de l'anthracycline utilisée.

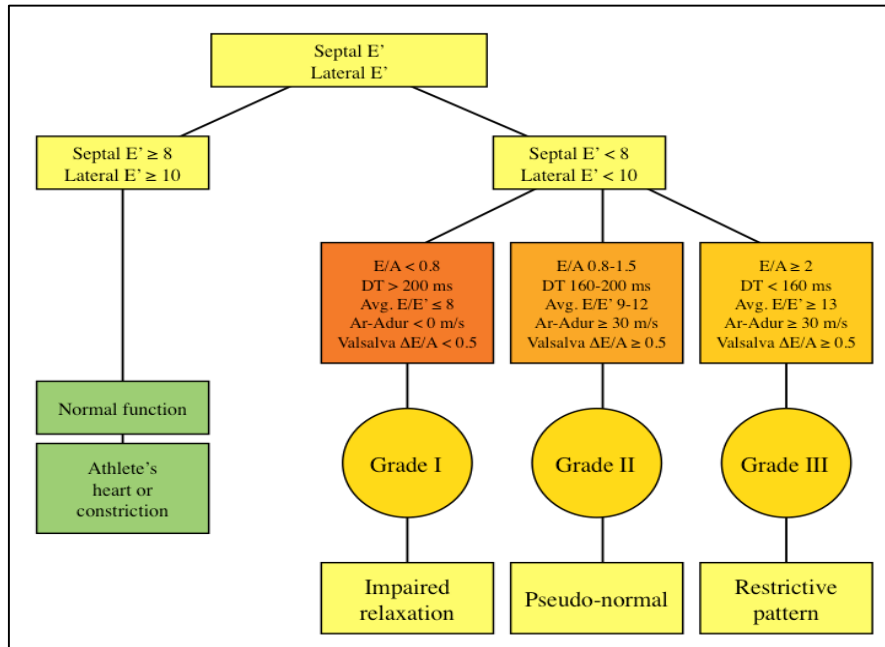
Certaines circonstances favorisant la survenue ont été rapportées : l'âge avancé, et l'association à d'autres anticancéreux, tels que cyclophosphamide, trastuzumab, taxanes (Docétaxel, Paclitaxel) ou à une radiothérapie médiastinale.



### 2.3.2.2. Signes écho cardiographiques

Les anthracyclines entraînent une toxicité cardiaque cumulative, se manifestant d'abord par :

- Une altération de la fonction diastolique ventriculaire (**Figure 19**) pour des doses cumulatives de doxorubicine de 200 mg/m<sup>2</sup>.



**Figure 19** : Algorithme diagnostique de la dysfonction diastolique [145].

- Puis par une atteinte de la fonction systolique, à partir de 450-600 mg/m<sup>2</sup>, seuil variable d'un patient à l'autre et parfois plus élevé [48,96,141-144].

Si la dysfonction diastolique reste le plus souvent asymptomatique, l'atteinte de la fonction systolique peut conduire à l'insuffisance cardiaque clinique, qui seule a été prise en compte dans les premières études publiées.

Il faut également souligner la plus grande sensibilité des enfants, peut-être du fait de la moindre efficacité du système antioxydant qu'est le glutathion [146]. Ainsi 32 % des enfants ayant reçu une dose cumulative maximale de 410 mg/m<sup>2</sup> présentent-ils des signes de dysfonction ventriculaire gauche en échographie à la fin du traitement. La moitié des enfants en rémission de leucémie aiguë lymphoblastique avaient reçu de la doxorubicine a des signes échographiques de dysfonction ventriculaire gauche tardive [147].

La présence d'une cardiopathie sous-jacente majeure aussi le risque et doit être prise en considération avant de débiter le traitement.

Si toute cardiopathie préexistante accompagnée d'un retentissement sur la fonction ventriculaire gauche systolique paraît un facteur limitant, les difficultés proviennent surtout des cardiopathies dont la décompensation pourrait survenir secondairement, maladie coronaire et valvulopathie (décompensation cardiaque gauche, trouble rythmique).

### 2.3.3. Complications tardives

Leur survenue, plusieurs années après la fin du traitement, grève l'évolution de 5 à 10 % de patients supplémentaires d'un mauvais pronostic tardif.

Parmi les 115 enfants explorés par Lipshultz, cinq développent une insuffisance cardiaque patente dans les 11 ans qui suivent le traitement et 57 % sont atteints d'une dysfonction ventriculaire gauche à l'échographie [147]. Steinherz retrouve le même phénomène chez l'adulte, avec une ampleur toutefois moindre : neuf insuffisances cardiaques, 18 % de dysfonction systolique asymptomatique chez 201 patients suivis de 4 à 10 ans [143].

Les anomalies écho cardiographiques des survivants asymptomatiques ayant reçu des anthracyclines pour une affection maligne sont confirmées par les données fonctionnelles. Ainsi, 6 ans après des doses modérées de doxorubicine ( $292 \text{ mg/m}^2$ ), les enfants de l'étude de Johnson ont une  $\text{VO}_2$  max plus faible que celle des témoins (1,3 l/min) et, à l'effort, une augmentation moindre du débit cardiaque à chaque palier, par rapport aux témoins, alors que leur index cardiaque paraît normal au repos [148].

### 2.4. Autres anthracyclines

La daunorubicine et la zorubicine ont une toxicité voisine de celle de la doxorubicine, qui n'apparaît en général pas en dessous de  $600 \text{ mg/m}^2$  et de  $1\ 500 \text{ mg/m}^2$  respectivement, doses équivalentes, en termes de toxicité, à environ  $450 \text{ mg/m}^2$  de doxorubicine.

La 4'-épidoxorubicine ou épirubicine, Son efficacité anticancéreuse est au moins aussi puissante que celle de la doxorubicine, mais sa cardiotoxicité n'apparaîtrait que pour des doses cumulatives plus élevées [43]. Des posologies élevées ( $100\text{-}150 \text{ mg/m}^2$  tous les 21 jours) augmentent le risque cardiaque et la font administrer conjointement avec le dexrazoxane.

## 3. Cardiotoxicité des anthracycline combinés au Trastuzumab

Le trastuzumab (Herceptin®), anticorps monoclonal bloquant le récepteur-2 du facteur de croissance épidermique (HER2) est utilisé dans le traitement du cancer du sein exprimant le gène de ce récepteur) en grande quantité (30 % des cas), expression qui constitue à la fois un marqueur pronostique péjoratif majeur et un facteur de sensibilité aux anthracyclines [149,150].

Le trastuzumab entraîne une insuffisance cardiaque chez 1 à 4 % des patients traités et une dysfonction ventriculaire gauche chez 10 % [151].

Ce risque est largement majoré lors de l'association Trastuzumab-anthracycline comme s'il existait une additivité de leur cardiotoxicité.

Hormis l'association aux anthracyclines, un âge supérieur à 50 ans, une fraction d'éjection ventriculaire gauche subnormale avant traitement et des antécédents cardiovasculaires constituent des facteurs de risque de développement d'une myocardiopathie au Trastuzumab.

### 3.1. Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques de la cardiotoxicité du Trastuzumab sont peu connus [152]. L'expression du récepteur HER2 à la surface des cellules est indispensable pour assurer un bon fonctionnement cardiaque [126]. Chez le fœtus, ces récepteurs sont présents en grande quantité au niveau du myocarde, ce qui permet le bon développement du muscle et des valves [153].

Chez l'adulte, l'expression de ce récepteur à la surface des cellules myocardiques est faible, tout comme l'expression de son ARN messenger. Il semblerait que tout stress biochimique exercé sur le

myocarde, comme l'administration d'anthracycline, stimule l'expression de HER2 à la surface des myocytes. En fait, les contraintes exercées au niveau du tissu cardiaque entraîneraient l'expression d'un peptide, la neureguline qui activerait HER2 en induisant sa phosphorylation, conduisant à l'inhibition de l'apoptose et la promotion de la prolifération cellulaire [153,154].

Le Trastuzumab, en se fixant sur ces récepteurs, inhiberait cette action et modulerait en plus l'expression de protéines telles que BCL-XL et BCL-XS [127,152]. Ces protéines jouent un rôle dans l'apoptose cellulaire, BCL-XL comme facteur antiapoptotique et BCL-XS comme facteur proapoptotique [155].

Cette fixation du Trastuzumab sur HER2, modifierait aussi les voies de signalisation AKT et NF-KB qui jouent un rôle important dans la survie des cellules soumises à différentes agressions [156]. Il en résulterait une dysfonction mitochondriale, une diminution de la production d'ATP et l'activation du programme apoptotique.

Une autre hypothèse concernant la physiopathologie de l'atteinte cardiaque par le Trastuzumab reposerait sur une cytotoxicité anticorps dépendante [156].

En effet, le Lapatinib, petite molécule anti-tyrosine Kinase, inhibe l'action du facteur de croissance qui se fixe sur HER2 mais ne possède qu'une faible cardiotoxicité au regard de celle induite par le Trastuzumab [126,152].

### **3.2. Anatomopathologie**

Au niveau histologique, en microscopie électronique, cette atteinte cardiaque se traduit par une hypertrophie des myocytes, l'apparition d'une fibrose interstitielle et une vacuolisation cellulaire focale, toutes ces constatations étant aspécifiques. A noter que, contrairement à la cardiotoxicité des anthracyclines, la myocardiopathie induite par l'administration de Trastuzumab ne semble pas être dose dépendante et apparaît partiellement réversible à l'arrêt du traitement avec ou sans prescription de médicaments de l'insuffisance cardiaque [131,157,158].

Par ailleurs, il semblerait que la reprise du Trastuzumab après la récupération d'une fonction cardiaque normale n'induit pas forcément une nouvelle dégradation de la fonction cardiaque et l'apparition d'un tableau clinique d'insuffisance cardiaque.

Le mécanisme de cette dysfonction ventriculaire gauche a été précisé par des modèles de souris transgènes 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 une cascade de signalisation intracellulaire protectrice du cardiomyocyte ( neureguline, récepteur hétérodimère ErbB2-ErbB4), dont la perte active la voie proapoptotique [151].

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 (proapoptotique, activé) et BCL-XL (antiapoptotique, réduit), une translocation mitochondriale de la protéine BAX, qui entraîne la perte de potentiel membranaire mitochondrial, la libération de cytochrome c et l'activation de la caspase [159].

### **3.3. Aspects cliniques et écho cardiographiques**

Dans une série de 38 patients ayant reçu des ATC et du trastuzumab, on constate une baisse de la FEVG de 61 à 43 % avec une récupération à 56 %, après mise en place d'un traitement à visée cardiologique [89].

L'incidence des événements cardiovasculaires est basse, de l'ordre de 2 % [160] contre 0,5 % chez les patientes traitées par ATC sans trastuzumab. La baisse de la FEVG est le plus souvent asymptomatique, avec un faible taux de dysfonctions sévères, le risque d'événements cardiaques restant faible à long terme.

Une dysfonction ventriculaire gauche est observée en échographie chez 7,1 % des patients sous trastuzumab et 2,21 % des témoins, symptomatique chez 1,7 %, contre 0,1 % chez les témoins [161]. Ce risque, majoré par l'âge et la présence d'une cardiopathie préexistante, est potentialisé par les anthracyclines et le cyclophosphamide.

Dans l'analyse de sept études de phase II et III du trastuzumab, Seidman a montré que l'incidence de la cardiotoxicité, observée chez 202 patients, dépendait de l'association à d'autres anticancéreux : anthracyclines et cyclophosphamide (27 %), Paclitaxel (13 %). Elle est rare lorsque le trastuzumab est employé seul (1 à 8 %) (**Tableau VI**). Le plus souvent (75 % des patients), cette cardiotoxicité est symptomatique, se manifestant par des épisodes d'insuffisance cardiaque [162].

Le suivi à 4 ans de 48 patients ayant présenté une insuffisance cardiaque induite par le trastuzumab a montré la fréquente réversibilité de cette complication.

**Tableau VI** : Cardiotoxicité de la chimiothérapie combinée ou non au trastuzumab [162].

	Trastuzumab	Sans trastuzumab
Anthracycline	27 %	8 %
Paclitaxel	13 %	1 %

Si la FEVG diminue en règle dans les jours qui suivent l'administration de l'anticorps, lorsque les patients ont déjà reçu l'anthracycline (FE de 61 à 43 %), l'interruption du trastuzumab entraîne un retour vers la normale de la contraction (FE : 56 %) dans un délai moyen de 1,5 mois.

La biopsie endomyocardique, réalisée chez neuf patients, ne montre pas de lésions ultrastructurales. Parmi les 25 patients traités ultérieurement avec la même association, trois présentent à nouveau une insuffisance cardiaque, mais 22 en restent indemnes [89].

Le diagnostic de dysfonction cardiaque induite par la prescription du Trastuzumab est posé s'il existe l'un des 3 critères [135,154]:

- Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de 5 % qui devient inférieure à 55 % accompagnée de signes cliniques de défaillance cardiaque.
- Diminution de la FEVG de 10 % et qui devient inférieure à 55 % asymptomatique.
- Des signes fonctionnels cliniques de défaillance cardiaque ou l'apparition d'une cardiomyopathie caractérisée par la diminution de la FEVG globale ou septale

La toxicité cardiaque du trastuzumab apparaît donc différente de celle des anthracyclines seules, et a fait proposer une nouvelle classification de ces complications (**Tableau III**).

## 4. Cardiotoxicité des Agents alkylants

### 4.1. Cyclophosphamide

#### 4.1.1. Aspects cliniques

Le cyclophosphamide (Endoxan<sup>®</sup>) est un agent alkylant très utilisé, relativement bien toléré à faible dose, mais exposant à des accidents graves à forte dose, L'atteinte cardiaque se traduit par :

- Des modifications électrocardiographiques asymptomatiques comme un microvoltage, un allongement de l'intervalle QT ou des anomalies de l'onde T et du segment ST. On assiste cependant parfois à l'apparition de troubles du rythme ou de la conduction,
- Des épisodes de décompensation cardiaque voire de véritables chocs cardiogéniques [131], par une défaillance cardiaque aiguë, avec altération de la fonction ventriculaire gauche et augmentation de la masse cardiaque (œdème interstitiel). Cette complication, habituellement régressive en plusieurs jours ou semaines, survient lorsque de très fortes doses sont employées, supérieures ou égales à 60 mg/ kg/j. Elle est surtout le fait des conditionnements avant greffe de moelle osseuse. Sa fréquence était bien supérieure (22 à 62 %) lorsque des posologies de 180 mg/kg étaient administrées en une seule injection quotidienne [163,131] .

Le fractionnement en deux injections quotidiennes (174 mg/kg) permettrait de limiter l'altération de la fonction systolique régulièrement observée [164].

- Plus rarement une réaction péricardique d'abondance variable

Toutes ces complications sont plus fréquentes chez les personnes âgées, les patients ayant déjà été traités par anthracyclines ou ayant bénéficiés d'une irradiation médiastinale [135].

#### 4.1.2. Aspects anatomopathologiques

L'atteinte cardiaque se manifeste histologiquement par une nécrose hémorragique avec œdème interstitiel et dépôts fibrineux, associés à des lésions endothéliales, avec souvent présence de microthrombi qui majorent l'ischémie. Des bandes de contraction sont d'ailleurs souvent constatées dans les myofilaments.

#### 4.1.3. Physiopathologie

Le mécanisme est assez mal compris, mais semble passer par une interaction avec le glutathion. Le modèle expérimental développé par Friedman montre que la cardiotoxicité est considérablement accrue (mortalité 100 %) lorsque des rats sont prétraités par le buthionine sulfoximine, qui entraîne une déplétion des cellules en glutathion, et au contraire réduite en présence de glutathion [163] .

### 4.2. L'ifosfamide

Dérivé du cyclophosphamide, peut aussi entraîner, en plus d'une dysfonction ventriculaire gauche, des troubles rythmiques, essentiellement supra ventriculaires.

Dans une série de 52 patients traités à forte dose (10 à 18 g/m<sup>2</sup>) pour lymphome ou carcinome, 17 % développent une insuffisance cardiaque aiguë (huit œdèmes pulmonaires traités en réanimation, cinq décès), compliquée deux fois de troubles rythmiques ventriculaires graves.

En revanche, lorsque cette phase aiguë peut être surmontée, la dysfonction ventriculaire est, comme avec le cyclophosphamide, réversible [165].

Par ailleurs, les troubles de repolarisation observés à l'ECG sont fréquents, de signification encore imprécise.

#### **4.3. Autres médicaments apparentes au cyclophosphamide**

La cardiotoxicité du BCNU (Carmustine<sup>®</sup>, Bicnu<sup>®</sup>) serait aussi liée à la déplétion des stocks de glutathion dont la reconstitution pourrait avoir un rôle préventif [163,131].

Des complications cardiaques tardives ont également été décrites, une fibrose péricardique et/ou endomyocardique 4 à 9 ans après administration de doses cumulatives, dépassant 600 mg [131].

#### **4.4. Cisplatine**

Le Cisplatine peut être à l'origine de poussées hypertensive et ce, d'autant qu'une hyperhydratation associée à son administration est requise pour prévenir sa toxicité rénale.

Des manifestations d'ischémie myocardique ont été rapportées, syndrome coronaire aigu avec ou sans élévation enzymatique le plus souvent.

La survenue d'accidents de défaillance ventriculaire gauche est enfin possible, plus fréquente lorsque le médicament est associé au cyclophosphamide ou à une irradiation médiastinale, ou chez des sujets âgés [166].

Le Cisplatine possède également une cardiotoxicité chronique qui prend la forme d'une cardiomyopathie hypertrophique ou d'une cardiomyopathie ischémique. Cette toxicité apparaît 10 à 20 ans après l'administration de cette chimiothérapie.

On constate aussi plus d'hypertension artérielle et d'accidents vasculaires cérébraux ainsi qu'une perturbation de l'agrégation plaquettaire.

Par ailleurs, le Cisplatine comme l'Ifosfamide possède une néphrotoxicité qui peut conduire au retard dans l'élimination de métabolites cardiotoxiques ou qui peut être responsable de troubles hydro électrolytiques potentiellement arythmogènes [133].

#### **4.5. Mitomycine C**

La Mitomycine C est peu utilisée actuellement mais elle possède une cardiotoxicité réelle.

La description des premiers cas de toxicité cardiaque secondaire à l'administration de Mitomycine C remonte aux années 1970.

Elle se manifeste sous la forme d'insuffisance cardiaque, plusieurs semaines après l'administration de multiples cycles de Mitomycine [167]. Elle est extrêmement sévère puisqu'elle conduit au décès du patient dans 25 % des cas.

Dans les microsomes, cette molécule est réduite en radical semiquinone qui va subir une oxydation à l'intérieur des myocytes cardiaques. Il en résulte la production de radicaux superoxyde cardiotoxiques expliquant la synergie de cardiotoxicité entre les anthracyclines et la Mitomycine C [135,167].

De plus, l'apparition d'une microangiopathie thrombotique associant anémie hémolytique, insuffisance rénale et hypertension artérielle est une complication classique de l'administration de Mitomycine.

Cette microangiopathie peut parfois conduire à une atteinte cardiaque.

## 5. Cardiotoxicité des anti métabolites

La cardiotoxicité induite par les anti métabolites est essentiellement le fait du 5-Fluorouracile ou des autres Fluoropyrimidines. Elle a été décrite pour la 1ère fois en 1975 [92].

### 5.1. Le 5- fluoro-uracile

La toxicité cardiaque du fluoro-5-uracile (5FU) compte parmi ses principaux facteurs limitants. Elle touche une proportion non négligeable des patients traités, dont le nombre est important, et dont l'âge souvent avancé (cancers digestifs, otorhinolaryngés) expose au risque de pathologie cardiovasculaire sous-jacente, qui majore le risque de toxicité cardiaque du médicament. L'incidence de cette complication, qui atteint 1,6 % à 7,6 % des malades quadruplerait (passant dans une étude de 1,1 à 4,5 %) en présence d'une cardiopathie préalable [168]. Cette incidence varie entre 1,5 et 18 % suivant les auteurs et les moyens diagnostique employés.

La cardiotoxicité du 5FU paraît sous-estimée, de mécanisme non complètement élucidé, parfois létale, et de présentation clinique polymorphe : il faut être attentif à des signes cliniques parfois atypiques.[169].

#### 5.1.1. Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques responsables de la cardiotoxicité du 5FU restent mal compris [170], cette cardiotoxicité est multifactorielle, bien que l'hypothèse d'une toxicité myocardique semble se dégager actuellement.

Le 5 FU est converti en trois principaux métabolites actifs : fluorodéoxyuridine monophosphate, fluorodéoxyuridine triphosphate et fluoro-uridine

Ses mécanismes d'action sont essentiellement une inhibition de la thymidylate synthase et une incorporation des métabolites actifs au sein de l'ADN et l'ARN. La dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) est l'enzyme limitante de l'action du 5 FU, en le catabolisant, elle est présente au niveau des cellules normales et tumorales. Ainsi, plus de 80 % du 5FU administré est dégradé par la DPD au niveau hépatique.

Les différentes hypothèses formulées sur la toxicité cardiaque du 5FU reposent sur des cas rapportés plutôt que sur de véritables faits expérimentaux [169].

Plusieurs mécanismes sont évoqués :

##### 5.1.1.1-Vasculaire

L'une des premières hypothèses est l'atteinte macrovasculaire. Les manifestations cliniques mimant une ischémie myocardique, la recherche d'une coronaropathie sous-jacente par une coronarographie a été proposée. Cependant, l'absence fréquente de lésions des gros troncs coronaires, hémodynamiquement significative, et le caractère régressif de la symptomatologie à l'arrêt de la perfusion, a conduit à évoquer l'hypothèse d'un vasospasme responsable d'angor spastique type Prinzmetal, voire d'infarctus myocardique. Cependant, les épreuves d'induction d'un spasme lors de coronarographie sous 5FU ou d'autres agents vasoconstricteurs sont négatives [171]. l'hypothèse du spasme ne permet pas de répondre à toutes les interrogations [172].

En effet, dans certains cas, les traitements anti spastiques sont inefficaces dans la prévention de la survenue des spasmes. Par ailleurs, la réalisation de tests au méthergin chez ces patients n'induit pas systématiquement un spasme et les signes électrocardiographiques et échocardiographiques de cette cardiotoxicité apparaissent diffus contrairement au spasme qui ne touche qu'un territoire

myocardique. Pour certains, la dysfonction myocardique secondairement réversible pourrait être expliquée par un phénomène de sidération myocardique post ischémique [173].

Rezkalla et de Forni, qui n'ont pu confirmer ce mécanisme vasospastique, en recourant à la même méthode chez leurs patients, privilégient une autre hypothèse, qui repose sur une toxicité myocardique directe, et non secondaire à l'ischémie. Le 5FU est en effet métabolisé en fluoro-bêta-alanine, convertie en fluoro-acétate, considéré comme le métabolite cardiotoxique, car sa dégradation en fluorocitrate bloque le cycle de Krebs. L'augmentation progressive du rapport fluoro-acétate/autres catabolites du 5FU observée en spectrographie par résonance magnétique nucléaire par De Forni au cours des 3 jours consécutifs du traitement par le 5FU plaiderait dans ce sens, la majorité des complications cliniques survenant au 3<sup>ème</sup> jour (2 à 5) dans leur étude [168].

À l'échelle microvasculaire, une toxicité endothéliale du 5FU a été mise en évidence expérimentalement [174].

Il a été rapporté [175] que le dosage d'endothéline 1 (puissant agent vasoconstricteur) à des taux significativement élevés après passage de 5FU, conduit à l'hypothèse d'une vasoconstriction qui a pour agent médiateur l'endothéline 1. Il n'est néanmoins pas établi que cette élévation soit responsable d'un vasospasme ou le simple reflet indirect d'une souffrance endothéliale.

Parmi les autres multiples hypothèses pour expliquer cette cardiotoxicité [176], des phénomènes auto-immuns, une toxicité directe sur l'endothélium coronaire conduisant à l'activation de l'agrégation plaquettaire et la formation de thrombi, une toxicité directe sur le myocarde aboutissant à une véritable myocardite confirmée histologiquement.

#### **5.1.1.2.-Thrombotique**

Des études font état de modifications de certains facteurs d'hémostase, comme le fibrinopeptide A (reflet indirect de fibrinoformation), de la diminution de la protéine C activée, de la protéine S après passage de 5FU, suggérant un état d'hypercoagulabilité surajouté à celui déjà présent chez le patient cancéreux [177], sans que, dans ces études, un événement cardiovasculaire ait été observé. D'autres études ont paradoxalement montré une diminution de la viscosité sanguine et plasmatique après chimiothérapie par 5FU avec pourtant 4 cas de toxicité cardiaque chez 11 patients dans un travail prospectif [178].

Les modifications des facteurs hémostatiques n'ont pas encore été corrélées avec une augmentation de thromboses coronaires dans ce contexte particulier.

#### **5.1.1.3-Myocardite toxique**

Chez l'animal, des analyses histologiques après des doses orales supra-thérapeutiques de 5FU ont montré des modifications morphologiques des myocytes chez le rat, associant une perte de striation, une nécrose myocytaire, un œdème interstitiel avec un infiltrat périvasculaire de cellules mononuclées ainsi que des hémorragies péricardiques [179]. Ces altérations touchant principalement le myocarde ventriculaire gauche débutaient dès la 12<sup>ème</sup> heure après l'ingestion, avec un maximum d'intensité entre le 4<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour pour persister environ 2 semaines. Il n'avait pas été relevé de thrombose ou d'athérosclérose coronaire dans ce modèle expérimental. Ces données, bien que difficilement extrapolables à l'homme, ont été confortées par des données autopsiques décrivant des lésions de nécrose myocardique, associées à un infiltrat de cellules mononuclées, de répartition hétérogène et ne respectant pas de topographie vasculaire, n'étant de plus pas associées à une atteinte coronaire [180].



Des données échographiques, issues d'une étude récente, prospective, avec surveillance de la fonction cardiaque sont venues conforter l'hypothèse d'une myocardite toxique [181]. Dans cette étude, malgré le faible effectif de 16 patients, les auteurs ont sélectionné des sujets atteints de cancer colorectal n'ayant aucun antécédent de cardiopathie ni de facteur de risque usuel. Une surveillance systématique par ECG et échocardiographie doppler a été effectuée avant et après le premier et le deuxième cycle de chimiothérapie comprenant du 5FU et de l'acide folinique, sur 5 jours tous les mois. Ces examens étaient répétés après le sixième cycle et 6 mois après la chimiothérapie. Tous les patients ont eu une diminution significative de la fonction systolique et une altération de la fonction diastolique ventriculaire gauche alors qu'ils étaient asymptomatiques, en dehors d'un patient chez qui sont apparues des modifications électriques. À 6 mois, les anomalies électriques et échographiques avaient régressé.

Le 5FU pourrait interférer avec le métabolisme myocytaire conduisant à un état d'hypoxie cellulaire mimant une ischémie myocardique [182]. Dans cette hypothèse, le rôle de métabolites cardiotoxiques du 5FU, comme le fluoroacétate et le fluorocitrate, a été suggéré, le premier étant en quantité importante suivant le type de préparation commerciale du fait d'une instabilité chimique du 5FU sous forme de 5FU-TRIS [183].

La multiplicité des mécanismes proposés pour expliquer la cardiotoxicité du 5FU montre que celle-ci est incomplètement comprise et probablement multifactorielle, même si l'hypothèse d'une myocardite toxique semble se préciser, rendant aléatoire sa prévention. Le dosage de DPD avant l'administration de 5FU ne semble pas prédictif de la cardiotoxicité [184].

### **5.1.2. Aspects cliniques**

#### **5.1.2.1. Facteurs favorisants**

La toxicité cardiaque du 5FU apparaît dès les premiers cycles, en moyenne après la troisième ou la cinquième perfusion sur 5 jours, sans qu'il y ait de dose seuil. Il existe un lien chronologique fort avec le passage du produit. En effet, les signes cliniques se manifestent au plus tard dans les 72 heures après la fin de la perfusion. La survenue d'événements cardiaques est imprévisible et quasi constante lors de la réintroduction du 5FU avec parfois des signes cliniques différents.

-Les données anciennes suggéraient que la radiothérapie externe thoracique concomitante augmente l'incidence de la toxicité myocardique [182]. Cette notion mériterait d'être réévaluée à l'ère de la radiothérapie conformationnelle.

-L'association au cisplatine serait un facteur aggravant [182].

-Le rôle favorisant d'une cardiopathie sous-jacente, en particulier ischémique, a fait l'objet de données contradictoires.

-Le mode d'administration (bolus versus perfusion continue) serait un facteur de risque de toxicité cardiaque. Lors d'une étude comparant le 5FU en bolus à l'association de bolus et de perfusion continue chez des patients ayant un cancer colorectal [185], l'incidence de douleurs angineuses a été de 1 % sous 5FU bolus et de 4 % sous 5FU continu.

-De même, plusieurs publications rapportent une incidence accrue avec des fortes doses de 5FU en perfusion continue, ces complications atteignent 7,6 % des 367 patients de l'étude de De Formi et sont responsables de 2,2 % de décès [168].

### 5.1.2.2. Manifestations cliniques

Trois modes de révélation ont été rapportés :

- Douleurs angineuses ou pseudo angineuses, manifestations de loin la plus fréquente (environ 80 à 90 % des cas [186]).
- Arythmies cardiaques diverses aux étages auriculaire et surtout ventriculaire
- Insuffisance cardiaque inaugurale ou compliquant plus rarement le syndrome coronaire ou l'arythmie cardiaque. Les décompensations cardiaques sur dysfonction ventriculaire gauche représentent plus de 25 % des tableaux cliniques rencontrés [176].

Les enzymes cardiaques créatine kinase sont habituellement normales, pour l'essentiel des cas rapportés, il serait intéressant d'évaluer des marqueurs plus sensibles tels les troponines T et I en cas d'ischémie myocardique et/ou le brain natriuretic peptide (BNP) ou ProBNP en cas de syndrome coronaire ou de dysfonction myocardique.

D'autres manifestations ont été rapportés, des hypotensions plus ou moins sévères, associées ou non à des troubles de repolarisation à l'ECG [131,168].

Une complication particulière mérite d'être mentionnée, compte tenu de la fréquence des chimiothérapies comportant du 5-FU, c'est l'injection intra péricardique au décours d'une effraction par le cathéter, qui réalise une péricardite inflammatoire de résorption retardée [187].

### 5.1.2.3. Électrocardiogramme et holter

Les anomalies électrocardiographiques (ECG), parfois évocatrices (ischémie au décours de la perfusion de 5FU), sont le plus souvent non spécifiques ou traduisant une pathologie cardiaque sous-jacente ou associée. Les signes électriques d'ischémie myocardique (sus ou sous décalage localisé du segment ST, négativation des ondes T...) sont décrits dans 60 à 80 % des cas suivant les séries, ils prennent toute leur valeur en cas d'évolution par rapport à un tracé de référence normal préalable à la chimiothérapie. Les arythmies cardiaques, essentiellement des tachycardies supraventriculaires, sont décrites dans 30 à 40 % des cas suivant leur caractère symptomatique et selon les séries, elles constitueraient dans certaines séries la manifestation la plus fréquente [188]. Les arythmies ventriculaires, les troubles de la conduction et la bradycardie sinusale sont plus rares et arrivent en troisième position.

L'absence d'anomalie à l'ECG, n'élimine pas le diagnostic, puisque d'authentiques cas de toxicité cardiaque au 5FU avec ECG normal ont déjà été rapportés [186].

Dans une étude prospective, comportant un enregistrement continu par holter ECG, avant et après administration de 5FU sur un effectif de 25 patients, l'incidence des signes d'ischémie myocardique silencieuse est multipliée par 3 par rapport aux données de base, avec 3 événements cardiaques symptomatiques (2 morts subites en fin de cycle de chimiothérapie, un patient ayant développé une douleur angineuse) [189].

### 5.1.2.4. Échocardiographie doppler

Des signes de dysfonction systolique ventriculaire gauche sont fréquemment décrits à type d'anomalie de contraction segmentaire ou diffuse. Ils sont le plus fréquemment réversibles à l'arrêt du 5FU.

Des anomalies de la relaxation ventriculaire gauche détectées au doppler pulsé transmitral semblent persister plus longtemps.

### 5.1.2.5. Coronarographie

Elle s'impose à chaque fois qu'une nécrose myocardique est documentée et en présence de facteurs de risque vasculaire, à la condition que le terrain et l'âge s'y prêtent. Elle peut aboutir à proposer une revascularisation en cas de lésions coronaires significatives et est souvent indispensable à la discussion de la réintroduction éventuelle de 5FU.

### 5.2. Capécitabine

La capécitabine, est en fait le précurseur métabolique du 5-FU. Elle peut, elle aussi, entraîner des complications cardiaques ischémiques et des troubles du rythme ventriculaire. Le plus souvent, ces manifestations sont réversibles à l'arrêt du traitement [190]. Le risque est majoré chez les coronariens et lorsque le traitement est associé à l'Oxaliplatine. Une complication cardiaque survient ainsi chez 10 des 153 patients (6,5 %) traités par cette association dans une série récente, comprenant une mort subite, une tachycardie ventriculaire, sept syndromes coronaires aigus (4,6 %), huit fois sur dix au cours du premier cycle [191].

## 6. Cardiotoxicité des taxanes

Le Paclitaxel et son dérivé le Docétaxel, développés dans le traitement de seconde intention des cancers de l'ovaire et du sein, interagissent avec les microtubules, en polymérisant la tubuline.

Ils sont responsables de :

- **Troubles du rythme et conduction :**

L'emploi des taxanes occasionne une bradycardie sinusale asymptomatique chez 29 % des patients, mais peut aussi exposer à des complications rythmiques plus sévères, dans environ 5 % des cas, marqués par des troubles de conduction symptomatiques, des épisodes de tachycardie ventriculaire, ou d'ischémie myocardique [192].

La bradycardie asymptomatique qui apparaît dans les heures suivant son administration est spontanément résolutive [133,135,193]. Cependant, Dans certains cas, il est nécessaire de recourir à l'implantation d'un pacemaker [88].

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans cette toxicité cardiaque. L'ingestion des feuilles d'if d'Europe, dont le Paclitaxel était initialement extrait, entraîne l'apparition d'un tableau clinique suraiguë associant des troubles du rythme et de la conduction.

La fraction chimique toxique est la taxine B qui provoque des troubles de la conduction en agissant comme les anti-arythmiques de classe I ou IV [167].

Des similitudes de structure tridimensionnelle entre la taxine B et le Paclitaxel pourrait expliquer les troubles de la conduction engendrés.

De plus, le crémosphor EL qui est l'agent solubilisant du Paclitaxel conduirait à une réaction allergique qui augmenterait les besoins en oxygène du muscle cardiaque, favoriserait une vasoconstriction coronaire et aurait des effets chronotropes négatifs [167].

Le Paclitaxel par l'intermédiaire de son solvant diminuerait l'élimination des anthracyclines.

Le crémosphor EL inhiberait la p-glycoprotéine entraînant un phénomène de compétition au niveau de l'élimination biliaire et un ralentissement de l'élimination de la doxorubicine.

Par ailleurs, il stimulerait la formation de Doxorubicinol dans le tissu cardiaque [167,194,195].

- **Insuffisance cardiaque :**

La survenue au deuxième jour des traitements d'une insuffisance cardiaque rebelle, avec une histologie conventionnelle normale et la présence de corps lamellaires sous-membranaires en microscopie électronique, a été rapportée [196]. La place réelle de cette complication du traitement n'a pas encore été précisée. Les patients n'y seraient pas plus exposés lorsqu'ils sont déjà atteints d'un retentissement ventriculaire gauche asymptomatique des anthracyclines [131] mais, là aussi, les données disponibles sont encore insuffisantes.

Tous les taxanes, lorsqu'ils sont associés aux anthracyclines, lors de cures simultanées chez des patientes traitées pour cancer du sein, majorent leur risque de toxicité aiguë [197], raison pour laquelle il est nécessaire d'espacer les deux perfusions d'au moins 3 heures.

## 7. Cardiotoxicité des antityrosines kinases

Les anti-tyrosine kinases inhibent ces enzymes dans les tissus tumoraux mais aussi dans les tissus sains ce qui explique leurs effets secondaires [198,158].

Cette toxicité se divise en deux groupes : « on-target toxicity » et « off-target toxicity » [79].

- Dans le premier cas, la tyrosine kinase cible du traitement anticancéreux est impliquée dans le bon fonctionnement cardiaque et son inhibition conduit à des effets délétères cardiovasculaires comme c'est le cas pour l'Imatinib.

- Dans le second cas, l'anti-tyrosine kinase en plus d'inhiber la tyrosine kinase cible, inhibe une autre kinase importante pour le bon fonctionnement cardiaque comme c'est le cas pour le Sunitinib qui inhibe plus de 50 kinases [199].

La cardiotoxicité de ces molécules semble peu fréquente par rapport aux chimiothérapies anticancéreuses mais probablement sous-estimée du fait du peu de recul concernant leur utilisation. De plus, la coprescription d'autres agents anticancéreux induit un biais dans l'évaluation de leur cardiotoxicité.

Le spectre de l'atteinte cardiaque secondaire à ces molécules est large allant de l'allongement asymptomatique du QT au syndrome coronarien aigu en passant par l'insuffisance cardiaque et l'hypertension artérielle [200].

Toutes ces petites molécules anti-tyrosine kinases n'ont pas la même cardiotoxicité. Ce n'est donc pas un effet de classe médicamenteuse.

Par ailleurs, cette atteinte cardiaque n'est pas proportionnelle au niveau d'expression des tyrosines kinases dans les cardiomyocytes. Et peut être à l'origine d'une cardiomyopathie sévère avec altération majeure de la fonction cardiaque.

En plus des phénomènes apoptotiques, on assiste aussi à une nécrose myocytaire par manque d'énergie nécessaire pour l'apoptose. Cependant, cette perte de myocytes ne peut expliquer à elle seule l'atteinte cardiaque observée car ce dernier est souvent partiellement réversible.

Le dysfonctionnement observé dans la production d'énergie de ces cellules participerait à l'altération de la fonction cardiaque et expliquerait sa réversibilité à l'arrêt du traitement.

### - Imatinib

L'imatinib mesylate (Glivec®) est un inhibiteur sélectif de l'activité protéine kinase, utilisé dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique. Il se fixe sur le domaine tyrosine kinase du

récepteur BCR-ABL, protéine de fusion dont la partie ABL (*Abelson murine leukemia*) est responsable de l'activation de l'oncogénicité au cours de la leucémie myéloïde chronique.

Une dysfonction ventriculaire gauche a récemment été décrite chez 10 patients traités par imatinib. Des lésions mitochondriales et du réticulum sarcoplasmique sont observées chez ces patients et chez des souris traitées à dose équivalente.

Les taux cellulaires d'ATP des souris traitées sont diminués, avec effondrement du potentiel membranaire mitochondrial et activation de la cascade proapoptotique. Le mécanisme de cette séquence a pu être précisé : la protéine c-ABL, fixée sur la face interne de la membrane cytoplasmique, freine normalement l'activation des réponses de stress du réticulum endoplasmique. L'imatinib bloque cette freination physiologique, conduisant à l'activation des processus de mort cellulaire : dimérisation des protéines IRE1 du réticulum endoplasmique, activation de la JNK, translocation de BAX à la mitochondrie, chute du potentiel membranaire mitochondrial, libération du cytochrome c, apoptose [201].

#### **- Danatinib et Nilotinib :**

Anti-tyrosines kinases, qui seraient à l'origine d'allongements asymptomatiques du QT, d'arythmies voire de réactions péricardiques.

#### **- Sunitinib :**

Quant lui, il serait pourvoyeur d'une cardiotoxicité non négligeable associée à une importante morbidité.

La prescription de cette molécule doit être prudente et ce d'autant plus que les patients présentent des antécédents cardiaques, des facteurs de risque cardiovasculaire ou la coprescription d'autres molécules cardiotoxiques [199].

L'atteinte cardiaque n'apparaît que plusieurs mois après l'introduction du traitement et semble réversible à l'arrêt de celui-ci.

Elle se manifeste essentiellement par une insuffisance cardiaque et on constate les mêmes anomalies que celles induites par l'Imatinib lors de l'étude histologique du tissu cardiaque.

Un nouvel inhibiteur des TK le sunitinib malate (Sutent®) est actuellement reconnu pour son efficacité dans le traitement des carcinomes rénaux métastasés et des tumeurs du stroma gastrointestinal. 8 % des patients traités développent une dysfonction VG dans les 6 mois après l'initiation du traitement.

#### **- Sorafenib :**

Il peut conduire à une atteinte cardiovasculaire

#### **-Gefitinib et l'Erlotinib :**

Aucun cas de cardiotoxicité n'a été répertorié avec ces deux produits.

## 8. Cardiotoxicité des cytokines

### 8.1. L'interféron type 1

L'interféron type 1 associe à son action immunomodulatrice une activité antiproliférative et antivirale. Ses complications cardiovasculaires les plus fréquentes sont des accès d'hypotension, parfois d'hypertension, et une tachycardie, rarement des troubles rythmiques. Des cardiomyopathies progressives, pouvant apparaître lors de traitements prolongés ont été rapportées mais sont en fait très rares [131].

### 8.2. L'interleukine-2

Les complications cardiaques de l'administration d'interleukine-2 (IL-2) sont liées à l'effet hémodynamique du syndrome de perméabilité capillaire accrue qu'elle entraîne, responsable d'œdèmes, de prise de poids, d'hypotension et de tachycardie, réalisant un syndrome hyperkinétique. Celui-ci peut se compliquer, en cas d'atteinte coronaire préexistante, d'angor instable, d'infarctus myocardique. L'existence d'antécédents coronariens est en principe une contre-indication de l'IL2 [202]. En prenant ces précautions, la fréquence des accidents coronariens graves atteint 1 % [203]. Aussi une évaluation préliminaire de la réserve coronaire par un tracé d'effort, lorsque celui-ci est possible, ou par une scintigraphie au thallium sous dipyridamole est raisonnable.

D'autres accidents ont été rapportés, en particulier rythmiques : tachycardies supraventriculaires, extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire. Des troubles conductifs peuvent également survenir, tels qu'un bloc auriculoventriculaire [131,202].

Une myocardite lymphocytaire et éosinophile a été plusieurs fois constatée chez des patients traités par IL-2 [204]. Elle se manifeste par une insuffisance cardiaque parfois fébrile, avec élévation des créatines phosphokinases autour du 6<sup>ème</sup> ou 7<sup>ème</sup> jour de traitement. Elle s'associe souvent à des troubles rythmiques ou conductifs, sans qu'il ait pu clairement être démontré qu'elle représentait le support anatomopathologie des troubles du rythme au cours du traitement [204].

La physiopathologie de cette myocardite n'est pas encore bien comprise. L'IL-2 est un élément de la réponse immunitaire contre les cardiomyocytes infectés par un virus, et elle est mise en jeu dans les myocardites virales expérimentales. Une réactivation d'une myocardite antérieure a donc été suggérée. Une myocardite d'hypersensibilité est néanmoins aussi possible [204].

## 9. Autres anticancéreux

### 9.1 Gemcitabine

Le gemcitabine (Gemzar<sup>®</sup>), très employé souvent en deuxième ligne de chimiothérapie parce que sa pénétration tissulaire reste indépendante du pore MDR.

Elle peut être à l'origine de réactions péricardiques très particulières par leur mode de survenue. Elles n'atteignent que les patients ayant été irradiés auparavant (avec un délai de parfois plusieurs mois), et sans protection sous carinale associée. Constante chez les quatre patients dans cette situation d'une série de 29 malades traités par gemcitabine, elle peut être abondante et compressive, nécessitant un drainage péricardique (deux fois). À l'inverse, les 25 patients non préalablement irradiés en sont indemnes [205].

## 9.2 Acide all-transrétinoïque

L'acide all-transrétinoïque, dérivé de la vitamine A, est utilisé dans le traitement des leucémies aiguës promyélocytaïres. Il peut entraîner un syndrome « rétinopé » chez un malade sur quatre, marqué par une pleuropéricardite fébrile, une fièvre, une hypotension. Il peut se compliquer de défaillance cardiaque, avec œdème pulmonaire. Une dysfonction ventriculaire gauche est observée chez 17 % des patients traités [206].

## 9.3 Trioxyde d'arsenic

Le trioxyde d'arsenic est lui aussi employé dans le traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire. Il allonge l'intervalle QT chez 50 % des patients et peut se compliquer de torsades de pointes. Des épanchements pleuropéricardiques sont également possibles. Ces complications peuvent se manifester jusqu'à 24 heures après la fin de l'administration [207].

Les autres agents de chimiothérapie comme les poisons du fuseau et les modificateurs de l'ADN sont plus rarement à l'origine de complications cardiovasculaires.

## 10. Cardiotoxicité de l'hormonothérapie

L'hormonothérapie dans le cancer du sein repose essentiellement sur 2 types de molécules.

### 10.1. Cardiotoxicité du Tamoxifène

Le Tamoxifène initialement incriminé dans la survenue d'infarctus du myocarde, ne potentialiserait finalement pas ce risque [208,209].

Cependant, il n'aurait pas non plus le rôle cardioprotecteur qui lui avait été attribué secondairement devant les modifications de certains paramètres inflammatoires et du profil lipidique qu'il entraînait [153,210, 213]

En effet, le Tamoxifène conduit à une diminution de la CRP, du fibrinogène et même de l'homocystéine [153,214]. Il agit comme un agent anti-agrégant plaquettaire par la diminution du calcium intra-plaquettaire qu'il engendre [133].

Il diminue les taux de cholestérol total, de LDL cholestérol, d'apolipoprotéine A1 et de lipoprotéine a (lpa) mais il semble augmenter le taux de triglycérides[153,211,215-217].

La prescription de Tamoxifène s'accompagne d'une augmentation de la survenue de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires.

Ces complications seraient secondaires à des modifications de la coagulation avec une diminution du taux d'antithrombine III et de protéine S [133].

Quant à l'implication du Tamoxifène dans la survenue d'accidents vasculaires cérébraux, elle n'a pas encore été clairement démontrée [209,218].

### 10.2. Cardiotoxicité des antiaromatases

Les données des différentes études sur la cardiotoxicité des antiaromatases sont contradictoires. leur implication dans un sur-risque cardiovasculaire reste encore débattue [157].

Ces molécules seraient potentiellement à l'origine d'une augmentation des concentrations sériques de lipides et d'apolipoprotéine majorant le risque de nécrose myocardique [153,211, 216,219].

## 11. Cardiotoxicité des traitements anti angiogéniques

L'hypertension artérielle représente la principale atteinte cardiovasculaire secondaire à la prescription d'un traitement antiangiogénique comme le Bevacizumab [152].

Dans les différentes études cliniques réalisées, 4 à 35 % des patients traités par Bevacizumab ont développé une hypertension artérielle qu'elle que soit son grade.

Dans la majorité des cas, l'introduction d'un traitement antihypertenseur permettait la normalisation des chiffres tensionnels et la poursuite du Bevacizumab. Dans d'autres cas cependant, une interruption du traitement était nécessaire devant l'absence de normalisation de la pression artérielle sous traitement ou l'apparition de complications comme une encéphalopathie hypertensive ou une hémorragie intracérébrale [88].

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette hypertension ne sont pas complètement élucidés. Ils feraient intervenir :

- L'inhibition du récepteur du VEGF. Cela entraînerait une diminution de la production de NO par la NO synthase endothéliale conduisant à une augmentation des résistances vasculaires et à l'installation d'une hypertension artérielle.
- Par ailleurs, ce processus serait mis en jeu dans la stimulation de l'expression du Plasminogen Activator Inhibitor-1 majorant le risque d'hypertension artérielle.
- L'implication du système rénine-angiotensine-aldostérone dans la genèse de cette hypertension a été évoquée mais il semblerait que les taux sériques de rénine, d'aldostérone tout comme ceux des catécholamines ne soient pas modifiés.

Des tableaux cliniques d'insuffisance cardiaque ont été décrits sous Bevacizumab [79,131,152].

Il est bien connu que le VEGF est impliqué dans la prolifération et la survie des cellules endothéliales mais aussi dans le maintien de l'intégrité de l'endothélium.

Les traitements antiVEGF diminuent donc les capacités de régénéscence des cellules endothéliales en réponse aux différents traumatismes. Cela entraînent l'exposition du facteur tissulaire et du collagène sous endothélial, qui ne possèdent pas de propriétés antiagrégants, au flux sanguin. Il en résulte une majoration du risque thrombotique [131].



# CHAPITRE IV : DIAGNOSTIC ET SUIVI DE LA CARDIOTOXICITE

## 1. Généralités

La vitesse de progression et le degré de sévérité de la cardiotoxicité imputables aux chimiothérapies, en particulier les anthracyclines sont très variables. L'existence de facteurs favorisants peut expliquer une partie de cette variabilité. L'accumulation de ces facteurs est associée à un risque accru de survenue d'une forme précoce et sévère de cardiotoxicité. La connaissance de ces facteurs prédisposant est importante pour l'identification des sujets particulièrement exposés qui devraient bénéficier d'une surveillance plus étroite [221,222].

Plusieurs stratégies ont été mises en place durant les dernières décades pour dépister ces complications : la biopsie endomyocardique et la surveillance de la fraction d'éjection. La biopsie endomyocardique s'est avérée être pendant longtemps le gold standard, car la plus sensible et la plus spécifique pour identifier la dysfonction ventriculaire gauche. Cependant, l'intérêt de la biopsie a rapidement décliné du fait de sa nature invasive et des progrès de l'imagerie. Des scores semi-quantitatifs avaient été proposés par Billingham pour quantifier l'atteinte histologique au cours du traitement. Leur champ d'application est limité par l'impossibilité d'assurer un suivi du patient par des biopsies itératives, même avec des prélèvements ventriculaires droits, considérés de surcroît comme moins fiables et plus dangereux [48].

Les techniques non invasives ont rapidement pris le relais, au premier rang desquelles l'échocardiographie, par l'évaluation de la fraction d'éjection, qui a été pendant longtemps le seul critère de surveillance. Aussi les méthodes non invasives ont-elles relayé la biopsie, en tentant initialement d'établir un parallélisme avec les lésions histologiques (**Tableau II**). Toutes se sont heurtées au même écueil : elles sont peu sensibles, ne détectent pas les lésions dénuées de retentissement sur la fonction myocardique (diastolique et/ou systolique), et comportent toujours le risque de voir une altération fonctionnelle à peine décelable, progresser malgré l'interruption du traitement.

L'évolution des techniques d'imagerie et les études sur les bio marqueurs ont fait leur entrée dans le diagnostic de la cardiotoxicité, justifiant une mise au point par la publication de nouvelles recommandations, rédigées conjointement par la Société américaine d'échocardiographie et la Société européenne d'imagerie cardiovasculaire [223].

En aout 2016 la société européenne de cardiologie (ESC) s'est positionnée sur la prise en charge des patients atteints de cancer face aux risques cardiovasculaires de leurs traitements [132]. Ce premier consensus ne fait pas l'objet de recommandations formelles, les données actuelles de la littérature reposant sur des études mono centriques et manquant souvent de puissance. Mais, il propose une stratégie de prise en charge aux cardiologues amenés à suivre ces patients.

## 2. Évaluation en pré chimiothérapie

L'évaluation initiale d'un patient devant recevoir une chimiothérapie cardiotoxique a pour but de déterminer son risque de développer une cardiotoxicité, elle comporte :

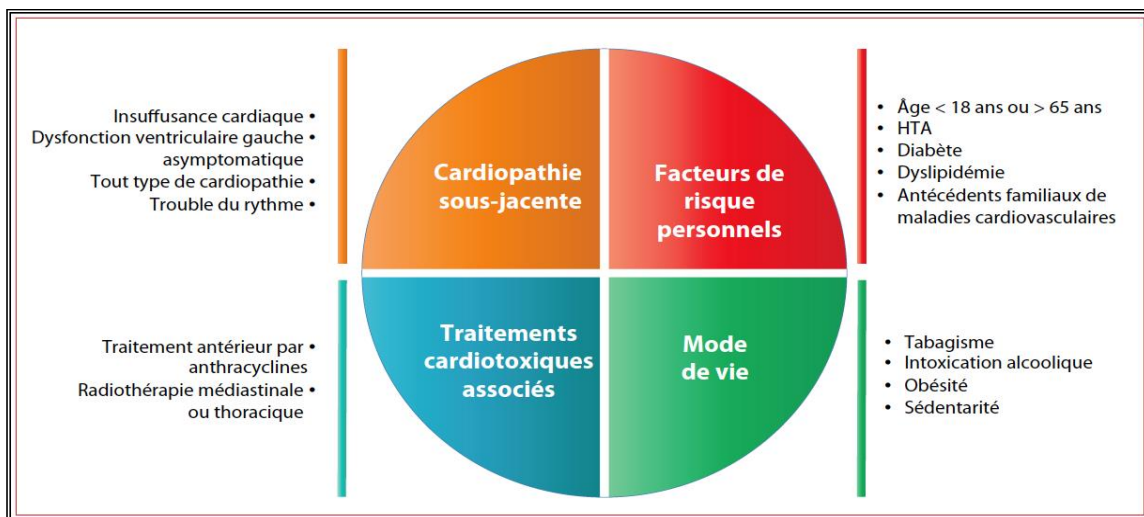
### 2.1. Etape clinique

Consiste à rechercher les facteurs de risque cardiovasculaires, les facteurs de prédisposition au cancer ainsi que les facteurs de risque de cardiotoxicité. (**Figure 20**) :

- Liés à la chimiothérapie (type de drogue, dose administrée à chaque cycle, dose cumulée, calendrier et voie d'administration, pic de concentration des anthracyclines Combinaison à d'autres drogues cardiotoxiques comme l'Endoxan® et le trastuzumab (Herceptin®), association à la radiothérapie).
- Liés aux patients : âge >60 ans ou <15 ans, sexe féminin, présence de facteurs de risque cardiovasculaires notamment le diabète et l'HTA, antécédents de pathologie cardiovasculaire, radiothérapie médiastinale préalable, un terrain fragile, avec une dénutrition peut également majorer la cardiotoxicité des chimiothérapies.
- La fréquence de cette cardiotoxicité augmente également avec le temps [224].

La cardiotoxicité doit être suspectée devant des signes fonctionnels (dyspnée, douleur thoracique, palpitations) ou toute maladie cardiovasculaire (HTA, IC, arythmie, maladie coronaire) chez un patient qui est ou a été exposé à une chimiothérapie [225].

Les rapports récents d'hypertension induite par la chimiothérapie comme un effet indésirable commun des inhibiteurs de l'angiogenèse et des immunosuppresseurs clarifient la nécessité d'une surveillance systémique de la tension artérielle (TA) et de la gestion guidée de l'hypertension comme stratégie intégrale pour préserver la fonction VG [226].



**Figure 20** : Facteurs de risque de cardiotoxicité.

### 2.2. Electrocardiogramme

Est un élément clé de détection d'une arythmie ventriculaire, troubles de repolarisation, de conduction, en se basant sur les modifications de certains paramètres tel que : QT, QRS dont leur valeur diagnostique augmente notablement en cas de coexistence de symptômes et signes cliniques d'insuffisance cardiaque [227].

### 2.3. Echodoppler et imagerie cardiaque

Les recommandations de l'ESC 2016 proposent d'associer à une consultation cardiologique, la mesure d'une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) par échographie, scintigraphie ou résonance magnétique cardiaque. Et la mesure du strain longitudinal global (GLS) afin d'optimiser la détection d'une anomalie cardiaque infraclinique.

### 2.4. Bio marqueurs cardiaques

Il est également introduit dans ces recommandations, la possibilité d'utiliser le dosage de troponine hypersensible (TnT Hs). Les experts rappellent aussi l'importance d'effectuer l'évaluation initiale et la surveillance en utilisant la même technique d'imagerie et les mêmes dosages de bio marqueurs.

## 3. Surveillance au cours de la chimiothérapie

L'analyse de la fonction ventriculaire gauche avant, pendant mais aussi après le traitement. Les signes de cardiotoxicité apparaissent souvent à distance de la dernière injection, et peuvent progresser alors que le médicament a été interrompu [48,96,143,147].

Il est également important, pour les anthracyclines de connaître la dose cumulée totale pour chaque molécule.

**Tableau VII:** Toxicité comparée des anthracyclines selon la dose cumulée totale.

Molécule	Spécialité	Dose cumulative à partir de laquelle la cardiotoxicité devient fréquente
Doxorubicine	Adriblastine®	400 à 500 mg/m <sup>2</sup>
Daunorubicine	Cerubidine®	600 mg/m <sup>2</sup>
Zorubicine	Rubidazone®	1 500 mg/m <sup>2</sup>
4' épidoxorubicine	Farmorubicine®	800 mg/m <sup>2 a</sup>
4 déméthoxydaunorubicine	Idarubicine®	225 mg/m <sup>2 a</sup>
Idarubicine		A
Mitoxantrone	Novantrone®	160 mg/m <sup>2</sup>
Aclacynomycine-A	Aclacinomycine®	B
Amsacrine	Amsidine®	B

La cardiotoxicité réputée inférieure à celle de la doxorubicine, surtout pour la mitoxantrone. En fait, tout dépend de la dose cumulative.

### 3.1. Etape clinique

L'examen cardiovasculaire pendant et au décours de la chimiothérapie a pour objectif de détecter les signes d'insuffisance cardiaque, de cardiopathie ischémique, une arythmie, une hypertension artérielle et les accidents thromboemboliques.

### 3.2. Echodoppler cardiaque

L'échocardiographie bidimensionnelle (2DE) reste la technique de choix pour l'évaluation de la cardiotoxicité liée à la thérapie anticancéreuse [223,228,229].

C'est une méthode non invasive qui peut, à tous les stades du traitement, effectuer une évaluation complète et détecter des complications coronariennes, myocardiques, valvulaires et péricardiques secondaires au traitement utilisé (radiothérapie et / ou chimiothérapie).

#### 3.2.1. La fraction d'éjection ventriculaire gauche

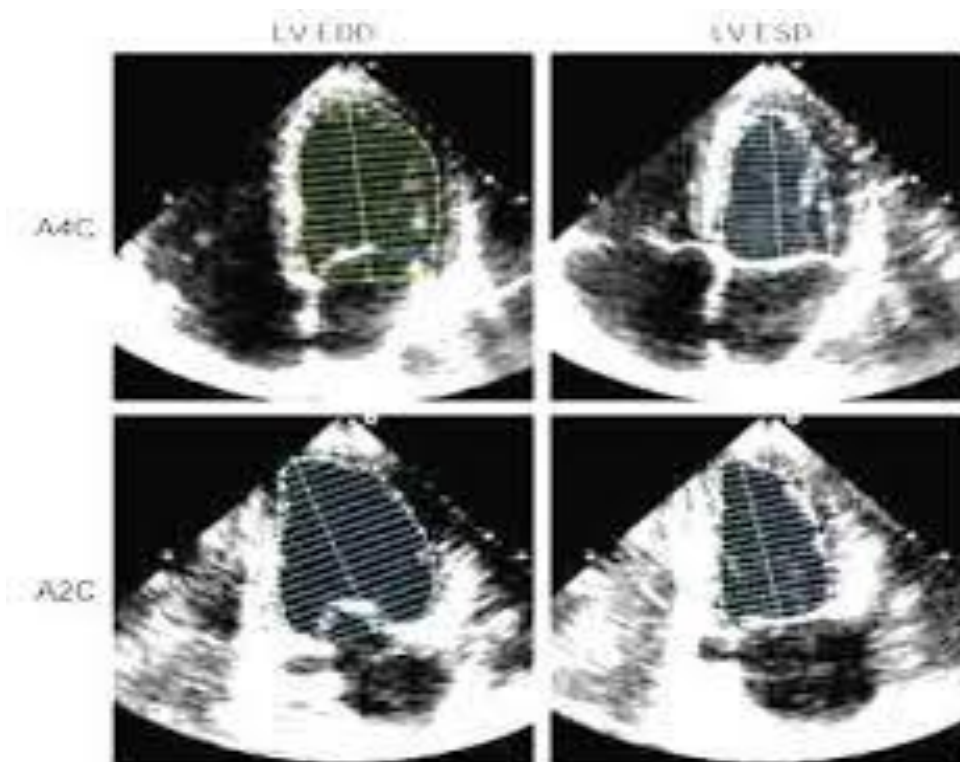
La méthode de Simpson modifiée par 2DE est le paramètre le plus important couramment utilisé pour l'évaluation de la fonction cardiaque [229, 230]. (**Figure 21**).

La FEVG a un rôle central dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, en identifiant les patients atteints d'une FEVG réduite et pour diriger la thérapie médicale [231].

La FEVG s'est révélée être un puissant prédicteur des effets néfastes cardiovasculaires chez les patients atteints d' IC [232,233].

Cependant la FEVG en 2DE ne parvient généralement pas à détecter un dysfonctionnement subtil du VG [229,234]. Une fois que la FEVG a considérablement diminué, on peut la détecter, mais il est peut-être trop tard pour inverser le processus de cardiotoxicité et le développement ultérieur de l'IC [235]. L'habitude d'interrompre ou de contre-indiquer le traitement pour des fractions de raccourcissement inférieures à 26 % repose sur ce principe, mais expose souvent au risque de voir la cardiopathie évoluer. Les autres limites de la FEVE par 2 DE sont la grande variabilité temporelle et inter observateur dans les mesures [236].

La variabilité de mesure de la FEVG avec 2D s'est révélée > 10 % équivalent à la variation > 10 % de la FE qui définit la cardiotoxicité chez les sujets asymptomatiques [223,236]



**Figure 21** : FEVG Simpson deux plans [237]

### 3.2.2. Les paramètres de relaxation ventriculaire gauche

Ces paramètres sont les premiers atteints, les signes précoces sont représentés par :

- L'inversion du rapport E/A du flux mitral,
- La décélération de l'onde E
- Et une augmentation du temps de relaxation iso volumétrique (TRIV).

Ces signes précèdent l'apparition d'une hypokinésie septale, une variation de la fraction de raccourcissement du ventricule gauche (considérée significative à partir de 20 %) et une décroissance rapide de l'onde E.

Plusieurs travaux consacrés à l'analyse de la fonction diastolique au cours des traitements itératifs ont confirmé la validité de cette approche, à la suite de Lee, puis de Marchandise, qui avait montré l'allongement du TRIV (de 65 à 86 ms) et le ralentissement d'EF, survenant chez des patients dont la fraction de raccourcissement n'était pas encore détériorée.

Stoddart a ensuite montré chez 40 malades ayant reçu une dose cumulative assez faible de 120 mg/m<sup>2</sup>, qu'au cours du suivi, documenté chez 26 d'entre eux, neuf ont développé une toxicité et 17 sont restés indemnes. Cette évolution distincte peut être prédite par l'évolution du temps de relaxation iso volumétrique qui augmente (de 66 à 84 ms) chez sept des neuf malades qui développent secondairement une toxicité, ce qui correspond à une sensibilité de 78 % et à une spécificité de 88 % [142].

### 3.2.3. Echocardiographie de stress

De nombreux auteurs ont tenté de sensibiliser le dépistage échographique.

Klewer propose la mesure de l'épaississement systolique de la paroi postérieure du ventricule gauche et celle de la contrainte pariétale ventriculaire en fin de systole au cours d'une perfusion de dobutamine qui démasque l'altération latente de ces deux paramètres [238].

### 3.2.4. Le doppler tissulaire myocardique

Le doppler tissulaire a également été proposé pour le dépistage plus précoce de la cardiotoxicité (**Figure 22**).

Dans l'étude de Tassan-Mangina, le suivi de 20 patients ayant reçu une dose cumulative moyenne de 227 mg de doxorubicine en 6 mois ne montre pas d'altération de fonction systolique ventriculaire gauche. En revanche, le doppler tissulaire objective un trouble de la relaxation myocardique radiale et longitudinale (onde E myocardique de la paroi postérieure et latérale du VG). La vitesse maximale de l'onde systolique myocardique (Sa) diminue parallèlement, témoignant d'une atteinte de la fonction systolique débutante [239].

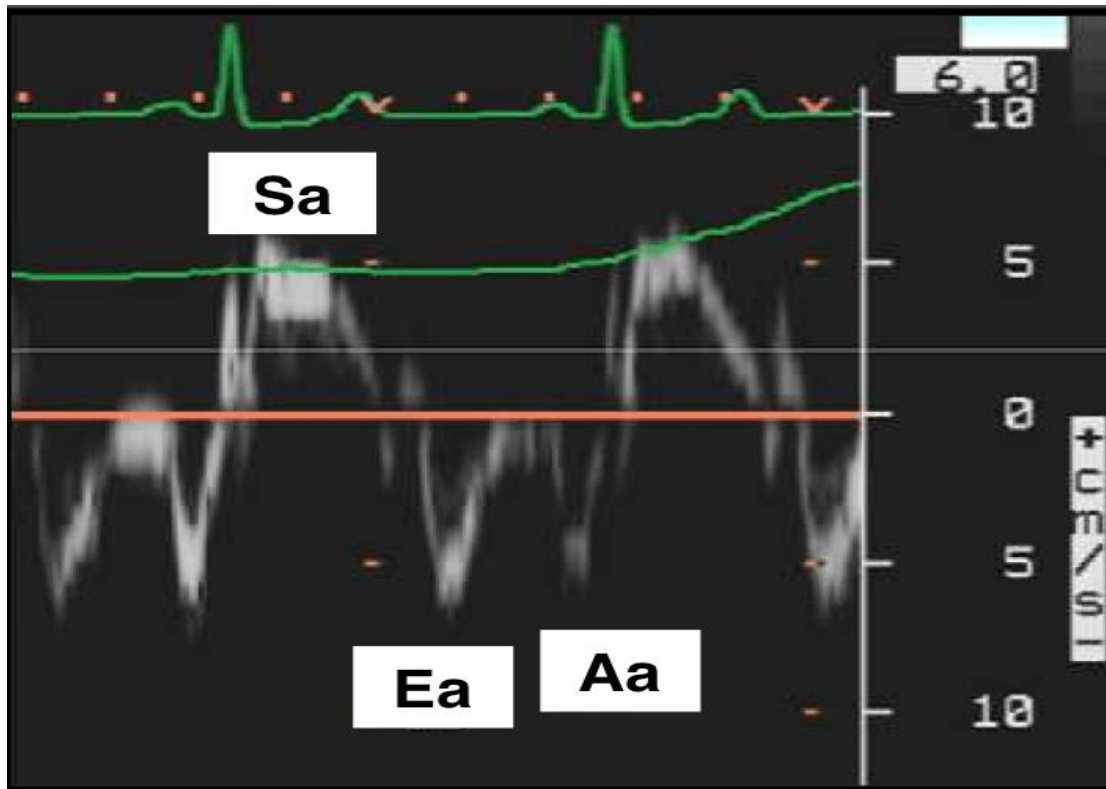


Figure 22 : Doppler tissulaire [145].

### 3.2.5. Echo tridimensionnelle 3DE

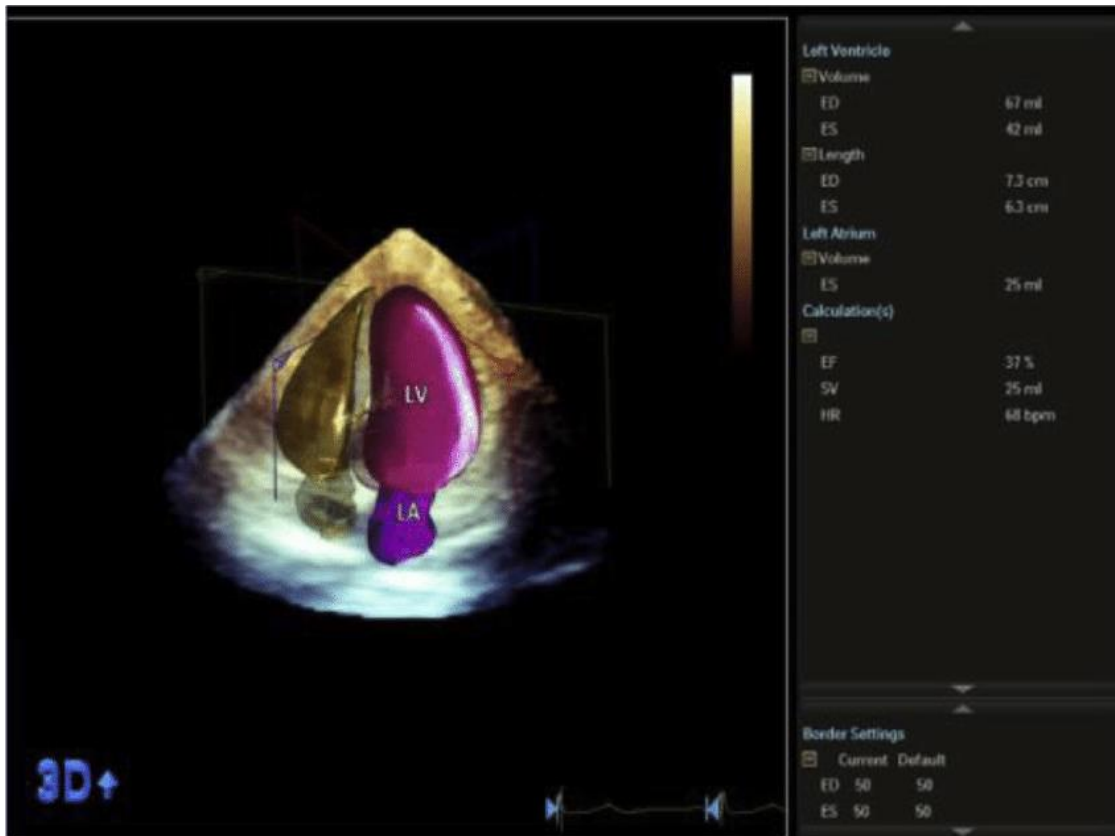
L'Echocardiographie tridimensionnelle 3DE (Figure 23) et le strain longitudinale globale (GLS) issue de l'échocardiographie tridimensionnelle sont deux indices prometteurs qui peuvent surmonter les limites inhérentes à l'utilisation de la FE VG [229,230].

La 3DE était plus précise que la 2DE dans la détection de la FEVG < 50% en comparaison à l'imagerie par résonance magnétique cardiaque chez 12 enfants survivants de cancer. La 3DE non contrasté démontre une meilleure reproductibilité et moins de variation pour les mesures séquentielles de la FEVG que la 2DE contrastée ou non [236].

La supériorité de la FEVG avec 3DE par rapport à 2DE s'explique par le fait que 3DE peut éviter les erreurs induites par la supposition géométrique ou le raccourcissement du VG avec 2DE [230].

Cependant, la FEVG par 3DE a plusieurs limites :

- Elle n'est pas largement disponible en raison du coût.
- L'analyse post-procédure nécessite encore des images de haute qualité et un opérateur qualifié pour atteindre les performances supérieures à 2DE [223].



**Figure 23** :Echocardiographie 3D par Jose Milel [240]

### 3.2.6. La déformation myocardique

La déformation myocardique est maintenant facilement utilisée en routine par 2DE.[223,229,230], avec la capacité à détecter un dysfonctionnement subtil du VG.

La valeur pronostique des indices de la déformation ont été montrés dans plusieurs situations cliniques [241,242-244]. Parmi les indices de déformation dérivés du speckle tracking le GLS est l'indice le plus couramment utilisé pour détecter les changements infracliniques de myocarde et pour prédire la cardiotoxicité subséquente [223,245,235,246]. (**Figure 24**)

En l'absence de réduction de la FEVG, une réduction de GLS du VG entre 9 % et 19 % est couramment observé pendant ou immédiatement après la chimiothérapie [235,247,248].

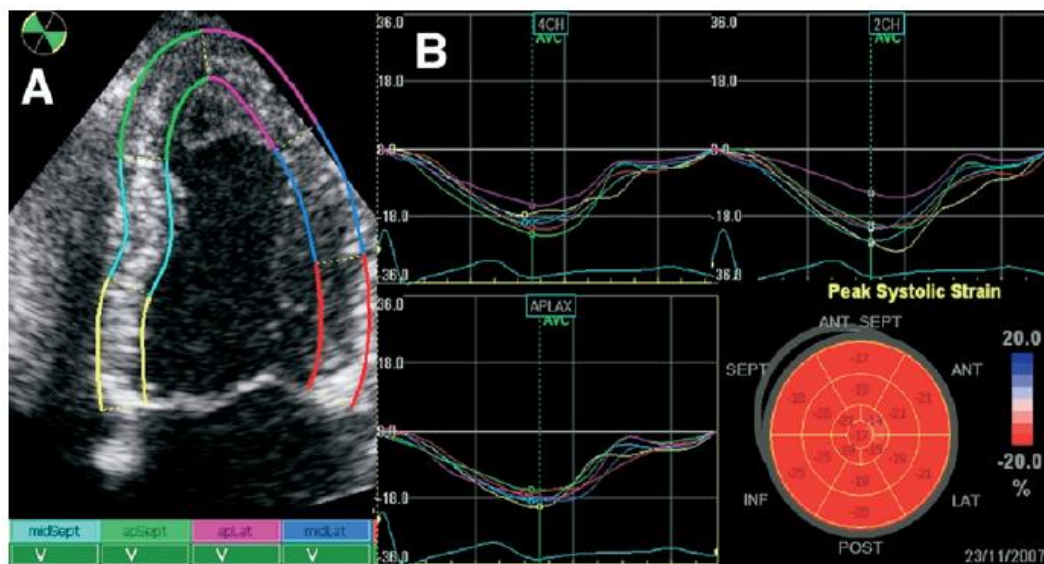
Bien que des réductions similaires du strain radial, de la contrainte circonférentielle sont observés après la chimiothérapie [235,249,250], la grande variabilité et la faible reproductibilité de ces mesures, rend la détection d'une cardiotoxicité moins aisée.

Une méta-analyse récente de Thavendiranathan, sur l'utilisation de l'imagerie de strain myocardique indique que la réduction du GLS du VG a précédé la réduction de la FEVG et a persisté pendant le traitement.[248], la méta-analyse a également suggéré qu'une réduction relative de 10 à 15 % de GLS du VG, peut être utilisée pour prédire une cardiotoxicité ultérieure selon les résultats de 8 études, Impliquant 452 patients de 6 mois à un an de suivi [235,245,246,248,251,252].

Cependant, il convient de noter que la valeur mesurée dépend du fournisseur et du logiciel spécifique [223,253]. Lors de l'application de GLS pour le suivi en série des patients atteints de cancer, la même machine et le même logiciel devraient être utilisés. Les problèmes de

qualité d'image 2DE et de reproductibilité sont également préoccupants dans l'utilisation de GLS par 2DE.[248]. Des mesures fiables de GLS ne peuvent être obtenues chez les patients présentant une imagerie 2DE de mauvaise qualité.

La variabilité déclarée de GLS du VG est de 8,3 à 11%, ce qui est similaire à la variabilité de mesure de la FEVG issue de 2DE [236,248].



**Figure 24** : Myocardial strain du VG [254]

Contrairement aux études approfondies sur les changements de FEVG après traitement oncologique, il n'y a que quelques études sur la fonction du ventricule droit [255-258].

Une anomalie de la fonction VD peut se produire en raison d'un dysfonctionnement du VD préexistant, d'une atteinte tumorale ou d'une cardiotoxicité induite par chimiothérapie.

Dans le numéro d'Acta Cardiologica Sinica, Chang et al. Rapportent les évaluations échocardiographiques des changements de la fonction VD et de la fonction VG, après un traitement par épirubicine, dans une cohorte prospective de 35 patients, atteints d'un cancer du sein [259].

Parmi les paramètres échocardiographiques, le GLS du VG et la déformation longitudinale de la paroi libre du VD sont considérablement altérés post traitement par épirubicine [259].

Contrairement aux paramètres de la contrainte, la FEVG par 2DE n'a pas réussi à refléter les changements de myocarde après un traitement par épirubicine.

Les auteurs ont également démontré une relation dose-réponse entre la gravité de la dyspnée et le déclin de la déformation de la paroi libre du VD [259]. Cette étude confirme à nouveau les limites de la FEVG par 2DE, et souligne la valeur de l'imagerie de la déformation (GLS en particulier) lors de la détection précoce de la cardiotoxicité infraclinique.

L'effet de la chimiothérapie sur la fonction VD a été démontré également dans une étude de 52 patients traités par doxorubicine où les anomalies du mouvement du mur du VD ont été plus fréquemment observées que les anomalies du mouvement du mur du VG par ventriculographie au radionucléide (19,9 % contre 9,0 %,  $p < 0,001$ ). [256]

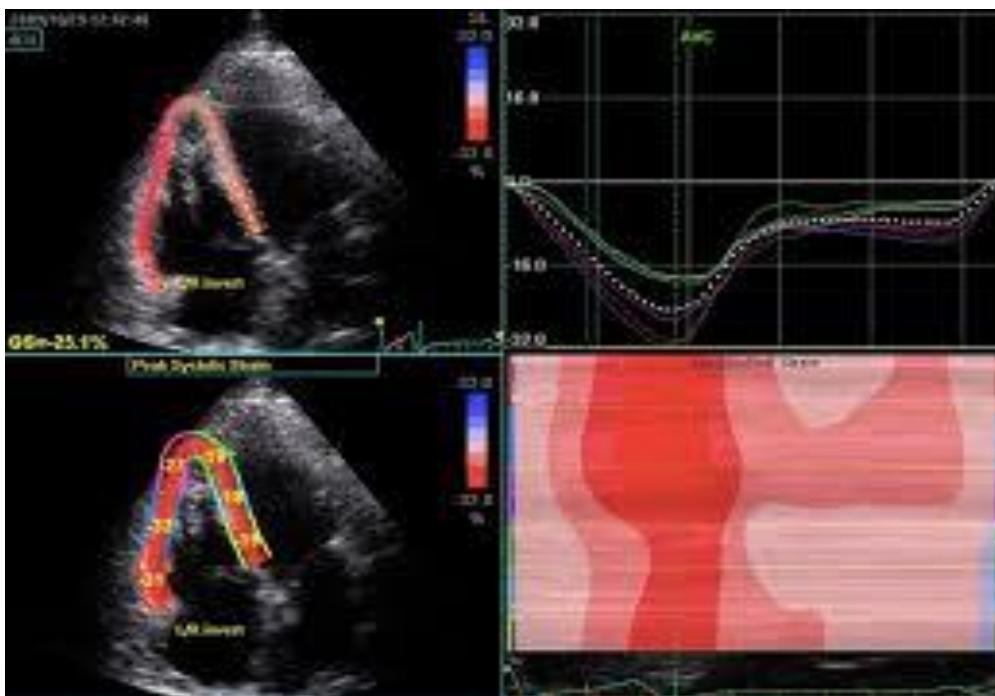
des Changements fonctionnels importants des deux ventricules gauche et droit peuvent être trouvés à 4 mois, ce qui a persisté au suivi de 12 mois [257].



Une étude récente de 30 patients atteints de cancer du sein , traités par trastuzumab avec ou sans anthracyclines, un dysfonctionnement du VD a été observée seulement dans 10 % des patients, par changement de surface fractionnée de VD (une mesure similaire à la FEVisotopique), mais dans > 40 % des patients selon l'analyse par strain STE; Cela a démontré la sensibilité des mesures du strain pour identifier un dysfonctionnement subtil du VD [258]. En outre, l'opportunité d'une récupération fonctionnelle du VG était plus faible chez les patients présentant un dysfonctionnement concomitante du VD comparativement à ceux qui ont conservé la fonction VD (17 % contre 40 %), impliquant un dysfonctionnement du VD détecté par le strain VD reflète des dommages myocardiques plus sévères induits par les anti cancéreux [258].

Selon les recommandations mises à jour pour l'évaluation des cavités cardiaques de l' American Society of Echocardiography et The European Association of Cardiovascular Imaging, le strain longitudinale VD devrait être mesurée en 4 cavités centrée sur le VD [230]. La largeur de la région d'intérêt devrait être limitée au myocarde VD, à l'exclusion du péricarde, ce qui peut être difficile en raison de la minceur de la paroi libre du VD.

En général, le GLS du VD est la moyenne du strain systolique VD des 3 segments de parois libres du VD et des 3 segments septaux (**Figure 25**).



**Figure 25** : Strain longitudinal global du VD [230].

La valeur pronostique du dysfonctionnement du VD chez les patients en cancérologie et sa persistance pendant le suivi doit encore être évaluée dans d'autres études. Le strain VD est également limité par la qualité de l'image, et la valeur mesurée est spécifique au fournisseur et au logiciel.

Le manque de reproductibilité est également une préoccupation dans l'application de la fonction VD pour l'évaluation de la cardiotoxicité.

Avec l'utilisation du strain, nous pouvons détecter des changements subtils dans la fonction VG ou VD après la thérapie. Les patients atteints de cancer du sein recevant une chimiothérapie à base d'anthracycline ont des effets indésirables sur la taille de l'oreillette droite et la fonction VD. D'autres études sont nécessaires pour déterminer l'impact de ces effets néfastes sur la fonction cardiaque droite et si cela représente un marqueur antérieur de la cardiotoxicité [260].

Cependant, le bénéfice de l'identification précoce d'un dysfonctionnement myocardique subtil n'est toujours pas clair. D'autres études sont nécessaires pour examiner la progression du dysfonctionnement du VG et du VD à la cardiomyopathie clinique et pour déterminer si une intervention précoce entraînera des améliorations dans les résultats à long terme.

### 3.3. Scintigraphie des cavités cardiaques

La scintigraphie ou ventriculographie isotopique (VGI) permet d'évaluer la fonction cardiaque, en particulier la FEVG (**Figure 26**). Elle est recommandée dans le cancer du sein, lorsqu'un traitement cardiotoxique (par anthracyclines ou trastuzumab) est indiqué.[261].

C'est un examen de réalisation simple qui constitue depuis plus de 30 ans une méthode de référence pour calculer la FEVG. L'examen est réalisé en respiration libre, en oblique antérieur gauche à 45°, après marquage des globules rouges in vivo au 99mTc. L'acquisition dure entre 6 et 10 minutes et ne nécessite aucune préparation particulière.

La synchronisation à l'électrocardiogramme nécessite en principe que le patient soit en rythme sinusal, mais l'examen reste possible en cas de fibrillation auriculaire si le rythme n'est pas trop irrégulier. Le traitement informatique des données dures moins d'une minute, et les outils automatisés, largement disponibles, assurent une excellente reproductibilité inter examen de la technique (< 5 %).

La réalisation d'un dépistage précoce, avant que n'apparaissent les signes cliniques d'insuffisance cardiaque, est d'une haute importance. Chez les patients traités par anthracyclines, l'examen consiste à surveiller de façon régulière la FEVG, dont la diminution précède et annonce la survenue retardée des signes cliniques [94,262].

Il est proposé un arrêt du traitement lors de l'apparition d'une dysfonction ventriculaire gauche attestée par la combinaison d'une FEVG inférieure à 50% et d'une diminution d'au moins 10 % de la FEVG par rapport à la valeur initiale. Cette attitude repose sur l'algorithme, proposé en 1987 par R.G. Schwartz et al.[234]:

L'utilisation de cet algorithme évalué sur 1500 patients traités par anthracyclines et suivis durant 7 ans, avait entraîné une diminution de l'incidence d'insuffisance cardiaque cliniquement avérée. Une nouvelle évaluation de la FEVG est recommandée après des doses cumulatives de 240-300 mg/m<sup>2</sup> et de 400-450 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine, puis après chaque dose supplémentaire.

Une surveillance rapprochée est recommandée chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche initiale ou une maladie cardiaque connue, et en cas de radiothérapie concomitante ou antérieure ou d'exposition simultanée à tout autre agent cardiotoxique [263]. Concernant le suivi des patients sous trastuzumab, un algorithme de surveillance rapprochée de la FEVG toutes les 12 semaines a été proposé par l'équipe de la Mayo Clinic [264].

Fondé sur la cinétique d'apparition des complications cardiaques rapportées dans les essais thérapeutiques, mais son efficacité pour prévenir des complications tardives reste encore à déterminer.

La surveillance répétée par ventriculographie isotopique, malgré la fiabilité de la quantification de la fraction d'éjection qu'elle apporte, a l'inconvénient de ne pas permettre de visualisation anatomique simultanée. Une réduction de la FEVG dépassant 15 %, ou une FE inférieure à 40 % doit faire interrompre le traitement selon Alexander. L'examen peut aussi être couplé à l'effort, au cours duquel l'absence d'augmentation de la fraction d'éjection au-delà de 5 % plaide pour la toxicité. L'évaluation de la fraction d'éjection à l'effort par méthode isotopique malgré un certain succès, reste très limitée en pratique en raison de l'état clinique de ces patients, souvent altéré sous l'effet conjugué de la maladie, de la chimiothérapie et des pathologies associées (anémie, etc.). Un autre intérêt de la surveillance de la fonction ventriculaire gauche par les isotopes est d'offrir une alternative à l'échographie lorsque la visibilité n'est pas satisfaisante en échographie du fait de problèmes d'échogénicité.

### Autres techniques scintigraphiques

La scintigraphie myocardique aux anticorps antimyosine marqués avait permis de différencier une lyse myocytaire authentique d'une diminution transitoire et réversible de la FEVG après chimiothérapie par anthracyclines [265] En effet, il avait été rapporté qu'une action inotrope négative pouvait être responsable d'une altération transitoire de la fonction contractile après une cure d'anthracyclines, ce qui justifiait de ne mesurer la FEVG qu'à distance de la dernière cure, avant la réalisation de la cure suivante. Les anticorps antimyosine marqués à l'indium, ne se fixant au niveau du myocarde qu'en cas d'externalisation de la myosine intracellulaire consécutivement à la lyse cellulaire, permettaient de mettre en évidence de façon non invasive les lésions myocardiques secondaires à la toxicité des anthracyclines. Cette technique, pourtant prometteuse, a été abandonnée après le retrait des anticorps antimyosine marqués.

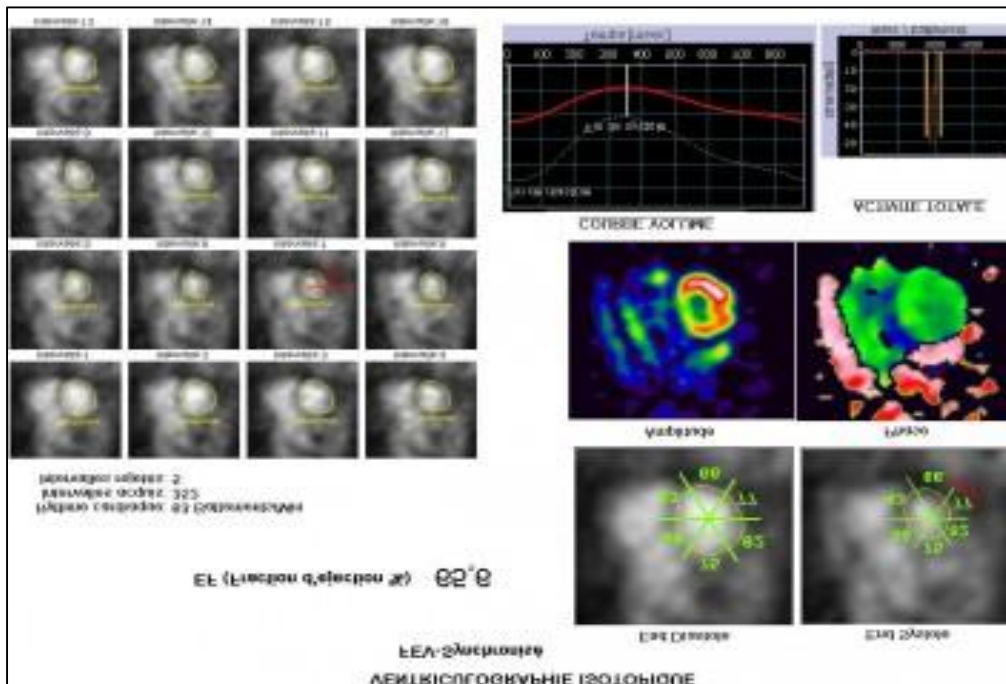


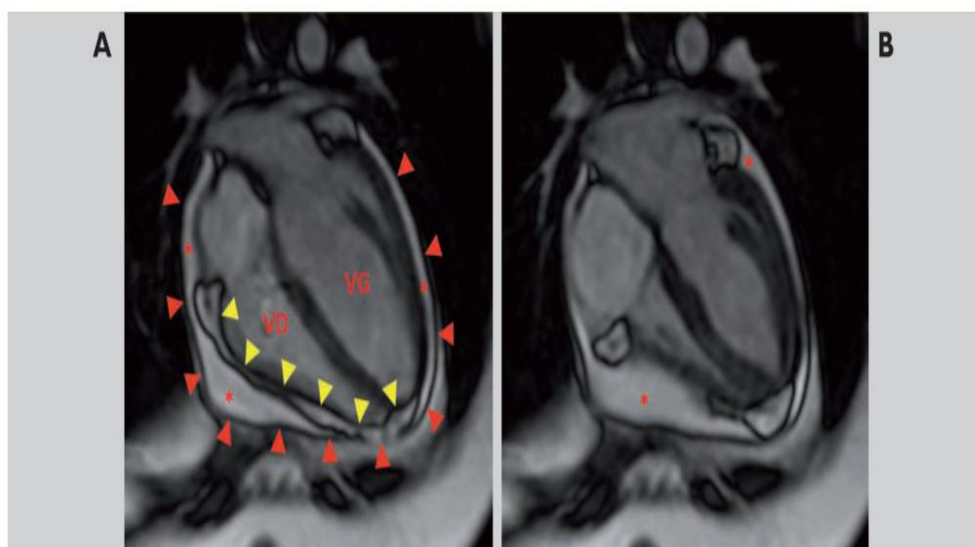
Figure 26 : Ventriculographie isotopique du VG [266]

### 3.4. Imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque

L'IRM cardiaque permet une analyse morphologique des cavités cardiaques et le calcul des fractions d'éjection des deux ventricules. Sa complexité d'utilisation au regard de la simplicité des méthodes échographiques ou encore scintigraphiques n'en fait cependant qu'un examen de seconde intention dans cette indication. En revanche, l'IRM offre des possibilités originales de caractérisation tissulaire (**Figure 27**). Il a été montré que, en cas de lésion myocardique secondaire à un infarctus ou à une myocardite, une augmentation importante du signal, qui survient 15 à 20 minutes après l'injection d'un produit de contraste paramagnétique (sels de Gadolinium). Cette augmentation permet de mettre en évidence les lésions à un stade initial.

Dans une étude récente [267], une IRM cardiaque a été effectuée chez 10 patientes présentant une toxicité avérée au trastuzumab, dont le diagnostic reposait sur une diminution de FEVG inférieure à 40 % en scintigraphie ou en échographie. Les 10 patientes de cette étude présentaient toutes un hyper signal tardif en IRM après injection de gadolinium, prédominant au niveau de la paroi latérale, et de siège sous-péricardique dans tous les cas. Ce type de lésions est très similaire à ce qui est observé dans les cas de myocardite. Cela est cohérent avec la récupération fréquente d'une fonction ventriculaire gauche normale après interruption du traitement chez ces patientes, rendant parfois possible la reprise du traitement dans un second temps. Dans cette dernière étude, 6 des 10 patientes ont vu leur fonction ventriculaire gauche se normaliser après interruption du trastuzumab. Cependant, les 4 autres patientes présentaient des signes de dysfonction persistante à 6 mois, et ce malgré un traitement approprié de l'insuffisance cardiaque, incluant IEC et bêtabloquants.

La surveillance de la fonction ventriculaire gauche par l'imagerie en résonance magnétique a été également proposée. Le suivi séquentiel de 28 patients traités par anthracyclines (1,5 Ta, séquences pondérées en T2), montre ainsi que le diamètre télé systolique ventriculaire gauche augmente sous traitement, que les fractions d'éjection ventriculaire gauche et droite diminuent. Un œdème myocardique est observé chez la moitié des malades. En fin de cure, 15 des 28 patients ont une fraction d'éjection inférieure à 55 % [268.].



**Figure 27:**Imagerie par résonance magnétique cardiaque [269]

Une étude d'IRM cardiaque a également démontré que le dysfonctionnement du VD était plus fréquent que le dysfonctionnement du VG (34 % contre 26%) au suivi de 12 mois chez 46 patients atteints de cancer du sein recevant des anthracyclines et/ou des trastuzumab.[257].

### 3.5. Marqueurs biologiques

Le développement des marqueurs circulants de dysfonction ventriculaire a amené à en évaluer l'intérêt dans le dépistage précoce. Le brain natriuretic peptide (BNP) a été le premier exploré. Mesuré de façon séquentielle chez 107 patients recevant des anthracyclines, et n'a pas montré de valeur prédictive de la survenue d'une dysfonction ventriculaire gauche, observée chez 19 % des patients [270].

En revanche, la mesure de la troponine I au décours immédiat de chaque cycle d'administration (cinq dosages en 3 jours, la valeur la plus élevée étant retenue), puis 1 mois après la fin de la chimiothérapie, apporte des informations très discriminantes

Dans un travail italien portant sur 703 patients. Trois profils cinétiques sont observés. Dans un premier groupe (495 patients), la troponine I reste normale, inférieure à 0,08 ng/ml, après chaque cure et au décours du traitement. La fonction ventriculaire gauche ne se modifie pas au cours du suivi ultérieur (1 an), et la survenue d'événements cardiovasculaires est très faible, de l'ordre de 1 %. À l'inverse, les 145 patients dont la troponine initiale est supérieure à 0,08 ng/ml, mais celle en fin de traitement normale, ont un risque d'événement cardiaque plus élevé (37 %), qui reste par ailleurs en deçà de celui des 63 malades dont les troponines initiales et tardives sont élevées, proportion atteignant 84 %. Ainsi, l'élévation de la troponine I peut-elle dépister dès la première cure le patient à risque de développer une toxicité myocardique [271].

#### 3.5.1. BNP et NTproBNP

En 1981, Bold et al. Observent qu'une perfusion d'extraits de tissus atriaux chez des rats, cause une importante natriurèse et diurèse. Cette observation a conduit à l'isolement et au clonage du premier membre de la famille des peptides : l'Atrial Natriuretic Peptide (ANP) [272]. En 1988, une molécule de la même famille a été découverte dans le cerveau de porc : le BNP d'où son appellation « brain natriuretic peptide » [273], et en 1989 chez l'homme [274]. En 1990, un troisième peptide natriurétique fut découvert : le « C type natriuretic peptide » [275].

##### 3.5.1.1. Effet physiologique

L'effet majeur du BNP est natriurétique. Principalement synthétisé et sécrété par le ventricule. Mais d'autres sites de synthèse ont aussi été identifiés : système nerveux central, poumon, thyroïde, rate, intestin, ovaire ou utérus. Le BNP est produit par les cardiomyocytes des oreillettes et des ventricules en petite quantité sans stockage. L'augmentation de la tension pariétale par surcharge volumique et/ou tensionnelle entraîne rapidement une sécrétion accrue, ce qui en fait une "molécule d'urgence" idéale pour détecter précocement les épisodes de décompensation chez les patients présentant une insuffisance cardiaque stable [276].

##### 3.5.1.2. Origine du BNP

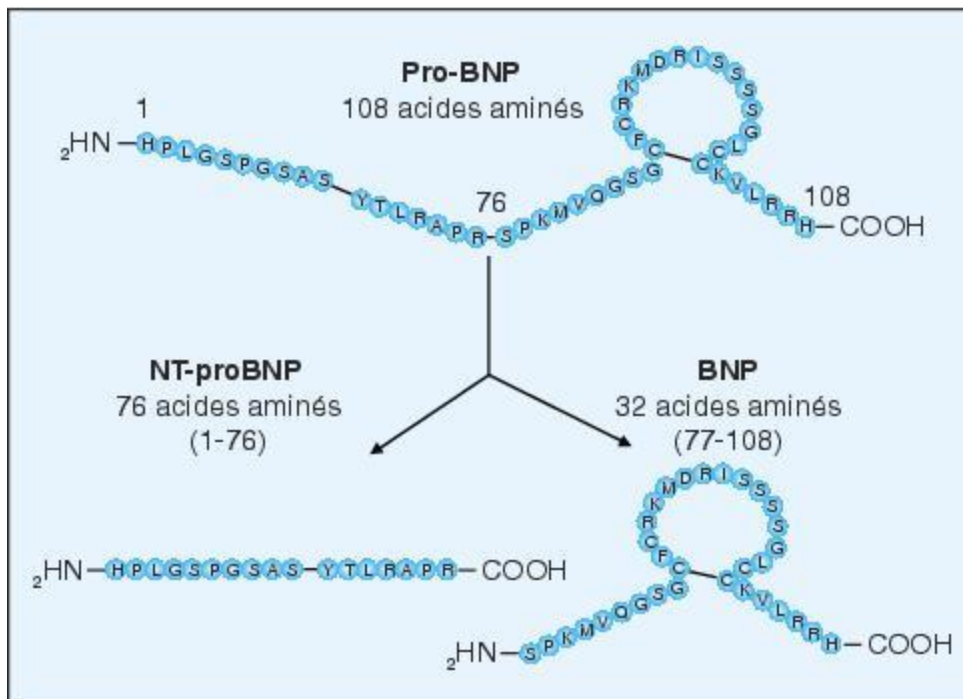
Le BNP provient d'une pro hormone, le proBNP (**Figure 28**) qui est scindée en deux et sécrétée de façon équimolaire en BNP : peptide actif, et en NTproBNP : peptide inactif [277].

C'est le NTproBNP qui est plus largement dosé, pour différentes raisons techniques : le cout, la stabilité dans les tubes à échantillon et la demi-vie plus longue, ce qui permet d'atteindre des niveaux sériques plus élevés.

Le BNP est produit par les cardiomyocytes des oreillettes et des ventricules, en réponse à une augmentation de la pression pariétale et de l'étirement des fibres myocardiques [278], qui peut être lié à une augmentation de la pression télé diastolique ventriculaire gauche c'est le cas dans l'insuffisance cardiaque. D'autres stimuli de sécrétion du BNP ont aussi été rapportés : transforming growth factor [279], tumor necrosis factor [280], interleukine-1[281], lipopolysaccharides [282] et hypoxie cellulaire [283].

### 3.5.1.3. Structure du BNP

Le BNP est constitué de 32 acides aminés (AA), dont 17 forment un anneau fermé par un pont disulfure. Cette structure est nécessaire aux fonctions biologiques des peptides natriurétiques [278].



**Figure 28:**B-Type Natriuretic Peptide Molecular Forms and Processing(hawk ridge) [284]

### 3.5.1.4. Intérêt de BNP et NTproBNP :

Il est actuellement bien démontré que le BNP et le NTproBNP sont des marqueurs fiables et sensible de dysfonctionnement ventriculaire systolique et diastolique [285].

#### Intérêt diagnostique :

Les peptides natriurétique de type B (BNP) et du NTproBNP sont des bio marqueurs majeurs des pathologies cardiovasculaires, et notamment de l'insuffisance cardiaque [286].

La principale utilité du NTproBNP est d'exclure l'insuffisance cardiaque comme cause de dyspnée chez un patient symptomatique [286].

**Intérêt pronostic :**

Il existe une corrélation inverse entre la fraction d'éjection cardiaque et les taux de BNP et NTproBNP. Les taux augmentent en fonction de la gravité de l'insuffisance cardiaque estimée par la classification NYHA (New York Heart Association).

Le BNP a été évalué par rapport à l'échocardiographie Doppler, dans le diagnostic positif d'une IC aigue systolique ou diastolique [287]. Il a été montré que l'élévation du BNP ou du NTproBNP était un facteur indépendant de surmortalité à court et à long terme. Et également de survenue d'évènement graves d'origine cardiaque. Il semblerait qu'une valeur très élevée de BNP à l'admission (>500ng/l), la non-diminution du BNP sous du traitement, ou la persistance d'un taux élevé de BNP pendant l'hospitalisation et avant la sortie du patient soient de mauvais pronostic [286].

**Intérêt thérapeutique**

L'utilisation des bêtabloquants ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion lors d'évolution infracliniques de la maladie, avec BNP élevé, entraîne une baisse de la mortalité et des réhospitalisation [288].

**3.5.1.5. Les facteurs influants sur le BNP et NTproBNP****1. L'âge et le sexe**

La concentration en peptides natriurétiques augmente avec l'âge. A tranche d'âge égal, les taux de BNP et de NTproBNP sont plus élevés chez les femmes que chez les hommes.

L'élévation avec l'âge pourrait être liée à une prévalence plus importante de l'insuffisance cardiaque, des pathologies cardiovasculaires et rénales. Un effet hormonal est probable, les différences de concentrations inter sexe en BNP et NTproBNP tendant à s'équilibrer chez les sujets âgés.

La différence de valeur observée pour une même tranche d'âge entre homme et femme serait expliquée plus par une inhibition de la synthèse du NTproBNP par les androgènes chez l'homme que par une stimulation de la synthèse par les estrogènes chez la femme.

**2. L'obésité**

Chez les sujets sains ou ayant une IC, les concentrations en BNP et en NTproBNP sont inversement proportionnelles à l'IMC. Plusieurs mécanismes pourraient expliquer cette relation : diminution de synthèse, augmentation d'excrétion rénale ou de dégradation par hyper expression du récepteur de clairance (NPR-C) au niveau adipocytaire pour le BNP.

Des études ont démontré que l'obésité avait un effet propre sur la fonction rénale qui pouvait expliquer en partie l'action sur les peptides natriurétiques.

Toutefois, l'obésité ne remet pas en cause de manière significative les seuils décisionnels utilisés dans le diagnostic et le pronostic de l'insuffisance cardiaque [289].

**3.5.2. Les troponines**

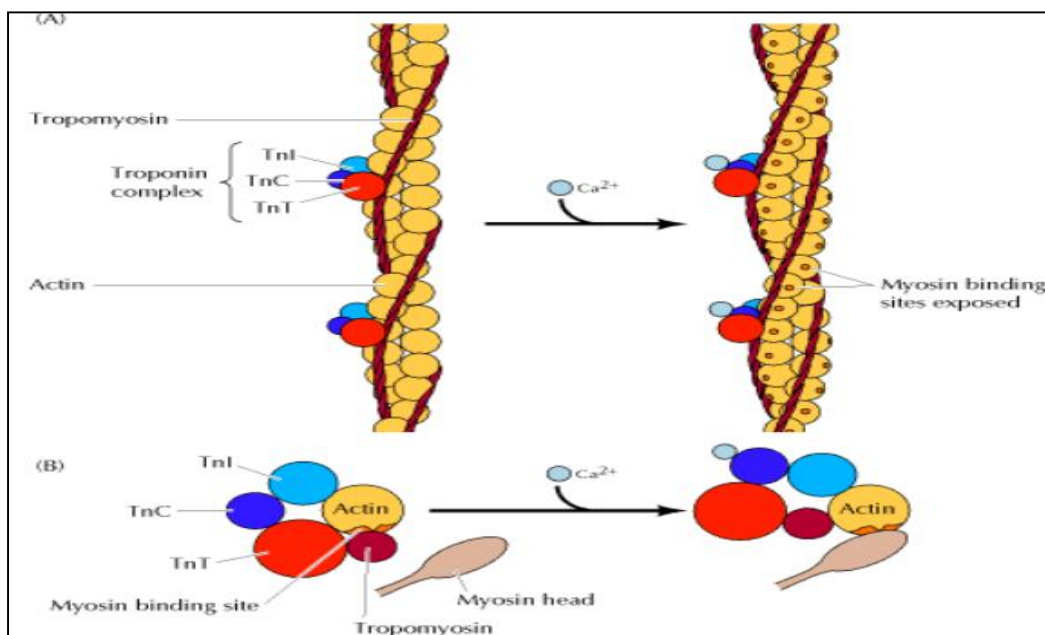
Sont des protéines de la structure striée des muscles qui se compose de deux filaments : le filament épais constitué de myosine et le filament fin composé d'actine, de tropomyosine et du complexe troponine. (**Figure 29**).

### 3.5.2.1. Structure des troponines

Le complexe troponine est un hétéro trimère formé de trois molécules différentes [290] codées par des gènes individuels, dans le génome humain, huit gènes codent pour les troponines [291,292] :

- La troponine T (37 kDa) se fixe au complexe de troponine en se liant à la tropomyosine et facilite la contraction.
- La troponine I isoforme cardiaque (24 kDa) dont le rôle est d'inhiber l'activité ATPase de la myosine.
- La troponine C (18 kDa). qui fixe le calcium.

La masse totale du complexe troponine est minuscule comparée à la masse des autres protéines myofibrillaires, comme l'actine et la myosine.

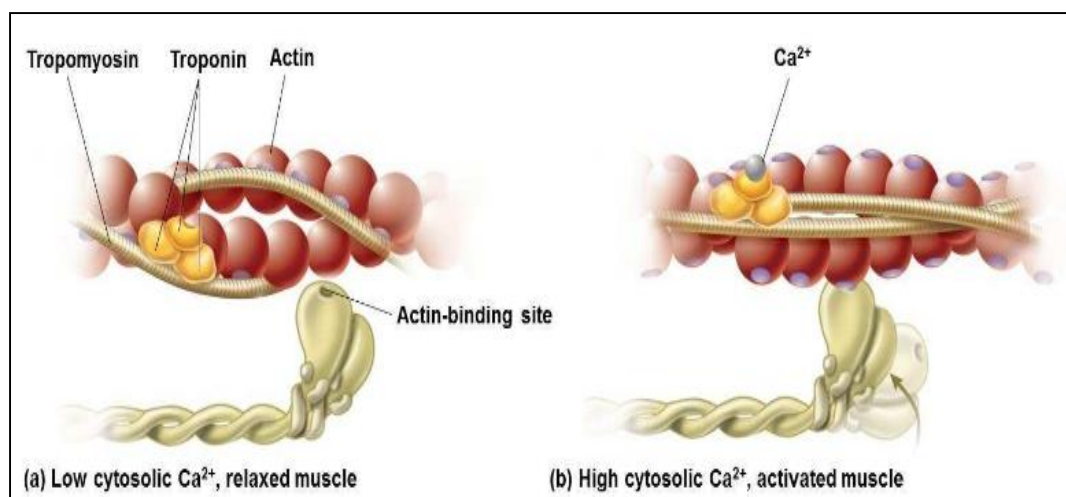


**Figure 29:** Représentation schématique du complexe troponinique (T, I et C) avec la tropomyosine et les molécules d'actine au cours des 2 phases du cycle cardiaque [293].

Ce complexe a un rôle modulateur de la contraction des myofilaments cardiaques par ses rapports avec les fibres d'actine et de myosine (**Figure 30**). La fixation du calcium sur la troponine C, provoque des modifications de sa liaison avec la troponine I, démasquant, par un déplacement de la tropomyosine les sites de liaison de l'actine avec le filament épais de myosine et permettant la contraction myofibrillaires [293].

Chacune des troponines (I, C et T) possède des isoformes musculaires, squelettiques et cardiaques. Les troponines T et I sont présentes dans les muscles cardiaques et squelettiques, mais sont codées par des gènes différents, produisant des protéines immunologiquement distinctes.[294].





**Figure 30** : Liaison de la myosine à l'actine par changement de conformation du complexe troponine libérant les sites de liaisons [293].

La troponine C n'a pas d'isoforme spécifique du muscle cardiaque, d'où l'absence d'immunodosage de cette forme. Il existe 2 pools de troponines [295] :

- Un pool cytosolique (4 à 8 %) qui contient les formes libres de troponine I et T et rend compte de la libération précoce des troponines dans la circulation
- Un pool myofibrillaire, composé de complexe à l'origine de la libération prolongée des troponines après la nécrose myocardique.

En l'absence de pathologie cardiaque, la concentration de troponine dans le sang est très faible.

### 3.5.2.2. La cinétique de la troponine cardiaque

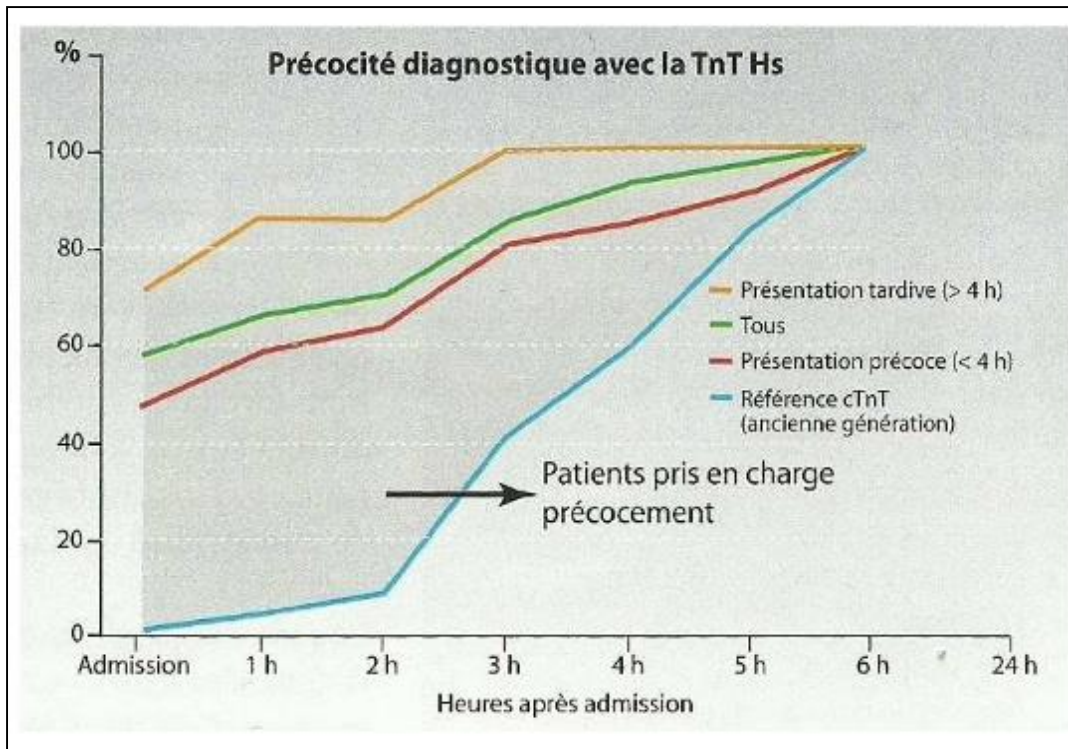
La libération des troponines par les cellules myocardiques commence dans les premières heures après la douleur [296], par l'intermédiaire de la dégradation protéolytique, bien que 6-8% des troponines cardiaques soient retrouvées sous une forme cytosolique libre [297]. leur demi-vie dans la circulation est d'environ 120 minutes [290]. Typiquement, le pic de concentration sanguine des troponines au cours d'une nécrose cardiaque est obtenu en 12 à 24 heures [290]. Elles peuvent rester élevées pendant deux semaines suite à la protéolyse de l'appareil contractile, mais leur dégradation reste indéfinie [298].

### 3.5.2.3. Définition de la Troponine Hs

D'après G. Lefèvre, la notion d'hypersensibilité a été apportée par les fournisseurs de réactifs. Une définition objective et analytique des Troponines Hs a été proposée par Apple et Collinson [297]. Elle fait appel à deux critères :

- La précision du test au 99<sup>e</sup> percentile,
- Dosable chez plus de 50% des sujets sains.

La limite du 99<sup>ème</sup> percentile des normaux est de 0.014 ng/ml (**Figure 31**). Cela s'applique à des personnes ambulantes sans aucune atteinte vasculaire ou cardiaque ni hypertension, diabète ou insuffisance rénale.



**Figure 31:** Pourcentage de patient ayant une troponine T > 99<sup>ème</sup> percentile [297]

### 3.5.2.4. Intérêt de la troponine Hs

#### Diagnostic précoce

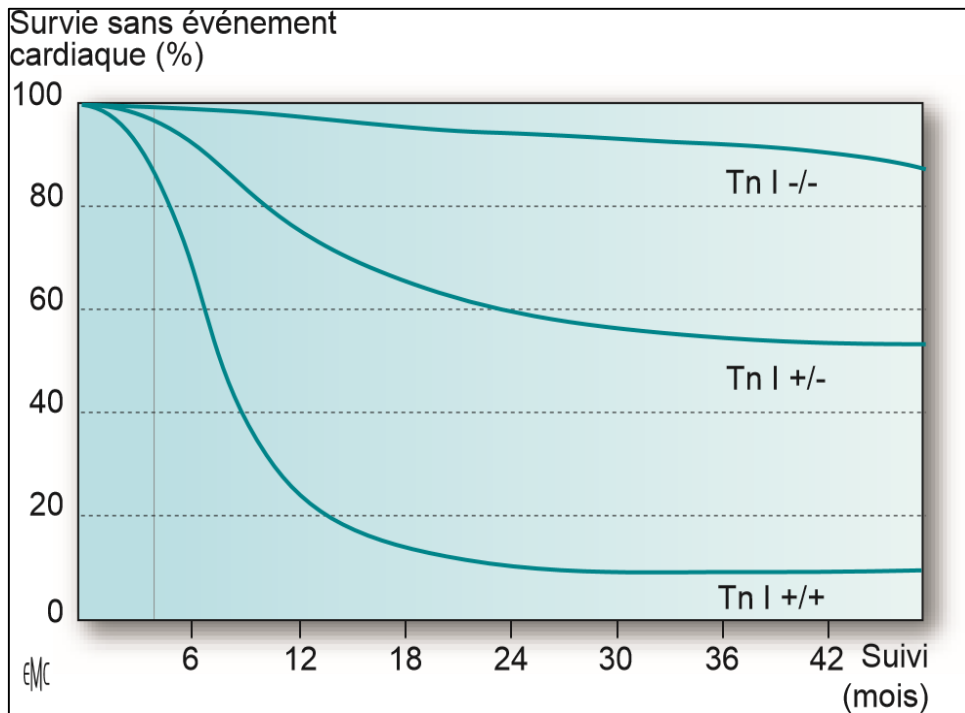
La sensibilité accrue des dosages de TnT Hs permet de mettre en évidence des micro nécroses myocardiques dans un contexte où les signes cliniques et électriques sont parfois peu évocateurs.

Les troponines Hs se révèlent plus fréquemment positives que les troponines standards. Pour améliorer cette spécificité, l'analyse de la cinétique des troponines sur plusieurs dosages permet de différencier une élévation aiguë, d'une élévation chronique (chiffre stable entre deux prélèvements) [297]

Sur un suivi de 42 mois la survie sans évènement cardiaque était corrélée à la cinétique des troponines (**Figure 32**).

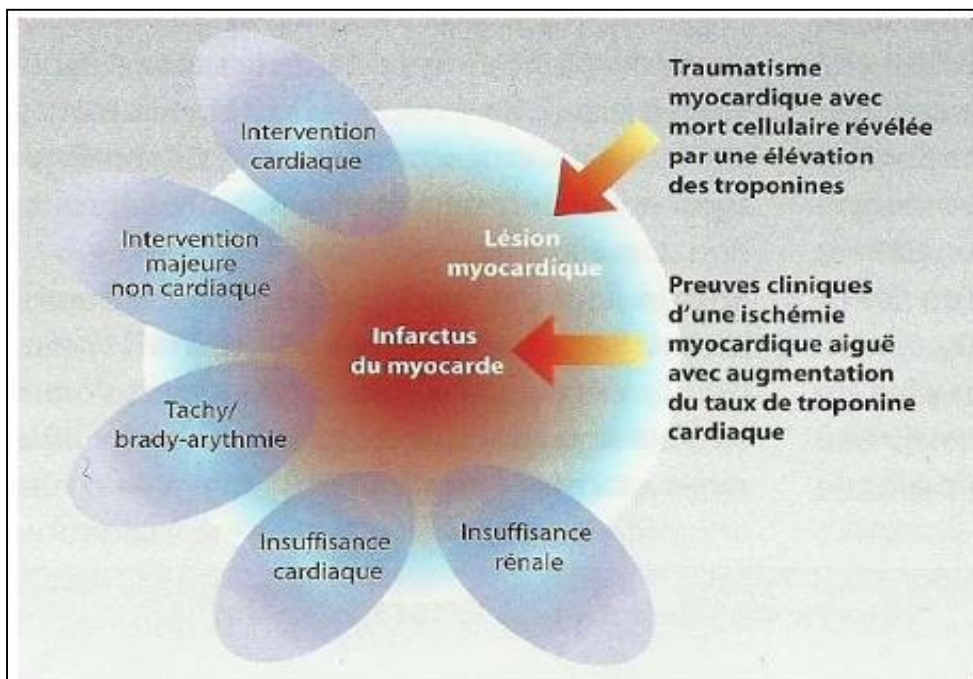
De même l'évaluation de la cinétique est plus rapide avec un second dosage réalisé dès la 3<sup>ème</sup> heure.

Cette supériorité est plus marquée chez les patients pris en charge très précocement dans les 3 premières heures après le début des symptômes [299].



**Figure 32 :** Risque d'événements cardiaques selon l'élévation de troponine I initiale [271].

L'interprétation des résultats de dosage de troponines se fera donc dans un contexte d'arguments cliniques, anamnestiques et électrocardiographiques.[295]. (**Figure 33**).



**Figure 33:** Différentes entités cliniques pouvant entraîner une souffrance myocardique.

## 4. Stratégie de surveillance

Selon le type de chimiothérapies, différents schémas de suivi ont été proposés :

### 4.1 Chez un patient traité par anthracyclines :

- Il est recommandé de faire une évaluation par imagerie cardiaque (avec mesure de la FEVG et si possible du GLS).
- Un dosage de troponine Hs, avant la première cure de chimiothérapie, après 240 mg/m<sup>2</sup> puis tous les 50 mg/m<sup>2</sup> jusqu'à la fin de la chimiothérapie.
- La cardiotoxicité aux anthracyclines étant généralement de survenue tardive, une nouvelle mesure devrait donc être réalisée 6 mois après la fin de la chimiothérapie, voire 1 an et 5 ans après, pour les patients ayant reçu de fortes doses d'anthracyclines ou ayant développé une cardiotoxicité.

### 4.2. Pour les patients sous trastuzumab :

- Il est recommandé de faire une évaluation par imagerie cardiaque (avec mesure de la FEVG et si possible du GLS).
- Un dosage de troponine Hs tous les 3 mois jusqu'à la fin du traitement.
- Une surveillance plus rapprochée pourra être proposée chez les patients à haut risque de cardiotoxicité ou chez ceux présentant une cardiotoxicité subclinique.

### 4.3 Les inhibiteurs du VEGF :

Une surveillance précoce des patients à haut risque de cardiotoxicité pourrait être proposée entre les 2<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> semaines suivant le début du traitement.

### 4.4. Les autres chimiothérapies :

Le manque de données ne permet pas d'établir un schéma de suivi précis, mais une surveillance minimale avant et à la fin de la chimiothérapie semble d'emblée indiquée.

En cas de survenue d'une cardiotoxicité avérée sous traitement ou à distance, l'introduction précoce d'une association par IEC/ARA2 et bêtabloquants doit être proposée au patient.

Pour une FEVG ayant diminué, le traitement repose alors sur les recommandations européennes de 2016 sur le traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée.

L'introduction d'un traitement cardioprotecteur chez les patients avec une cardiotoxicité subclinique est moins établie. En attendant de nouvelles études, en cas de détection d'une dysfonction ventriculaire gauche subclinique, la surveillance cardiologique sera renforcée.

Concernant la poursuite du traitement anticancéreux en cas de survenue d'une cardiotoxicité en cours de chimiothérapie, les stratégies varient selon le type de chimiothérapie et la sévérité de la dysfonction cardiaque.

En cas de survenue d'une cardiotoxicité aux anthracyclines, le traitement sera interrompu définitivement. Au contraire, dans le cas du trastuzumab, le traitement sera interrompu si la FEVG est < 45 % ou entre 44 et 49 % et ayant diminué de plus de 10 % par rapport à sa valeur en préchimiothérapie. Le traitement pourra être réintroduit une fois la FEVG > 49 %.

## 5. Prise en charge

### 5.1. La cardiomyopathie post chimiothérapie

Dans l'étude de Cardinale et al. [300], sur une population de 201 patients ayant une cardiomyopathie post-ATC avec une FEVG < 45 %, 42 % des patients ont été répondeurs à un traitement médical optimal, 45 % partiellement répondeurs et 13 % non répondeurs.

Le bénéfice du traitement est d'autant plus compromis que sa prescription est tardive au-delà du 6<sup>ème</sup> mois.

La prise en charge des effets indésirables cardiaques associe donc une prévention, une détection et un traitement précoces.

La nécessité d'un dépistage précoce est confortée par l'étude récente de Cardinale et al. [301]. Sur une très large cohorte de 2625 patients ayant reçu des ATC et présentant une dysfonction VG, pour la plupart apparue dès la 1<sup>ère</sup> année après le traitement, 90 % des patients détectés récupèrent avec le traitement (IEC ± bêtabloquant).

Ces données sont encourageantes et semblent démentir le "classique" caractère irréversible des cardiomyopathies post ATC, dans la mesure où le diagnostic en est fait rapidement et qu'un traitement adapté est introduit précocement.

### 5.2. L'allongement du QT

L'allongement du QTc peut entraîner des arythmies ventriculaires potentiellement mortelles, les torsades de pointes, capable de dégénérer en fibrillation ventriculaire.

Ce risque augmentant de façon exponentielle avec l'augmentation de l'intervalle QT [302].

En cancérologie, les médicaments responsables d'un allongement du QT sont par ordre de fréquence et de gravité (**Tableau VIII**).

**Tableau VIII : Classification du risque potentiel du QTc Prolongation des anti cancéreux [303]**

<b>Classification</b>	<b>médicament</b>
<b>Risque élevé (&gt;10% incidence)</b>	Arsenic trioxyde Boutin -Capécitabine Cediranib -Combretastatin(CA4P) Enzastaurin -Vadimezan Vorinostat
<b>Risque modéré (5%–10% incidence)</b>	Belinostat -Dasatinib Dovitinib -Lenvatinib Sorafenib -Sunitinib Vandetanib
<b>Risque faible (1%–5% incidence)</b>	Aflibercept -Imatinib Lapatinib -Nilotinib Nintedanib -Paclitaxel Panobinostat -Ponatinib Romidepsin -Vemurafenib
<b>Risque très faible (&lt;1% incidence)</b>	Anthracyclines- Fluorouracil Afatinib –Ceritinib- Crizotinib -Fludarabine Pazopanib- Pertuzumab Trastuzumab

La prise en charge est basée sur :

- Une surveillance électrique qui sera fonction du produit, sa dose et les variations du QTc.
- L'identification et la correction des facteurs de risque [304].
- Devant une torsade depointe la perfusion du magnésium est systématique quel que soit le niveau de magnésémie [305].
- L'ajustement des doses ou l'arrêt du traitement anti cancéreux peut être nécessaire [303]:
  - Les médicaments qui allonge le QTc sont contre indiqués si le QTc initial >450ms.
  - Le médicament doit être arrêté si le QTc >500 ms et le QRS est large (120ms).
  - Réduire la dose ou arrêter le médicament si allongement de QTc s'allonge  $\geq 60$ ms.
  - Corriger les perturbations électrolytiques (potassium, magnésium, calcium).
  - Connaître les interactions des médicaments.
  - Ajuster les doses en cas de maladie rénale.
  - Eviter l'administration IV rapide.
  - Eviter l'association de médicaments qui allonge le QT.
  - Eviter ces médicaments si ATCD de torsade de pointe ou mort subit ressuscitée.
  - Eviter ces médicaments si QT long congénital.

**Tableau IX** : Les facteurs de risque de la torsade de pointe [303].

<b>Catégories</b>	<b>Exemples</b>
<b>Congénitale</b>	Syndrome du QT long congénital
<b>Physiologique</b>	Sexe féminin bradycardie, prolongation QT de base
<b>Cardiopathies</b>	Cardiopathie Ischémique, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie hypertrophique
<b>Electrolytes</b>	Hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie
<b>Médicaments</b>	Digitaliques, autres non cancer QT-prolongation
<b>Arythmies</b>	Récente conversion en rythme sinusale d'une FA par amiodarone ou flecaine
<b>Autres</b>	Insuffisance rénale ou hépatique, hypothyroïdie ...

### 5.3. La bradycardie

Souvent asymptomatique ne nécessitant aucune intervention médicamenteuse.

Elle est favorisée par l'âge et l'hypothyroïdie.

Observée essentiellement avec le Paclitaxel et lathalidomide.

En cas de symptômes arrêt du traitement, et administration d'atropine et exceptionnellement implantation de pace maker.

### 5.4. L'hypertension artérielle

L'HTA et la protéinurie ont souvent été proposés comme des marqueurs de l'efficacité des antiangiogéniques. Le Bevacizumab est l'un des représentants de cette classe pharmaceutique, validée dans le traitement de plusieurs cancers et notamment le cancer bronchique non à petites cellules. L'hypertension artérielle et la protéinurie sont des effets secondaires fréquents du bevacizumab. Il s'agit d'un effet de classe rapporté avec d'autres antiangiogéniques comme le sunitinib et le sorafenib.[306].

L'HTA sous bevacizumab a été facilement contrôlée dans la majorité des cas par une monothérapie, en absence de protéinurie > 1g/24h les grandes classes d'antihypertenseurs (IEC, ARA II, ICA, les bêtabloquants) sont utilisables. Si la protéinurie est > 1g/24h un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un ARA II, sont préférables en première

intention. L'instauration d'un traitement antihypertenseur est impérative pour l'HTA grade 3, mais il est conseillé de le débiter dès l'apparition d'un grade 2. Les diurétiques sont déconseillés du fait du risque de néphropathie au cisplatine. Les bêta bloquants sont une alternative en cas de contre-indication aux IEC et anticalciques.[306].

Le bevacizumab sera transitoirement suspendu en cas d'HTA grade 3 et reconduit après normalisation des chiffres tensionnels.

Les situations d'arrêt définitif du bevacizumab pour HTA non contrôlée en cours de traitement ont été exceptionnelles (5 cas d'arrêt du bevacizumab pour HTA sur 1850 patients traités [307] :

- HTA malignes.
- Leuco encéphalopathie.
- Micro angiopathie thrombotique.
- Syndrome néphrotique.
- l'insuffisance rénale aigue.

**Tableau X** : Condiute devant une HTA sous antiangiogénique [308].

Tension artérielle	Attitudes
Tension artérielle normale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poursuite du contrôle tensionnel mensuel</li> <li>• Pas d'antihypertenseur en l'absence de protéinurie &gt;1g/24 heures</li> </ul>
HTA asymptomatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Introduction d'un antihypertenseur (privilégier IEC ou ARA II en cas de protéinurie &gt;1g/24 heures</li> <li>• Poursuite du contrôle tensionnel mensuel</li> </ul>
HTA symptomatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Introduction d'un antihypertenseur (souvent une bithérapie d'emblée)</li> <li>• Contrôle tensionnel intensif, hebdomadaire jusqu' à disparition des symptômes</li> <li>• Si complications de l'HTA arrêt du traitement AA et avis spécialisé</li> </ul>
Urgence hypertensive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêt du traitement AA</li> <li>• Hospitalisation et avis spécialisé urgent</li> </ul>

### 5.5. L'ischémie myocardique

#### -Traitement curatif

L'arrêt de la perfusion du médicament incriminé (5FU), est la première mesure thérapeutique urgente. Le traitement symptomatique d'un syndrome coronarien aigu, institué en milieu cardiologique, associe dérivés nitrés par voie orale ou intraveineuse, antagonistes calciques, malgré leur efficacité discutée [309], et les anti thrombotiques.



Le traitement symptomatique d'une insuffisance cardiaque congestive associe les diurétiques de l'anse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion en cas de dysfonction systolique ventriculaire gauche, les dérivés nitrés et les inotropes en cas d'instabilité hémodynamique. L'efficacité des autres traitements de l'insuffisance cardiaque gauche, en particulier les bêtabloquants (carvédilol, bisoprolol), n'a pas été évaluée dans ce contexte. Le pronostic de l'insuffisance cardiaque est bon (87 % de bonnes réponses au traitement symptomatique) [182,186] avec récupération clinique complète et de la dysfonction systolique ventriculaire gauche dans un second temps.

Le traitement symptomatique des arythmies cardiaques ne présente pas de particularité et s'effectue en milieu cardiologique spécialisé.

### **-Traitement préventif**

La prophylaxie est discutée et non consensuelle. Pour certains, du fait du caractère quasi constant des récurrences en cas de réintroduction et de l'échec des mesures prophylactiques, la survenue d'une cardiotoxicité du 5FU en contre-indique définitivement l'emploi. Pour d'autres, au prix d'une surveillance cardiologique, elle peut être tentée, sous perfusion de dérivés nitrés et en réduisant les doses de 5FU, mais cela ne repose pas pour la grande majorité d'entre elles sur des études prospectives et bien codifiées. Dans ces conditions, les récurrences sont absentes, mais il s'agit soit d'observations ponctuelles, soit de petites séries [310]. Les antagonistes calciques initialement jugés efficaces à partir de cas cliniques [309], se sont révélés inefficaces dans des études non contrôlées [186,311]. À l'heure actuelle, il n'y a pas d'attitude validée pour pouvoir proposer une prophylaxie secondaire, ouvrant la perspective d'études prospectives.

la meilleure prévention consiste à recourir à un autre antimétabolite au décours d'un épisode de cardiotoxicité, à éviter le 5-FU chez le coronarien avéré et à dépister la maladie coronaire avant traitement chez les patients à risque.

La conduite à tenir vis-à-vis des patients asymptomatiques dont l'enregistrement Holter retrouve des modifications inattendues de la repolarisation au cours du traitement (jusqu'à 30 % des sujets traités) n'est pas définie.

## **5.6. Les complications thromboemboliques**

Le cancer est un état pro thrombotique (**Tableau XI**). La présence d'un cancer multiplie par 4 à 7 le risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Par ailleurs, 10 % des patients admis pour un premier épisode de MTEV considérée comme idiopathique vont développer un cancer dans les 2 années qui suivent [312]. Ces complications sont le mode révélateur du cancer. La maladie thromboembolique veineuse est la 2<sup>ème</sup> cause de mortalité chez les cancéreux. Et le cancer représente 18% des étiologies de la MTEV.


La chimiothérapie multiplie le risque de MTEV par 6. Les médicaments incriminés sont les Anti métabolites (fluorouracil, capécitabine), Agents anti microtubule (Paclitaxel, Docétaxel), Cisplatine, et Thalidomide.

Une héparinothérapie par HBPM pendant 3 à 6 mois, et de durée indéterminée si le cancer est actif ou si les facteurs de risque persistent [313,314].

Les recommandations de l’Afssaps parues en 2009, précisent que le traitement sous AVK chez un patient atteint de cancer est moins efficace et moins bien toléré que chez les patients indemnes de cancer.

Une thromboprophylaxie systématique chez les patients hospitalisés sans risque hémorragique et en fonction des facteurs de risque pour les patients ambulatoire [313,314].

**Tableau XI :** Facteurs de risque thromboembolique et cancer [313].



### Identification de facteurs de risque

Liés au cancer	Liés aux traitements
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Site</li> <li>• Histologie (adénoK &gt; épidermoïde)</li> <li>• Stade, extension tumorale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgie</li> <li>• Chimiothérapie (+++ cancer bronchique)</li> <li>• Anti-angiogéniques</li> <li>• KT veineux centraux (4%)</li> <li>• ASE*, transfusion</li> </ul>
Liés au patient	Biomarqueurs
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sujet âgé</li> <li>• ATCD thrombo-embolique</li> <li>• Alitement &gt; 3j</li> <li>• Thrombophilie héréditaire, (ethnie)</li> <li>• Obésité (IMC &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Performance status</li> <li>• Hospitalisation</li> <li>• Comorbidités : pulmonaire, infection sévère, thrombose artérielle, maladie inflammatoire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plt &gt; 350 G/L avant chimio</li> <li>• GB &gt; 11 G/L avant chimio</li> <li>• Hb &lt; 10g/dL</li> <li>• CRP élevée</li> <li>• D-dimères élevés</li> <li>• autres : facteurs tissulaires de surface et/ou circulants , Ag circulants, P-sélectine soluble</li> </ul>

\*ASE : agent stimulant l'érythropoïèse

*Lee AY. Hematology 2010;2010:144-9.*

## CHAPITRE V : METHODOLOGIE DE L'ETUDE

En Algérie, au moment où on commence à enregistrer une diminution notable des maladies infectieuses, grâce aux différents programmes nationaux instaurés lors des dernières décennies, on assiste à une véritable transition épidémiologique marquée par l'explosion démographique, l'augmentation de l'espérance de vie des personnes âgées, la transformation de l'environnement et les changements de mode de vie.

Le cancer et les autres maladies chroniques non transmissibles s'inscrivent aujourd'hui parmi les nouveaux besoins prioritaires en santé publique [315], au point où ce problème a été pris très au sérieux au plus haut niveau de décision, puisqu'un "plan cancer" a été programmé de 2015 à 2019 et il est suivi de très près par les hautes instances.

L'incidence du cancer est en nette augmentation, on compte environ 40000 nouveaux cas par an [316]. Dans la Wilaya de Sétif on enregistre chaque année 1200 nouveaux cas, soit environ 5000 nouveaux cas par an dans la région de Sétif [315].

Avec l'ouverture du Centre Anti Cancer (CAC) de Sétif, la demande des examens cardiologiques et le suivi sont en nette augmentation du fait de la toxicité cardiaque qui est assez fréquente immédiatement et à long terme.

Alors qu'il y a quelques années, les taux de guérison étaient rares pour que l'on s'investisse dans la prévention des complications iatrogènes des traitements des cancers. Les projets thérapeutiques montrent qu'actuellement et dans les années à venir, il faudra non seulement guérir les pathologies cancéreuses mais également minimiser et prévenir les complications des anticancéreux [317].

En attendant les traitements ou les modes de prévention efficaces de ces complications, la première des démarches du clinicien doit être de les reconnaître. On conçoit donc l'intérêt du bilan cardiologique initial dont l'objectif est la recherche d'une dysfonction myocardique, puis en cours de CTH par un suivi régulier visant à éviter la cardiotoxicité [318].

Les moyens de surveillance actuels peuvent permettre de limiter cette toxicité mais demandent à être structurés.

L'examen essentiel pour le suivi des patients asymptomatiques est l'échocardiographie avec toutes ses modalités (mode M ; mode bidimensionnel ; Doppler ; Doppler tissulaire) [319].

Cette cardiotoxicité peut être diminuée grâce à des modifications dans les modalités d'administration des chimiothérapies, ou à l'usage de cardioprotecteurs ou à celui préférentiel de dérivés de la doxorubicine ayant une cardiotoxicité réduite, comme l'Epirubicine ou les anthracyclines liposomales.

### 1. Type de l'enquête

- Il s'agit d'une étude prospective descriptive, d'une série de malades recrutés au service de cardiologie du CHU de Sétif pour un bilan pré thérapeutique, et un suivi pour l'étude de la cardiotoxicité des chimiothérapies s'étalant sur une période de 22 mois, le premier patient est reçu au mois de février 2016, le dernier contrôle est effectué en novembre 2017. Le suivi des patients au long cours sera poursuivi et évalué ponctuellement par d'autres travaux.
- Les patients sont orientés du service d'hématologie du CHU de Sétif, du Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de Sétif et du service de pneumologie du CHU de Sétif.

## **2. Objectifs**

### **2.1. Objectif général**

Ce travail comporte une étude descriptive, qui concerne en premier lieu les caractéristiques individuelles de la population étudiée. Il porte ensuite sur les aspects cliniques, électriques, et l'étude de la cardiotoxicité par l'échocardiographie, des malades atteints de cancer au CHU de Sétif, du début à la fin du traitement.

### **2.2. Objectifs spécifiques :**

- Evaluer la fréquence de la cardiotoxicité chez les patients cancéreux sous chimiothérapie en fonction de plusieurs paramètres (type de chimiothérapie, doses...).
- Mettre en évidence l'apport de l'Echodoppler cardiaque dans la détection de cette cardiotoxicité et repérer les indices les plus sensibles de l'altération de la fonction cardiaque.
- Identifier les facteurs prédisposants à la cardiotoxicité : cliniques, échographiques et biologiques.
- Proposer des mesures préventives de la cardiotoxicité des chimiothérapies.
- Prescrire une intervention thérapeutique en cas de complications cardiaques.

## **3. Population d'étude**

L'étude a porté sur 157 patients, atteints d'un cancer, orientés au service de cardiologie du CHU de Sétif pour un bilan cardiaque par les praticiens des services médicaux, avant de débiter la chimiothérapie.

## **4. Critères d'inclusion**

- Les patients dont l'âge est supérieur ou égal à 18 ans.
- Les patients présentant un cancer toute localisation confondues, examinés avant de débiter la chimiothérapie, et quel que soit le protocole proposé, avec consentement éclairé.
- Les patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie.
- Les patients avec une fonction cardiaque initiale conservée.

## **5. Critères d'exclusion**

- Patients ne répondant pas aux critères d'inclusion.
- Mauvaise échogénicité.

**NB :** Au cours de l'étude 24 patients sont décédés sous chimiothérapie, 22 avant la 3ème cure et 2 avant la 6ème cure, une patiente a bénéficié de greffe de moelle, et a arrêté les contrôles. De ce fait 135 patients étaient éligibles pour l'étude de la cardiotoxicité pendant la CHT et 132 patients en fin de CHT.

## **6. Etapes de l'enquête**

L'enquête s'est déroulée en 3 étapes :

**1-**Avant de commencer la chimiothérapie, nous avons procédé à la collecte des données épidémiologiques des patients, à un examen cardiovasculaire, un électrocardiogramme (ECG) 12 dérivations et un bilan biologique standard associé à un dosage de troponine Hs et du NTproBNP. Un examen échodoppler cardiaque a complété cette étape.

2-Les patients sont ensuite convoqués en pleine cure de chimiothérapie (en général à la 3<sup>ème</sup> cure). La procédure est la même : un examen clinique, un ECG, un examen échodoppler cardiaque, un dosage de troponine Hs et du NTproBNP.

Un compte rendu de l'examen est adressé à l'oncologue. En cas de complications une conduite est proposée.

3-En fin de chimiothérapie (un mois après la 6<sup>ème</sup> cure pour la majorité de nos patients), les patients sont revus avec un examen clinique, un ECG, un échodoppler cardiaque et un dosage des marqueurs biologiques.

Les patients ayant développé des effets secondaires sont revus tous les 03 mois, et en cas d'éventuelle complications.

## 7. Méthodes d'études

### 7.1. Etude clinique

Une fiche d'exploitation a été utilisée (annexe 1) pour recueillir les données épidémiologiques des patients, les informations portent sur :

- Les données démographiques : âge, sexe.
- Les données anthropométriques : taille, poids, surface corporelle en utilisant la formule de Dubois, et l'index de masse corporelle IMC.
- Les antécédents médicochirurgicaux personnels.
- Les facteurs de risque cardiovasculaires (tabagisme, hypertension artérielle, diabète, hyperlipémie, coronaropathie familiale, contraception).
- Les données concernant la maladie cancéreuse : la localisation du cancer, le type, le stade, la méthode de diagnostic et la date de découverte.
- Les données thérapeutiques : protocole de CTH, type de drogues, dose par cure, dose cumulative, radiothérapie et autres traitements associés.
- Les signes fonctionnels : la dyspnée selon la classification de la NYHA (annexe 2), l'angor, les palpitations, les syncopes et lipothymies, avant et pendant la chimiothérapie.
- Un examen physique cardiovasculaire (avec prise de la tension artérielle aux deux bras, une auscultation cardiaque, un examen vasculaire à la recherche de thrombose veineuse ou ischémie) avant et pendant la chimiothérapie.

### 7.2. Etude de l'électrocardiogramme

Un ECG 12 dérivation est réalisé au repos en position couchée, avant, pendant et en fin de chimiothérapie. les électrodes ont été placées selon les recommandations [320]. La vitesse de déroulement du papier est de 25mm/s et l'étalonnage de 10mm pour un mV.

#### 7.2.1. Les variables électrocardiographiques étudiées

- Le rythme.
- La fréquence cardiaque de repos.
- La morphologie, la durée et l'amplitude de l'onde P, la durée de l'intervalle PR.
- L'axe, la durée et les anomalies du complexe QRS (crochetage, les hypertrophies, onde Q pathologique).
- L'onde T et le segment ST.
- L'intervalle QT mesuré et corrigé par la formule de Bazett.

Les variables sont analysés sur le tracé ECG initial, pendant et en fin de chimiothérapie.

## 7.2.2. Méthodologie d'interprétation des électrocardiogrammes

### 7.2.2.1. La fréquence cardiaque

Les limites retenues pour la fréquence cardiaque sont :

- La bradycardie sinusale est définie par une fréquence cardiaque  $< 60$  bpm.
- La tachycardie sinusale est définie par une fréquence cardiaque  $> 100$  bpm.

### 7.2.2.2. Analyse de l'onde P

La durée et l'amplitude de l'onde P sont mesurées en DII et V1. les limites retenues sont [321]:

- Une amplitude  $> 0.25$  mV ( $> 2.5$  mm) est le témoin d'hypertrophie auriculaire droite.
- Une durée  $\geq 120$  ms (3 mm) est le témoin d'hypertrophie auriculaire gauche.

### 7.2.2.3. Analyse de l'intervalle PR

Les limites retenues pour un intervalle PR normal sont 120-200 ms.

Un PR  $> 200$  ms est un bloc auriculoventriculaire de premier degré [322].

Un PR  $< 120$  ms est une pré excitation ventriculaire.

### 7.2.2.4. Les troubles du rythme

Les anomalies recherchées sont représentées par :

- Les extrasystoles ventriculaires et supraventriculaires.
- La tachycardie supraventriculaire.
- La fibrillation auriculaire.
- Les tachycardies ventriculaires.
- La torsade de pointe.

### 7.2.2.5. Les troubles de conduction

Nous avons recherché :

- Les blocs auriculoventriculaires.
- Les blocs de branches complets ou incomplets.

### 7.2.2.6. Analyse des QRS

**-La durée des QRS :** mesurée dans les dérivations périphériques. les valeurs retenues dans notre étude concernant des patients âgés de 18 ans et plus sont  $\leq 110$  ms, au-delà de 110 ms le QRS est allongé [323].

**-L'indice de Sokolov-Lyon :** la somme de SV1+RV5 [324]. La valeur limite retenue est  $< 35$  mm, au-delà de cette valeur c'est une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG).

**-L'indice de Cornell :** la somme de SV3+RVL.

Cet indice est plus sensible pour détecter une HVG, et serait mieux corrélé à la masse ventriculaire gauche à l'échographie [325].

Les valeurs retenues sont :

- $> 28$  mm pour l'homme.
- $> 20$  mm pour la femme.

**-Le rapport r/s en V1 :**

- Une onde R  $> 7$  mm en V1.
- Un rapport R/S en V1  $> 1$ .

Témoin d'une hypertrophie ventriculaire droite.

**-L'onde Q :** les critères d'une onde Q pathologique retenues sont :

\*Onde Q de durée  $\geq 40$  ms et de profondeur  $> 24\%$  de celle de l'onde R qui suit, selon l'OMS.

\*Onde Q  $> 40$  ms isolée.

\*Onde Q  $> 3$  mm en profondeur isolée.

**-L'axe du QRS**

L'axe moyen du QRS dans le plan frontal varie entre -30° et +110° [326].

Les limites retenues dans notre étude sont :

\*Un axe  $\leq -30^\circ$  défini une déviation axiale gauche.

\*Un axe  $\geq +110^\circ$  défini une déviation axiale droite.

**-Crochetage et empatement du QRS :** les ondes delta (empatement de la partie initiale du QRS), onde epsilon (entre la fin du QRS et le début de l'onde T), un aspect rsr ou rsR ou rSR en V1 /V2 évocateur de bloc de branche droit, une onde R large et crochetée ou empâtée en V5/V6/DI/VL évocatrice de bloc de branche gauche, et enfin la fragmentation du QRS.

**7.2.2.7. Analyse du segment ST**

-Le sous-décalage : précision de la topographie et l'amplitude.

-Le sus-décalage : précision de la topographie et de l'amplitude.

**7.2.2.8. Analyse de l'onde T**

Nous avons recherché l'inversion de l'onde T.

**7.2.2.9. Analyse de l'intervalle QT**

Le QT était mesuré en D2 et en V3 ou V5, la valeur la plus importante était retenue.

La méthode consiste à tracer une tangente à la pente descendante de l'onde T, la fin de T correspond à l'intersection de cette tangente avec la ligne isoélectrique.[327].

Le QT mesuré est corrigé en fonction de la durée du RR précédent, selon la formule de Bazett [328]. Les limites retenues sont [329] :-Limites supérieures :

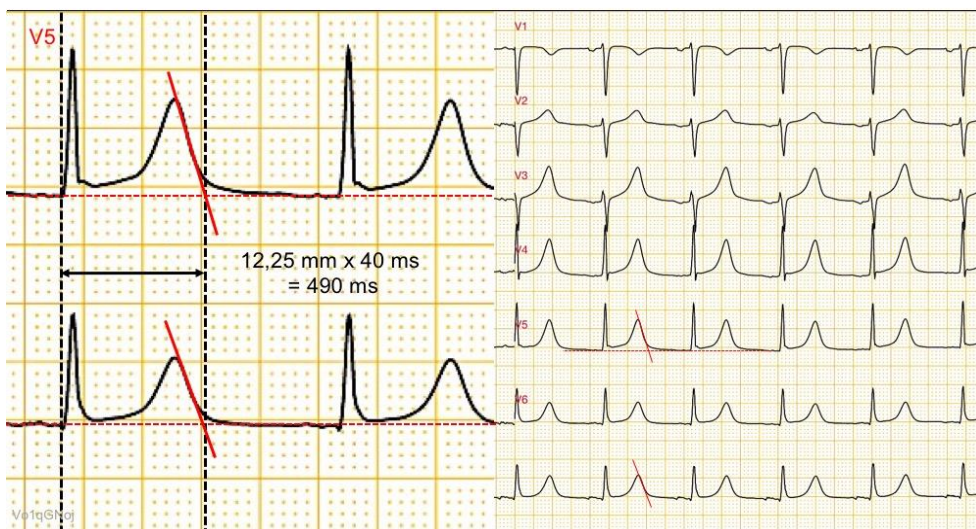
>440 ms chez l'homme et >460ms chez la femme.

Cependant ces limites se traduisent par de faux positifs élevés, d'où la suggestion de valeurs  $\geq 470$  ms pour l'homme et 480 ms pour la femme [329]. Nous avons donc retenu ces valeurs ainsi que l'allongement du QTc  $\geq$  à 60 ms au cours de la CHT.

-Pour évoquer un QTc court : le QTc doit être <330 ms.

**Intervalle Q-T**  
(Utiliser la méthode des tangentes si besoin)

Le QT se mesure là où la fin de l'onde T est la plus visible (DII ou V5 le plus souvent)



**Figure 34 :**Comment mesurer l'intervalle QT [330].

### **7.3.Étude écho cardiographiques**

Les enregistrements écho cardiographiques ont été effectués sur un échocardiographie doppler numérique, de marque KONTRON KM CLASS C 2D, en utilisant une sonde adulte biconvexe multifréquence (1,5 à 3,6 MHz), une imagerie seconde harmonique accentuant la qualité de l'image et ainsi l'échogénicité des patients. L'étude est faite en mode bidimensionnel, en mode M et en mode Doppler pulsé et continu, couleur et tissulaire. Un curseur permet de sélectionner à partir de l'image sectorielle la coupe du mode M. Les échocardiographies étaient réalisées au service de cardiologie du CHU Saadna Mohamed Abdenour de Sétif.

#### **7.3.1. Paramètres écho cardiographiques étudiés**

Une étude des différents paramètres échographiques de la fonction cardiaque de base a été effectuée avant le traitement, pendant le traitement (à la 3<sup>ème</sup> cure), et 1 mois après la 6<sup>ème</sup> cure de chimiothérapie.

Pour poser le diagnostic d'une altération de la contractilité et évaluer la dysfonction diastolique chez les patients, nous avons mesuré Les paramètres écho cardiographiques validés, évaluant la fonction systolique et diastolique :

##### **7.3.1.1.Évaluation de la fonction systolique**

Dans notre étude, l'évaluation de la fonction systolique du VG repose sur :

- Le calcul de la fraction d'éjection (FEVG) par la méthode Simpson deux plans (2P).
- L'évaluation de la fonction VG par l'utilisation du strain longitudinal global (GLS).
- La mesure de l'onde S myocardique à l'anneau mitral au doppler tissulaire (Sa).

##### **7.3.1.2. Evaluation de la fonction diastolique**

Dans notre étude l'évaluation de la fonction diastolique a reposé sur plusieurs paramètres, à travers l'étude des indices dérivés du flux mitral, les plus utilisés et approuvés, en se basant sur le doppler pulsé, continu, couleur et tissulaire. Les paramètres étudiés sont :

- Le temps de décélération du flux mitral(TD).
- Le temps de relaxation iso volumétrique (TRIV).
- L'onde E mitrale (Em).
- L'onde E à l'anneau (Ea) au doppler tissulaire :
- Le rapport des vitesses Em/Am.
- Le rapport Em/Ea.
- Le volume indexé de l'OG.
- L'indice de performance myocardique ou Tei index.

##### **7.3.1.3. Les autres paramètres**

- La pression pulmonaire artérielle.
- L'étude du péricarde.
- L'étude des valves.
- La recherche d'autres anomalies (thrombus, malformation congénitale).

#### **7.3.2. Techniques de l'examen**

L'enregistrement de l'échocardiogramme transthoracique (ETT) est réalisé chez un sujet en décubitus dorsal, puis en décubitus latéral gauche. La sonde ultrasonore est appliquée sur le thorax, un gel hydrosoluble appliqué sur la peau facilite la transmission des ultrasons. L'examen dure en moyenne de 10 à 30 minutes [331].



### 7.3.2.1.Échocardiographie monodimensionnelle

L'échocardiographie monodimensionnelle ou temps mouvement (TM).

**a-Incidence transventriculaire** : les limites retenues [331] :

- En télédiastole : le diamètre du VD (n=7-23 mm) en sous tricuspide, l'épaisseur du SIV (n=6-11 mm), le diamètre du VG (n=38-56 mm), l'épaisseur de la PP (n=6-11 mm),
- En télésystole : le diamètre du VG (n=22-40 mm). En sous mitral.
- La fraction de raccourcissement systolique du VG (FR)= (DTD-DTS) /DTD (n : 28-42%).
- La fraction d'éjection FE (calculée automatiquement) = (VTD - VTS)/VTD (n >55%)

On parle de dysfonction VG si FE<50%.

- La masse myocardique du VG (n=75+/-25 g/m<sup>2</sup>).

**b-Incidence transmitrale** [331] :

- Amplitude DE d'ouverture protodiastolique de la grande valve mitrale (n=17-30 mm).
- Amplitude EF d'écartement maximal des valves (n=35-55 mm).
- Vitesse de la pente EF (n=70-150 mm/s).
- Distance E-SIV (n=4-8 mm).

**c-Incidence transaortique**

Elle permet l'analyse de la paroi thoracique antérieure et du VD, la chambre de chasse du VD, la paroi antérieure de l'aorte initiale et le SIV (continuité septo-aortique), les valves sigmoïdiennes aortiques, la paroi postérieure de l'aorte, la cavité auriculaire gauche (OG).

### 7.3.2.2.Échocardiographie bidimensionnelle (2D)

- La méthode de Simpson biplan (4 et 2 cavités apicales) est la technique de référence, les volumes ventriculaires calculés à partir de divers modèles mathématiques intégrés dans le logiciel de l'échographe [332][333] : la fraction d'éjection du VG (n >55%) [334].

Une dysfonction VG est retenue pour une FE<50%.

On a adopté cette méthode pour évaluer la FEVG.

- Le volume de l'oreillette gauche calculé par la méthode de l'ellipsoïde ou Simpson (n.22+/-6ml/m<sup>2</sup>) [335]. On retient la valeur de 34 ml/m<sup>2</sup> comme seuil de normalité.
- Etude du péricarde.

### 7.3.2.3 .Échocardiographie Doppler

**-Le Flux mitral** : en doppler pulsé, obtenu par la voie apicale des quatre cavités, en diastole, la courbe du flux mitral est positive [336] :

- \*Le rapport : E/A>1 et tend à diminuer avec l'âge (0,8-1,5).
- \*La vélocité maximale de l'onde Em est de l'ordre de 0,9 m/s (extrêmes : 0,5- 1,3 m/s).
- \*La VTI du flux mitral normal est de 15,6±2,5 cm.
- \*TD : 160-200 ms (augmente avec l'âge).
- \*TRIV : 50-100 ms.

Le Doppler couleur Permet d'objectiver d'éventuelle fuite mitrale.

**-Le flux aortique** :

- \*La valeur maximale du pic de vélocité est de l'ordre de 1,35 m/s (1 à 1,7 m/s), au doppler pulsé.
- \*La VTI du flux aortique normal est de 18,7±3,1 cm.

Détection d'éventuelle fuite aortique.

**-Le flux tricuspide** : est enregistré par voie apicale des quatre cavités.

La courbe du flux tricuspide est positive et de même morphologie que le flux mitral.

\* L'onde Et : de 0,5 m/s avec pour extrêmes 0,3-0,7 m/s.

\* La VTI du flux tricuspide normal est de  $12,6 \pm 1,9$  cm.

**-Le flux pulmonaire** : est enregistré à partir de la coupe parasternale transversale transaortique La vitesse de 0,75 m/s (0,6-0,9 m/s). Sa VTI est de  $16,1 \pm 2,7$  cm.

La PAPS est mesurée à partir du flux d'insuffisance tricuspidienn (IT) ou pulmonaire (IP).

On parle d'HTAP probable si vitesse  $> 5,2$  m/s (PAPS  $> 45$  mm hg).

#### 7.3.2.4. Doppler tissulaire

\*Mode pulsé : la courbe spectrale du Doppler tissulaire myocardique comporte 3 ondes :

- Une onde systolique (Sa),  $VN > 8$  cm/s (0.08 m/s) [337].

- Deux ondes diastoliques (Ea et Aa).

Le rapport des vitesses myocardiques Ea/Aa est supérieur à 1 Chez le sujet normal.

\*Mode TM couleur : dans l'étude de la fonction systolique des ventricules (MAPSE, TAPSE).

#### 7.3.2.5. Le 2D Strain speckle tracking

Est obtenu grâce à un enregistrement de 3 cycles cardiaques, effectué à une cadence image supérieure à 60 par seconde en coupe apicale 2D, 4 cavités, 3 cavités et 2 cavités, afin de mettre en évidence six parois du VG (inféroseptale, antérolatérale, antérieure, inférieure, inférolatérale, et antéro-septale) pour la mesure de la déformation myocardique. Seuls les segments avec un tracking visuel optimal des marqueurs acoustiques ont été acceptés.

Le système de travail permettait le traitement des boucles écho cardiographiques avec analyse 2D et utilisation des modalités du 2D Strain speckle tracking. Le début du complexe QRS, a été choisi comme point de référence zéro pour la déformation. Le tracé de l'endocarde était effectué manuellement, puis le tracking des marqueurs acoustiques était obtenu automatiquement, par le logiciel et pouvait être corrigé par la suite. Le strain global longitudinal (GLS) normal est compris entre -22% et -14% (moyenne -18.4 %). [338].

#### 7.3.3. Définition de la cardiotoxicité

Selon un rapport du groupe de travail de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) sur la toxicité cardiovasculaire publiée en 2016, la cardiotoxicité est définie par une baisse de la fraction d'éjection du VG :

- De 10% et FE  $< 50$  % en absence de symptômes.

- De 5% et FE  $< 50$ % avec symptômes d'insuffisance cardiaque.

La cardiotoxicité recouvre également, l'hypertension artérielle, l'ischémie myocardique, les Valvulopathies, l'hypertension artérielle pulmonaire, les péricardites et les événements thromboemboliques [132]. Ont également été retenus comme signe de dysfonction VG, une baisse du GLS de 15% par rapport à la valeur de base et un GLS  $< -14$ %.

La dysfonction diastolique n'est pas retenue pour définir une cardiotoxicité, mais souvent elle précède la dysfonction systolique. Après l'étude du profil hémodynamique décrit par Appleton en doppler transmitral, et en étudiant les paramètres du DTI à l'anneau.

3 Profils sont définis :

- Dysfonction type I : Rapport  $E/A \leq 0,8 + E \leq 0,5$  m/s ou E/A compris entre 0,8 et 2 avec VOG  $< 34$  ml/m<sup>2</sup> et Em/Ea  $< 13$ .

-Dysfonction type II : E/A entre 0,8 et 2 avec  $VOG \geq 34$  ml/m<sup>2</sup> et Em/Ea > 13.

-Dysfonction type III (profil restrictif) : E/A  $\geq 2$ .

Nous avons adopté la classification suivante de l'atteinte cardiaque en se basant sur la FEVG :

-Minime ou légère : baisse de la FEVG > 10% mais la FE reste > 50 %.

-Modérée : baisse de la FEVG > 10% avec FE < 50 %, patient asymptomatique.

-Sévère : baisse de la FEVG > 5 % avec FE < 50 %, avec des signes d'IC ou FEVG < 40%.

#### 7.4. Bilan biologique

Les patients ont bénéficié d'un bilan général (glycémie, bilan rénal, lipidique, hépatique, albumine, acide urique, ionogramme NFS) avant la chimiothérapie, et d'un bilan spécifique représenté par les bio marqueurs (troponines Hs et le proBNP) avant la chimiothérapie, à la 3ème cure et en fin de chimiothérapie :

-Nous avons identifié les patients avec un taux de troponines > 0.015 ng/ml persistant sous CHT.

-Nous avons également analysé les variations du NTproBNP :

La limite supérieure est fixée à 125pg/ml avant 75 ans.

### 8. Analyse statistique

L'analyse statistique a été faite à l'aide du logiciel SPSS. Le seuil de significativité a été fixé à 5%. Nous avons réalisé :

-Une analyse descriptive : nous avons utilisé des pourcentages pour les variables qualitatives, des moyennes et écarts-types pour les variables quantitatives.

-Une analyse bi variée : à l'aide de tests statistiques notamment le test khi2 de Pearson.

### 9. Limites de l'étude

**a.** La faisabilité de l'échocardiographie, notamment chez les patients obèses, ou faiblement échogènes, et chez les patientes ayant subi une mastectomie gauche. Bien que le nombre de ces patients soit faible (2 patientes dans notre étude), la mesure de la FEVG par méthode de Simpson reste parfois difficile chez eux. La visualisation de l'apex et de la paroi latérale du VG est parfois difficile, responsable d'une sous-estimation des volumes du VG.

**b.** La reproductibilité de l'échocardiographie :

-L'échocardiographie permet une estimation de la masse, des volumes, des diamètres ainsi que de la FEVG, en formulant des hypothèses sur la géométrie VG. Elle entraîne une surestimation de la masse, ainsi qu'une sous-estimation des volumes du VG par rapport aux techniques de référence. Les hypothèses géométriques sont erronées lorsque le VG subit des modifications de forme inhérentes aux différentes cardiopathies. L'échocardiographie 3D permet une mesure plus précise de la masse et des volumes VG.

-L'échocardiographie est limitée par une variabilité inter- et intra-observateurs des mesures de la FE. La variabilité inter observateur est de l'ordre de 15 % pour les volumes VG et de 10 % pour la FEVG. La variabilité intra-observatrice est de l'ordre de 5 % pour la FEVG.

La reproductibilité des mesures serait meilleure avec l'apport du 3D.

**c.** La grande variabilité de la population étudiée : âge, sexe, IMC, localisation tumorale, Stade, pronostic, type d'anthracyclines, dose cumulative, protocole de chimiothérapie.

**d.** L'effectif relativement réduit.

**e.** La population hétérogène (âge, type de cancer, protocole de chimiothérapie

## CHAPITRE VI : RESULTATS

### 1. Les caractéristiques de la population d'étude

Il s'agit d'une série de 157 patients ayant une maladie cancéreuse, programmés pour une chimiothérapie au CHU de Sétif et au Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de Sétif.

#### 1.1. Le sexe

**Tableau XII** : Répartition selon le sexe, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour un bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Sexe	FA	%
Masculin	83	53%
Féminin	74	47%
<b>Total</b>	<b>157</b>	<b>100%</b>

#### 1.2. L'âge

**Tableau XIII** : Répartition selon l'âge, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Âge (ans)	FA	%
18 - 24	19	12,1%
25 - 34	15	9,5%
35 - 44	29	18,4%
45 - 54	30	19,1%
55 - 64	32	20,3%
65 - 74	23	14,6%
≥75	9	5,7%
<b>Total</b>	<b>157</b>	<b>100</b>

L'âge moyen de nos patients est de 48,9 ans (18 - 87ans).

#### 1.3. La race

Les 157 patients de notre étude sont des arabo berbères.

#### 1.4. Données anthropométriques

**Tableau XIV :** Données anthropométriques des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Données	Minimale	Moyenne	Maximale
Taille(m)	1,40	1,66	1,90
Poids (kg)	32,00	66,68	113
Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	1,35	1,76	2,43
BMI	15,96	23,95	35,7

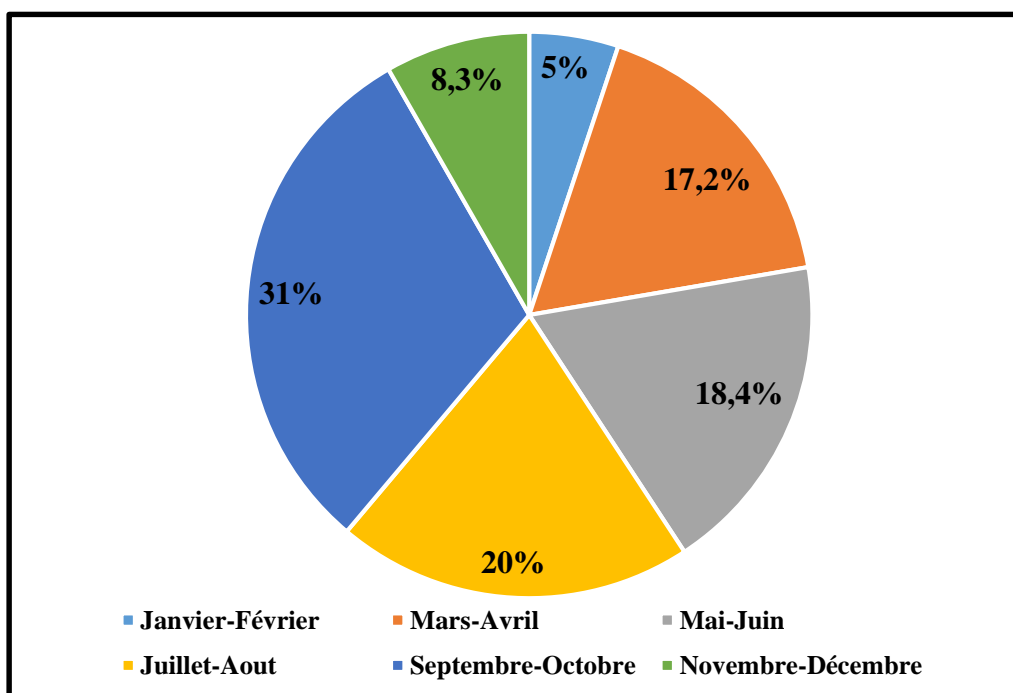
-59 patients (37,6%) sont en surcharge pondérale, définie par un BMI  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup> :

-19 patients (12%) sont obèse, définie par un BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

-24 patients (15,2%) ont un BMI < 19 kg/m<sup>2</sup>.

#### 1.5.Date de recrutement

Nous avons recruté nos patients entre Février et Décembre 2016.



**Figure 35:** Date de recrutement des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

**1.6.Facteurs de risque et comorbidités****Tableau XV** : Facteurs de risque et comorbidités, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque CHU Sétif 2016-2017.

<b>FDR</b>	<b>FA</b>	<b>%</b>
<b>Tabac</b>	32	<b>20,4%</b>
<b>Contraception orale</b>	29	<b>18,5%</b>
<b>HTA</b>	24	<b>15,3%</b>
<b>Diabète</b>	15	<b>9%</b>
<b>Hyperlipémie</b>	2	<b>1,3%</b>
<b>HTA + Diabète</b>	11	<b>7,1%</b>
<b>HTA + Tabac</b>	4	<b>2,6%</b>
<b>HTA + Hyperlipémie</b>	2	<b>1,3%</b>
<b>HTA + Cardiopathie ischémique</b>	1	<b>0,6%</b>
<b>≥ 2FDR</b>	18	<b>11,6%</b>

<b>Comorbidité</b>	<b>Cancer</b>
<b>Hypothyroïdie &amp; Tuberculose</b>	HDK
<b>IM</b>	Myélome multiple
<b>Épilepsie</b>	Mélanome malin
<b>Polyarthrite Rhumatoïde</b>	LNH
<b>Maladie Cœliaque</b>	LNH
<b>Poliomyélite</b>	LAM
<b>Psychose</b>	LAM
<b>RAA &amp; Anémie</b>	LAM
<b>RAA</b>	LNH
<b>Anémie</b>	HDK
<b>Anémie</b>	LAM
<b>Hypothyroïdie</b>	LNH
<b>Hypothyroïdie</b>	Cancer du sein
<b>Hypothyroïdie</b>	Myélome multiple
<b>Asthme</b>	Cancer du sein
<b>Asthme</b>	LLC
<b>BPCO</b>	Cancer du sein
<b>Tuberculose</b>	LAL
<b>Tuberculose</b>	LAM
<b>Tuberculose</b>	LNH

**1.7. La maladie cancéreuse****1.7.1 Type et siège du cancer****Tableau XVI:** Localisation du cancer, des malades pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

<b>Cancer</b>	<b>FA</b>	<b>%</b>
<b>Hémopathies malignes</b>	<b>95</b>	<b>60</b>
	<i>LNH</i> 42	26,8
	<i>LAL</i> 16	10,2
	<i>LAM</i> 14	9
	<i>HDK</i> 12	7,6
	<i>Myélome</i> 8	5
	<i>LLC</i> 3	2
<b>Cancer du sein</b>	<b>24</b>	<b>15</b>
<b>Cancers digestifs</b>	<b>9</b>	<b>5,7</b>
	<i>Gastrique</i> 3	2
	<i>Duodéal</i> 1	0,6
	<i>Iléocæcal</i> 1	0,6
	<i>Sigmoïde</i> 1	0,6
	<i>Colon</i> 1	0,6
	<i>Rectum</i> 1	0,6
	<i>Pancréas</i> 1	0,6
<b>Cancers pleuropulmonaires</b>	<b>7</b>	<b>4,6</b>
	<i>Poumon</i> 5	3,2
	<i>Plèvre</i> 1	0,6
	<i>Bronches</i> 1	0,6
<b>Cancer Prostate</b>	<b>6</b>	<b>3,8</b>
<b>Cancer Cavum</b>	<b>5</b>	<b>3,2</b>
<b>Cancer Ovaire</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
<b>Mélanome Malin</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
<b>Cancer des os</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
<b>Thymome</b>	<b>1</b>	<b>0,6</b>
<b>Cancer du rein</b>	<b>1</b>	<b>0,6</b>
<b>Total</b>	<b>157</b>	<b>100</b>

**1.7.2. Diagnostic positif et stade du cancer**

**Tableau XVII** : Outils de diagnostic et stade du cancer, des malades pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

<b>Diagnostic</b>	<b>FA</b>	<b>%</b>	<b>Stade du cancer</b>	<b>FA</b>	<b>%</b>
<b>Anatomopathologie</b>	117	74,5%	<b>Stade 1</b>	26	16,6%
<b>Moelle</b>	40	25,5%	<b>Stade 2</b>	60	38,2%
			<b>Stade 3</b>	38	24,2%
			<b>Stade 4</b>	33	21,0%
<b>Total</b>	<b>157</b>	<b>100,0%</b>	<b>Total</b>	<b>157</b>	<b>100,0%</b>

**1.7.3. Le délai diagnostic – CHT**

Le délai moyen entre le diagnostic et la prise en charge est de 129 jours (1- 4380 jours)

Le délai moyen de prise en charge pour les hémopathies est 73 jours (1-385 jours)

Le délai moyen de prise en charge des tumeurs solides est de 215 jours (4-4380 jours).



**1.7.4. Le traitement anti cancer****1.7.4.1. Les protocoles de CHT****Tableau XVIII** : Protocoles de chimiothérapie, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Protocoles	FA	%	
<b>RCHOP</b>	40	25,4%	
<b>FAC</b>	18	11,4%	
	<i>Seul</i>	16	88,9%
	<i>Trastuzumab</i>	2	11,1%
<b>GRALL</b>	16	10,2%	
<b>RUBIDO/ARACYTINE</b>	14	8,9%	
	<i>Seul</i>	10	71,4%
	<i>Cyclophosphamide</i>	4	28,6%
<b>CISPLATINE/TAXANES (TP)</b>	13	8,3%	
	<i>DOCETAXEL</i>	10	76,9%
	<i>PACLITAXEL</i>	3	23,1%
<b>BEACOPP</b>	11	7,0%	
<b>VCD</b>	8	5,1%	
<b>EPIRUBICINE/5FU (FE)</b>	8	5,1%	
	<i>Seul</i>	3	37,5%
	<i>Cisplatine</i>	5	62,5%
<b>CISPLATINE/5FU (FP)</b>	4	2,5%	
<b>CISPLATINE/5FU/IRINOTECAN</b>	2	1,3%	
<b>IRINOTECAN/5FU</b>	1	0,65%	
<b>TAC</b>	5	3,1%	
	<i>Seul</i>	3	60,0%
	<i>Trastuzumab</i>	2	40,0%
<b>TEC</b>	1	0,65%	
<b>COP</b>	2	1,3%	
<b>ABVD</b>	1	0,65%	
<b>VTD</b>	1	0,65%	
<b>CHOP</b>	3	1,9%	
<b>CISPLATINE/CIMATINIB</b>	2	1,3%	
<b>DOCETAXEL</b>	6	3,8%	
<b>SUNITUNIB</b>	1	0,65%	
<b>TOTAL</b>	<b>157</b>	<b>100%</b>	

**-RCHOP** : Rituximab-Cyclophosphamide-doxorubicine (Hydroxydaunorubicine ou adriamycine)-Oncovin (vincristine)-Prédnisone. Employé dans les LNH.

**-FAC** : 5Fluorouracile-doxorubicine(Adriamycine)-Cyclophosphamide.Dans le cancer du sein.

**-TAC /TEC** : Taxanes-Adriamycine-Cyclophosphamide. Le TEC comporte l'épirubicine à la place de l'adriamycine. Dans le cancer du sein.

**-GRALL** : Prednisone-vincristine-daunorubicine (rubidomycine)-cyclophosphamide-L asparaginase- granocyte. Dans les LAL.

**-BEACOPP** : Bleomycine-Etopozid-Adriamycine-Cyclophosphamide-Oncovin-cisPlatine-Prednisone. Dans la maladie d'hodgkin.

**-VCD** : Velcade-Cyclophosphamide-Dexamethasone. Dans les myelomes multiples.

**-VTD** : Velcade-Thalidomide-Dexamethasone.Dans les myelome multiple.

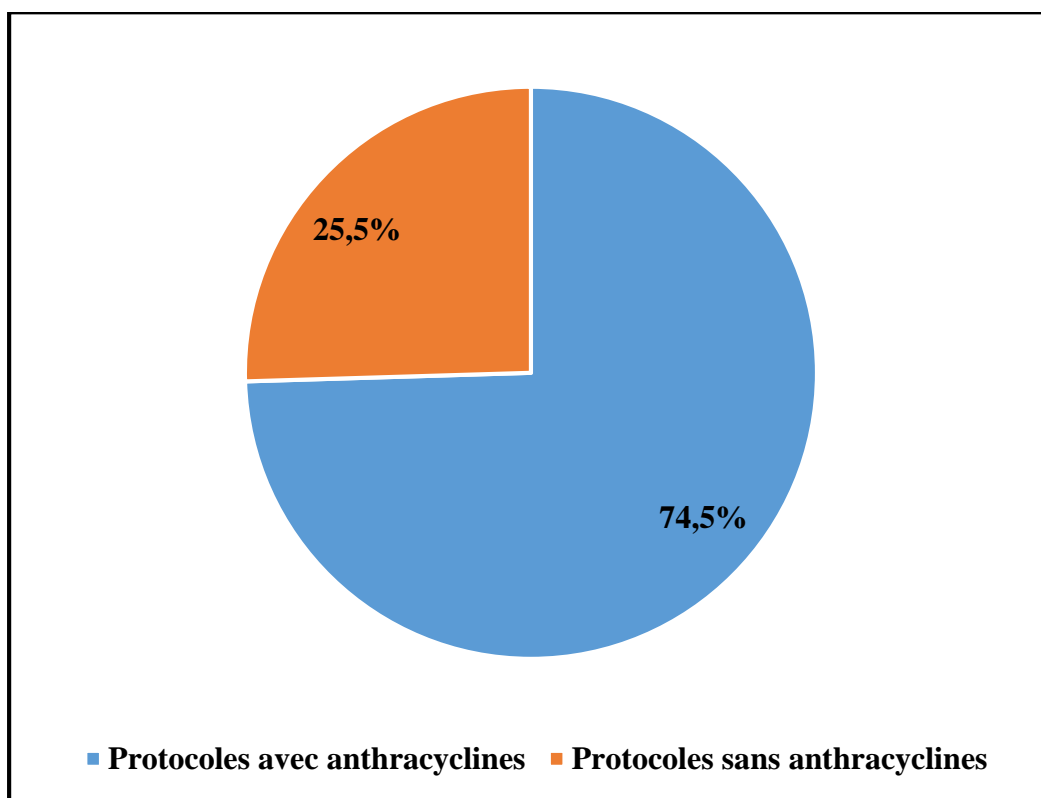
**-FEP** : 5Fluouracile-Epirubicine-cisplatine.

**-TP** : Taxanes –Cisplatine.

**a-Protocoles selon le type de cancer**

**Tableau XIX** : Protocoles selon le type de cancer, des malades pris en charge pour bilan cardiaque, au CHU Sétif 2016-2017.

Protocoles	Hemophies		Tumeurs solides		Total	
	FA	%	FA	%	FA	%
<b>RCHOP</b>	42	97,7%	1	2,3%	43	<b>27,3%</b>
<b>BEACOPP</b>	12	100,0%	0	0,0%	12	<b>7,6%</b>
<b>GRALL</b>	16	100,0%	0	0,0%	16	<b>10,2%</b>
<b>Rubidomycine/Aracytine</b>	14	100,0%	0	0,0%	14	<b>8,9%</b>
<b>VCD/VTD</b>	9	100,0%	0	0,0%	9	<b>5,7%</b>
<b>FAC/TAC</b>	0	0,0%	23	100,0%	23	<b>14,6%</b>
<b>Epirubicine</b>	0	0,0%	9	100,0%	9	<b>5,7%</b>
<b>Taxanes</b>	0	0,0%	19	100,0%	19	<b>12,1%</b>
<b>Autres</b>	2	16,5%	10	83,5%	12	<b>7,6%</b>
<b>Total</b>	<b>95</b>	<b>60,5%</b>	<b>62</b>	<b>39,5%</b>	<b>157</b>	<b>100,0%</b>

**b-Protocoles avec et sans anthracyclines**

**Figure 36:** Protocole avec et sans anthracyclines des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

- **Protocoles sans anthracyclines**

**Tableau XX :** Protocoles sans anthracyclines, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

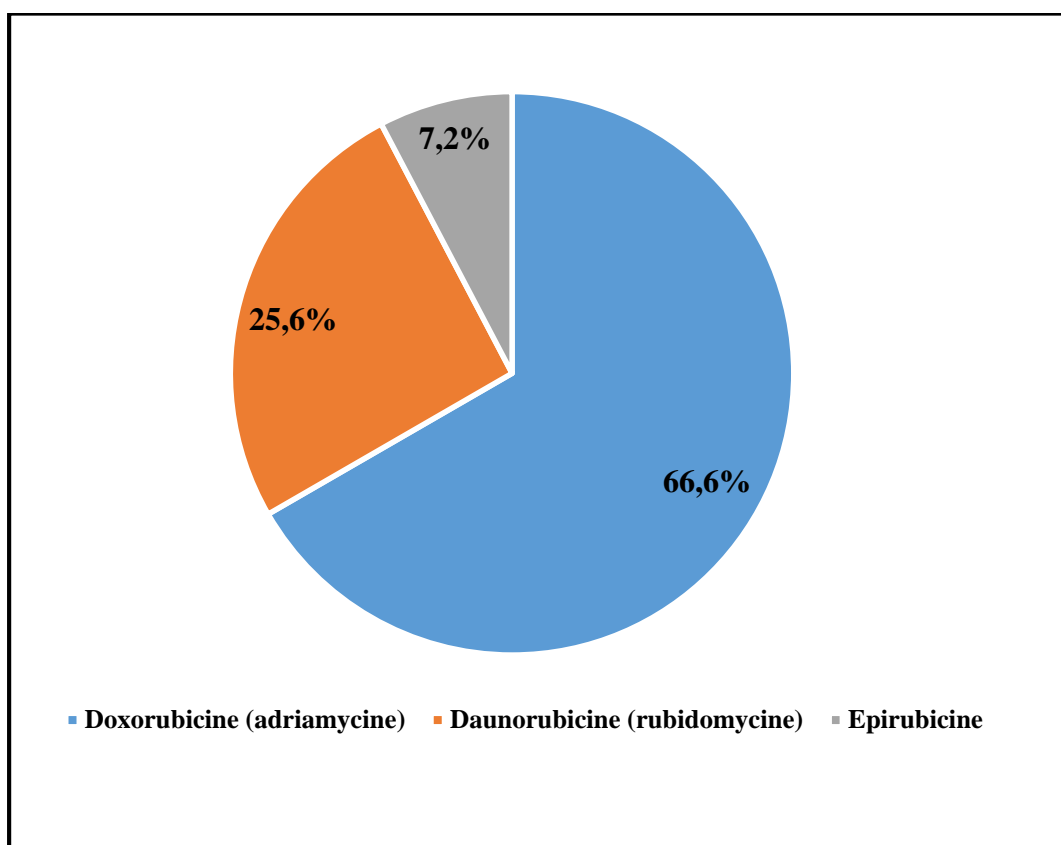
Protocoles sans anthracyclines	FA	%
Cisplatine-Taxanes	13	32,5%
VCD/VTD	9	22,5%
5 FU-Cisplatine+/-Irinotécan	7	17,5%
Docetaxel	6	15,0%
Cisplatine-Cimatinib	2	5,0%
COP	2	5,0%
Sunitunib	1	2,5%
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100%</b>

- **Protocoles avec anthracyclines**

**Tableau XXI** : Protocoles avec anthracyclines, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Protocoles avec anthracyclines	FA	%
<b>BEACOPP/ABVD</b>	12	<b>10,2%</b>
<b>RCHOP/ CHOP</b>	43	<b>36,7%</b>
<b>5 FU/Epirubicine+/-Cis platine</b>	8	<b>6,8%</b>
<b>FAC/TAC+/-Trastuzumab</b>	23	<b>19,6%</b>
<b>GRALL</b>	16	<b>13,6%</b>
<b>Rubidomycine/Aracytine+/-cyclophosphamide</b>	14	<b>11,9%</b>
<b>TEC</b>	1	<b>0,9%</b>
<b>Total</b>	<b>117</b>	<b>100,0%</b>

**c-Type d'anthracyclines**



**Figure 37** : Répartition selon le type d'anthracyclines des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

**1.7.4.2. Répartition selon la dose cumulée totale d'anthracycline**

-La doxorubicine est administrée à raison de 50 mg/m<sup>2</sup>/cure dans les LNH, les leucémies chroniques, le thymome et le cancer du sein et 70 mg/m<sup>2</sup>/cure dans les lymphomes hodgkiniens.

-La daunorubicine est administrée à la dose 180 mg/m<sup>2</sup>/cure dans les LAL et les LAM, pendant 2 cures avec une évaluation.

-L'épirubicine est administrée à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup>/cure dans un cas de cancer du sein, et 70mg/m<sup>2</sup> par cure dans les cancers digestifs et les cancers de l'os.

**Tableau XXII** : Dose cumulée totale d'anthracyclines, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017

<b>ATC (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>300</b>	<b>420</b>	<b>360</b>	<b>600</b>	<b>DCD</b>	<b>Total</b>	<b>DCT</b>
<b>Doxorubicine</b>	61	11			6	78	<b>318</b>
<b>Daunorubicine</b>		0	20	0	10	30	<b>360</b>
<b>Epirubicine</b>	0	7	0	1	1	9	<b>442,5</b>
<b>Total</b>	<b>61</b>	<b>18</b>	<b>20</b>	<b>1</b>	<b>17</b>	<b>117</b>	<b>330</b>

**1.7.4.3. Les traitements associés aux anthracyclines****1.7.3.1. Le Trastuzumab (herceptin)**

-Quatre patientes (3.4%) sous anthracyclines ont débuté une thérapie ciblée à base de Trastuzumab pour une durée d'une année. Ce traitement a été administré après la chimiothérapie et la radiothérapie.

**1.7.3.2 Les autres anticancéreux**

Les anthracyclines sont administrés selon des protocoles de polychimiothérapie.

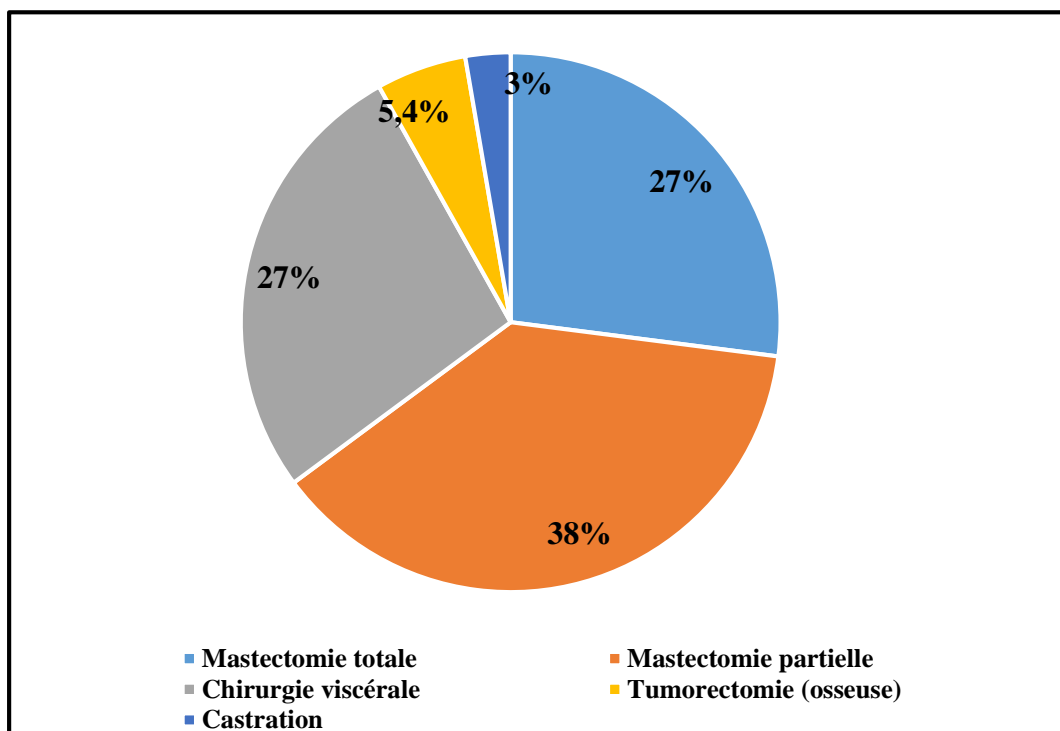
Dans notre étude les anticancéreux associés sont le cyclophosphamide, la vincristine, la Cisplatine, l'Etoposide, la vinblastine, la bléomycine, le dacarbazine, le Rituximab, l'aracytine, la prednisone, Docétaxel, 5FU, la L asparaginase, le granocyte.

**1.7.3.3. Radiothérapie (RTH)**

-La RTH adjuvant a été réalisée chez 10 patients dont 8 patients sous anthracyclines.

-06 patientes pour cancer du sein, un patient pour thymome malin, un LNH, et 2 cancers de l'os.

#### 1.7.3.4. La chirurgie oncologique



**Figure 38:** Chirurgie oncologique, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017

#### 1.7.4.4. Les traitements non cancérologiques

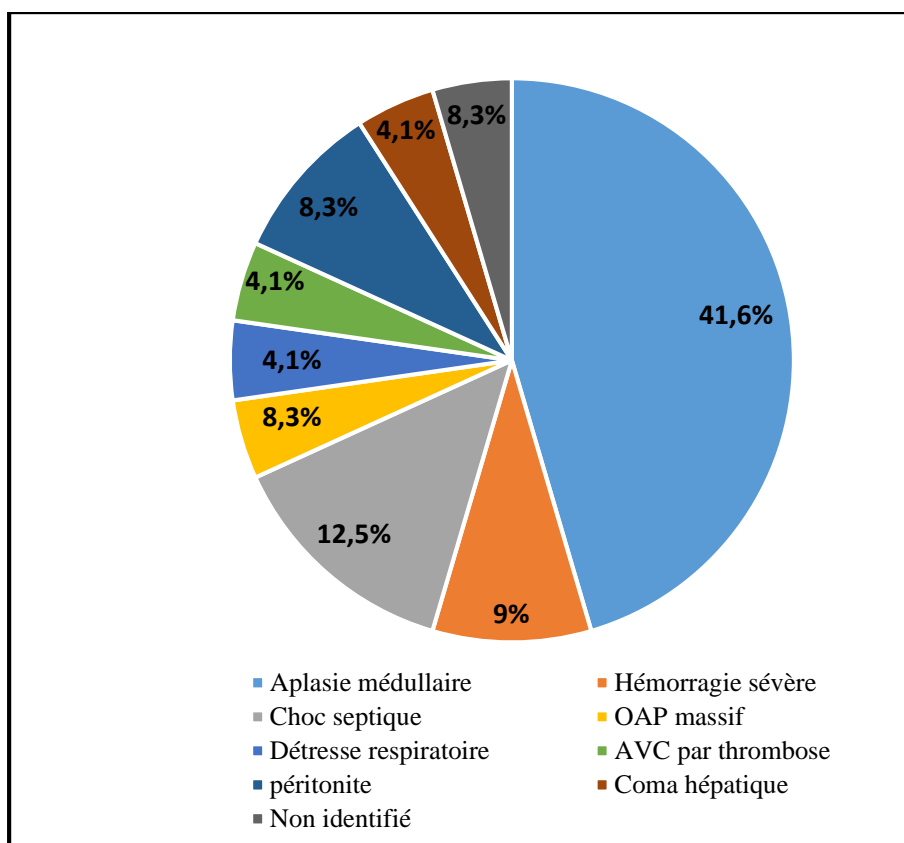
- 16 de nos patients hypertendus connus sont sous IEC/ARAII, 8 sous ICA et 02 sous BB.
- 11 diabétiques sont sous ADO et un sous insuline.
- Un patient sous AVK et dogoxine.
- Un patient sous statines.

### 1.8.La mortalité

**Tableau XXIII :** Mortalité selon le type de cancer, des malades pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Mortalité	FA	%
<b>Hémopathies malignes</b>	<b>16</b>	<b>66,6%</b>
Leucémies aiguës	10	41,6%
lymphomes	6	25%
<b>Tumeurs solides</b>	<b>8</b>	<b>33,3%</b>
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100%</b>

22 patients sont décédés sous CHT avant la 3<sup>ème</sup> cure et 02 patients sont décédés avant la 6<sup>ème</sup> cure.



**Figure 39 :** Causes de décès des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque CHU Sétif 2016-2017.

## **2. Les données cliniques de la population d'étude**

### **2.1. Stade fonctionnel**

**Tableau XXIV:** Stade fonctionnel, des malades atteints de cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Stade fonctionnel	Stade fonctionnel pendant CHT	Stade fonctionnel pendant CHT				Total	Décès	Total
		Avant la CHT	Stade 1	Stade 2	Stade 3			
<b>Stade 1</b>	FA	64	23	4	0	91	5	96
	%	70,3%	25,3%	4,4%	0,0%	100,0%	22,7%	61,1%
<b>Stade 2</b>	FA	11	26	2	0	39	12	51
	%	28,2%	66,7%	5,1%	0,0%	100,0%	54,4%	32,4%
<b>Stade 3</b>	FA	0	5	0	0	5	5	10
	%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	22,70%	6,3%
<b>Stade 4</b>	FA	0	0	0	0	0	0	0
	%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>75</b>	<b>54</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>135</b>	<b>22</b>	<b>157</b>
	<b>%</b>	<b>55,6%</b>	<b>40,0%</b>	<b>4,4%</b>	<b>0,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>

La dyspnée est classée selon la NYHA (New York Heart Association). (Annexe 2).

### **2.2. Palpitations**

La notion de palpitations est retrouvée chez 09 de nos patients (5,7 %), au cours de la CHT.

### **2.3. Angor**

Aucun cas d'angor n'est signalé lors de la consultation pré chimiothérapie, ni pendant la CHT.

### **2.4. Autres signes fonctionnels**

Pas de syncopes ou lipothymies chez notre population avant et pendant la CHT.



**2.5. Tension artérielle (TA)**

**Tableau XXV** : TA systolique et diastolique initiale et finale, des malades atteints de cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

TAS initiale	TAS pendant la CHT				Décès	Total	P-value
	90-139	≥140	<90	Total			
<b>90-139</b> FA	98	9	2	109	16	125	
%	89,9%	<b>8,3%</b>	1,8%	100,0%		79,6%	
<b>≥140</b> FA	13	10	0	23	3	26	
%	56,5%	43,5%	0,0%	100,0%		<b>16,5%</b>	<b>0,000 DS</b>
<b>&lt;90</b> FA	3	0	0	3	3	6	
%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%		3,8%	
<b>Total</b> FA	<b>114</b>	<b>19</b>	<b>2</b>	<b>135</b>	<b>22</b>	<b>157</b>	
%	<b>84,4%</b>	<b>14,1%</b>	<b>1,5%</b>	<b>100,0%</b>	<b>14,1%</b>	<b>100%</b>	

TAD initiale	TAD pendant la CHT			Total	Décès	Total	P-value
	<90	≥90	Total				
<b>&lt;90</b> FA	105	14	119	19	138		
%	88,2%	<b>11,8%</b>	100,0%		87,8%		
<b>≥90</b> FA	11	5	16	3	19		<b>0,000 DS</b>
%	68,8%	31,3%	100,0%		<b>12,1%</b>		
<b>Total</b> FA	<b>116</b>	<b>19</b>	<b>135</b>	<b>22</b>	<b>157</b>		
%	<b>85,9%</b>	<b>14,1%</b>	<b>100,0%</b>	<b>14,1%</b>	<b>100%</b>		

Avant la CHT : 21,6% des patients (n=34) ont une HTA initiale (TAS≥140mm Hg et/ou TAD≥90mm Hg) avec 16, 5% HTA systolique (n=26) et 12,1% (n=19) HTA diastolique et 7% HTA systolodiastolique (n=11). Le nombre d' HTA= (26+19)-11=34 cas.

Pendant la CHT : 17% d'HTA (8,3% HTA systolique et 11,8% HTA diastolique).

**2.5.1. Tension artérielle en fonction de l'âge**

**Tableau XXVI :** TA systolique et diastolique en fonction de l'âge, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Âge (ans)		TAS initiale			TAS pendant la CHT			P-value	
		90-139	≥140	<90	90-139	≥140	<90		Total
<b>18-24</b>	FA	18	0	0	18	0	0	18	<b>0,006 DS</b>
	%	100,0%	0,0%	0,0%	100%	0,0%	0,0%	100%	
<b>25-34</b>	FA	12	0	0	12	0	0	12	
	%	100,0%	0,0%	0,0%	100%	0,0%	0,0%	100%	
<b>35-44</b>	FA	19	4	0	19	4	0	23	
	%	82,6%	17,4%	0,0%	82,6%	17,4%	0,0%	100%	
<b>45-54</b>	FA	26	2	1	26	3	0	29	
	%	89,7%	6,9%	3,4%	89,7%	10,3%	0,0%	100%	
<b>55-64</b>	FA	17	11	0	19	7	2	28	
	%	60,7%	39,3%	0,0%	67,9%	25,0%	7,1%	100%	
<b>65-74</b>	FA	13	3	1	13	4	0	17	
	%	76,5%	17,6%	5,9%	76,5%	23,5%	0,0%	100%	
<b>≥75</b>	FA	4	3	1	7	1	0	8	
	%	50,0%	37,5%	12,5%	87,5%	12,5%	0,0%	100%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>109</b>	<b>23</b>	<b>3</b>	<b>114</b>	<b>19</b>	<b>2</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>80,7%</b>	<b>17,0%</b>	<b>2,2%</b>	<b>84,4%</b>	<b>14,1%</b>	<b>1,5%</b>	<b>100%</b>	

Âge (ans)		TAD initiale		TAD pendant la CHT		Total	
		<90	≥90	<90	≥90		
<b>18-24</b>	FA	17	1	18	0	18	<b>DNS</b>
	%	94,4%	5,6%	100%	0,0%	100,0%	
<b>25-34</b>	FA	12	0	11	1	12	
	%	100,0%	0,0%	91,7%	8,3%	100,0%	
<b>35-44</b>	FA	18	5	17	6	23	
	%	78,3%	21,7%	73,9%	26,1%	100,0%	
<b>45-54</b>	FA	25	4	22	7	29	
	%	86,2%	13,8%	75,9%	24,1%	100,0%	
<b>55-64</b>	FA	24	4	25	3	28	
	%	85,7%	14,3%	89,3%	10,7%	100,0%	
<b>65-74</b>	FA	16	1	16	1	17	
	%	94,1%	5,9%	94,1%	5,9%	100,0%	
<b>≥75</b>	FA	7	1	7	1	8	
	%	87,5%	12,5%	87,5%	12,5%	100,0%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>119</b>	<b>16</b>	<b>116</b>	<b>19</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>88,1%</b>	<b>11,9%</b>	<b>85,9%</b>	<b>14,1%</b>	<b>100,0%</b>	

**1.5.2. TA en fonction du sexe**

**Tableau XXVII :** TA systolique et diastolique, en fonction du sexe, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Sexe		TAS initiale			TAS pendant la CHT			Total	P-value
		90-139	≥140	<90	90-139	≥140	<90		
F	FA	51	12	1	50	14	0	64	<b>0,02 DS</b>
	%	79,7%	18,8%	1,6%	78,10%	<b>21,90%</b>	0,00%	100%	
M	FA	58	11	2	64	5	2	71	
	%	81,7%	15,5%	2,8	90,10%	7,00%	2,80%	100%	
Total	FA	<b>109</b>	<b>23</b>	<b>3</b>	<b>114</b>	<b>19</b>	<b>2</b>	<b>135</b>	
	%	<b>80,7%</b>	<b>17,0%</b>	<b>2,2</b>	<b>84,40%</b>	<b>14,10%</b>	<b>1,50%</b>	<b>100%</b>	

Sexe		TAD initiale		TAD pendant la CHT		Total	P-value
		<90	≥90	<90	≥90		
F	FA	55	9	51	13	64	<b>0,04 DS</b>
	%	85,9%	14,1%	79,7%	20,3%	100,0%	
M	FA	64	7	65	6	71	
	%	90,1%	9,9%	91,5%	8,5%	100,0%	
Total	FA	<b>119</b>	<b>16</b>	<b>116</b>	<b>19</b>	<b>135</b>	
	%	<b>88,1%</b>	<b>11,9%</b>	<b>85,9%</b>	<b>14,1%</b>	<b>100,0%</b>	

**2.6.3. TA en fonction de la CHT**

**Tableau XXVIII :** TA systolique et diastolique, au cours et chimiothérapie, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Anthracyclines		TAS pendant la CHT			Total	P-value
		90-139	≥140	<90		
Non	FA	26	7	2	35	<b>0,024 DS</b>
	%	74,3%	20,0%	5,7%	100%	
Oui	FA	88	12	0	100	
	%	88,0%	12,0%	0,0%	100%	

Anthracyclines		TAD pendant la CHT		Total	P-value
		<90	≥90		
Non	FA	30	5	35	<b>DNS</b>
	%	85,7%	14,3%	100%	
Oui	FA	86	14	100	
	%	86,0%	14,0%	100%	
Total	FA	<b>116</b>	<b>19</b>	<b>135</b>	
	%	<b>85,9%</b>	<b>14,1%</b>	<b>100%</b>	

**2.6. Maladie thromboembolique veineuse**

Au cours du suivi nous avons diagnostiqué :

-04 cas de TVP des membres inférieurs.

-02 cas de TVP des membres supérieurs.

-02 cas d'embolie pulmonaire non massive

L'évolution est favorable sous heparinothérapie par HBPM.

-Un cas de TVP cérébrale, décédé par AVC.

### **3. Les données écho cardiographiques**

Tous les examens sont réalisés avec le même appareil et la même méthodologie.

#### **3.1. Etude de la fonction cardiaque systolique**

##### **3.1.1. Fonction systolique initiale**

###### **3.1.1.1. La FEVG par Simpson 2P initiale**

- La FEVG initiale est normale chez tous les patients.
- La FEVG moyenne initiale chez notre population est de 68,04% [54 % - 85%].

###### **3.1.1.2. Le strain global longitudinal (GLS) initial**

- Le GLS est normal chez 153 patients (97,5%).
- 02% de la population, soit 03 patients n'ont pas bénéficié de strain.
- Un patient a un  $GLS < -14\%$  (-12%) avec une FE conservée.
- Le GLS initial moyen est de -19% (-12% à -23%).

###### **3.1.1.3. L'onde S myocardique à l'anneau mitral (Sa)**

- 154 patients (98,1%) ont une onde Sa normale  $> 0.08$  m/s.
- 03 patients (1,9%) ont une onde Sa à 0.08 m/s avant la CHT (un patient est diabétique et hypertendu, un autre hypertendu avec CPI, les 03 patients sont âgés de plus de 60 ans).
- La moyenne de l'onde Sa initiale est de 0.125m/s (0.08-1.6m/s).

##### **3.1.2. Fonction systolique au cours de la CHT (3<sup>ème</sup> cure)**

135 patients ont subi les contrôles pendant la CHT (22 patients sont décédés à la 3<sup>ème</sup> cure).

###### **3.1.2.1 FEVG Simpson 2P au cours de CHT**

La FEVG moyenne initiale est de 68,04%, à la 3<sup>ème</sup> cure elle atteint 64,39%, avec une baisse significative.  $P=0,000$ .

- 96 patients (71%) n'ont pas de dysfonction VG à la 3<sup>ème</sup> cure.
- 36 patients (26,7%) avec une baisse de la FEVG  $\geq 10\%$  mais FEVG  $> 50\%$ .
- 03 patients (2,2%) ont une dysfonction VG sévère : FE  $< 50\%$  avec une baisse  $\geq 10\%$  symptomatique.

**3.1.2.1.1. FEVG en fonction de l'âge au cours de la CHT****Tableau XXIX** : FEVG en fonction de l'âge à la 3<sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Âge (ans)		FEVG 3 <sup>ème</sup> cure		Baisse FEVG 3 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		<50%	≥50%	≥10%	<10%		
18-24	FA	0	18	5	13	18	DNS (0,5)
	%	0,0%	100,0%	27,8%	72,2%	100,0%	
25-34	FA	0	12	5	7	12	
	%	0,0%	100,0%	41,7%	58,3%	100,0%	
35-44	FA	0	23	4	19	23	
	%	0,0%	100,0%	17,4%	82,6%	100,0%	
45-54	FA	2	27	12	17	29	
	%	6,9%	93,1%	41,4%	58,6%	100,0%	
55-64	FA	1	27	8	20	28	
	%	3,6%	96,4%	28,6%	71,4%	100,0%	
65-74	FA	0	17	4	13	17	
	%	0,0%	100,0%	23,5%	76,5%	100,0%	
≥75	FA	0	8	1	7	8	
	%	0,0%	100,0%	12,5%	87,5%	100,0%	
Total	FA	3	132	39	96	135	
	%	2,2%	97,8%	28,9%	71,1%	100,0%	

**3.1.2.1.2. FEVG en fonction du sexe au cours de la CHT****Tableau XXX** : FEVG en fonction du sexe au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Sexe		FEVG 3 <sup>ème</sup> cure		Baisse FEVG 3 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		<50%	≥50%	≥10%	<10%		
F	FA	3	61	20	44	64	0.03 DS
	%	4,7%	95,3%	31,3%	68,8%	100%	
H	FA	0	71	19	52	71	
	%	0,0%	100,0%	26,8%	73,2%	100%	
Total	FA	3	132	39	96	135	
	%	2,2%	97,8%	28,9%	71,1%	100%	

**3.1.2.1.3. FEVG à la 3<sup>ème</sup> cure en fonction des FDR et comorbidités****Tableau XXXI :** FEVG en fonction des FDR au cours de la CHT, des malades atteints de cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

FDR	FEVG 3 <sup>ème</sup> cure				Total		P-value
	<50%		≥50%		FA	%	
	FA	%	FA	%	FA	%	
Aucun	2	1,8%	108	98,2%	110	100%	
Tabac	0	0%	28	100%	28	100%	DNS
HTA	0	0%	12	100%	12	100%	DNS
DII	1	33,3%	2	66,7%	3	100%	0,007 DS
BMI>25kg/m <sup>2</sup>	2	66,7%	12	85,7%	14	100%	0,005 DS
HTA+DII	0	0%	9	100%	9	100%	
HTA+CPI	0	0,0%	1	100,0%	1	100%	
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>2,2%</b>	<b>132</b>	<b>97,8%</b>	<b>135</b>	<b>100%</b>	

**3.1.2.1.4. FEVG et type de cancer à la 3<sup>ème</sup> cure****Tableau XXXII :** FEVG au cours de la CHT, en fonction du type de cancer, des malades pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Type de cancer		Baisse FEVG 3 <sup>ème</sup> cure		FEVG 3 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≥10%	<10%	<50%	≥50%		
Tumeurs solides	FA	14	42	2	54	56	DNS
	%	25,0%	75,0%	3,6%	96,4%	100,0%	
Hémopathies	FA	25	54	1	78	79	
	%	31,6%	68,4%	1,3%	98,7%	100,0%	
Total	FA	39	96	3	132	135	
	%	28,9%	71,1%	2,2%	97,8%	100,0%	

**3.1.2.1.5. FEVG à la 3<sup>ème</sup> cure en fonction de la CHT**

**Tableau XXXIII :** FEVG à la 3<sup>ème</sup> cure, selon la présence ou non d'ATC, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Anthracyclines		Baisse FEVG 3 <sup>ème</sup> cure		FEVG 3 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≥10%	<10%	<50%	≥50%		
Non	FA	8	27	0	35	35	DNS (0,4)
	%	22,9%	77,1%	0,0%	100,0%	100%	
Oui	FA	31	69	3	97	100	
	%	31,0%	69,0%	3,0%	97,0%	100%	
Total	FA	<b>39</b>	<b>96</b>	<b>3</b>	<b>132</b>	<b>135</b>	
	%	<b>28,9%</b>	<b>71,1%</b>	<b>2,2%</b>	<b>97,8%</b>	<b>100%</b>	

**Tableau XXXIV :** FEVG à la 3<sup>ème</sup> cure, en fonction du type d'ATC, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Type anthracyclines		Baisse FE 3 <sup>ème</sup> cure		FEVG 3 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≥10%	<10%	<50%	≥50%		
Pas d'ATC	FA	8	27	0	35	35	DNS (0,4)
	%	22,9%	77,1%	0,0%	100,0%	100,0%	
doxorubicine	FA	22	50	3	69	72	
	%	30,6%	69,4%	4,1%	95,8%	100,0%	
daunorubicine	FA	7	13	0	20	20	
	%	35,0%	65,0%	0,0%	100,0%	100,0%	
Epirubicine	FA	2	6	0	8	8	
	%	25,0%	75,0%	0,0	100,0%	100,0%	
Total	FA	<b>39</b>	<b>96</b>	<b>3</b>	<b>132</b>	<b>135</b>	
	%	<b>28,9%</b>	<b>71,1%</b>	<b>2,2%</b>	<b>97,8%</b>	<b>100,0%</b>	

**3.1.2.2. GLS au cours de la CHT**

-13 patients (8,3%) ont un GLS < -14% à la 3<sup>ème</sup> cure.

-53 patients (39,3%) ont présenté une baisse du GLS ≥ 15 % à la 3<sup>ème</sup> cure.

-Le GLS moyen passe de -19,06% avant la CHT à -16,44% à la 3<sup>ème</sup> cure. On note ainsi une baisse significative du GLS moyen au cours de la CHT. P=0,000.



**3.1.2.2.1. Baisse du GLS en fonction de l'âge au cours de la CHT****Tableau XXXV** : Baisse du GLS à la 3<sup>ème</sup> cure, en fonction de l'âge, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Âge (ans)		Baisse du GLS 3 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≥15%	<15%		
18-24	FA	7	11	18	DNS (0,8)
	%	38,9%	61,1%	100,0%	
25-34	FA	6	6	12	
	%	50,0%	50,0%	100,0%	
35-44	FA	9	14	23	
	%	39,1%	60,9%	100,0%	
45-54	FA	14	15	29	
	%	48,3%	51,7%	100,0%	
55-64	FA	9	19	28	
	%	32,1%	67,9%	100,0%	
65-74	FA	5	12	17	
	%	29,4%	70,6%	100,0%	
≥75	FA	3	5	8	
	%	37,5%	62,5%	100,0%	
Total	FA	53	82	135	
	%	39,3%	60,7%	100,0%	

**3.1.2.2.2. Baisse du GLS à la 3<sup>ème</sup> cure en fonction du sexe****Tableau XXXVI** : Baisse du GLS à la 3<sup>ème</sup> cure, en fonction du sexe, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Sexe		Baisse du GLS 3 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≥15%	<15%		
F	FA	28	36	64	DNS (0,2)
	%	43,8%	56,3%	100%	
M	FA	25	46	71	
	%	35,2%	64,8%	100%	
Total	FA	53	82	135	
	%	39,3%	60,7%	100%	

**3.1.2.2.3 .Baisse du GLS à la 3<sup>ème</sup> cure, en fonction des FDR et comorbidités**

**Tableau XXXVII** : Baisse du GLS, en fonction des FDR au cours de la CH, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

FDR	Baisse du GLS 3 <sup>ème</sup> cure				Total	P-value
	≥15%		<15%			
	FA	%	FA	%		
Aucun	42	38,2%	68	61,8%	110	100%
HTA	8	67%	4	33%	12	100%
DII	1	33,3%	2	66,7%	3	100%
HTA+DII	2	22%	7	78%	9	100%
HTA+CPI	0	0,0%	1	100,0%	1	100%
Tabac	13	46,4%	15	53,6%	28	100%
Contraception	13	46,4%	15	53,6%	28	100%
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>39,3%</b>	<b>82</b>	<b>60,7%</b>	<b>135</b>	<b>100%</b>

L'analyse des résultats de la fonction systolique, par GLS montre l'absence d'une relation significative avec les FDR (P=0,2) et les comorbidités (P=0,4).

**3.1.2.2.4. Baisse du GLS à la 3<sup>ème</sup> cure en fonction de la CHT**

**Tableau XXXVIII** : Baisse du GLS, selon la présence ou non d'ATC à la 3<sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Anthracyclines	Baisse du GLS 3 <sup>ème</sup> cure				Total	P-value
	≥15%		<15%			
	FA	%	FA	%		
Non	13	37,1%	22	62,9%	35	100%
Oui	40	40,0%	60	60,0%	100	100%
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>39,3%</b>	<b>82</b>	<b>60,7%</b>	<b>135</b>	<b>100%</b>

**Tableau XXXIX** : Baisse du GLS à la 3<sup>ème</sup> cure et type d'anthracycline, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Type d'ATC	Baisse du GLS 3 <sup>ème</sup> cure				Total	P-value
	≥15%		<15%			
	FA	%	FA	%		
Pas d'ATC	13	37,1%%	22	62,9%	35	100%
Doxorubicine	27	37,5%	45	62,5%	72	100%
Daunorubicine	8	40,0%	12	60,0%	20	100%
Epirubicine	5	62,5%	3	37,5%	8	100%
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>39,3%</b>	<b>82</b>	<b>60,7%</b>	<b>135</b>	<b>100%</b>

**3.1.2.3. L'onde Sa au cours de la CHT**

9,6% des patients (n=13) ont développé une baisse de l'onde Sa à la 3<sup>ème</sup> cure.  
La moyenne de l'onde Sa au cours de la CHT est de 0.113 (0.06-0.16).

**3.1.2.3.1. Onde Sa en fonction de l'âge au cours de la CHT**

**Tableau XL** : onde Sa à la 3<sup>ème</sup> cure en fonction de l'âge, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017

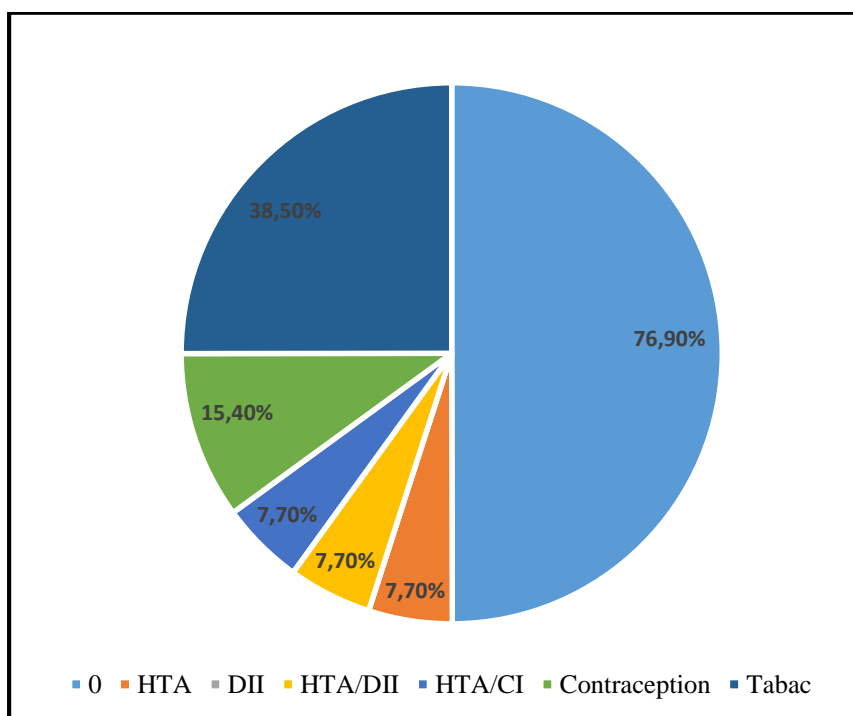
Âge (ans)	Onde Sa 3 <sup>ème</sup> cure			Total	P-value
		≤0,08	>0,08		
18-24	FA	2	16	18	DNS (0,2)
	%	11,1%	88,9%	100,0%	
25-34	FA	1	11	12	
	%	8,3%	91,7%	100,0%	
35-44	FA	1	22	23	
	%	4,3%	95,7%	100,0%	
45-54	FA	3	26	29	
	%	10,3%	89,7%	100,0%	
55-64	FA	2	26	28	
	%	7,1%	92,9%	100,0%	
65-74	FA	1	16	17	
	%	5,9%	94,1%	100,0%	
≥75	FA	3	5	8	
	%	37,5%	62,5%	100,0%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>13</b>	<b>122</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>9,6%</b>	<b>90,4%</b>	<b>100,0%</b>	

**3.1.2.3.2. Onde Sa en fonction du sexe au cours de la CHT**

**Tableau XLI :** Onde Sa en fonction du sexe à la 3<sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017

Sexe	FA	Onde Sa 3 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≤0,08	>0,08%		
F	FA	6	58	64	DNS (0,22)
	%	46,2%	47,5%	100%	
M	FA	7	64	71	
	%	53,8%	52,5%	100%	
Total	FA	13	122	135	
	%	39,3%	60,7%	100%	

**3.1.2.3.3. Onde Sa en fonction des FDR au cours de la CHT**



**Figure 40 :** Onde Sa en fonction des FDR à la 3<sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

76,9 % des patients avec onde Sa basse n'ont aucun FDR.

15,4 % des patients avec onde Sa basse à la 3<sup>ème</sup> cure sont sous contraception orale.

38,5% des patients avec onde Sa basse à la 3<sup>ème</sup> cure sont fumeurs. P=0.1.

53,8% des patients avec onde Sa basse sont en surcharge pondérale.

**3.1.2.3.4. Onde Sa en fonction de la CHT à la 3<sup>ème</sup> cure**

**Tableau XLII :** Onde Sa en fonction du type D'ATC à la 3<sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Type d'anthracyclines		Onde Sa 3 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≤0,08 m/s	>0,08 m/s		
<b>Pas d'ATC</b>	FA	1	34	35	<b>DNS</b>
	%	7,7%	27,9%	25,9%	
<b>Doxorubicine</b>	FA	10	62	72	
	%	76,9%	50,8%	53,3%	
<b>Daunorubicine</b>	FA	1	19	20	
	%	7,7%	15,6%	14,8%	
<b>Epirubicine</b>	FA	1	7	8	
	%	7,7%	5,7%	5,9%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>13</b>	<b>122</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	

**3.1.2.3.5. Onde Sa et FEVG au cours de la CHT**

**Tableau XLIII :** Onde Sa et FEVG au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

FEVG 3 <sup>ème</sup> cure		Sa 3 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value	
		≤0,08	>0,08			
<b>&lt;50%</b>	FA	2	1	3	<b>0,001 DS</b>	
	%	66,7%	33,3%	100,0%		
<b>≥50%</b>	FA	11	121	132		
	%	8,3%	91,7%	100,0%		
<b>Baisse≥10%</b>	FA	6	33	39		<b>DNS (0,14)</b>
	%	46,2%	27%	100,0%		
<b>Baisse&lt;10%</b>	FA	7	89	96		
	%	53,8%	73%	100,0%		
<b>Total</b>	FA	13	122	135		
	%	100,0%	100,0%	100,0%		

Nous avons retrouvé une étroite relation entre FEVG et onde Sa, ainsi 66,7% des patients avec dysfonction VG sévère ont une onde Sa basse. 91,7% des patients avec Sa normale ont une FEVG>50%.

**Tableau XLIV :** Onde Sa et baisse du GLS au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Baisse du GLS 3 <sup>ème</sup> cure		Sa 3 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≤0,08	>0,08		
≥15%	FA	10	43	53	<b>0,003 DS</b>
	%	76,9%	35,2%	100,0%	
<15%	FA	3	79	82	
	%	23,1%	64,8%	100,0%	
<b>Total</b>	FA	13	122	135	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

### **3.1.3. Fonction systolique en fin de CHT (6<sup>ème</sup> cure)**

#### **3.1.3.1. FEVG en fin de CHT**

Nous avons réalisé le dernier contrôle chez 132 patients (Deux patients sont décédés avant la 6<sup>ème</sup> cure et une patiente a bénéficié de greffe de moelle).

-83 patients (62,9%) ont une FEVG normale.

-43 patients (32,5%) ont une baisse de la FEVG ≥10% avec FEVG ≥ 50%.

-06 patients (4,5%) ont une dysfonction VG sévère : 04 cas ont une FE < 50% avec une baisse ≥10%, et 02 cas ont une FEVG <40%, les 6 patients sont symptomatiques.

La FEVG moyenne passe de 68,04% avant la chimiothérapie à 62,86%, en fin de chimiothérapie. La baisse est significative. P=0,000).

#### **3.1.3.1.1. FEVG en fonction de l'âge en fin de CHT**

**Tableau XLV:** FEVG en fonction de l'âge en fin de CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Âge (ans)		FEVG 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		<50%	≥50%		
<b>18-24</b>	FA	1	17	18	<b>DNS(0,8)</b>
	%	5,6%	94,4%	100,0%	
<b>25-34</b>	FA	0	11	11	
	%	0,0%	100,0%	100,0%	
<b>35-44</b>	FA	1	22	23	
	%	4,3%	95,7%	100,0%	
<b>45-54</b>	FA	2	26	28	
	%	7,1%	92,9%	100,0%	
<b>55-64</b>	FA	2	26	28	
	%	7,1%	92,9%	100,0%	
<b>65-74</b>	FA	0	16	16	
	%	0,0%	100,0%	100,0%	
<b>≥75</b>	FA	0	8	8	
	%	0,0%	100,0%	100,0%	
<b>Total</b>	FA	<b>6</b>	<b>126</b>	<b>132</b>	
	%	<b>4,5%</b>	<b>95,5%</b>	<b>100,0%</b>	

**3.1.3.1.2. FEVG en fonction du sexe à la 6<sup>ème</sup> cure**

**Tableau XLVI :** FEVG en fonction du sexe en fin de CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Sexe		FEVG 6 <sup>ème</sup> cure		Baisse FEVG 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		<50%	≥50%	≥10%	<10%		
<b>F</b>	FA	5	58	23	40	63	<b>FE&lt;50% 0,03DS</b>
	%	7,9%	92,1%	36,5%	63,5%	100,0%	
<b>M</b>	FA	1	68	26	43	69	
	%	1,4%	98,6%	37,7%	62,3%	100,0%	
<b>Total</b>	FA	6	126	49	83	132	
	%	4,5%	95,5%	37,1%	62,9%	100,0%	

**3.1.3.1.3. FEVG en fonction des FDR et des comorbidités en fin de CHT**

**Tableau XLVII :** Baisse de la FEVG en fonction des FDR en fin de CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

FDR		Baisse FEV 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≥10%	<10%		
<b>Aucun</b>	FA	40	68	108	
	%	37,0%	63,0%	100,0%	
<b>HTA</b>	FA	3	8	11	<b>DNS(0,6)</b>
	%	27,3%	72,7%	100,0%	
<b>DII</b>	FA	2	1	3	<b>DNS(0,1)</b>
	%	66,7%	33,3%	100,0%	
<b>HTA+DII</b>	FA	4	5	9	
	%	44,4%	55,6%	100,0%	
<b>HTA+CPI</b>	FA	0	1	1	
	%	0,0%	100,0%	100,0%	
<b>Tabac</b>	FA	13	15	28	<b>DNS(0,18)</b>
	%	46%	54%	100,0%	
<b>Contraception</b>	FA	2	26	28	<b>DNS(0,5)</b>
	%	6,9%	93%	100,0%	
<b>Total</b>	FA	<b>49</b>	<b>83</b>	<b>132</b>	
	%	<b>37,1%</b>	<b>62,9%</b>	<b>100,0%</b>	

Pas de différence significative pour les FDR et comorbidités en fin de CHT (P=0,18).

**3.1.3.1.4. FEVG en fin de CHT et type de cancer****Tableau XLVIII :** FEVG en fin de CHT et type de cancer, des malades pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Type de cancer		Baisse FEVG		FEVG		Total	P-value
		6 <sup>ème</sup> cure ≥10%	<10%	6 <sup>ème</sup> cure <50%	≥50%		
Tumeurs solides	FA	14	40	2	52	54	DNS (0,6)
	%	25,9%	74,1%	3,7%	96,3%	100,0%	
Hémopathies	FA	35	43	4	74	78	
	%	44,9%	55,1%	5,1%	94,9%	100,0%	
Total	FA	49	83	6	126	132	
	%	37,1%	62,9%	4,5%	95,5%	100,0%	

**3.1.3.1.5. FEVG en fonction de la CHT à la 6<sup>ème</sup> cure****Tableau XLIX :** FEVG en fonction de la présence ou non d'antracyclines à la 6<sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

anthracyclines		FEVG 6 <sup>ème</sup> cure		Baisse FEVG 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		<50%	≥50%	≥10%	<10%		
Non	FA	1	32	12	21	33	DNS(0,5)
	%	3,0%	97,0%	36,4%	63,6%	100,0%	
Oui	FA	5	94	37	62	99	
	%	5,1%	94,9%	37,4%	62,6%	100,0%	
Total	FA	6	126	49	83	132	
	%	4,5%	95,5%	37,1%	62,9%	100,0%	

**Tableau L :** Variations de la FEVG avec la dose d'ATC, des malades atteints de cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

DCT (mg/m <sup>2</sup> )		FEVG 6 <sup>ème</sup> cure		Baisse FEVG 6 <sup>ème</sup> cure-		Total	P-value
		<50%	≥50	≥10%	<10%		
Pas d'ATC	FA	1	32	12	21	33	0,02 DS
	%	3,0%	97,0%	36,4%	63,6%	100%	
300	FA	3	58	19	42	61	
	%	4,9%	95,1%	31,1%	68,9%	100%	
360	FA	1	18	11	8	19	
	%	5,3%	94,7%	57,9%	42,1%	100%	
420	FA	1	17	7	11	18	
	%	5,6%	94,4%	38,9%	61,1%	100%	
600	FA	0	1	0	1	1	
	%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	100%	
Total	FA	6	126	49	83	132	
	%	4,5%	95,5%	37,1%	62,9%	100%	



**3.1.3.2. GLS à la 6<sup>ème</sup> cure**

Le GLS moyen passe de -19,06% avant la CHT à -15,64% en fin de CHT avec une baisse significative. P=0,000.

**3.1.3.2.1. Baisse du GLS en fonction de l'âge à la 6<sup>ème</sup> cure**

**Tableau LI :** Baisse du GLS, en fonction de l'âge à la 6<sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017

Âge (ans)		Baisse du GLS 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≥15%	<15%		
18-24	FA	9	9	18	DNS (0,9)
	%	50,0%	50,0%	100,0%	
25-34	FA	7	4	11	
	%	63,6%	36,4%	100,0%	
35-44	FA	11	12	23	
	%	47,8%	52,2%	100,0%	
45-54	FA	15	13	28	
	%	53,6%	46,4%	100,0%	
55-64	FA	15	13	28	
	%	53,6%	46,4%	100,0%	
65-74	FA	7	9	16	
	%	43,8%	56,3%	100,0%	
≥75	FA	3	5	8	
	%	37,5%	62,5%	100,0%	
Total	FA	67	65	132	
	%	50,8%	49,2%	100,0%	

**3.1.3.2.2. Baisse du GLS en fonction du sexe a la 6<sup>ème</sup> cure**

**Tableau LII :** Baisse du GLS en fonction du sexe en fin de CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Sexe		Baisse du GLS 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≥15%	<15%		
F	FA	38	25	63	0,027 DS
	%	60,3%	39,7%	100,0%	
M	FA	29	40	69	
	%	42,0%	58,0%	100,0%	
Total	FA	67	65	132	
	%	50,8%	49,2%	100,0%	

**3.1.3.2.3. Baisse du GLS en fonction des FDR et comorbidités à la 6<sup>ème</sup> cure**

**Tableau LIII** : Baisse du GLS en fonction des FDR à la 6<sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

FDR		Baisse du GLS 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≥15%	<15%		
<b>Aucun</b>	FA	54	54	108	<b>DNS (0,4)</b>
	%	50,0%	50,0%	100,0%	
<b>HTA</b>	FA	8	3	11	
	%	72,7%	27,3%	100,0%	
<b>DII</b>	FA	1	2	3	
	%	33,3%	66,7%	100,0%	
<b>HTA+DII</b>	FA	4	5	9	
	%	44,4%	55,6%	100,0%	
<b>HTA+CPI</b>	FA	0	1	1	
	%	0,0%	100,0%	100,0%	
<b>BMI&gt;25</b>	FA	29	24	53	
	%	0,0%	100,0%	100,0%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>67</b>	<b>65</b>	<b>132</b>	
	<b>%</b>	<b>50,8%</b>	<b>49,2%</b>	<b>100,0%</b>	

La présence de comorbidité n'a pas de valeur significative. P=0,5.

**3.1.3.2.4. Baisse du GLS en fonction du type cancer à la 6<sup>ème</sup> cure**

**Tableau LIV** : Baisse du GLS en fin de CHT en fonction du type cancer, des malades pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017

Type de cancer		Baisse du GLS 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≥15%	<15%		
<b>Tumeurs solides</b>	FA	28	26	54	<b>DNS (0,8)</b>
	%	51,9%	48,1%	100,0%	
<b>Hémopathies</b>	FA	39	39	78	
	%	50,0%	50,0%	100,0%	
<b>Total</b>	FA	67	65	132	
	%	50,8%	49,2%	100,0%	

**3.1.3.2.5. Baisse du GLS en fonction de la CHT à la 6<sup>ème</sup> cure**

**Tableau LV :** Baisse du GLS en fonction de la présence ou non d'anthracyclines à la 6<sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Anthracyclines		Baisse du GLS 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≥15%	<15%		
Non	FA	16	17	33	<b>DNS (0,4)</b>
	%	48,5%	51,5%	100,0%	
Oui	FA	51	48	99	
	%	51,5%	48,5%	100,0%	
Total	FA	<b>67</b>	<b>65</b>	<b>132</b>	
	%	<b>50,8%</b>	<b>49,2%</b>	<b>100,0%</b>	

**Tableau LVI:** Baisse du GLS en fonction de la DCT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

DCT (mg/m <sup>2</sup> )		Baisse du GLS 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≥15%	<15%		
Pas d'ATC	FA	16	17	33	<b>0,04 DS</b>
	%	48,5%	51,5%	100,0%	
300	FA	32	29	61	
	%	52,5%	47,5%	100,0%	
360	FA	8	11	19	
	%	42,1%	57,9%	100,0%	
420	FA	10	8	18	
	%	55,6%	44,4%	100,0%	
600	FA	1	0	1	
	%	100,0%	0,0%	100,0%	
Total	FA	<b>67</b>	<b>65</b>	<b>132</b>	
	%	<b>50,8%</b>	<b>49,2%</b>	<b>100,0%</b>	

La baisse du GLS est proportionnelle à DCT.

**3.1.3.3. Onde Sa en fin de CHT**

-La moyenne de Sa à la 6<sup>ème</sup> cure est 0.101m/s

-32 patients (24,2%) ont une baisse de onde Sa à la 6<sup>ème</sup> cure.

**3.1.3.3.1. Onde Sa en fonction de l'âge à la 6<sup>ème</sup> cure**

**Tableau LVII** : Onde Sa en fonction de l'âge à la 6<sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Âge (ans)		Onde Sa 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≤0,06	>0,08		
19-24	FA	4	14	18	DNS (0,2)
	%	22,2%	77,8%	100,0%	
25-34	FA	3	8	11	
	%	27,3%	72,7%	100,0%	
35-44	FA	3	20	23	
	%	13,0%	87,0%	100,0%	
45-54	FA	8	20	28	
	%	28,6%	71,4%	100,0%	
55-64	FA	10	18	28	
	%	35,7%	64,3%	100,0%	
65-74	FA	1	15	16	
	%	6,3%	93,8%	100,0%	
≥75	FA	3	5	8	
	%	37,5%	62,5%	100,0%	
Total	FA	32	100	132	
	%	24,2%	75,8%	100,0%	

**3.1.3.3.2. Baisse de l'onde Sa en fonction du sexe à la 6<sup>ème</sup> cure**

**Tableau LVIII** : Baisse de l'onde Sa en fonction du sexe à la 6<sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Sexe		Onde Sa à la 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≤0,08	>0,08		
F	FA	15	48	63	DNS (0,5)
	%	23,8%	76,2%	100,0%	
M	FA	17	52	69	
	%	24,6%	75,4%	100,0%	
Total	FA	32	100	132	
	%	24,2%	75,8%	100,0%	

**3.1.3.3.3. Baisse de l'onde Sa en fonction des FDR et comorbidités à la 6<sup>ème</sup> cure**

**Tableau LIX :** Baisse de l'onde Sa en fonction des FDR à la 6<sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

FDR		Onde Sa à la 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≤0,08	>0,08		
<b>Aucun</b>	FA	23	85	108	<b>DNS (0,16)</b>
	%	21,3%	78,7%	100,0%	
<b>HTA</b>	FA	5	6	11	
	%	45,5%	54,5%	100,0%	
<b>DII</b>	FA	1	2	3	
	%	33,3%	66,7%	100,0%	
<b>HTA+DII</b>	FA	2	7	9	
	%	22,2%	77,8%	100,0%	
<b>HTA+CPI</b>	FA	1	0	1	
	%	100,0%	0,0%	100,0%	
<b>BMI&gt;25</b>	FA	15	38	1	
	%	28,3% %	71,7% %	100,0%	
<b>Total</b>	FA	32	100	132	
	%	24,2%	75,8%	100,0%	

La présence de comorbidité n'est pas significative pour la baisse de l'onde Sa. P=0,6.

**3.1.3.3.4. Baisse de Sa en fonction du type de cancer à la 6<sup>ème</sup> cure**

**Tableau LX :** Onde Sa en fin de CHT en fonction du type de cancer, des malades pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Type de cancer		Onde Sa à la 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≤0,08	>0,08		
<b>Tumeurs solides</b>	FA	12	42	54	<b>DNS (0,6)</b>
	%	22,2%	77,8%	100,0%	
<b>Hemophies</b>	FA	20	58	78	
	%	25,6%	74,4%	100,0%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>132</b>	
	<b>%</b>	<b>24,2%</b>	<b>75,8%</b>	<b>100,0%</b>	

**3.1.3.3.5. Baisse de Sa en fonction de la CHT à la 6<sup>ème</sup> cure**

**Tableau LXI:** Baisse de Sa en fonction de la présence ou non d'anthracyclines à la 6<sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Anthracyclines		Onde Sa 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≤0,08	>0,08		
Non	FA	7	26	33	<b>DNS (0,4)</b>
	%	21,20%	78,80%	100%	
Oui	FA	25	74	99	
	%	25,30%	74,70%	100%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>132</b>	
	<b>%</b>	<b>24,2%</b>	<b>75,8%</b>	<b>100%</b>	

**Tableau LXII :** Variations de Sa en fonction de la DCT, des malades atteints de cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, GHU Sétif 2016-2017.

DCT (mg/m <sup>2</sup> )		Onde Sa 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≤0,08	>0,08		
Pas d'ATC	FA	7	26	33	<b>DNS (0,7)</b>
	%	21,2%	78,8%	100,0%	
300	FA	16	45	61	
	%	26,2%	73,8%	100,0%	
360	FA	3	16	19	
	%	15,8%	84,2%	100,0%	
420	FA	6	12	18	
	%	33,3%	66,7%	100,0%	
600	FA	0	1	1	
	%	0,0%	100,0%	100,0%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>132</b>	
	<b>%</b>	<b>24,2%</b>	<b>75,8%</b>	<b>100,0%</b>	

**3.1.3.3.6. Onde Sa et fonction systolique du VG en fin de CHT**

Tableau LXIII : Onde Sa et FEVG en fin de CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

FEVG 6 <sup>ème</sup> cure		Onde Sa 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value	
		≤0,08	>0,08			
<50%	FA	6	0	6	<b>0,000 DS</b>	
	%	100,0%	0,0%	100,0%		
≥50%	FA	26	100	126		
	%	20,6%	79,4%	100,0%		
<b>Baisse≥10%</b>	FA	19	30	49		<b>0,003 DS</b>
	%	59,4%	30%	100,0%		
<b>Baisse&lt;10%</b>	FA	13	70	83		
	%	40,6%	70%	100,0%		
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>132</b>		
	<b>%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100,0%</b>		

Tableau LXIV : Baisse de Sa et du GLS en fin de CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Baisse GLS 6 <sup>ème</sup> cure		Onde Sa 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≤0,08	>0,08		
≥15%	FA	26	41	67	<b>0,003 DS</b>
	%	81,3%	41,0%	100,0%	
<15%	FA	6	59	65	
	%	18,8%	59,0%	100,0%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>132</b>	
	<b>%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100,0%</b>	

**3.2. Etude de la fonction cardiaque diastolique****3.2.1. Fonction diastolique initiale****Le temps de décélération du flux mitral (TD) initial**

- 65 de nos patients ont un TD normal (41, %).
- 50 patients ont un TD initial allongé>200 ms (31,8%).
- 42 patients ont un TD initial court <160 ms (26,7%).

**Le temps de relaxation iso volumétrique (TRIV) initial**

- 03 patients ont un TRIV initial >100 ms (2%).
- Aucun TRIV initial <50 ms.
- 153 patients ont un TRIV normal.

**L'onde E mitrale (Em) initiale**

- 27 patients (17,1%) ont une onde E≤0,5m/s

**Le rapport Em/Am initial**

-120 patients (76,4%) ont un rapport Em/Am normal avant la CHT.

-34 patients (21,6%) ont un rapport Em/Am  $< 0,8$ .

-Aucun patient n'a un rapport Em/Am  $> 2$  avant la CHT.

-03 patients (1,9%) sont en FA.

**L'onde Ea l'anneau initial (Ea)**

-134 patients (85,3%) ont une onde Ea  $< 0,1$

-23 patients (14,6%) ont une onde Ea  $\geq 0,1$

**Volume indexé de l'OG (VOG) initial**

-04 patients (2,5%) ont une oreillette gauche dilatée avant la CHT. il s'agit de 03 femmes et un homme, 02 patients sont hypertendus et 02 patients sont en FA.

**Le Tei index initial**

-Le Tei index est normal chez tous les patients.

**Tableau LXV:** Paramètres de la fonction diastolique initiaux, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

	<b>TRIV</b>	<b>TD</b>	<b>Em</b>	<b>E/A</b>	<b>E/Ea</b>	<b>VOG</b>	<b>Tei index</b>
<b>Moyenne</b>	80,15	180	0,68	1,0	5,05	21,01	0,28
<b>Minimale</b>	58,00	60	0,3	0,5	2,0	14,3	0,23
<b>Maximale</b>	128	250	1,4	1,8	12,0	46,0	0,36



### 3.2.2 .fonction diastolique au cours de la CHT

#### 3.2.2.1. Le TD au cours de la CHT

Nous avons observé un allongement significatif du TD avec  $P = 0,001$ .

#### Le TD en fonction de l'âge au cours de la CHT

**Tableau LXVI** : TD en fonction de l'âge au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Âge (ans)		TD (ms) à la 3 <sup>ème</sup> cure			Total	P-value
		<160	160-200	>200		
18-24	FA	4	9	5	18	DNS(0,7)
	%	22,2%	50,0%	27,8%	100,0%	
25-34	FA	2	6	4	12	
	%	16,7%	50,0%	33,3%	100,0%	
35-44	FA	5	10	8	23	
	%	21,7%	43,5%	34,8%	100,0%	
45-54	FA	8	11	10	29	
	%	27,6%	37,9%	34,5%	100,0%	
55-64	FA	8	9	11	28	
	%	28,6%	32,1%	39,3%	100,0%	
65-74	FA	3	3	11	17	
	%	17,6%	17,6%	64,7%	100,0%	
≥75	FA	2	2	4	8	
	%	25,0%	25,0%	50,0%	100,0%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>32</b>	<b>50</b>	<b>53</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>23,7%</b>	<b>37,0%</b>	<b>39,3%</b>	<b>100,0%</b>	

#### TD en fonction du sexe au cours de la CHT

**Tableau LXVII** : TD en fonction du sexe à la 3<sup>ème</sup> cure, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Sexe		TD (ms) à la 3 <sup>ème</sup> cure			Total	P-value
		<160	160-200	>200		
<b>F</b>	FA	14	32	18	64	<b>0,008 DS</b>
	%	21,9%	50,0%	28,1%	100,0%	
<b>M</b>	FA	18	18	35	71	
	%	25,4%	25,4%	49,3%	100,0%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>32</b>	<b>50</b>	<b>53</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>23,7%</b>	<b>37,0%</b>	<b>39,3%</b>	<b>100,0%</b>	

Nous avons retrouvé une prédominance masculine pour le TD allongé.  $P=0,008$ .

**TD en fonction des FDR au cours de la CHT**

**Tableau LXVIII** : TD en fonction des FDR au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

FDR		TD (ms) à la 3 <sup>ème</sup> cure			Total	P-value
		<160	160-200	>200		
<b>Aucun</b>	FA	26	42	42	110	
	%	23,6%	38,2%	38,2%	100,0%	
<b>HTA</b>	FA	6	1	5	12	<b>DNS</b>
	%	50,0%	8,3%	41,7%	100,0%	
<b>DII</b>	FA	0	1	2	3	<b>DNS</b>
	%	0,0%	33,3%	66,7%	100,0%	
<b>HTA+DII</b>	FA	0	6	3	9	
	%	0,0%	66,7%	33,3%	100,0%	
<b>HTA+CPI</b>	FA	0	0	1	1	
	%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>32</b>	<b>50</b>	<b>53</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>23,7%</b>	<b>37,0%</b>	<b>39,3%</b>	<b>100,0%</b>	

**3.2.2.2. Le TRIV au cours de la CHT**

Nous avons observé un allongement significatif du TRIV au cours de la CHT. P=0,000.

- 125 patients (92,5%) ont un TRIV normal au cours de la CHT
- 10 patients (7,5%) ont un TRIV allongé >100 ms au cours de la CHT
- Aucun cas de TRIV court <50 ms.
- Le TRIV moyen au cours de la CHT est : 84,24ms (50-116).

**TRIV en fonction de l'âge au cours de la CHT**

**Tableau LXIX:** TRIV en fonction de l'âge au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Âge (ans)		TRIV (ms) 3 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		50-100	>100		
18-24	FA	17	1	18	DNS
	%	94,4%	5,6%	100,0%	
25-34	FA	12	0	12	
	%	100,0%	0,0%	100,0%	
35-44	FA	22	1	23	
	%	95,7%	4,3%	100,0%	
45-54		27	2	29	
	%	93,1%	6,9%	100,0%	
55-64	FA	26	2	28	
	%	92,9%	7,1%	100,0%	
65-74	FA	15	2	17	
	%	88,2%	11,8%	100,0%	
≥75	FA	6	2	8	
	% FA	75,0%	25,0%	100,0%	
Total	FA	125	10	135	
	%	92,6%	7,4%	100,0%	

**TRIV en fonction du sexe au cours de la CHT**

**Tableau LXX :** TRIV en fonction du sexe au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Sexe		TRIV (ms) 3 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		50-100	>100		
F	FA	60	4	64	DNS
	%	93,8%	6,3%	100,0%	
M	FA	65	6	71	
	%	91,5%	8,5%	100,0%	
Total	FA	125	10	135	
	%	92,6%	7,4%	100,0%	

**TRIV en fonction des FDR au cours de la CHT**

Tableau LXXI : TRIV en fonction des FDR au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

FDR		TRIV (ms) 3 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		50-100	>100		
Aucun	FA	102	8	110	DNS
	%	92,7%	7,3%	100,0%	
HTA	FA	11	1	12	
	%	91,7%	8,3%	100,0%	
DII	FA	2	1	3	
	%	66,7%	33,3%	100,0%	
HTA+DII	FA	9	0	9	
	%	100,0%	0,0%	100,0%	
HTA+CPI	FA	1	0	1	
	%	100,0%	0,0%	100,0%	
Total	FA	125	10	135	
	%	92,6%	7,4%	100,0%	

**3.2.2.3. Le rapport E/A au cours de la CHT**

- La moyenne du rapport E/A mitral au cours de la CHT est : 1.024(0.12-3).

**E/A en fonction de l'âge au cours de la CHT**

Tableau LXXII : E/A en fonction de l'âge au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017

Âge (ans)		E/A 3 <sup>ème</sup> cure				Total	P-value
		ACFA	0,8-1,9	<0,8	>2		
18-24	FA	0	18	0	0	18	0,01 DS
	%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
25-34	FA	0	11	1	0	12	
	%	0,0%	91,7%	8,3%	0,0%	100,0%	
35-44	FA	0	17	5	1	23	
	%	0,0%	73,9%	21,7%	4,3%	100,0%	
45-54	FA	0	24	4	1	29	
	%	0,0%	82,8%	13,8%	3,4%	100,0%	
55-64	FA	2	15	10	1	28	
	%	7,1%	53,6%	35,7%	3,6%	100,0%	
65-74	FA	0	4	13	0	17	
	%	0,0%	23,5%	76,5%	0,0%	100,0%	
≥75	FA	1	2	5	0	8	
	%	12,5%	25,0%	62,5%	0,0%	100,0%	
Total	FA	3	91	38	3	135	
	%	2,2%	67,4%	28,1%	2,2%	100,0%	

Le rapport E/A diminué avec l'âge, P=0,01.

**E/A mitral en fonction du sexe au cours de la CHT**

**Tableau LXXIII** : E/A en fonction du sexe au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Sexe		E/A au cours de la chimiothérapie				Total	P-value
		ACFA	0,8-1,9	<0,8	>2		
<b>F</b>	FA	1	44	16	3	64	<b>DNS</b>
	%	1,6%	68,8%	25,0%	4,7%	100,0%	
<b>M</b>	FA	2	47	22	0	71	
	%	2,8%	66,2%	31,0%	0,0%	100,0%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>3</b>	<b>91</b>	<b>38</b>	<b>3</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>2,2%</b>	<b>67,4%</b>	<b>28,1%</b>	<b>2,2%</b>	<b>100,0%</b>	

**E/A mitral en fonction des FDR au cours de la CHT**

**Tableau LXXIV** : E/A en fonction des FDR au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

FDR		E/A au cours de la chimiothérapie				Total	P-value
		FA	0,8-1,9	<0,8	≥2		
<b>Aucun</b>	FA	2	80	25	3	110	<b>DNS(0,3)</b>
	%	1,8%	72,7%	22,7%	2,7%	100,0%	
<b>HTA</b>	FA	1	5	6	0	12	
	%	8,3%	41,7%	50,0%	0,0%	100,0%	
<b>DII</b>	FA	0	2	1	0	3	
	%	0,0%	66,7%	33,3%	0,0%	100,0%	
<b>HTA+DII</b>	FA	0	4	5	0	9	
	%	0,0%	44,4%	55,6%	0,0%	100,0%	
<b>HTA+CPI</b>	FA	0	0	1	0	1	
	%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	
<b>Total</b>	FA	3	91	38	3	135	
	%	2,2%	67,4%	28,1%	2,2%	100,0%	

**3.2.2.4. Em/Ea au cours de la CHT**

L'augmentation du rapport Em/Ea est significative à la 3<sup>ème</sup> cure avec P=0,006.

**Em/Ea en fonction de l'âge au cours de la CHT**

**Tableau LXXV** : Em/Ea en fonction de l'âge au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Âge (ans)		E/Ea au cours de la chimiothérapie			Total	P-value
		≤8	9-12	≥13		
18-24	FA	16	2	0	18	DNS(0,3)
	%	88,9%	11,1%	0,0%	100,0%	
25-34	FA	12	0	0	12	
	%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
35-44	FA	22	0	1	23	
	%	95,7%	0,0%	4,3%	100,0%	
45-54	FA	28	0	1	29	
	%	96,6%	0,0%	3,4%	100,0%	
55-64	FA	23	2	3	28	
	%	82,1%	7,1%	10,7%	100,0%	
65-74	FA	15	2	0	17	
	%	88,2%	11,8%	0,0%	100,0%	
≥75	FA	8	0	0	8	
	%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
Total	FA	124	6	5	135	
	%	91,9%	4,4%	3,7%	100,0%	

**Em/Ea en fonction du sexe au cours de la CHT**

**Tableau LXXVI** : Em/Ea en fonction du sexe au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Sexe		E/Ea au cours de la chimiothérapie			Total	P-value
		≤8	9-12	≥13		
F	FA	59	2	3	64	DNS
	%	92,2%	3,1%	4,7%	100,0%	
M	FA	65	4	2	71	
	%	91,5%	5,6%	2,8%	100,0%	
Total	FA	124	6	5	135	
	%	91,9%	4,4%	3,7%	100,0%	

**Em/Ea en fonction des FDR au cours de la CHT**

**Tableau LXXVII** : Em/Ea en fonction des FDR au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

FDR		E/Ea au cours de la chimiothérapie			Total	P-value
		≤8	9-12	≥13		
Pas de FDR	FA	103	3	4	110	DNS
	%	93,6%	2,7%	3,6%	100,0%	
HTA	FA	10	1	1	12	
	%	83,3%	8,3%	8,3%	100,0%	
DII	FA	2	1	0	3	
	%	66,7%	33,3%	0,0%	100,0%	
HTA+DII	FA	8	1	0	9	
	%	88,9%	11,1%	0,0%	100,0%	
HTA+CPI	FA	1	0	0	1	
	%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
Total	FA	124	6	5	135	
	%	91,9%	4,4%	3,7%	100,0%	

**Em/Ea en fin de CHT**

-Pas de différence par rapport à la 3<sup>ème</sup> cure.

**3.2.2.5 Volumes indexés de l'OG au cours de la CHT**

Le VOG indexé moyen au cours de la CHT est de 21 ml/m<sup>2</sup>, pas de modifications significatives au par rapport aux valeurs initiales.

**3.2.2.6. Tei index au cours de la CHT**

L'augmentation du Tei moyen pendant la CHT est significative. P=0,000.

Pas de différence du Tei selon l'âge (P=0,3) ni selon le sexe (0.1).

La moyenne du Tei au cours de la CHT est de 0,305(0.23-0.8).

-133 patients ont un Tei <0,47 et 02 patients ont un Tei >0.47 au cours de la CHT.

Au terme de l'analyse des paramètres de la fonction diastolique, au cours de la CHT, nous avons identifié les profils suivants :

**Patients avec dysfonction diastolique type III**

05 patients (3,7%) ont une dysfonction diastolique du VG grade III avec PTDVG élevées, au cours de la CHT, Il s'agit de 03 femmes (60%) et 02 hommes (40%), d'âge variant entre 49 et 61ans, 04 patients (80%) sont sous doxorubicine et 01 patient (20%) sous daunorubicine, la FEVG est <50% chez 02 patients (40%) , la baisse de FEVG ≥10% dans 60% des cas, et la baisse du GLS est ≥15% dans 100% des cas.

**Patients avec dysfonction diastolique grade I**

Nous avons identifié trois tableaux :

-13 Patients (9,6%) ont une dysfonction diastolique grade I et PTDVG normales, avec un rapport  $E/A \leq 0,8$  et  $E_m \leq 0,5$  m/s. il s'agit de 09 hommes (69,2%) et 04 femmes (30,8%), 06 patients (46,1%) sont sous doxorubicine ,01 patients (07 %) sous daunorubicine et 06 patients (46,1 %) sans ATC. aucun cas de dysfonction VG sévère, une baisse de la  $FE \geq 10\%$  est retrouvée chez 03 patients (23%), la baisse du  $GLS \geq 15\%$  est retrouvée chez 04 patients (30,7%).

-83 patients ont une dysfonction diastolique grade I avec  $E/A$  entre 0,8 et 2,  $VOG < 34$  ml/m<sup>2</sup> et  $E/E_a < 14$ .

-29 patients ont une dysfonction grade I avec  $E/A < 0,8$  et  $E < 0,5$

**Tableau LXXVIII** : Dysfonction diastolique au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

<b>Fonction diastolique</b>	<b>FA</b>	<b>%</b>
<b>Dysfonction grade I</b>	125	<b>92,5</b>
<b>Dysfonction grade II</b>	00	<b>00</b>
<b>Dysfonction grade III</b>	05	<b>3,7</b>
<b>Fonction diastolique ND</b>	05	<b>3,7</b>
<b>Total</b>	<b>135</b>	<b>100</b>

**3.3. Pression artérielle pulmonaire (PAPS)****3.3.1. PAPS initiale**

-03 patients avaient une HTAP avant la CHT ( $PAPS > 45$  mm Hg) : 02 hommes et une femme, âgés de 56 et 61 ans, un patient est hypertendu.

-La PAPS moyenne initiale est de 21.178mm Hg (11 à 54mm Hg)

**3.3.2 PAPS au cours de la CHT**

-04 cas d'HTAP au cours de la CHT, 02 patients connus et 02 nouveaux cas, un des patients avec HTAP initiale est décédé.

Pour les 02 nouveaux cas : Il s'agit de 02 hommes dont l'âge est 62 et 66 ans, un patient est hypertendu l'autre avait une IM, les 02 patients recevaient des Taxanes.

-La PAPS moyenne au cours de la CHT est de 24.629 mm Hg (15-65 mm Hg).

**3.4. Péricarde**

Nous avons objectivé 03 cas de péricardite de faible abondance, au cours de la CHT ayant régressé sans traitement spécifique.



### **3.5. Valvulopathies**

L'échodoppler cardiaque a permis :

-De confirmer une IM connue avant CHT de l'évaluer au grade II.

-De poser le diagnostic de 10 cas de valvulopathies méconnues :

\*04 IM : 02 sont de grade II et 02 de grade III.

\*06 IA de grade II, dont un cas de bicuspidie

Aucune nouvelle valvulopathie n'a été diagnostiquée pendant la CHT, ni une aggravation des valvulopathies déjà diagnostiquées.

### **3.6. Autres anomalies**

\*Un cas de dysfonction du VD sous CHT, confirmé par une dilation et une hypokinésie du VD avec un TAPSE a 11ms, rapidement régressive sous traitement déplétif de 03 semaines.

\*03 cas de thrombus intracavitaire : 01 thrombus intra OG, 01 intra OD et 01 thrombus intra VG. Avec une bonne évolution sous héparinothérapie.

## 4. Données de l'électrocardiogramme

### 4.1. Rythme cardiaque

-153 patients (97,2% sont en rythme sinusal.

-04 patients (2,5%) sont en arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) : 03 hommes et une femme, l'âge varie entre 56 et 80ans, 02 patients sont hypertendus et un patient a une IM. Ils sont tous symptomatiques.

Tous nos patients ont maintenu leur rythme de base pendant la CHT. Un des patients en FA est décédé à la 6<sup>ème</sup> cure.

### 4.2. Fréquence cardiaque

**Tableau LXXIX !** Comparaison de la FC initiale et finale, des malades atteints de cancer ; pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

FC initiale	FC pendant la CHT			Total	Décès	Total	
	<60	60-100	>100				
<b>&lt;60</b>	FA	2	4	0	6	1	<b>7</b>
	%	33,3%	66,6%	0,0%	100,0%	4,5%	<b>4,4%</b>
<b>60-100</b>	FA	0	90	9	99	14	<b>113</b>
	%	0,0%	90,9%	9,1%	100,0%	63,6%	<b>71,9%</b>
<b>&gt;100</b>	FA	0	19	11	30	7	<b>37</b>
	%	0,0%	63,3%	36,7%	100,0%	31,8%	<b>23,5</b>
<b>Total</b>	FA	<b>2</b>	<b>113</b>	<b>20</b>	<b>135</b>	<b>22</b>	<b>157</b>
	%	<b>1,5%</b>	<b>83,7%</b>	<b>14,8%</b>	<b>100,0%</b>	<b>14,1%</b>	<b>100%</b>

La fréquence cardiaque moyenne initiale est de 88.6 battements/minute [55-150 bpm].

Pendant la CHT, La fréquence cardiaque moyenne chez notre population est de 84.7 bpm.

### 4.3. Onde P

\*Avant la CHT :

-150 patients en RS (98 %) ont une onde P normale en durée et en amplitude.

-03 patients (1,9%) ont une hypertrophie auriculaire gauche, avant la CHT : 02 patients hypertendus avec dilatation de l'OG, et un patient à une IM découverte en pré chimiothérapie.

\*Au cours de la CHT : pas de nouveaux cas d'HAG ni d'HAD.

### 4.4. Intervalle PR

L'intervalle PR initial varie entre 120 et 200 ms chez 95,4% des patients en RS, soit 146

07 patients (4,6%) ont un PR entre 200 et 240 ms, il s'agit des sujets âgés avec FC <75 bpm.

Aucun cas de PR court avant la CHT.

Pas de modification au cours de la CHT

#### **4.5. Etude du QRS**

##### **4.5.1 Axe du cœur**

Avant la CHT : l'axe moyen est de 85,2°.

-150 patients (95,5%) ont un axe du QRS dans la zone normale.

-07 patients (4,5%) ont une déviation axiale gauche, il s'agit de patients hypertendus âgés.

Pas de modifications de l'axe du cœur au cours de la CHT.

##### **4.5.2 Durée des QRS**

-La durée des QRS varie entre 60 et 130 ms avant la CHT

-02 patients ont un BBG avant CHT (patients hypertendus)

Pas de modifications de la durée du QRS au cours de la CHT.

##### **4.5.3. Fragmentation du QRS**

Aucun cas de fragmentation du QRS avant la CHT.

Au cours de la CHT 25 patients (18,5%) ont présenté une fragmentation du QRS :

##### **4.5.3.1. Fragmentation du QRS au cours de la CHT et âge**

**Tableau LXXX** : Fragmentation du QRS en fonction de l'âge au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Âge (ans)		QRS fragmenté		Total	P-value
		Non	Oui		
<b>18-24</b>	FA	17	1	18	<b>DNS (0,3)</b>
	%	94,4%	5,6%	100,0%	
<b>25-34</b>	FA	11	1	12	
	%	91,7%	8,3%	100,0%	
<b>35-44</b>	FA	16	7	23	
	%	69,6%	30,4%	100,0%	
<b>45-54</b>	FA	22	7	29	
	%	75,9%	24,1%	100,0%	
<b>55-64</b>	FA	24	4	28	
	%	85,7%	14,3%	100,0%	
<b>65-74</b>	FA	13	4	17	
	%	76,5%	23,5%	100,0%	
<b>≥75</b>	FA	7	1	8	
	%	87,5%	12,5%	100,0%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>110</b>	<b>25</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>81,5%</b>	<b>18,5%</b>	<b>100,0%</b>	

Pas de différence significative de la fragmentation des QRS, selon l'âge (P=0,3).

**4.5.3.2. Fragmentation du QRS au cours de la CHT et sexe**

**Tableau LXXXI :** Fragmentation du QRS en fonction du sexe au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Sexe		QRS fragmenté		Total	P-value
		Oui	Non		
F	FA	9	55	64	0,04 DS
	%	36%	50%	47,4%	
M	FA	16	55	71	
	%	64%	50%	52,5%	
Total	FA	25	110	135	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Nous avons observé une prédominance masculine de la fragmentation des QRS.

**4.5.3.3. Fragmentation du QRS au cours de la CHT et FDR**

12% des patients avec fragmentation du QRS, au cours de la chimiothérapie sont hypertendus

20% des patients avec fragmentation du QRS sont fumeurs (05 patients).

20% des patientes avec fragmentation du QRS au cours de la CHT, sont sous contraception.

44% des patients avec fragmentation du QRS ont un BMI $\geq$ 25.

Pas de différence significative, selon les FDR.

**4.5.3.4. Fragmentation du QRS au cours de la CHT et QTc**

**Tableau LXXXII:** Fragmentation du QRS et allongement de QTc au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

QTc (ms)		QRS fragmenté		Total	P-value
		Non	Oui		
$\geq$ 60 ms	FA	12	1	13	DNS
	%	92,3%	7,7%	100,0%	
<60 ms	FA	98	24	122	
	%	80,3%	19,7%	100,0%	
Total	FA	110	25	135	
	%	81,5%	18,5%	100,0%	

**4.5.3.5. Fragmentation du QRS au cours de la CHT et fonction VG systolique****Tableau LXXXIII:** Fragmentation du QRS et baisse de la FEVG au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Baisse FEVG 3 <sup>ème</sup> cure		QRS fragmenté		Total	P-value
		Non	Oui		
≥10%	FA	27	12	39	<b>0,02 DS</b>
	%	24,5%	48,0%	28,9%	
<10%	FA	83	13	96	
	%	75,5%	52,0%	71,1%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>110</b>	<b>25</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	
<b>FEVG 3<sup>ème</sup> cure</b>					
<50%	FA	1	2	3	<b>0,04 DS</b>
	%	33,3%	66,7%	100%	
≥50%	FA	109	23	132	
	%	82,6%	17,4%	100%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>110</b>	<b>25</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>81,5%</b>	<b>100</b>	<b>100%</b>	

**Tableau LXXXIV:** Fragmentation du QRS et baisse du GLS au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Baisse du GLS		QRS fragmenté		Total	P-value
		Non	Oui		
≥15%	FA	40	13	53	<b>DNS (0,1)</b>
	%	36 ; 4%	52,0%	39,3%	
<15%	FA	70	12	82	
	%	63,6%	48,0%	60,7%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>110</b>	<b>25</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	

**Tableau LXXXV** : Fragmentation du QRS et onde Sa au cours de la CHT

Onde Sa		QRS fragmenté			P-value
		Non	Oui	Total	
≤0,08	FA	11	13	24	DNS (0,4)
	%	10%	52%	17,7%	
>0,08	FA	99	12	111	
	%	90%	48%	82,2%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>110</b>	<b>25</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	

#### **4.5.3.7. Fragmentation du QRS et CHT**

**Tableau LXXXVI** : Fragmentation du QRS et CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Anthracyclines		QRS fragmenté			P-value
		Non	Oui	Total	
<b>Non</b>	FA	29	16	35	<b>0,03 DS</b>
	%	82,9%	24,0%	100,0%	
<b>Oui</b>	FA	81	19	100	
	%	81,0%	76,0%	100,0%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>110</b>	<b>25</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	

#### **4.6. Intervalle QTc**

-04 patients ont un QTc initial court <330 ms.

-Aucun QTc long avant la CHT.

-La moyenne du QTc de base est de : 388,10 ms avec des extrêmes de (300-465 ms).

##### **4.6.1. Intervalle QTc au cours de la CHT**

Nous avons observé un allongement significatif du QTc moyen au cours de la CHT. Il passe de 388,10ms avant la CHT à 395,26 ms au cours de la CHT avec un P= 0,029.

03 patients (2,2%) ont un QTc long et 13 patients (9,6%) ont un allongement de QTc ≥ 60 ms

**4.6.1.1. QTc au cours de la CHT en fonction de l'âge**

Un patient âgé de 20 ans a un QTc court pendant la CHT.

**Tableau LXXXVII:** Allongement de QTc au cours de la CHT en fonction de l'âge, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Âge (ans)		Allongement du QTc 3 <sup>ème</sup> cure			P-value
		≥60 ms	<60 ms	Total	
18-24	FA	2	16	18	DNS
	%	15,4%	13,1%	13,3%	
25-34	FA	0	12	12	
	%	0,0%	9,8%	8,9%	
35-44	FA	1	22	23	
	%	7,7%	18,0%	17,0%	
45-54	FA	4	25	29	
	%	30,8%	20,5%	21,5%	
55-64	FA	4	24	28	
	%	30,8%	19,7%	20,7%	
65-74	FA	0	17	17	
	%	0,0%	13,9%	12,6%	
≥75	FA	2	6	8	
	%	15,4%	4,9%	5,9%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>13</b>	<b>122</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	

**4.6.1.2. QTc au cours de la CHT en fonction du sexe**

**Tableau LXXXVIII :** QTc au cours de la CHT en fonction du sexe, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Sexe		Allongement QTc 3 <sup>ème</sup> cure			P-value
		≥60 ms	<60 ms	Total	
F	FA	8	56	64	DNS
	%	61,5%	45,9%	47,4%	
M	FA	5	66	71	
	%	38,5%	54,1%	52,6%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>13</b>	<b>122</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	

**4.6.1.3. QTc au cours de la CHT et FDR**

**Tableau LXXXIX :** Allongement du QTc au cours de la CHT et FDR, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

FDR	Allongement du QTc 3 <sup>ème</sup> cure				Total		P-value
	≥60 ms		<60 ms		FA	%	
	FA	%	FA	%			
<b>Aucun</b>	10	9%	100	91%	110	100%	
<b>HTA</b>	3	25%	9	85%	12	100%	
<b>DII</b>	0	0%	3	100%	3	100%	
<b>HTA+DII</b>	0	0%	9	100%	9	100%	<b>DNS</b>
<b>HTA+CPI</b>	0	0%	1	100%	1	100%	
<b>Contraception</b>	4	14,2%	24	85,7%	28	100%	
<b>Tabac</b>	3	0,7%	25	89,2	28	100%	
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>9,6%</b>	<b>122</b>	<b>90,4%</b>	<b>135</b>	<b>100%</b>	

**4.6.1.4. QTc et chimiothérapie**

Les 03 patients avec QTc long sont sous ATC type doxorubicine. Les protocoles administrés sont le TAC-FAC-RCHOP.

**Tableau XC:** Allongement du QTc et CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Anthracyclines		Allongement QTc 3 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≥60 ms	<60 ms		
<b>Non</b>	FA	2	33	35	
	%	15,4%	27,0%	25,9%	
<b>Oui</b>	FA	11	89	100	<b>0,03 DS</b>
	%	84,6%	73,0%	74,1%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>13</b>	<b>122</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	



**4.6.2. QTc en fin de CHT**

Le QTc en fin de CHT est à 393,23 ms, l'allongement n'est pas significatif. P=0,086.

**4.6.2.1. QTc en fin de CHT en fonction de l'âge**

**Tableau XCI** : Allongement du QTc en fin de CHT selon l'âge, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Âge (ans)		Allongement du QTc 6 <sup>ème</sup> cure			P-value
		≥60 ms	<60 ms	Total	
18-24	FA	2	16	18	DNS
	%	22,2%	13,0%	13,6%	
25-34	FA	0	11	11	
	%	0,0%	8,9%	8,3%	
35-44	FA	0	23	23	
	%	0,0%	18,7%	17,4%	
45-54	FA	2	26	28	
	%	22,2%	21,1%	21,2%	
55-64	FA	2	26	28	
	%	22,2%	21,1%	21,2%	
65-74	FA	1	15	16	
	%	11,1%	12,2%	12,1%	
≥75	FAtif	2	6	8	
	%	22,2%	4,9%	6,1%	
Total	FA	9	123	132	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

**4.6.2.2. QTc en fin de CHT en fonction du sexe**

**Tableau XCII** : Allongement du QTc en fin de CHT selon le sexe, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Sexe		Allongement du QTc 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≥60 ms	<60 ms		
F	FA	5	58	63	DNS
	%	55,6%	47,2%	47,7%	
M	FA	4	65	69	
	%	44,4%	52,8%	52,3	
Total		9	123	132	
		100%	100%	100%	

**4.6.2.3. QTc en fin de CHT et FDR**

Sur les 09 patients avec allongement de QTc, 02 sont hypertendus, sans significativité.

**4.6.2.4. QTc en fin de CHT en fonction du protocole**

**Tableau XCIII :** QTc et CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Anthracyclines		Allongement QTc final		Total	P-value
		≥60 ms	<60 ms		
Non	FA	2	31	33	<b>0,03 DS</b>
	%	22,2%	25,2%	25%	
Oui	FA	7	92	99	
	%	77,8%	74,83%	75%	
Total	FA	<b>9</b>	<b>123</b>	<b>132</b>	
	%	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	

**4.6.2.5. QTc en fin de CHT et fonction VG**

**Tableau XCIV :** QTc en fin de CHT et FEVG Simpson, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

FEVG 6 <sup>ème</sup> cure		Allongement du QTc 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≥60 ms	<60 ms		
<50%	FA	1	5	6	<b>DNS</b>
	%	1,1%	4,1%	4,5%	
≥50%	FA	8	118	126	
	%	88,8%	95,9%	95,5%	
Total	FA	<b>9</b>	<b>123</b>	<b>132</b>	
	%	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	

**Tableau XCV :** QTc en fin de CHT et GLS, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Baisse du GLS 6 <sup>ème</sup> cure		Allongement QTc 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≥60 ms	<60 ms		
≥15%	FA	4	63	67	<b>DNS</b>
	%	44,4%	51,2	51%	
<15%	FA	5	60	65	
	%	55,6%	48,8%	49%	
Total	FA	<b>9</b>	<b>123</b>	<b>132</b>	
	%	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	

**Tableau XCVI :** QTc en fin de CHT et onde Sa, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Onde Sa 6 <sup>ème</sup> cure		Allongement QTc 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≥60 ms	<60 ms		
≤0,08	FA	3	29	32	DNS
	%	33,3%	23,6%	24,2%	
>0,08	FA	6	94	100	
	%	66,7%	76,4%	75,8%	
Total	FA	9	123	132	
	%	100%	100%	100%	

#### **4.7. Segment ST**

Pas d'anomalies significatives du segment ST au cours de la CHT.

#### **4.8. Onde T**

Pas d'anomalies significatives de l'onde T

#### **4.9. Troubles du rythme**

-Avant la CHT 04 patients sont en FA

-Au cours de la CHT :

Pas de troubles du rythme graves, sous réserve car l'ECG est réalisé à distance des séances de CHT.

5cas de troubles d'excitabilité type ESV monomorphes sporadiques.

## 5. Données de la biochimie

### 5.1. Biochimie générale

#### 5.1.1. Glycémie et fonction rénale

Tableau XCVII : Glycémie et fonction rénale initiale, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Paramètres	FA	%
Glycémie <0,7g/l	05	3,2%
Glycémie 0,7-1,10g/l	107	68,1%
Glycémie >1,10g/l	45	28,7
Créatininémie >14 mg/l	4	2,5%
Créatininémie <14mg/l	153	97,4%
Uricémie >70mg/l	15	9,5%
Uricémie <70mg/l	142	90,5%
<b>Total</b>	<b>157</b>	<b>100%</b>

-45 patients ont une hyperglycémie avant la CHT : 15 patients sont diabétiques connus sous traitement, chez les autres patients une 2<sup>ème</sup> glycémie est revenue >1.10g/l chez 10 patients.

-La fonction rénale initiale est normale chez 153 de nos patients, 04 patients ont une insuffisance rénale, la clairance de la créatinine est à 16ml/mn chez un patient de 20 ans, sans antécédents d'insuffisance rénale, il est suivi pour LNH.

-15 patients ont une hyper uricémie initiale (uricémie>70mg/l), elle est >100 mg/l chez 03 patients.

#### 5.1.2.1. Kaliémie

Tableau XCVIII : Kaliémie, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Kaliémie		Initiale	Finale
>5,5 mg/l	FA	1	00
	%	0,6%	00%
<3,5 mg/l	FA	12	6
	%	7,6%	4,4%
3,5 - 5,5 mg	FA	144	129
	%	91,7%	94%
<b>Total</b>		<b>157</b>	<b>135</b>
		<b>100%</b>	<b>100%</b>

-Un cas d'hyperkaliémie à 6.2 mg/l, chez le patient avec insuffisance rénale avant la CHT, qui a été corrigé au cours de la CHT.

-12 patients ont une hypokaliémie (kaliémie < 3,5 mg/l) avant la CHT, la moitié est corrigé pendant la CHT.

### 5.1.3 Bilan lipidique

**Tableau XCIX** : Bilan lipidique, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

		<b>Cholestérol total</b>	<b>LDL</b>	<b>HDL</b>	<b>Triglycéride</b>
<b>Normal</b>	<b>FA</b>	103	141	34	130
	<b>%</b>	65,6%	89,8%	21,9%	82,2%
<b>Bas</b>	<b>FA</b>	48	03	121	00
	<b>%</b>	30,5%	1,9%	78,1%	00%
<b>Elevé</b>	<b>FA</b>	06	13	00	27
	<b>%</b>	3,8%	8,2%	100%	17,1%
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>157</b>	<b>157</b>	<b>155</b>	<b>157</b>
	<b>%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

### 5.1.5. L'albumine

**Tableau C** : Albuminémie initiale des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

<b>Albuminémie</b>	<b>FA</b>	<b>%</b>
<b>Normale</b>	57	36,3%
<b>&lt;35 g/l</b>	93	59,2%
<b>&gt;50 g/l</b>	03	1,9%
<b>Non parvenu</b>	04	2,5%
<b>Total</b>	157	100%

### 5.1.6. Le bilan hépatique

**Tableau CI** : Bilan hépatique initial des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

<b>Bilan hépatique (UI/l)</b>	<b>ALAT</b>		<b>ASAT</b>	
	<b>FA</b>	<b>%</b>	<b>FA</b>	<b>%</b>
<b>&lt;40</b>	141	89,8%	129	82,1%
<b>≥40</b>	12	7,6%	24	15,2%
<b>NP</b>	04	2,5%	04	2,5%
<b>Total</b>	<b>157</b>	<b>100%</b>	<b>157</b>	<b>100%</b>

**5.2. NT pro BNP****5.2.1. NTpro BNP initial**

92 patients (58,5%) ont un taux de Natorp BNP $\geq$ 125ng/l avant la CHT

**5.2.2. NT pro BNP au cours de la CHT**

80 patients soit 59,3 % ont un NTproBNP  $\geq$ 125ng/l.

51 patients soit 37,8% ont un NTproBNP < 125ng/l.

Le bilan n'est pas parvenu chez 04 patients.

L'augmentation du NTproBNP pendant la CHT est significative. P=0,000.

**5.2.2.1. Natorp BNP au cours de la CHT en fonction de l'âge**

**Tableau CII** : Natorp BNP au cours de la CHT en fonction de l'âge, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Âge (ans)		NTproBNP 3 <sup>ème</sup> cure (ng/l)			Total	P-value
		NF	$\leq$ 125	>125		
<b>18-24</b>	FA	0	8	10	18	<b>DNS</b>
	%	0,0%	15,7%	12,5%	13,3%	
<b>25-34</b>	FA	0	3	9	12	
	%	0,0%	5,9%	11,3%	8,9%	
<b>35-44</b>	FA	0	8	15	23	
	%	0,0%	15,7%	18,8%	17,0%	
<b>45-54</b>	FA	1	11	17	29	
	%	25,0%	21,6%	21,3%	21,5%	
<b>55-64</b>	FA	1	11	16	28	
	%	25,0%	21,6%	20,0%	20,7%	
<b>65-74</b>	FA	0	9	8	17	
	%	0,0%	17,6%	10,0%	12,6%	
<b><math>\geq</math>75</b>	FA	2	1	5	8	
	%	50,0%	2,0%	6,3%	5,9%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>4</b>	<b>51</b>	<b>80</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	

**5.2.2.2. Natorp BNP au cours de la CHT en fonction du sexe**

**Tableau CIII** : Natorp BNP au cours de la CHT en fonction du sexe, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Sexe		NTproBNP au cours de la CHT (ng/l)			Total	P-value
		NP	<125	≥125		
<b>F</b>	FA	3	24	37	64	<b>DNS</b>
	%	4,7%	37,5%	57,8%	100,0%	
<b>M</b>	FA	1	27	43	71	
	%	1,4%	38,0%	60,6%	100,0%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>4</b>	<b>51</b>	<b>80</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>3,0%</b>	<b>37,8%</b>	<b>59,3%</b>	<b>100,0%</b>	

**5.2.2.3. Natorp BNP au cours de la CHT et FDR**

**Tableau CIV** : NTproBNP au cours de la CHT et FDR, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

FDR		NTproBNP 3 <sup>ème</sup> cure (ng/l)			Total	P-value	
		NP	<125	≥125			
<b>Aucun</b>	FA	1	44	65	110	<b>DNS</b>	
	%	25,0%	86,3%	81,3%	100%		
<b>HTA</b>	FA	3	3	6	12		
	%	5,0%	5,9%	7,5%	100%		
<b>Diabète</b>	FA	0	0	3	3		<b>0,001 DS</b>
	%	0,0%	0,0%	3,8%	100%		
<b>HTA+Diabète</b>	FA	0	4	5	9		
	%	0,0%	7,8%	6,3%	100%		
<b>HTA+CPI</b>	FA	0	0	1	1		
	%	0,0%	0,0%	1,3%	100%		
<b>BMI&gt;25</b>	FA	2	23	28	53		
	%	3,8%	43,4%	52,8%	100%		
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>4</b>	<b>51</b>	<b>80</b>	<b>135</b>		
	<b>%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>		

La différence est significative pour le diabète.

**5.2.2.4. NTpro BNP et CHT à la 3<sup>ème</sup> cure**

**Tableau CV** : NTpro BNP et CHT à la 3<sup>ème</sup> cure, des malades atteints de cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Anthracyclines		NTproBNP 3 <sup>ème</sup> cure (ng/l)			Total	P-value
		NP	≤125	>125		
Non	FA	1	13	21	35	<b>DNS(0,9)</b>
	%	2,90%	37,10%	60,00%	100,0%	
Oui	FA	3	38	59	100	
	%	3,00%	38,00%	59,00%	100,0%	
<b>Total</b>		<b>4</b>	<b>51</b>	<b>80</b>	<b>135</b>	
		<b>3,0%</b>	<b>37,8%</b>	<b>59,3%</b>	<b>100,0%</b>	

Pas de différence du NTproBNP avec ou sans ATC.

**5.2.2.5. NTpro BNP au cours de la CHT et fonction VG**

**Tableau CVI** : NTpro BNP au cours de la CHT et FEVG, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

FEVG 3 <sup>ème</sup> cure		NTproBNP 3 <sup>ème</sup> cure (ng/l)			Total	P-value
		NF	≤125	>125		
<50%	FA	0	0	3	3	<b>0,002 DS</b>
	%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%	
≥50%	FA	4	51	77	132	
	%	3,0%	38,6%	58,3%	100,0%	
<b>Total</b>		<b>4</b>	<b>51</b>	<b>80</b>	<b>135</b>	
		<b>3,0%</b>	<b>37,8%</b>	<b>59,3%</b>	<b>100,0%</b>	
<b>Baisse FEVG 3<sup>ème</sup> cure</b>						
≥10%	FA	0	13	26	39	<b>DNS</b>
	%	0,00%	33,30%	66,70%	100,0%	
<10%	FA	4	38	54	96	
	%	4,20%	39,60%	56,30%	100,0%	
<b>Total</b>		<b>4</b>	<b>51</b>	<b>80</b>	<b>135</b>	
		<b>3,0%</b>	<b>37,8</b>	<b>59,3%</b>	<b>100,0%</b>	

-100% des patients avec dysfonction VG sévère ont une augmentation du NTproBNP au cours de la CHT.

-Pas de différence significative pour la baisse de FEVG≥10%.



**Tableau CVII:** NTpro BNP au cours de la CHT et baisse du GLS, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Baisse du GLS		NTproBNP a la 3 <sup>ème</sup> cure (ng/l)			Total	P-value
		NP	≤125	>125		
≥15%	FA	1	14	38	53	<b>0,04 DS</b>
	%	1,90%	26,40%	71,70%	100,0%	
<15%	FA	3	37	42	82	
	%	3,70%	45,10%	51,20%	100,0%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>4</b>	<b>51</b>	<b>80</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>3,0%</b>	<b>37,8%</b>	<b>59,3%</b>	<b>100,0%</b>	

Une différence significative pour le NTproBNP et la baisse du GLS.

**Tableau CVIII :** NTpro BNP au cours de la CHT et onde Sa, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Onde Sa 3 <sup>ème</sup> cure		NTproBNP a la 3 <sup>ème</sup> cure (ng/l)			Total	P-value
		NP	≤125	>125		
≤0,08	FA	1	2	10	13	<b>0,03 DS</b>
	%	7,70%	15,40%	76,90%	100,0%	
>0,08	FA	3	49	70	122	
	%	2,50%	40,20%	57,40%	100,0%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>4</b>	<b>51</b>	<b>80</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>3,0%</b>	<b>37,8%</b>	<b>59,3%</b>	<b>100,0%</b>	

76,9% des patients avec baisse de l'onde Sa ont une augmentation du pro BP au cours de la CHT. P=0,03.

**Tableau CIX:** NTpro NP au cours de la CHT et rapport E/Ea, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

E/Ea 3 <sup>ème</sup> cure		NTproBNP a la 3 <sup>ème</sup> cure (ng/l)			Total	P-value
		NP	≤125	>125		
≤8	FA	4	47	73	124	<b>0,002 DS</b>
	%	3,2%	37,9%	58,9%	100,0%	
9-12	FA	0	3	3	6	
	%	0,0%	50,0%	50,0%	100,0%	
≥13	FA	0	1	4	5	
	%	0,0%	20,0%	80,0%	100,0%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>4</b>	<b>51</b>	<b>80</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>3,0%</b>	<b>37,8%</b>	<b>59,3%</b>	<b>100,0%</b>	

80% des patients avec profil restrictif ont une augmentation du pro BNP au cours de la CHT. P=0,002

**5.2.2.6. NTproBNP et Fragmentation du QRS au cours de la CHT**

**Tableau CX:** NTproBNP et Fragmentation du QRS au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

NTproBNP		QRS fragmenté		Total	P-value
		Non	Oui		
NF	FA	4	0	<b>4</b>	<b>DNS (0,2)</b>
	%	3,6%	0,0%	<b>3,0%</b>	
≥125	FA	38	13	<b>51</b>	
	%	34,5%	52,0%	<b>37,8%</b>	
<125	FA	68	12	<b>80</b>	
	%	61,8%	48,0%	<b>59,3%</b>	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>110</b>	<b>25</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	

**5.2.3. NTpro BNP en fin de CHT**

Nous avons constaté une augmentation significative du NTproBNP, en fin de chimiothérapie avec P=0,000.

104 patients (78,7%) ont une augmentation du proBNP en fin de CHT.

**5.2.3. NTproBNP en fin de CHT en fonction de l'âge**

**Tableau CXI :** NTpro BNP en fin de CHT en fonction de l'âge, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Âge (ans)	NTproBNP 6 <sup>ème</sup> cure (ng/l)			Total	P-value
	NP	<125	≥125		
<b>18-24</b>	FA	0	4	14	<b>0,05 DS</b>
	%	0,0%	16,7%	13,5%	
<b>25-34</b>	FA	0	1	10	
	%	0,0%	4,2%	9,6%	
<b>35-44</b>	FA	0	2	21	
	%	0,0%	8,3%	20,2%	
<b>54-54</b>	FA	1	7	20	
	%	25,0%	29,2%	19,2%	
<b>55-64</b>	FA	1	7	20	
	%	25,0%	29,2%	19,2%	
<b>65-74</b>	FA	0	3	13	
	%	0,0%	12,5%	12,5%	
<b>≥75</b>	FA	2	0	6	
	%	50,0%	0,0%	5,8%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>4</b>	<b>24</b>	<b>104</b>	
	<b>%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	

L'augmentation du NTproBNP en fin de CHT est proportionnelle à l'âge. P=0,05.

**5.2.3.2. NTpro BNP en fin de CHT et FEVG**

**Tableau CXII :** NTpro BNP en fin de CHT et FEVG, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

NTproBNP 6 <sup>ème</sup> cure (ng/l)		FEVG 6 <sup>ème</sup> cure		Baisse FEVG 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		<50%	≥50%	≥10%	<10%		
NP	FA	0	4	0	4	4	
	%	0,0%	3,2%	0,0%	4,8%	3,0%	
≤125	FA	0	24	7	17	24	<b>0,04 DS</b>
	%	0,0%	19,0%	14,3%	20,5%	18,2%	<b>0,01 DS</b>
>125	FA	6	98	42	62	104	
	%	100%	77,8%	85,7%	74,7%	78,8%	
Total	FA	<b>6</b>	<b>126</b>	<b>49</b>	<b>83</b>	<b>132</b>	
	%	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	

Tous les patients avec dysfonction VG sévère soit 06 patients, ont une augmentation du pro BNP en fin de CHT. Avec un taux de significativité de 0,04.

85,7% des patients avec baisse de la FEVG ≥10% ont une augmentation du NTproBNP en fin de la CHT, avec un taux de significativité de 0,01.

**Tableau CXIII :** NTproBNP en fin de CHT et GLS, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

NTpro BNP 6 <sup>ème</sup> cure (ng/l)		Baisse du GLS 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≥15%	<15%		
NF	FA	2	2	4	
	%	3,0%	3,1%	3,0%	
≤125	FA	9	15	24	<b>0,03 DS</b>
	%	13,4%	23,1%	18,2%	
>125	FA	56	48	104	
	%	83,6%	73,8%	78,8%	
Total	FA	<b>67</b>	<b>65</b>	<b>132</b>	
	%	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	

83,6% des patients avec baisse du GLS ≥15%, ont une augmentation du pro BNP en fin de CHT, avec un taux de significativité de 0,03.

**Tableau CXIV** : NTproBNP en fin de CHT et rapport E/Ea, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

NTpro BNP 6 <sup>ème</sup> cure (ng/l)		E/Ea pendant la 6 <sup>ème</sup> cure			Total	P-value
		≤8	9-12	≥13		
NP	FA	4	0	0	4	<b>0,03 DS</b>
	%	3,4%	0,0%	0,0%	3,0%	
≤125	FA	24	0	0	24	
	%	20,3%	0,0%	0,0%	18,2%	
>125	FA	90	9	5	104	
	%	76,3%	100,0%	100,0%	78,8%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>118</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>132</b>	
	<b>%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	

100% des patients avec profil restrictif, 100% des patients avec un rapport E/Ea entre 9-12, et 76,2% des patients avec un rapport E/Ea <8 ont une augmentation du pro BNP en fin de CHT, avec un taux de significativité de 0,03.

**Tableau CXV**: NTpro BNP en fin de CHT et onde Sa, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

NTpro BNP 6 <sup>ème</sup> cure (ng/l)		Onde Sa 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≤0,08	>0,08		
NP	FA	1	3	4	<b>0,03 DS</b>
	%	3,1%	3,0%	3,0%	
≤125	FA	3	21	24	
	%	9,4%	21,0%	18,2%	
>125	FA	28	76	104	
	%	87,5%	76,0%	78,8%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>132</b>	
	<b>%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	

### **5.2.3.2. NTproBNP en fin de CHT et QTc**

**Tableau CXVI**: NT proBNP au cours de la CHT et QTc, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

NTproBNP 6 <sup>ème</sup> cure		Allongement du QTc 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≥60 ms	<60 ms		
NF	FA	2	2	4	<b>0,002 DS</b>
	%	22,2%	1,6%	3,0%	
≤125	FA	2	22	24	
	%	22,2%	17,9%	18,2%	
>125	FA	5	99	104	
	%	55,6%	80,5%	78,8%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>9</b>	<b>123</b>	<b>132</b>	
	<b>%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	

### 5.3. Les troponines hypersensibles (TnT Hs)

#### 5.3.1. TnT Hs initiales

18 patients (11,4%) ont un taux initial de troponines Hs  $\geq 0.015$  ng/ml.

#### 5.3.2 TnT Hs au cours de la CHT

29 patients (21,5%) ont un taux  $\geq 0.015$  ng/ml à la 3<sup>ème</sup> cure.

Nous avons constaté une augmentation significative des troponines Hs. P=0,000.

##### 5.3.2.1. TnT Hs au cours de la CHT en fonction de l'âge

**Tableau CXVII :** Troponines hypersensibles au cours de la CHT en fonction de l'âge, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Âge (ans)		TnT Hs 3 <sup>ème</sup> cure (ng/ml)		Total	P-value
		<0,015	$\geq 0,015$		
18-24	FA	16	2	18	DNS
	%	15,1%	6,9%	13,3%	
25-34	FA	11	1	12	
	%	10,4%	3,4%	8,9%	
35-44	FA	16	7	23	
	%	15,1%	24,1%	17,0%	
45-54	FA	20	9	29	
	%	18,9%	31,0%	21,5%	
55-64	FA	23	5	28	
	%	21,7%	17,2%	20,7%	
65-74	FA	14	3	17	
	%	13,2%	10,3%	12,6%	
$\geq 75$	FA	6	2	8	
	%	5,7%	6,9%	5,9%	
Total	FA	106	29	135	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

##### 5.3.2.2. TnT Hs au cours de la CHT en fonction du sexe

**Tableau CXVIII :** Troponines hypersensibles au cours de la CHT en fonction du sexe, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Sexe		TnT Hs à la 3 <sup>ème</sup> cure (ng/ml)		Total	P-value
		$\leq 0,015$	$> 0,015$		
F	FA	50	14	64	DNS(0,5)
	%	78,1%	21,9%	100,0%	
M	FA	56	15	71	
	%	78,9%	21,1%	100,0%	
Total	FA	106	29	135	
	%	78,5%	21,5%	100,0%	

**5.3.2.3. TnT Hs au cours de la CHT et FDR**

**Tableau CXIX :** Troponines hypersensibles au cours de la CHT et FDR, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

FDR		TnT Hs à la 3 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≤0,015	>0,015		
<b>Pas de FDR</b>	FA	89	21	110	
	%	80,9%	19,1%	100,0%	
<b>Tabac</b>	FA	23	5	28	<b>DNS</b>
	%	21,7%	17,2%	100,0%	
<b>Contraception</b>	FA	20	8	28	<b>DNS</b>
	%	18,9%	27,6%	100,0%	
<b>HTA</b>	FA	9	3	12	<b>DNS</b>
	%	75,0%	25,0%	100,0%	
<b>DII</b>	FA	2	1	3	<b>DNS</b>
	%	66,7%	33,3%	100,0%	
<b>HTA+DII</b>	FA	6	3	9	
	%	66,7%	33,3%	100,0%	
<b>HTA+CPI</b>	FA	0	1	1	
	%	0,0%	100,0%	100,0%	
<b>BMI&gt;25</b>	FA	41	12	53	
	%	77,4%	22,6%	100,0%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>106</b>	<b>29</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>78,5%</b>	<b>21,5%</b>	<b>100,0%</b>	

**5.3.2.4. TnT Hs et CHT à la 3<sup>ème</sup> cure**

**Tableau CXX:** Troponines hypersensibles et CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Anthracyclines		TnT Hs à la 3 <sup>ème</sup> cure (ng/ml)		Total	P-value
		≤0,015	>0,015		
<b>Non</b>	FA	26	9	35	<b>DNS</b>
	%	74,3%	25,7%	100,0%	
<b>Oui</b>	FA	80	20	100	
	%	80,0%	20,0%	100,0%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>106</b>	<b>29</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>78,5%</b>	<b>21,5%</b>	<b>100,0%</b>	

20% des patients sous ATC versus 25,7% sans ATC ont des troponines élevées au cours de la CHT. Pas de différence significative, P=0,3.

**5.3.2.5. TnT Hs au cours de la CHT et fonction VG**

**Tableau CXXI :** Troponines hypersensibles au cours de la CHT et FEVG, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

FEVG a la 3 <sup>ème</sup> cure		TnT Hs 3 <sup>ème</sup> cure (ng/ml)		Total	P-value	
		≤0,015	>0,015			
<50%	FA	1	2	3	<b>0,04 DS</b>	
	%	33,3%	66,7%	100,0%		
≥50%	FA	105	27	132		
	%	79,5%	20,5%	100,0%		
		TnT Hs 3 <sup>ème</sup> cure (ng/ml)		Total		P-value
		≤0,015	>0,015			
≥10%	FA	29	10	39	<b>DNS</b>	
	%	74,4%	25,6%	100,0%		
<10%	FA	77	19	96		
	%	80,2%	19,8%	100,0%		
<b>Total</b>	<b>FAt</b>	<b>106</b>	<b>29</b>	<b>135</b>		
	<b>%</b>	<b>78,5%</b>	<b>21,5%</b>	<b>100,0%</b>		

-66,7% des patients avec dysfonction VG sévère versus 20,5 % des patients sans dysfonction VG, ont des troponines élevées avec une différence significative.

-25,6% des patients avec baisse ≥10% de la FEVG versus 19,8% sans baisse de FEV ont des troponines élevées.

**Tableau CXXII:** Troponines Hs au cours de la CHT et baisse du GLS, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Baisse du GLS à la 3 <sup>ème</sup> cure		TnT Hs à la 3 <sup>ème</sup> cure (ng/ml)		Total	P-value
		≤0,015	>0,015		
≥15%	FA	38	15	53	<b>0,04 DS</b>
	%	71,7%	28,3%	100,0%	
<15%	FA	68	14	82	
	%	82,9%	17,1%	100,0%	
<b>Total</b>	<b>F</b>	<b>106</b>	<b>29</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>78,5%</b>	<b>21,5%</b>	<b>100,0%</b>	

28, 3% des patients avec baisse du GLS ≥15% versus 17,1% dans l'autre groupe, ont des troponines élevées, différence significative.

**Tableau CXXIII :** Troponines hypersensibles au cours de la CHT et onde Sa, des malades atteints de cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Onde Sa a la 3 <sup>ème</sup> cure		TnT Hs à la 3 <sup>ème</sup> cure (ng/ml)		Total	P-value
		≤0,015	>0,015		
≤0,08	FA	9	4	13	<b>0,05 DS</b>
	%	69,2%	30,8%	100,0%	
>0,08	FA	97	25	122	
	%	79,5%	20,5%	100,0%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>106</b>	<b>29</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>78,5%</b>	<b>21,5%</b>	<b>100,0%</b>	

30,8% des patients avec onde Sa basse ont des troponines élevées. P=0,05.

### **5.3.2.6. TnT Hs au cours de la CHT et fragmentation des QRS**

**Tableau CXXIV :** Troponines hypersensibles et fragmentation du QRS au cours de la CHT, des malades atteints de cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

TnT Hs (ng/ml)		QRS fragmenté		Total	P-value
		Non	Oui		
<0,015	FA	87	19	106	<b>DNS (0,7)</b>
	%	79,1%	76,0%	78,5%	
≥0,015	FA	23	6	29	
	%	20,9%	24,0%	21,5%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>110</b>	<b>25</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	

### **5.3.2.7. TnT Hs et NTpro BNP au cours de la CHT**

**Tableau CXXV :** Troponines hypersensibles et NTpro BNP au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

NTproBNP 3 <sup>ème</sup> cure		TnT Hs 3 <sup>ème</sup> cure (ng/ml)		Total	P-value
		≤0,015	>0,015		
NP	FA	3	1	4	<b>0,036 DS</b>
	%	75,0%	25,0%	100,0%	
≤125	FA	46	5	51	
	%	90,2%	9,8%	100,0%	
>125	FA	57	23	80	
	%	71,3%	28,8%	100,0%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>106</b>	<b>29</b>	<b>135</b>	
	<b>%</b>	<b>78,5%</b>	<b>21,5%</b>	<b>100,0%</b>	

28,8% des patients avec TnT Hs élevés ont une augmentation du NTproBNP. P= 0,036.



### 5.3.3. TnT Hs en fin de CHT

L'augmentation des troponines Hs en fin de CHT est significative avec  $P=0,003$ .

#### 5.3.3.1 TnT Hs en fin de CHT et fonction VG

**Tableau CXXVI** : Troponines hypersensibles en fin de CHT et FEVG, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

TnT Hs 6 <sup>ème</sup> cure	FEVG 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value	
	<50%	≥50%			
>0,015	FA	3	13	<b>0,024 DS</b>	
	%	50,0%	10,3%		
≤0,015	FA	3	113		
	%	50,0%	89,7%		
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>6</b>	<b>126</b>		<b>132</b>
	<b>%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>		<b>100,0%</b>

50% des patients avec dysfonction VG sévère ont des troponines élevées en fin de CHT. Le taux de significativité est à 0,024.

**Tableau CXXVII** : Troponines hypersensibles en fin de CHT et baisse de la FEVG, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

TnT Hs à la 6 <sup>ème</sup> cure	Baisse FEVG à la 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value	
	≥10%	<10%			
>0,015	FA	7	9	<b>DNS(0,3)</b>	
	%	14,3%	10,8%		
≤0,015	FA	42	74		
	%	85,7%	89,2%		
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>49</b>	<b>83</b>		<b>132</b>
	<b>%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>		<b>100,0%</b>

**Tableau CXXVIII** : Troponines hypersensibles en fin de CHT et GLS, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

TnT Hs à la 6 <sup>ème</sup> cure	Baisse du GLS à la 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value	
	≥15%	<15%			
>0,015	FA	8	8	<b>DNS(0,5)</b>	
	%	11,9%	12,3%		
≤0,015	FA	59	57		
	% FA	88,1%	87,7%		
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>67</b>	<b>65</b>		<b>132</b>
	<b>% FA</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>		<b>100,0%</b>

**Tableau CXXIX** : Troponines hypersensibles en fin de CHT et onde Sa, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

TnT Hs 6 <sup>ème</sup> cure		Onde Sa 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≤0,08	>0,08		
>0,015	FA	7	9	16	<b>0,05 DS</b>
	%	21,9%	9,0%	12,1%	
≤0,015	FA	25	91	116	
	% FA	78,1%	91,0%	87,9%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>132</b>	
	<b>%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	

21,9% des patients avec onde Sa basse versus 09% des patients avec onde Sa normale, ont une augmentation des troponines en fin de CHT, avec P= 0,05.

#### **5.3.3.4. Troponines Hs en fin de CHT et fonction diastolique**

**Tableau CXXX** : Troponines Hs en fin de CHT et rapport E/Ea, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

TnT Hs 6 <sup>ème</sup> cure		E/Ea à la 6 <sup>ème</sup> cure			Total	P-value
		<8	9-12	≥13		
>0,015	FA	13	0	3	16	<b>0,002 DS</b>
	%	11,0%	0,0%	60,0%	12,1%	
≤0,015	FA	105	9	2	116	
	%	89,0%	100,0%	40,0%	87,9%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>118</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>132</b>	
	<b>%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	

60% des patients avec profil restrictif ont des troponines élevées en fin de CHT avec P= 0,002.

#### **5.3.3.5. TnT Hs en fin de CHT et QTc**

**Tableau CXXXI** : Troponines hypersensibles en fin de CHT et QTc, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

TnT Hs 6 <sup>ème</sup> cure		Allongement QTc 6 <sup>ème</sup> cure		Total	P-value
		≥60 ms	<60 ms		
>0,015	FA	5	11	16	<b>0,000 DS</b>
	%	55,6%	8,9%	12,1%	
≤0,015	FA	4	112	116	
	%	44,4%	91,1%	87,9%	
<b>Total</b>	<b>FA</b>	<b>9</b>	<b>123</b>	<b>132</b>	
	<b>%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	

Il existe une relation positive entre l'allongement du QTc et l'augmentation des TnT Hs.

## CHAPITRE VII : DISCUSSION

Ce travail est venu confirmer les données rapportées par les différentes études sur la cardiotoxicité des chimiothérapies.

Notre étude a atteint ses principaux objectifs, qui consistent à étudier l'incidence de la cardiotoxicité, chez les patients cancéreux sous chimiothérapie en fonction de plusieurs paramètres (type de chimiothérapie, doses ...). A mettre en évidence l'apport de l'Echodoppler cardiaque dans la détection de cette cardiotoxicité et de repérer les indices les plus sensibles de l'altération de la fonction cardiaque. A identifier les facteurs prédisposants à la cardiotoxicité : cliniques, échographiques et biologiques. Enfin à proposer des mesures préventives de la cardiotoxicité des chimiothérapies, ainsi qu'un algorithme de prise en charge à l'usage des cardiologues et oncologues.

### 1- Caractéristiques de la population d'étude

La population étudiée est constituée de 157 patients, atteints d'une maladie cancéreuse, programmés pour une chimiothérapie au CHU de Sétif et au Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de Sétif. Le premier patient a été inclus dans l'étude au mois de février 2016, le dernier patient a été recruté en décembre 2016, selon le rythme habituel de notre service.

Les 157 patients ont bénéficié du bilan cardiaque en pré chimiothérapie.

132 patients ont subi tous les contrôles, 24 patients soit 15,2% sont décédés pendant la chimiothérapie et une patiente n'a pas bénéficié du dernier contrôle, à cause de la greffe de moelle.

Le suivi à court terme après la fin de la chimiothérapie a pu être réalisé pour tous les patients survivants. La durée minimale du suivi est de 4 semaines après la dernière cure d'anthracyclines. La durée totale de l'étude est de 22 mois. Le suivi au long court fera l'objet d'autres publications.

**Tableau CXXXII** : Comparaison des données générales avec la littérature

<b>Pays</b>	<b>Algérie</b>	<b>Italie</b>	<b>Maroc.</b>	<b>Cote d'ivoire</b>	<b>USA</b>
<b>Etude</b>	Notre série	Cardinale	Elalouani	Pio	Sawaya
<b>Année</b>	2016	2000	2010	2008	2011
<b>Effectif</b>	157	204	70	45	43
<b>Âge moyen</b>	48,9	45	47	48	49
<b>Sexe</b>	F : 47% H : 53%	F : 81% H : 19%	F : 91% H : 09%	F : 95% H : 05%	F : 100% H : 00%

### 1.1. L'âge

Dans notre étude, l'âge des patients varie de 18 à 87 ans avec une moyenne de 48,9 ans. Nos résultats sont identiques à ceux de Sawaya et al [246] et de Van Hoff [343]. Légèrement supérieur à l'âge moyen de l'étude marocaine d'Elalouani 47 ans [341], de l'étude Ivoirienne de Pio 48 ans [342], et de l'étude cardinale 2000 où l'âge moyen est de 45 ans [340].

Les études réalisées sur la cardiotoxicité chez l'adulte, excluent souvent les personnes âgées, comme c'est le cas pour l'étude d'Elalouani où les patients de plus de 65 ans étaient exclus. Dans notre étude aucune sélection n'a été faite selon l'âge à partir de 18 ans, nous avons même 2,5% des patients octogénaires. La moitié de notre population est constituée de sujets âgés de plus de 50 ans (49%). La tranche d'âge de 55-64 ans est la plus représentée (20,3%). Les sujets moins de 25 ans représentent 12,1% de la population étudiée.

### 1.2. Le sexe

83 de nos patients sont de sexe masculin (53%) et 74 patients de sexe féminin (47%), avec un sexe ratio de 1.12.

Une légère prédominance masculine est notée dans notre étude (53%), elle peut s'expliquer par le fait que la maladie cancéreuse est très hétérogène, composée essentiellement d'hémopathies (60%) où les 02 sexes sont touchés, le cancer du sein presque exclusivement féminin représente 15% de notre population. Contrairement à plupart des études où la prédominance féminine est très nette, et où le cancer du sein est la pathologie la plus étudiée, comme c'est le cas pour l'étude cardinale 2000 [340] où les femmes représentent 81%, dans l'étude d'Elalouani la population féminine représente 91% [341], dans l'étude de Pio la population féminine représente 95% [342], et dans l'étude de Sawaya la population est 100% féminine [246].

### 1.3. La maladie cancéreuse

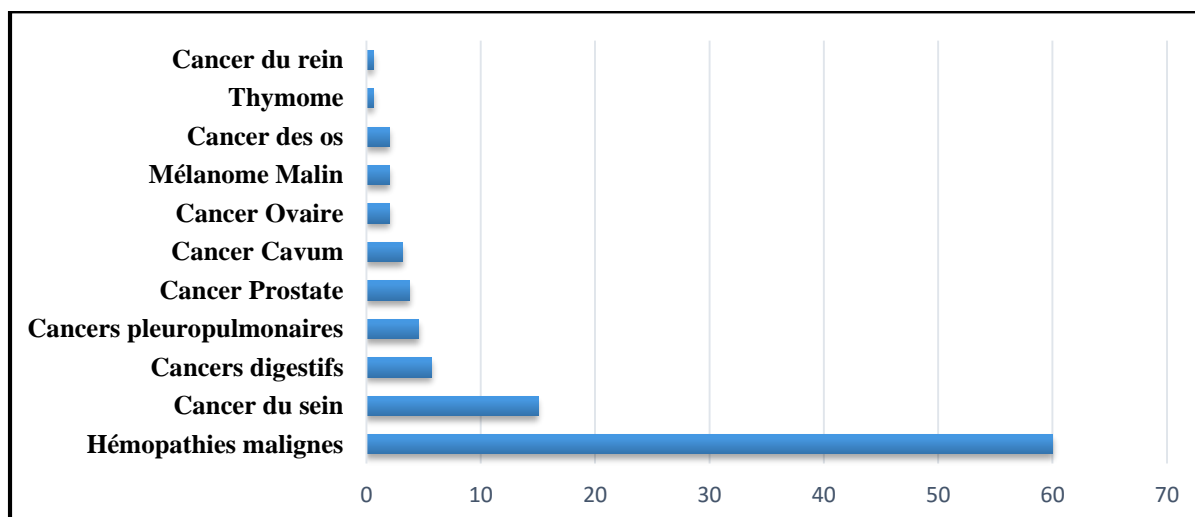
#### 1.3.1. Type et siège du cancer

La maladie cancéreuse est très hétérogène dans notre population, répartie entre les différents types de cancers solides et les hémopathies malignes (**Figure 41**).

La collaboration entre notre service et le service d'hématologie remonte à plusieurs années, vu la nécessité de CHT en urgence, ce qui explique la prédominance des hémopathies dans notre série, 60,5% des patients inclus (95 cas).

Au sein même des hémopathies l'hétérogénéité est évidente entre les lymphomes, les leucémies et les myélomes, dans la présentation clinique, le pronostic, le protocole de chimiothérapie, la posologie et la durée du traitement.

Avec l'ouverture du centre de lutte contre le cancer (CLCC) de Sétif, nous avons reçu 24 cancers du sein (15%), avec un cas exceptionnel de cancer du sein chez l'homme, 09 cancers digestifs, 07 cancers de l'appareil respiratoire, 06 cancers de prostate, 05 cancers du cavum, 03 cancer de l'ovaire, 03 mélanomes, 03 cancers de l'os, un thymome et un cancer du rein.



**Figure 41** : Types de cancers des malades, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

La majorité des études sur la cardiotoxicité sont réalisées sur le cancer du sein seul ou sur les hémopathies, rares sont les études qui regroupent les deux, c'est le cas de l'étude Italienne de Cardinale.

**Tableau CXXXIII** : Comparaison selon la localisation du cancer

Maladie cancéreuse	Notre étude	Cardinale	Elalouani	Sawaya	Pio
Hémopathies	95	51		00	02
KC du sein	24	133	59	43	43
KC ovaire	03	12			
KC broncho-pulm	07	08			
KC digestif	09		03		
KC prostate	06				
KC cavum	05		03		
Sarcomes	03		03		
Thymomes	01		02		
Autres	04				
<b>Total</b>	<b>157</b>	<b>204</b>	<b>70</b>	<b>43</b>	<b>45-</b>

### 1.3.2. Diagnostic positif et stade du cancer

Les moyens de diagnostic du cancer sont largement disponibles notamment l'imagerie, la confirmation dans notre population repose sur 2 principaux outils ; l'examen anatomopathologique dans 74,5%, pour les tumeurs solides et les lymphomes, et le myélogramme dans 25,5% pour les leucémies

Le stade avancé n'est pas un critère d'exclusion, 71 de nos patients soit 45% sont à un stade avancé de leur maladie cancéreuse, 38 patients (24%) au stade 3 et 33 patients (21%) au stade 4. ce qui pourrait en partie, expliquer la mortalité élevée pendant la CHT qui est de 15,2%).

### 1.3.3. Délai diagnostic- chimiothérapie

Le délai moyen de prise en charge est assez long, il est de 129 jours (1-4380 jours), expliqué par 2 cas de cancers de l'os, le premier est diagnostiqué depuis 12 ans chez une femme de 45 ans, opéré sans chimiothérapie. Le deuxième diagnostiqué depuis 2 ans, chez un homme de 60 ans, également opéré, les deux cas ont récidivé et ayant nécessité une chimiothérapie.

Même avec l'exclusion de ces 2 cas le délai reste supérieur à 3 mois.

Le délai moyen de prise en charge pour les hémopathies est 73 jours (1-385 jours), il est plus courts dans les leucémies aiguës qui sont prises en charge rapidement, dès la confirmation du diagnostic, parfois le jour même du diagnostic. Dans les tumeurs solides la prise en charge est souvent tardive, avec un délai moyen de 215 jours, à cause de la grande demande de CHT au CLCC, à laquelle s'ajoute la réticence de plusieurs patients vis-à-vis de la CHT, ce qui demande des efforts de sensibilisation.

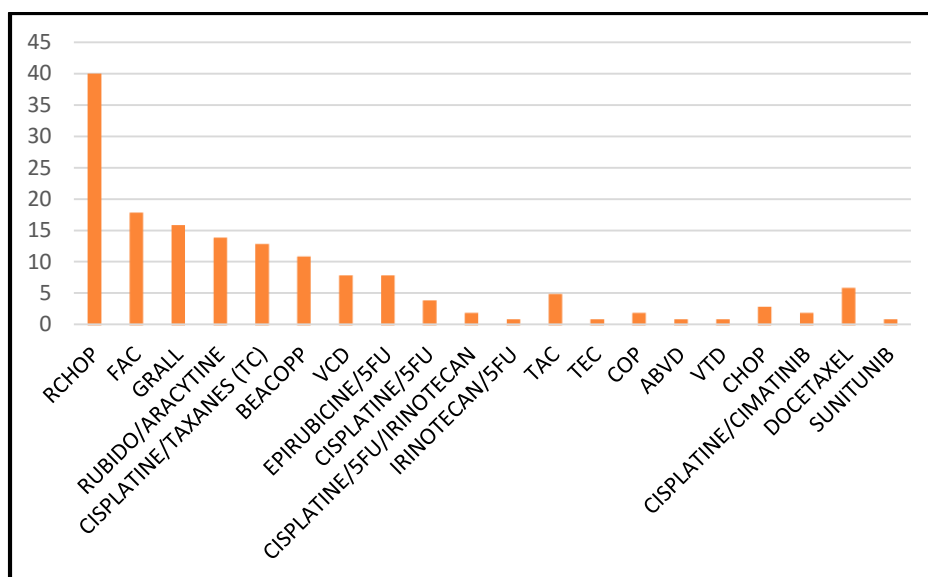
## 1.4. La chimiothérapie

La polychimiothérapie est la règle, dans le but d'augmenter la puissance du traitement, et de lutter contre les phénomènes de résistance, qui sont loin d'être rares. Elle est administrée chez 150 de nos patients (96%). Seuls 07 cas (4%) de cancer chimio sensibles ont bénéficié d'une mono chimiothérapie, 06 cas de cancers de prostate sensibles aux taxanes et un cas de cancer du rein.

### 1.4.1. Les protocoles de chimiothérapie

La majorité de nos patients a reçu des anthracyclines soit 117 patients (74,5%). Cependant ¼ de notre population, soit 40 patients (25,5%) sont sous CHT sans anthracyclines. Le recrutement de ce groupe sans ATC, nous a permis d'étudier la cardiotoxicité de la chimiothérapie de manière générale, avec et sans ATC, à noter que la plupart des études sur la cardiotoxicité sont réalisées avec les ATC en polychimiothérapie.

Vu la dominance des hémopathies malignes et du cancer du sein, les protocoles avec ATC les plus utilisés sont le RCHOP pour les LNH, le FAC pour le cancer du sein, le GRALL pour les LAL, la Rubidomycine/Aracytine pour les LAM, le BEACOPP pour la maladie de Hodgkin et l'Epirubicine/5-FU pour les cancers du tube digestif. Dans le groupe sans ATC, les taxanes, les sels de platines, le 5FU sont prédominants (**Figure 42**). Avec des particularités selon l'âge et le stade du cancer au sein de chaque type de cancer.



**Figure 42 :** Les protocoles de CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

#### 1.4.2. Les types d'anthracyclines

Dans notre série trois types d'ATC sont administrés, en polychimiothérapie, par voie IV lente sur 45 minutes, avec rinçage afin de minimiser le risque de cardiotoxicité, la doxorubicine est la plus utilisée 66.6%, dans les lymphomes, les leucémies chroniques et le cancer du sein, la daunorubicine 25,6% dans les leucémies aigues. L'épirubicine n'est utilisée que dans 07,7% des cas. Nos résultats sont comparables à ceux de l'étude d'Elalouani [341] où la doxorubicine représente 68% et l'épirubicine 32%.

#### 1.4.3. La dose cumulée totale d'ATC

Dans notre série, la DCT moyenne d'anthracyclines à la 6<sup>ème</sup> cure est de 330 mg/m<sup>2</sup> inférieure à la dose toxique arbitraire fixée à 360 mg/m<sup>2</sup> pour la doxorubicine et 720 mg/m<sup>2</sup> pour l'épirubicine. et 800 mg/m<sup>2</sup> pour la daunorubicine, selon l'ESC 2016.

Cette dose est inférieure à celle d'Elalouani qui est de 418 mg/m<sup>2</sup>.

La DCT de doxorubicine est de 318 mg/m<sup>2</sup>/inférieure à celle d'Elalouani qui est de 356 mg/m<sup>2</sup> et supérieure à celle de Sawaya qui est de 240mg/m.

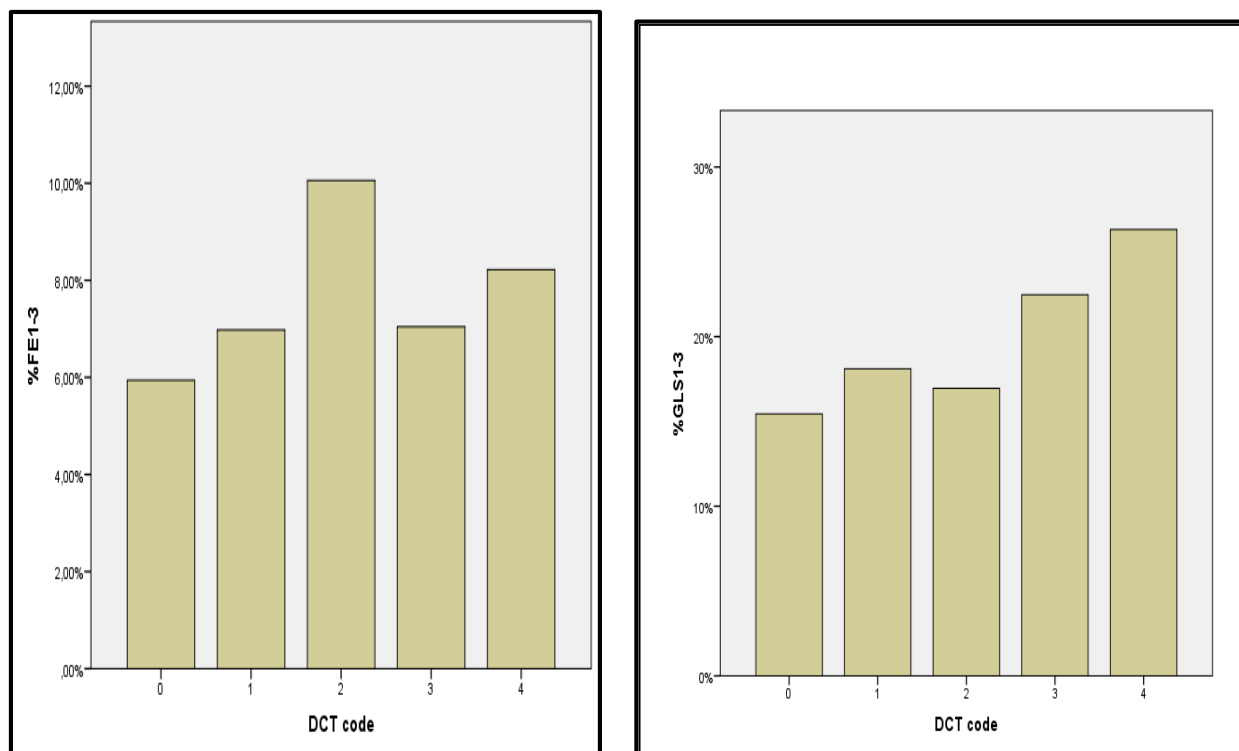
Elle est de 442,5 mg/m<sup>2</sup> pour l'épirubicine inférieure à celle d'Elalouani 552 mg/m<sup>2</sup> et supérieure à celle Sawaya 300 mg/m<sup>2</sup>.

La DCT de daunorubicine dans notre étude est 360 mg/m<sup>2</sup>.

Pour les patients sous doxorubicine 84,6% sont sous 300mg/m<sup>2</sup>, 15,3 % sous 420mg/m<sup>2</sup>.

Le patient le moins exposé aux anthracyclines a reçu une dose cumulée totale de 300mg/m<sup>2</sup> (doxorubicine), le patient le plus exposé, a reçu une dose cumulée totale de 600 mg/m<sup>2</sup> (épirubicine).

Nous avons constaté que la dysfonction VG est proportionnelle à la DCT, quelque soit la méthode de diagnostic. FEVG Simpson P=0,02. GLS P=0,04.



**Figure 43 :** Variations de la FVG Simpson et GLS en fonction de la DCT, des malades atteints de cancer, pris en charge pour bila cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

### 1.5. Les traitements oncologiques associés

-Quatre patientes (3.4%) sous anthracyclines ont débuté une thérapie ciblée à base de Trastuzumab pour une durée d'une année. Ce traitement a été administré après la chimiothérapie et la radiothérapie.

-Dans notre étude les anticancéreux associés aux ATC sont : le cyclophosphamide (Endoxan), la vincristine (Oncovin), la Cisplatine, l'Etoposide, la vinblastine, (velbé), la bléomycine, le dacarbazine, le Rituximab, l'aracytine, la prednisone, Docétaxel, 5FU, la L asparaginase, le granocyte.

-La chirurgie oncologique est réalisée chez 37 patients (23,5%). La mastectomie totale chez 10 patientes et partielle chez 14 patientes.

-La RTH adjuvant a été réalisée chez 10 patients dont 8 patients sous anthracyclines : 06 patientes pour cancer du sein, un patient pour thymome malin, un LNH, et 2 cancers de l'os.

### 1.6. Les facteurs de risque

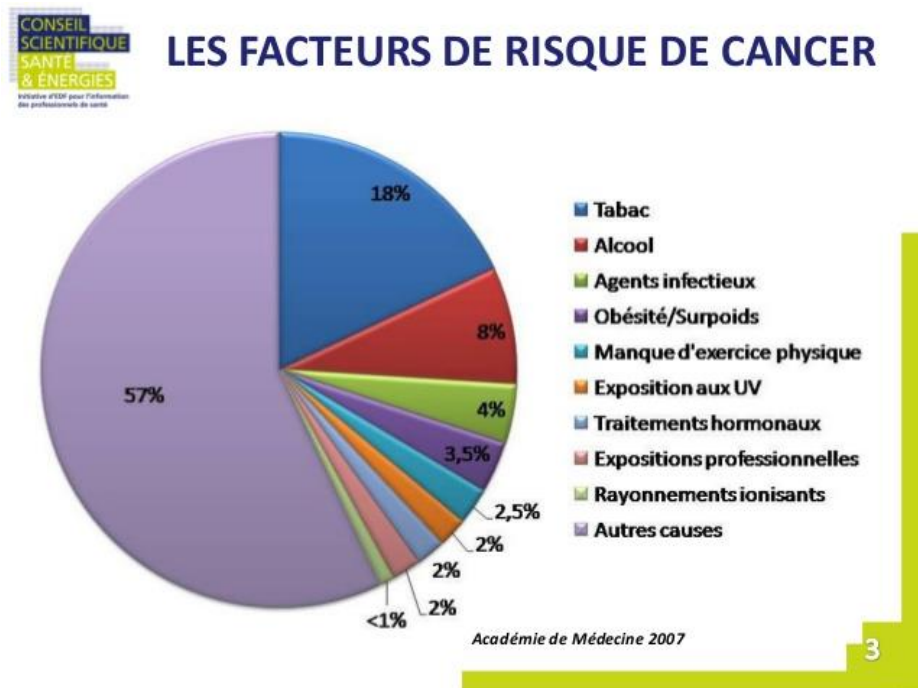
Les cancers sont d'origine multifactorielle. Ils résultent de l'interaction entre de nombreux facteurs (la génétique, le mode de vie, l'environnement y compris professionnel). Certains sont non modifiables, comme l'âge et la génétique, tandis que des mesures préventives collectives ou individuelles peuvent être envisagées contre les risques liés à l'environnement. Tous les facteurs de risque se cumulent et se combinent chez une personne au cours du temps. Certaines associations, comme l'alcool et le tabac, augmentent encore le risque de survenue de cancer.

- **Le tabac**



Le tabac est responsable de plus de 8 cancers sur 10. Il est responsable de 70 % des cancers des voies aérodigestives supérieures (bouche, larynx, pharynx, œsophage) et de 50 % des cancers de la vessie. Il est également responsable du développement des cancers du foie, du pancréas, de l'estomac, du rein, du col de l'utérus, du sein, du côlon-rectum, de l'ovaire et de certaines leucémies. Le tabac constitue ainsi le facteur de risque évitable de cancer le plus important [344]. On estime que sans, tabac, environ un tiers des décès par cancer pourraient être évité.

Après le tabac, la 2<sup>ème</sup> cause de cancer est la consommation d'alcool [344-346].



**Figure 44** : Facteurs de risque du cancer [347].Source académie de médecine 2007.

Dans notre population, le tabagisme actif est le FDR le plus retrouvé (20,4%), exclusivement chez la population masculine, où il représente (38,6%) des cas, aucune femme n'a déclaré avoir consommé du tabac. Le tabagisme passif également incriminé dans le cancer [348,349], n'a pas été recherché vu la difficulté de son évaluation. Toutes les localisations du cancer sont retrouvées, cependant 50% des fumeurs sont suivis pour hémopathies, ceci est confirmé dans la littérature où le tabac est responsable de 16 types de cancers y compris les hémopathies, et une leucémie sur 05 serait due au tabac [350,351].

L'impact du tabac dans notre série est illustré par un cas de cancer du cavum chez un patient de 18 ans, dont l'intoxication tabagique remonte à l'âge de 14 ans.

- **La contraception orale**

La contraception orale est présente chez 18,5 % de la population générale et 39% de la population féminine. 62% des patientes sous contraception orale (18 patientes) ont un cancer du sein. Le lien entre contraception et cancer du sein est prouvé. Nos résultats rejoignent les données de la littérature. Récemment une vaste étude danoise [352] a suivi l'ensemble des femmes âgées de 15 à 49 ans qui n'avaient pas été atteinte d'un cancer, ni de maladie thromboembolique ou n'avaient pas reçu de traitement hormonal dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation. Au total 1,8 millions de femmes ont été suivies pendant plus de 10 ans. Durant cette période, 11517 cancers du sein ont été diagnostiqués. En

comparant les femmes qui n'avaient jamais eu recours à une contraception hormonale, les chercheurs ont découvert que :

- L'utilisation d'une contraception hormonale augmente le risque de cancer du sein de 20%.
- Le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation d'une contraception : de +9% au bout d'un an à +38 % après plus de 10 ans.
- Malgré l'arrêt de la contraception, le risque perdurerait pendant 5 ans ou plus ;
- Le risque lié à un dispositif intra-utérin hormonal est sensiblement le même +21%.

- **L'HTA**

L'HTA isolée est retrouvée dans 15,3% de notre population. L'association d'un sur risque de cancer chez l'hypertendu a fait l'objet de nombreuses études, notamment dans les tumeurs cérébrales où le risque de méningiome est plus du double [353]. Egalement dans le cancer du rein, ou de nombreuses études de cohortes et des études cas-témoins ont affirmé une association entre hypertension artérielle durable ( plus de 5 ans avant la découverte du cancer), et le cancer rénal [354]. L'hypertension artérielle semble multiplier par deux en moyenne le risque de cancer rénal, l'augmentation du risque variant de 1,4 à 3 suivant les séries [355].

Dans notre série un seul cas de cancer du rein, il n'est pas hypertendu, ce qui ne permet pas de tirer de conclusion.

En ce qui concerne les traitements de l'hypertension, ce sont avant tout les diurétiques et en particulier les thiazidiques, qui représentent un des traitements majeurs de l'hypertension artérielle, qui ont été les premiers incriminés [356].

Ce sont ensuite les autres types d'hypertenseurs, d'abord les bêtabloquants, pour lesquels une association a été retrouvée avec un risque augmenté de tumeur rénale [357], puis les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [358]. Enfin en 2013 une étude menée aux USA rapporte le lien entre l'utilisation au long cours d'inhibiteurs calciques (10 ans) et le cancer du sein chez des femmes ménopausées, âgés de 55 à 70, ans le risque est multiplié par 2 [359].

Chez nos hypertendus connus les IEC et ARA II sont dominants (15cas), suivis par les IC (8 cas) et enfin les bêtabloquants (02 cas), aucun de nos patients ne recevait de diurétiques.

- **Le diabète**

Le diabète est retrouvé dans 9% des cas de notre série. Il est bien établi que le diabète mène à de nombreuses complications micro- et macro vasculaire avec des répercussions importantes en termes de morbi-mortalité pour lesquelles un dépistage et un suivi font partie intégrante de la prise en charge. Néanmoins une des complications moins connues du diabète est la survenue de cancers, dont la fréquence est plus importante que dans la population générale.

De nombreuses études et méta-analyses récentes ont mis en évidence une association entre le diabète et la survenue de plusieurs types de cancers en lien notamment avec l'hyperinsulinisme et l'hyperglycémie [360].

- **L'obésité**

Plus du tiers de notre population est en surcharge pondérale définie par un BMI  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup>. Soit 59 patients (37,6%). L'obésité définie par un BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> est retrouvée chez 19 patients (12%).

Nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature. L'obésité et le surpoids sont des facteurs de risque indépendants, certains ou probables, de certains cancers, notamment, le cancer du sein, de l'endomètre, de l'œsophage et du côlon, comme le démontrent plusieurs revues systématiques et des méta-analyses. Les mécanismes physiopathologiques de la relation entre l'index de masse corporelle (IMC) et les risques de cancer restent hypothétiques. Toutefois, les données épidémiologiques et expérimentales chez l'animal suggèrent que les anomalies hormonales associées à l'obésité, pourraient être en cause. L'hyperinsulinisme, l'élévation de l'insuline-like growth factor (IGF-1) et de sa biodisponibilité, la diminution de l'adiponectinémie et l'hyperestradiolémie liée à l'excès d'activité aromatasé du tissu adipeux sont autant de perturbations susceptibles d'être mutagènes et antiapoptotiques. L'existence d'un état inflammatoire associé à l'obésité est un autre facteur cancérigène. Par ailleurs, l'excès d'apport énergétique dans l'obésité favorise la production d'espèces réactives à l'oxygène favorisant la cancérogenèse [361].

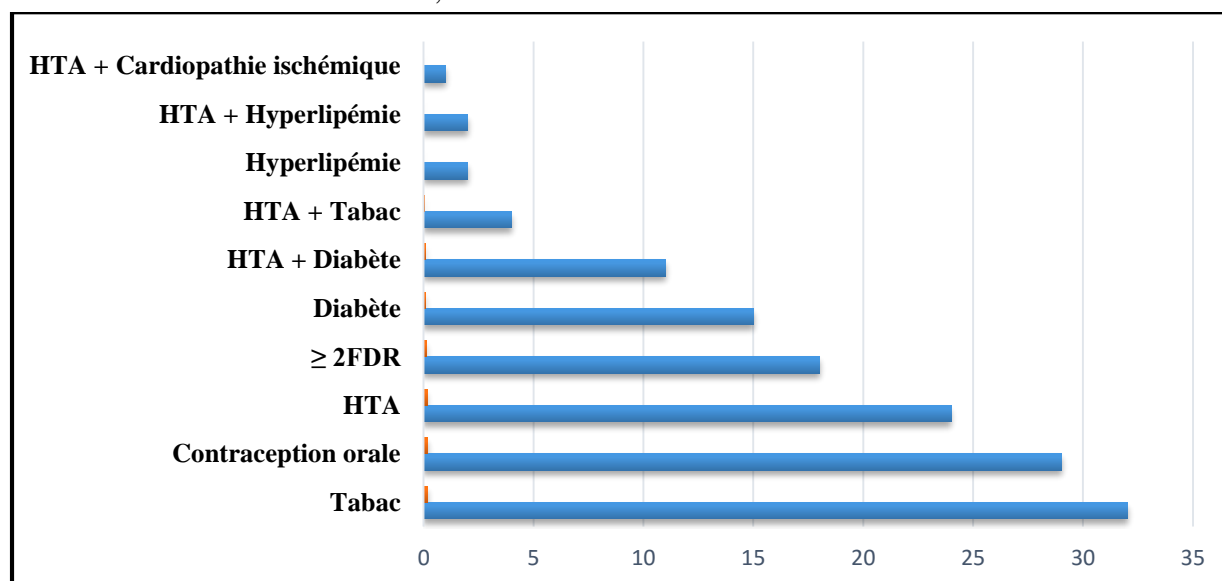
- **Dyslipidémie**

02 patients ont une hypercholestérolémie connue et prise en charge avant la CHT.

Le bilan initial objective 3.8% d'hypercholestérolémie et 17% d'hypertriglycéridémie, ces patients ont bénéficié de conseils diététiques.

Paradoxalement nous avons objectivé un taux bas du cholestérol total dans 30,5%, ce qui pourrait renforcer l'hypothèse de la relation causale hypothyroïdie- cancer.

L'association de facteurs de risque est également observée, l'HTA+DII dans 7,1% et l'association HTA+Tabac dans 2,6%.



**Figure 45** : FDR des malades atteints de cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

D'une part ces facteurs de risque prédisposent au cancer et d'autre part toutes les publications rapportent une corrélation positive entre ces facteurs de risque cardio-vasculaires en particulier le diabète et l'HTA ; et la survenue d'une cardiotoxicité sous chimiothérapie.

### 1.7. Les comorbidités

Des antécédents pulmonaires sont retrouvés chez 07 patients (4.4%). Les relations entre cancer pulmonaire et tuberculose sont complexes. La tuberculose a longtemps été suspectée d'augmenter le risque de cancer pulmonaire tandis que le cancer et ses traitements sont des facteurs susceptibles de favoriser la réactivation d'une tuberculose. L'association de ces deux pathologies chez un même patient complique la prise en charge et le pronostic [362]. Chez nos patients la tuberculose est associée à une leucémie myéloïde aigue, à un lymphome non hodgkinien, à une maladie d'hodgkin, et à un cancer du sein, aucun cas de cancer de bronches ou du poumon.

L'hypothyroïdie est retrouvée chez 04 patients (2.6%). aucun cas d'hyperthyroïdie.

Des chercheurs danois ont suivi un groupe de 61.873 femmes diagnostiquées hypothyroïdiennes et un groupe de 80.343 femmes diagnostiquées hyperthyroïdiennes sur une période de 5 à 7 ans afin de comparer leurs taux de développement de cancer du sein par rapport à la population générale. Lorsqu'elles ont intégré l'étude, toutes les femmes étaient en bonne santé (hormis leur dysfonction thyroïdienne). Les auteurs de l'étude ont ainsi découvert que l'hyperthyroïdie était associée à un risque modérément accru de cancer du sein par rapport à la population générale (+11%) persistant au-delà de 5 ans de suivi. Par ailleurs, ils ont montré que l'hypothyroïdie était associée à un risque légèrement plus faible de cancer du sein (-6%) par rapport aux femmes ayant une glande thyroïdienne fonctionnant normalement [363].

Nous avons également retrouvé chez notre population :

- Une insuffisance mitrale grade 2 avec FE conservée,
- Deux cas d'anémie. S'il est vrai qu'une anémie permet parfois de détecter un cancer de l'estomac [364], une carence en globules rouges peut avoir plusieurs autres origines, et l'inflammation serait le lit pour le cancer et l'anémie. Par conséquent, le lien entre l'anémie et le cancer existe, mais n'est pas systématique [365].
- Un cas d'épilepsie, une psychose stable sous traitement, une maladie cœliaque, une poliomyélite diagnostiquée à l'âge de 06 ans et une polyarthrite rhumatoïde.

### 1.8. La mortalité

La mortalité est lourde dans notre étude (15,2%), probablement en rapport avec le type et le stade avancé du cancer. 22 patients sont décédés avant la 3<sup>ème</sup> cure et deux patients avant la fin de la CHT.

33,3% des décès sont des tumeurs solides et 66,6% sont des hémopathies malignes, une dominance des leucémies aigues, qui représentent à elles seules 41,6% des décès, avec comme cause principale l'aplasie médullaire secondaire à la CHT, dans 45% des cas soit 10 patients.

Les autres causes de la mortalité sont en rapport avec la maladie cancéreuse, 03 cas par choc septique Les syndromes hémorragiques sévères dans 02 cas, la détresse respiratoire dans 02 cas, la péritonite dans 02 cas, un coma hépatique, un OAP flash, un AVC par thrombose cérébrale. La cause n'est pas identifiée chez 02 patients décédés à domicile.

## **1.9. Données de l'examen clinique**

### **1.9.1. Données anthropométriques**

Tous nos patients sont de morphotype normal.

Le poids moyen de notre population est de 66.68 kg, La taille moyenne est de 1.66 m, et la surface corporelle moyenne est de 1,76 m<sup>2</sup>.

La moyenne de l'IMC est 23.95 Kg/m<sup>2</sup>. Plus du tiers de notre série a une surcharge pondérale soit (37,6%) des cas, et l'obésité est retrouvée dans (12%) des cas.

D'autre part 15,2% de la population (n=24) sont maigres, ce qui s'explique par la maladie cancéreuse, terrain fragile.

### **1.9.2. Stade fonctionnel**

Avant la CHT, 61% des cas (n=96) n'ont aucune limitation fonctionnelle à l'effort, 32,4% des cas (n=51) sont au stade 2 de la NYHA. 6,4% des cas (n=10) sont au stade 3 de la NYHA. Cette dyspnée en pré chimiothérapie est rattachée à des causes extra cardiaques, car les patients du stade 3 de la NYHA ont une anémie, et un stade avancé de leur maladie cancéreuse.

Au cours de la chimiothérapie, 64 des patients du stade 1 sont restés au même stade, 23 sont passés au stade 2 de la NYHA, 4 patients sont passés au stade 3 et 5 patients sont décédés.

Pour les patients du stade 2 de la NYHA, 26 sont restés au même stade, 11 sont passés au stade 1 de la NYHA, 2 sont passés au stade 3 et 12 sont décédés.

Pour les 10 patients au stade 3 avant la CHT, 5 sont décédés et 5 ont vu leur stade régressé au stade 2.

La variation du stade fonctionnel au cours de la CH, dépend de plusieurs paramètres, dans le sens de l'amélioration on peut citer la correction de l'anémie, l'apport hydrique et calorique, dans le sens de l'aggravation, nous avons l'évolution défavorable du cancer et l'apparition d'insuffisance cardiaque.

Au total 4,5% (n=6) ont une dyspnée stade 3 d'apparition récente sous CHT. Les 2/3 sont de sexe féminin, 5 patients sont âgés de plus de 50 ans, et un patient jeune de 18 ans. Malgré la présence d'une surcharge pondérale chez 66% de ces patients, d'un stade avancé du cancer chez 33% des cas, de l'existence d'un cas d'asthme bronchique et d'une localisation pulmonaire du cancer, la dyspnée est considérée d'origine cardiaque, car 100% de ces patients au stade 3 de la NYHA ont une dysfonction VG avec pression de remplissage élevé.

Nos résultats sont identiques à ceux d'Elalouani qui retrouve 3 patients sur un effectif de 70.

Aucun patient au stade 4 de la NYHA.

### **1.9.3. Les autres signes fonctionnels**

Aucun cas d'angor, n'a été signalé lors de la consultation pré chimiothérapie ni pendant le traitement, malgré la présence du 5-FU réputé pourvoyeur d'ischémie myocardique.

Il faut cependant signaler que d'une part, la douleur est fréquente dans la présentation du cancer, et de ce fait l'origine cardiaque peut ne pas être évoquée en premier, d'autre part le contrôle ECG sous CHT chez nos patients est réalisé quelques jours après la cure, alors que les manifestations ischémiques, surviennent souvent les premières heures après la perfusion,

d'où la nécessité d'un monitoring ECG chez ces patients et d'attirer l'attention du personnel soignant aux symptômes, notamment l'angor.

Dans la littérature l'incidence varie entre 1,5 et 18 % suivant les auteurs et les moyens diagnostiques employés [168]

Nous n'avons pas observé de syncopes ou lipothymies chez notre population.

#### **1.9.4. Tension artérielle**

##### **Avant la CHT**

La majorité de nos patients sont normo tendus 79,6% (n=125).

3,8% des patients ont une hypotension systolique, leur particularité est le stade avancé de la maladie cancéreuse avec un état de déshydratation et dénutrition.

16,5% des patients (n=26) ont une HTA systolique avant la CHT 46 % d'entre eux sont connus et traités et 54% nouveaux cas. L'HTA systolique est essentiellement de grade 1 chez 80,8% des cas, un seul cas d'HTA systolique de grade 3

10,8% des patients (n=17) ont une HTA diastolique avant la CHT, 46% sont connus et traités et 54% nouveaux cas. L'HTA diastolique est de grade 1 chez tous les patients.

Au total 21,6% ont une HTA avant la CHT, plus de la moitié d'entre eux n'est pas connue, ce qui renforce la place du dépistage de l'HTA qui reste sous diagnostiquée, du fait du caractère souvent asymptomatique.

##### **Pendant la CHT**

L'augmentation de la TA est significative avec  $P=0,000$ . Parmi les 26 patients avec HTA systolique, 3 sont décédés, 13 sont stables sous traitement et 10 non contrôlés.

8,3 % des normo-tendus (n=9) ont développés une HTA systolique, 2 patients soit 1,8 % ont développés une hypotension systolique. et 16 patients normo tendus sont décédés.

03 patients en hypotension avant la CHT ont normalisé la TAS après réhydratation et mise en condition et 03 sont décédés. Parmi les 17 patients avec HTA diastolique, 3 sont décédés, 11 stables et 5 non équilibrés. 14 patients soit 11,8% des normo tendus ont présenté une HTA diastolique, de grade 1 chez 95% des cas et de grade 3 chez un patient. Aucun cas d'hypotension artérielle diastolique.

Au total 23 patients soit 17% de la population d'étude ont développés une HTA au cours de la CHT. Et 1,5% ont présenté une hypotension artérielle systolique. Une confirmation diagnostique est réalisée par auto mesure.

#### **1.9.5. La fréquence cardiaque**

La fréquence cardiaque moyenne à l'examen initial est de 88.6bpm [55-150 bpm]. La bradycardie est retrouvée dans 4,4 % des cas. La tachycardie est retrouvée dans 36,3% des cas. Ce chiffre est justifié par la maladie cancéreuse qui est un terrain inflammatoire par excellence, auquel s'ajoutent l'anémie et la déshydratation...

La fréquence cardiaque moyenne chez notre population pendant la CHT est de 84.7 bpm [55-140 bpm]. La bradycardie sinusale est retrouvée dans 1,5 % de la population, aucun nouveau cas. La tachycardie est retrouvée dans 32,5% des cas.

#### **1.9.6. Les signes de cardiopathie**

Au cours de la CHT, 6 patients (4,5%) ont présenté des signes d'IC.

## **1. La cardiotoxicité**

La définition de la cardiotoxicité reste un sujet complexe, car elle repose essentiellement sur la constatation d'une baisse de la fraction d'éjection en échocardiographie ; cette constatation en apparence simple amène à certaines réflexions :

On attend du cardiologue non seulement de constater que la FEVG est abaissée, ce qui est souvent tardif en cas de cardiotoxicité aux ATC, mais surtout d'être capable de mettre en évidence précocement, une altération subtile de la fonction globale, altération souvent proche du seuil de variabilité de la mesure, qui est de l'ordre de 5 à 10 %. La FEVG est pourtant le paramètre recommandé, car très accessible par l'échographie, méthode facilement répétitive, non irradiante, peu coûteuse et disponible. Mais cette mesure de la FEVG est insuffisante, on doit améliorer la quantification afin de dépister des baisses infra cliniques de dysfonction, en introduisant dès que possible un traitement à visée cardiologique, sans interrompre la chimiothérapie. Le challenge n'est pas simple.

La valeur normale de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, qui tient compte des données des registres épidémiologiques, est de 60 %  $\pm$  5 % [366].

L'incidence de la cardiotoxicité dépend de la définition utilisée, elle varie de signes d'insuffisance cardiaque congestive sévère nécessitant l'hospitalisation (2.4%), à l'atteinte infraclinique détectée par l'imagerie (9-11%), ou à une nouvelle arythmie essentiellement une fibrillation auriculaire (>12%) ou à une élévation de bio marqueurs (30-35%) [136]

Nous avons adopté la définition de l'ESC de la cardiotoxicité : la baisse de la FEVG est supérieure à 10 %, en l'absence de symptômes et 5% en cas de symptômes avec FEVG inférieure à 50 % ou la baisse du GLS  $\geq$  15% [132].

Nous avons confirmé la diminution de la FEVG et du GLS par une seconde échographie, réalisée 2 à 3 semaines après.

Selon l'ESC La cardiotoxicité recouvre également, l'hypertension artérielle, l'ischémie myocardique, les valvulopathies, l'hypertension pulmonaire, les péricardites et les événements thromboemboliques [132].

La cardiotoxicité la plus cliniquement évidente et la mieux connue est celle des anthracyclines.

Les autres cytotoxiques associés à un risque important de complications cardiovasculaires comprennent les agents alkylants, comme le 5-fluoro-uracil et le paclitaxel.

Des effets indésirables cardiovasculaires sont également associés à l'utilisation de thérapies ciblées, telles que des inhibiteurs de tyrosine kinase : le trastuzumab, le bevacizumab, ou des médicaments utilisés dans le traitement des hémopathies malignes, tels que l'acide transrétinoïque et le trioxyde d'arsenic [367].

La complication cardiaque la plus sévère des thérapies anticancéreuses est l'insuffisance cardiaque congestive, liée principalement à l'utilisation des anthracyclines, du cyclophosphamide ou du trastuzumab, le plus souvent à forte dose.

L'ischémie myocardique est principalement en relation avec l'exposition à l'interféron et aux anti métabolites en particulier le 5 fluorouracil.

## 2.1. Diagnostic et suivi

L'importance de la surveillance cardiologique est évidente pendant et après la chimiothérapie essentiellement pour les anthracyclines. Des recommandations basées sur des preuves font défaut. De ce fait, le suivi sous traitement, la fréquence de sa réalisation et les techniques utilisées varient énormément dans les protocoles de recherche et dans la pratique [368]. Plusieurs méthodes sont disponibles pour tenter de déceler les anomalies cardiaques induites par la chimiothérapie, mais avec des performances très variables. Le but étant de fournir au patient une marge de sécurité et de comparer l'index thérapeutique des différents médicaments. Certaines de ces techniques sont limitées par la sécurité, la disponibilité, le coût, l'exactitude et le confort du patient. Les moyens d'investigation non invasifs sont souvent limités par la disparité entre la progression anatomique et physiologique. Aucune méthode n'est infaillible ; il paraît donc indispensable de combiner les différentes techniques afin de déceler les situations qui exigent la plus grande exactitude.

### 2.1.1. L'électrocardiogramme

C'est une méthode insuffisamment précise ; Les anomalies du complexe QRS et du segment ST-T ont de tout temps été utilisées pour indiquer la toxicité. Les troubles de la repolarisation sont non spécifiques et peuvent être affectés par d'autres facteurs tels les troubles électrolytiques. La diminution d'amplitude du QRS accompagne souvent des dégâts déjà importants.

L'ECG n'est donc pas une technique déterminante dans la détection précoce des lésions cardiaques. Cependant la Tomodensitométrie à émission de photons à déclenchement par électrocardiogramme à haute amplification, offre une meilleure résolution, et une possibilité de détection plus précoce. En effet, il existe des potentiels électrocardiographiques de faible amplitude, dont la manifestation sur la surface corporelle est trop faible pour être détectée par des techniques de mesure de routine [369].

Tous nos patients ont bénéficié d'au moins trois enregistrements ECG, avant, pendant et enfin de la chimiothérapie.

Dans notre série, l'enregistrement est réalisé à distance des cures, ce qui laisse échapper certaines manifestations électro graphiques précoces réversibles. Toute fois nous avons pu retirer certaines observations :

- Le rythme est sinusal chez la majorité de nos patients, avant la CHT, seuls 2,5 % sont en FA, et aucun nouveau cas sous CHT, un monitoring ECG est nécessaire.
- La tachycardie sinusale est assez fréquente 21% avant la CHT, expliquée par le terrain inflammatoire, et uniquement 04% des patients ont présenté une tachycardie sinusale sous CHT.
- La bradycardie sinusale retrouvée dans 4,4% avant la CHT, sans nouveau cas pendant les cures.
- Pas de troubles du rythme graves, nous avons observé 05 cas d'extrasystoles ventriculaires sans critères de gravité.
- Pas d'hypertrophies des oreillettes et ventricules sous CHT.
- Pas de modifications du PR, nous avons 2 BBG avant la CHT et pas de nouveaux cas.
- L'axe du cœur est dans la zone normale dans 95,5% des cas, sans changement d'axe pendant la CHT.
- Pas d'anomalies significatives et spécifiques de T et ST.



➤ **L'intervalle QTc**

Le QTc moyen est passé de 388 ms à 395,2 ms au cours de la CHT, avec un allongement significatif,  $P=0,02$ .

9.6% de nos patients ont allongé le QTc de 60 ms ou plus et 2.2% ont un QTc long (nos seuils sont élevés >470ms pour l'homme et 480ms pour la femme, pour limiter au maximum les faux positifs).

En fin de CHT l'allongement du QTc n'est pas significatif,  $P=0,086$ .

➤ **Fragmentation du QRS**

Dans notre série nous avons retrouvé une fragmentation du QRS chez 18,5 % des cas ( $n=25$ ). Toutes les tranches d'âge sont touchées, avec une prédominance masculine  $P=0,04$ .

**Tableau CXXXIV** : Fragmentation du QRS en fonction du sexe au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

Sexe		QRS fragmenté	P-value
<b>F</b>	FA	<b>9</b>	<b>0,04 DS</b>
	%	<b>36%</b>	
<b>M</b>	FA	<b>16</b>	
	%	<b>64%</b>	
<b>Total</b>	FA	<b>25</b>	
	%	<b>100,0%</b>	

Le FDR le plus retrouvé est la surcharge pondérale dans 44% des cas, suivi du tabac 20% et l'HTA 12%, mais sans différence significative. Pas de corrélation avec l'allongement du QTc.

**Tableau CXXXV** : Fragmentation du QRS et FE au cours de la CHT, des malades atteints d'un cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

FEVG pendant la chimiothérapie		QRS normal	QRS fragmenté	Total	P-value
<b>&lt;50%</b>	FA	1	2	3	<b>0,04 DS</b>
	%	33,3%	66,7%	100%	
<b>≥50%</b>	FA	109	23	132	
	%	82,6%	17,4%	100%	
<b>Total</b>	FA	110	25	135	
	%	81,5%	100	100%	

La fragmentation du QRS est liée à la baisse de FEVG, et la  $FE < 50\%$ , avec une bonne corrélation ( $P = 0,02$  et  $0,04$ ). Pas de différence significative pour le GLS et de l'onde Sa.

La fragmentation est plus fréquente chez les patients sous ATC avec 60% des cas.  $P = 0,03$ .

C'est une particularité à notre étude, elle témoigne théoriquement d'une altération segmentaire dans l'activation électrique des ventricules, généralement en rapport avec une cicatrice qui peut constituer un substrat pour une arythmie ventriculaire par réentrée, ce qui

explique le mauvais pronostic habituel des QRS fragmentés , que ce soit au cours de l'insuffisance coronaire, ou d' une cardiomyopathie.

Cependant aucune étude n'a encore évalué l'incidence et le pronostic de la fragmentation des QRS, au cours de la chimiothérapie. D'autres travaux sont nécessaires pour préciser la place de ce paramètre dans la détection de la cardiotoxicité.

### **2.1.2. Angioscintigraphie**

Elle permet d'étudier la FEVG et les profils de remplissage diastoliques. Les modifications sous stress peuvent également être considérées, comme témoins de la réserve cardiaque. L'angioscintigraphie à l'effort a été proposée pour le suivi de la cardiotoxicité des anthracyclines. Ce test n'a pas connu une importante diffusion en raison de sa difficile faisabilité [370,371].

La scintigraphie est fortement reproductible, et capable de mieux détecter une baisse de la fonction d'éjection ventriculaire gauche. Certaines études ont utilisé la scintigraphie comme autre méthode de détection de cardiotoxicité après de faibles doses de doxorubicine. Il est possible de détecter de faibles baisses de la FEVG d'au moins 4 %, mais l'irradiation cumulative limite l'application fréquente de cette technique pour le suivi.

Aucun de nos patients n'a bénéficié d'angioscintigraphie pour le suivi de la cardiotoxicité.

### **2.1.3. L'échocardiographie**

La surveillance s'est souvent concentrée sur les modifications de la fonction globale et systolique (FE et TEI index,) , alors que les paramètres diastoliques (flux transmitral, index de remplissage du VG) sont également affectés par la toxicité des anthracyclines [372].

De plus, l'échographie cardiaque de stress montre que la réserve cardiaque à l'effort est souvent diminuée après traitement par anthracyclines, alors que la fonction au repos est encore dans les normes [373]. La FEVG n'est qu'un témoin imparfait de la contractilité intrinsèque myocardique. D'autres paramètres, comme le profil transmitral au doppler pulsé pour l'estimation des pressions de remplissage et la cinétique segmentaire du VG [374]. Le Doppler tissulaire myocardique permet l'étude de la contractilité myocardique segmentaire intrinsèque. L'échocardiographie répétée est classée première dans les recommandations éditées par l'American Heart association et l'American society of Echocardiography [375], ainsi que par la société européenne de cardiologie [132].

La cardiopathie secondaire à la chimiothérapie aboutit lorsqu'elle devient symptomatique, à un tableau d'insuffisance cardiaque identique à celui observé dans d'autres étiologies [376].

La dégradation de la fraction d'éjection pourra être décelée par l'échocardiographie avant d'arriver au stade de l'insuffisance cardiaque cliniquement évidente.

Schwartz et al. ont posé des règles de prescription de la doxorubicine selon la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire [234].

**Tableau CXXXVI:** Règles de prescription des ATC selon la FEVG [234,377]

FEVG < 30%	30% ≤ FEVG ≤ 50%	FEVG > 50%
<b>Chimiothérapie contre-indiquée</b>	<b>Réévaluation à chaque cure</b> <b>Arrêt du traitement :</b> Baisse de FE ≥ 10% FE < 30%	<b>Réévaluation de la FEVG :</b> DCT 300mg/m <sup>2</sup> DCT 450mg/m <sup>2</sup> <b>Arrêt du traitement :</b> Baisse de FE ≥ 10% FE < 30%

Les classifications cliniques et écho cardiographiques de l'IC gardent leur place pour le suivi des patients candidats à une chimiothérapie, Ces modalités d'évaluation de la fonction cardiaque peuvent être utilisées pour le suivi de la cardiotoxicité de la CHT (annexe 5).

Nous avons adopté la définition de l'ESC.

### 2.1.3.1. Paramètres écho cardiographiques de la cardiotoxicité

#### 2.1.3.1.1. Fonction systolique

##### a. Etude de la FEVG Simpson

Dans l'étude de Belham et al.[378], la modification de FEVG, après étude très précise est de 4,8 %. Il est difficile de se fier à un seul paramètre, dont l'erreur de mesure est plus importante que le delta de variation. Il est cependant possible d'améliorer la performance de l'échographie par l'utilisation de contraste. L'écho 3D est également une approche intéressante. Armstrong et al. Ont comparé l'écho 3D à l'IRM dans une population de 114 patients survivants d'un cancer de l'enfance et ayant reçu des ATC associées à la radiothérapie [379]. Comparativement à l'IRM, l'écho 2D biplan a une sensibilité de 25 % et un taux de faux négatif de 75 % dans la détection d'une FEVG < 50 %. À l'inverse, la performance de l'écho 3D est supérieure, respectivement 53 % et 47 % par rapport à l'IRM.

Dans notre étude, tous les patients ont bénéficié d'au moins 03 FEVG Simpson, avant, pendant et après chimiothérapie. La FEVG initiale est normale chez tous les patients.

La baisse de FEVG Simpson est significative à la 3<sup>ème</sup> et plus encore à la 6<sup>ème</sup> cure (P=0,000). 71% des patients (n=96) n'ont pas de dysfonction VG à la 3<sup>ème</sup> cure. Nous avons retrouvé 28,9% de cas (n=39) de dysfonction VG précoce à la 3<sup>ème</sup> cure. Elle est sévère dans 2,3% des cas. (n=3).

Enfin de chimiothérapie 83 patients (62,9%) ont une FEVG normale. La FEVG est < 50% dans 4,5 % des cas. (n=6) et dans 32,5% des cas la baisse de FEVG ≥ 10% (n=43). Un traitement par IEC et bêtabloquant est instauré, avec des contrôles réguliers à un mois puis tous les 3mois. Comme la FEVG est > 40%, la CHT n'a pas été interrompue.

##### b. Le strain longitudinal global (GLS)

Occupe une place importante dans la détection précoce de la cardiotoxicité.

Dans notre population, le GLS est normal chez 97,5% des cas (n=153). 02% de la population (n=03) n'ont pas bénéficié de strain. Ces trois patients sont décédés pendant la CHT.

La baisse du GLS est significative à la 3<sup>ème</sup> cure et surtout à la 6<sup>ème</sup> cure (P=0,000). Plus de la moitié des patients 50,8%(n=67) ont une baisse du GLS  $\geq$ 15%. Ceci confirme la supériorité du GLS par rapport à la FEVG Simpson dans la détection de la cardiotoxicité.

### **c. Onde myocardique Sa**

Elle n'est pas retenue par l'ESC pour le diagnostic de la cardiotoxicité, cependant sa baisse  $\leq$ 0,08m/s est rapportée dans de nombreuses études comme évocatrice de dysfonction VG.

Dans notre série 24% des cas (n=32) ont une onde Sa $\leq$ 0,08m/s, ce qui représente environ la moitié de la baisse du GLS $\geq$ 15%, mais 5 fois la FEVG <50%. Elle serait donc un moyen de détection précoce, plus sensible que la FEVG, en absence du GLS.

### **2.1.3.1.2 Paramètres de la fonction diastolique**

#### **a. Etude des paramètres diastoliques (TD, TRIV, rapport E/A)**

La détérioration de paramètres de la fonction diastolique, semble plus précoce que l'atteinte ventriculaire [96]. L'échographie pratiquée régulièrement permet de déceler précocement ces altérations.

L'altération de la fonction diastolique du VG sans modification de la fonction systolique confirme le caractère d'emblée toxique des chimiothérapies (anthracyclines en particulier).

-Précocement : inversion du rapport E/A, augmentation de TD, augmentation du TRIV >100 ms, traduisant des troubles de la relaxation du VG.

-Plus tard, l'hypokinésie segmentaire sans dilatation du VG, la diminution de 20% de la FR, la dysfonction diastolique du VG grade III avec E/A>2, TD< 150 ms, TRIV<70 ms (Profil restrictif).

Dans notre série la perturbation des paramètres de la fonction diastoliques est précoce, nous avons retrouvé une inversion du rapport E/A de significative, avec un P=0,000, un allongement du TRIV avec P=0,000 et un allongement du TD avec P=0,001.

Au total 92,5% des patients ont présenté une dysfonction diastolique grade I et 3,7% des patients ont développé une dysfonction diastolique grade III avec PTDVG élevées au cours de la CHT. On note une prédominance féminine (60%), un âge supérieur à 50 ans, la totalité est sous ATC essentiellement la doxorubicine (80%). La baisse du GLS $\geq$ 15% est observée chez 100% de ces patients, par contre la FEVG<50% est retrouvée dans 40%. Ce qui concorde avec les données de la littérature concernant la précocité de la dysfonction diastolique, par rapport à la dysfonction systolique, comme le montre les travaux de Stoddart [142].

#### **b. Etude du TEI index**

Tei Index permet une approche globale de fonction myocardique systolique et diastolique, c'est le premier paramètre à s'altérer. Il est inversement proportionnel à la FEVG, il est reproductible et bien corrélé à l'augmentation des DCT. Ce paramètre n'est pas retenu comme critère de cardiotoxicité.

Dans notre série la moyenne de Tei Index avant la CHT était de 0,284 contre 0,305 pendant la CHT. On constate un allongement de Tei index à la 3<sup>ème</sup> avec une différence significative. P=0,000.

#### **2.1.4. L'IRM cardiaque**

L'IRM est la méthode de référence de la FEVG, et peut être une alternative de façon ciblée; elle a de plus l'avantage d'associer, grâce au rehaussement tardif et au T1 mapping, des altérations tissulaires et de l'œdème myocardique [381]. Elle ne peut être utilisée actuellement comme méthode de dépistage systématique, mais paraît très intéressante de façon ponctuelle. Nos patients n'ont pas bénéficié de cet examen.

#### **2.1.5. Biopsie endomyocardique**

C'est le seul test spécifique et sensible pour diagnostiquer précocement une cardiotoxicité aux antimétabolites. Il existe une corrélation linéaire entre le score de Billingham et la dose d'anthracycline (**Tableau V**). Le risque d'apparition d'une IC symptomatique est < 10 % pour un score de II ; entre 10 et 25 % pour un score de II B ; et > 25 % pour un score de III. C'est l'examen de référence, mais sa pratique systématique pour détecter la cardiotoxicité des chimiothérapies n'est pas défendable, il s'agit d'un examen invasif, lourd, coûteux et souvent refusé par les patients [382] .

La biopsie endomyocardique n'est pas réalisée dans notre série.

#### **2.1.6. Le dosage de taux sériques de troponine**

Il reflète une atteinte myocardique. C'est un moyen d'investigation intéressant car non invasif.[382].

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un dosage de troponine Hs, avant, pendant et en fin de chimiothérapie. La moyenne des troponines passe de 0,005 à 0,016 ng/ml avec une augmentation significative pendant la CHT (P=0,000).

21,9 % des patients (n=29) ont présenté une augmentation des troponines en fin de chimiothérapie.

#### **2.1.7. Le dosage du brain natriuretic peptide**

La libération du antinatriuretic peptide (ANP) et le brain natriuretic peptide (BNP), est aussi un signe précoce d'agression myocardique [170,383]. L'élévation de la concentration sérique de ces protéines n'est pas spécifique de la toxicité induite par la chimiothérapie. Depuis ces dernières années, l'utilisation du dosage du BNP comme marqueur biologique semble présenter un intérêt majeur dans l'aide au diagnostic et dans le suivi de l'IC.

Dans notre série 153 patients (97%) ont bénéficié d'un dosage du NT-pro BNP.

On note un nombre non négligeable de patients avec NTpro BNP élevé, avant la chimiothérapie, ce qui peut s'expliquer par la maladie cancéreuse.

L'augmentation du NTproBNP pendant et en fin de CHT est significative (P=0,000).

#### **2.1.8. Le dosage des anticorps monoclonaux antimyosine**

Pourrait offrir un moyen de détection de la cardiotoxicité, chez des patients à risque pour des doses cumulatives modérées de l'ordre de 240-300 mg/m<sup>2</sup> [375].

Au total, pour la surveillance des patients, l'ECG est une méthode insuffisamment précise ; mais reste indispensable, pour la détection de troubles du rythme et de conduction, d'allongement de QTc et d'ischémie myocardique, la BEM est difficilement défendable en raison du caractère invasif, du refus des patients, et du coût et l'angoscintigraphie pour le risque d'irradiation. Pour ces raisons la méthode retenue dans les recommandations, pour la surveillance de la cardiotoxicité aux antimitotiques (anthracyclines surtout), reste l'échocardiographie et les bio marqueurs.

## **2.2. La dysfonction VG**

### **2.2.1. Incidence**

Dans cette étude, en se basant sur la définition de l'ESC 2016, nous avons retrouvé en fin de chimiothérapie 4.5% de patients avec une dysfonction VG avérée, mesurée par la méthode Simpson 2P. Ce pourcentage est nettement supérieur si on se réfère à la baisse du GLS  $\geq 15\%$  observée précocement, à la 3<sup>ème</sup> cure chez 39,3% des patients et passe à 51% à la 6<sup>ème</sup> cure.

Ces anomalies cardiaques ont été retenues comme secondaires à une cardiotoxicité de la chimiothérapie, car ne relevant pas d'une autre cause évidente.

Il est difficile de comparer l'incidence de la cardiotoxicité des CHT d'une étude à une autre, car les modalités et les critères d'évaluations sont souvent différents. Ainsi, certains auteurs ne vont s'intéresser qu'à la survenue de défaillance cardiaque clinique sans comptabiliser les anomalies échographiques. Par ailleurs, d'une étude à l'autre, les doses d'anthracyclines sont très hétérogènes. Enfin le délai entre le traitement et la réalisation de l'échocardiographie est lui aussi très variable. L'incidence varie selon la façon dont elle a été définie, ainsi que la méthode d'évaluation utilisée.

#### **2.2.1.1. FEVG Simpson**

La FEVG moyenne dans notre série est passée de 68,04% avant CHT à 64,39% à la 3<sup>ème</sup> cure. Cette baisse précoce est significative avec un  $P < 0,000$ . La baisse est plus importante en fin de CHT où la FEVG moyenne est passée à 62,86% avec un  $P = 0,000$ .

Une proportion non négligeable de nos patients a présenté une baisse de la FEVG, observée précocement et qui s'accroît en fin de chimiothérapie, ainsi 28,9% (n=39) des survivants à la 3<sup>ème</sup> cure ont présente une baisse de la FEVG. Chez 2,2% (n=03) la dysfonction VG est sévère.

A la fin de la CHT 37% des patients (n=49) ont une baisse de la FEVG, la dysfonction VG est sévère chez 4,5% (n=06), et minime chez 32,5 % (n=43) qui ont une baisse de la FEVG dépassant 10%, mais la FE reste supérieure à 50%. Ce groupe avec une baisse de FEVG  $\geq 10\%$  et FE  $> 50\%$ , ne remplit pas les critères de cardiotoxicité, mais constitue une alerte d'une vraie cardiotoxicité qu'il faut surveiller de très près. Dans notre série l'utilisation du GLS affirme que ces patients ont réellement une dysfonction VG avec une baisse du GLS  $\geq 15\%$ .

Dans une étude comparable à la nôtre, Édith A. Perez et al. [384] se sont intéressés à l'incidence de survenue d'anomalies cardiaques chez les femmes atteintes de cancer du sein.

La FEVG a été surveillée avant et après ATC. Sur les 1576 patients admissibles qui ont terminé l'ATC, 1458 avaient bénéficié avant et après le traitement des mesures de la FEVG.

En utilisant la même méthodologie. Parmi ces 1458 patients, 745 (51,1%) avaient abaissé

leurs FEVG de moins de 15% et la FEVG est restée supérieure ou égale à la limite inférieure écho cardiographiques normale, 42 patients (2,9%) avaient abaissé leurs FEVG de moins de 15% mais la FEVG est devenue inférieure à la valeur normale, et 37 patients (2,5%) avaient une diminution de la FEVG de plus de 15%.

Dans l'étude marocaine d'Elalouani, la dysfonction VG sévère est retrouvée dans 4,2%, une dysfonction minime à modérée est retrouvée dans 56% et 40% ont gardé une FEVG normale.

**Tableau CXXXVII** : Comparaison de l'incidence de la cardiotoxicité

<b>Etude</b>	<b>FEVG non modifié</b>	<b>Baisse &gt;10% FE normale</b>	<b>FE&lt;50% ou baisse≥15%</b>
<b>Edith A.Perez</b>	51,1 %	<b>43,5%</b>	<b>5,4 %</b>
<b>Elalouani</b>	40 %	<b>56 %</b>	<b>4,2 %</b>
<b>Pio</b>	91%		<b>8,8%</b>
<b>Sawaya</b>	79%	<b>21%</b>	
<b>Notre série</b>	63 %	<b>32,5 %</b>	<b>4,5 %</b>

Nous constatons que les résultats de notre étude rejoignent ceux de la série d'Édith A. Perez et al. et la série marocaine d'Elalouani : Concernant la dysfonction sévère.

Dans les 2 séries, le pourcentage le plus élevé est représenté par les patients qui ont diminué leurs FEVG de moins de 10%, mais en restant au-dessus de la valeur normale ; presque la moitié des patients, dans la série de Perez et Elalouani, dans notre série la diminution de la FE<10% avec FE> 50% est considérée comme non modifiée, c'est la catégorie qui prédomine dans notre série (63%). Le pourcentage des patients qui ont diminué leurs FEVG de plus de 15% ou qui ont présenté une FEVG au-dessous de la normale est le plus faible, mais non négligeable 5,4% dans la série de Édith A. Perez et al., 2% dans la série d'Elalouani, 4,5% dans notre série, 8,8% dans l'étude de Pio.

Nos résultats rejoignent la littérature, à l'exception de l'étude Sawaya où les résultats s'éloignent, probablement en rapport avec la définition de la dysfonction VG, il a pris en compte une FE<50% et une baisse entre 10 et 15% comme dysfonction sévère.

Malgré son importance, la mesure de la FEVG est souvent insuffisante dans le dépistage précoce de la cardiotoxicité. D'autres paramètres se sont imposés et trouvent leur place dans les nouvelles recommandations : les bio marqueurs et l'imagerie de déformation le strain.

### 2.2.1.2. Le strain global longitudinal

Son apport dans la détection précoce de la cardiotoxicité est établi.

Une méta-analyse récente sur l'utilisation de l'imagerie de strain myocardique indique que la réduction du GLS du VG a précédé la réduction de la FEVG et a persisté pendant le traitement.[248], La méta-analyse a également suggéré qu'une réduction relative de 10 à 15% de GLS du VG, peut être utilisée pour prédire une cardiotoxicité ultérieure selon les résultats de 8 études, Impliquant 452 patients de 6 mois à un an de suivi [235,245,246,248,251,252]. A partir de ces données la société européenne de cardiologie a inclus la baisse du  $GLS \geq 15\%$  dans la définition de la cardiotoxicité en 2016.

Hare JL en 2009, a retrouvé une baisse du GLS chez 51% de femmes, suivies pour cancer du sein sous CHT [385]. Sawaya en 2011 évoque la supériorité du GLS à la FEVG Simpson dans la détection précoce de la cardiotoxicité des anthracyclines [246].

Dans notre étude, le GLS moyen est passé de -19% avant la CHT à -16,4% à la 3<sup>ème</sup> cure témoin d'une dysfonction VG précoce importante, avec un  $P=0,000$ . Plus du tiers de la population soit 39,3% ( $n=53$ ) à une baisse du  $GLS \geq 15\%$  à la 3<sup>ème</sup> cure.

A la fin de la CHT, le GLS moyen passe à -15,64 %, la baisse est très significative avec un  $P=0,000$ . Plus de la moitié des patients soit 50,8% ( $n=67$ ) a une dysfonction VG définie par la baisse du  $GLS > 15\%$ , nettement bien supérieure à la FEVG Simpson, même si on retient la baisse de 10% et plus, ce qui confirme la place du GLS, dans la détection précoce de la cardiotoxicité.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer la sensibilité accrue du strain par rapport à la FEVG dans la détection de la cardiotoxicité précoce observée chez nos patients, il est concevable que la cardiotoxicité induite par la chimiothérapie a un caractère segmentaire ; la fonction de certains segments du myocarde peut compenser d'autres, conduisant à une FEVG préservée, au moins au début. Un autre facteur contribuant à la sensibilité plus élevée du strain par rapport à la FEVG pourrait être le caractère segmentaire. La mesure dans le strain implique la moyenne automatisée de plusieurs segments, tandis que l'évaluation de la FEVG implique un suivi menant à une mesure.

La variabilité notamment dans la dimension longitudinale peut donc être plus faible pour le strain. Nos résultats sont identiques à ceux de Hare JL en fin de CHT et proches de ceux de Sawaya à la 3<sup>ème</sup> cure.

**Tableau CXXXVIII** : Comparaison des variations du GLS

GLS	initial	03 mois	06 mois	Baisse $\geq 15\%$ 3 <sup>ème</sup> cure	Baisse $\geq 15\%$ 6 <sup>ème</sup> cure
<b>Sawaya</b>	-20,5%	-19,3%	-18,4	<b>32%</b>	-
<b>Hare JL</b>	-	-	-		<b>51%</b>
<b>Notre série</b>	-19%	-16,4%	-15,64%	<b>39,3%</b>	<b>50,8%</b>



### 2.2.1.3. L'onde myocardique Sa

Selon les nouvelles recommandations de l'ESC de 2016, l'onde Sa au doppler tissulaire, n'est pas considérée dans la définition de la cardiotoxicité, toute fois sa baisse  $\leq 0,08$  m/s est très suggestives, de nombreuses études s'accordent sur son intérêt dans la détection précoce de la cardiotoxicité. L'étude de Pio réalisée à Abidjan en cote d'ivoire [342] a porté sur quarante-cinq patients (43 femmes, deux hommes) atteints de cancers solides. Tous les patients étaient asymptomatiques au plan cardiovasculaire durant la période de l'étude. L'échographie cardiaque avec usage du Doppler tissulaire (DTI) avait permis de noter une baisse significative de la fraction d'éjection et du pic de l'onde myocardique systolique (Sa) chez quatre patients (8,8 %). Et une baisse du pic de Sa sans altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) observée chez cinq patients (11,11 %). Ces patients étaient considérés comme ayant un risque potentiel de développer une cardiotoxicité aux anthracyclines ;

Une autre étude menée par Tassan –Mangina [239] a également montré la place du DTI et surtout de l'onde Sa dans la détection d'une dysfonction systolique précoce du VG.

**Tableau CXXXIX** : Comparaison des variations de l'onde Sa pendant la chimiothérapie.

Onde Sa	Sa basse/FE basse	Sa basse/FE normale
Étude Pio	8,8%	11,1%
Tassan-Mangina	6,3%	14%
Notre étude	4,5%	20,6%

Nos résultats sont concordant avec la littérature, 98% de nos patients (n=154) ont une onde Sa  $>0,08$  m/s, avant de débiter la CHT. Au cours de la CHT, l'onde Sa passe de 0.125 m/s à 0.113 m/s et 9,6% des cas (n=13) ont une onde Sa  $\leq 0,08$ . En fin de CHT, l'onde Sa est passée à 0.10 m/s et 24.2% des cas (n=32) ont une onde Sa  $\leq 0,08$ m/s. Tous les patients avec FEVG  $<50\%$  ont une onde Sa basse par contre 20,4% des patients avec Sa basse (n=27) ont une FE normale ou une baisse modérée. Ce qui supposerait que le DTI permet non seulement de poser le diagnostic d'une dysfonction myocardique précoce mais surtout l'identification des sujets à risque d'une cardiotoxicité due à la chimiothérapie en cours.

Dans notre étude, le taux d'onde Sa  $\leq 0,08$ m/s est inférieur à celui retrouvé avec le GLS (50,8%), mais nettement supérieur à celui retrouvé avec la FEVG Simpson (4,5%). La baisse de l'onde Sa serait donc un moyen de détection précoce plus sensible que la FEVG, en absence du GLS.

#### 2.2.1.4. Les troponines Hs

Dans notre série, la moyenne des troponines Hs passe de 0,005 à 0,016 ng/ml avec une augmentation significative pendant la CHT (P=0,000). 21,7 % des patients (n=28) ont présenté une augmentation des troponines Hs et 67% des patients ayant développé une dysfonction VG ont une augmentation des troponines Hs à la 3ème cure, avec une bonne corrélation (P=0,05) qui persiste en fin de CHT (P=0,04), on a également une corrélation positive avec la baisse de Sa (P=0,05), la dysfonction diastolique grade III (P=0.002) et l'augmentation du pro BNP (P=0,036). En fin de CHT 12,1% des patients ont une augmentation des Tn Hs.T

Nos résultats sont proches de ceux de Sawaya qui retrouve une augmentation des troponines dans 28% des cas, et Cardinale qui retrouve un taux de 33%.

**Tableau CXL : Comparaison des troponines hypersensibles pendant la chimiothérapie**

Série	Troponines Hs>0,015 ng/ml
Cardinale	33%
Sawaya	28%
Notre Série	21,5%

#### 2.2.1.5. Le NTproBNP

L'augmentation du NTproBNP pendant la CHT est significative.

59,3 % (n=80) ont un taux de NTpro BNP  $\geq 125$ ng/l au cours de la CHT.

L'augmentation du NTproBNP est fortement corrélée à la présence d'HTA et diabète avec un P=0,001, à la baisse de FEVG <50% avec un P=0,004, à la baisse de la FEVG  $\geq 10\%$ , à la baisse du GLS  $\geq 15\%$  avec un P=0,03, à la baisse de l'onde Sa avec un P=0.03, à la dysfonction diastolique du VG avec un P=0,05. L'augmentation du NT pro BNP est également corrélée à l'augmentation des troponines Hs

#### 2.2.2. Facteurs de risque de la dysfonction VG

La vitesse de progression et le degré de sévérité de la toxicité cardiaque imputables à la chimiothérapie (anthracyclines essentiellement) sont les plus variables. L'existence de facteurs favorisants peut expliquer du moins une partie de cette variabilité. Leur accumulation est associée à un risque accru de survenue d'une forme chronique précoce (avant la fin de la première année post-traitement) [147,386]. La connaissance de ces facteurs prédisposant est importante pour l'identification des sujets particulièrement exposés qui devraient bénéficier d'une surveillance plus étroite. Deux types de FDR, modifiables et non modifiables.

### **2.2.2.1. Facteurs non modifiables**

#### **2.2.2.1.1. La durée du suivi**

L'intérêt d'une réévaluation continue des sujets ayant exprimé ou non une toxicité cardiaque est majeur. Le temps écoulé depuis l'arrêt du traitement constitue en fait un facteur de risque essentiel. La prévalence et la sévérité de l'atteinte toxique chronique sont accrues [53, 54]. S'agissant d'un réel continuum, on peut ainsi assister soit à l'émergence d'une forme chronique tardive soit à l'accentuation d'une anomalie déjà détectée dans le cadre d'une toxicité chronique à expression précoce [54]. La nécessité de ce suivi très prolongé est soulignée par les données rapportées par Lipshultz et al. [147]. Notre étude s'est intéressée à la cardiotoxicité précoce et sub aigue. La toxicité chronique fera l'objet d'autres travaux.

#### **2.2.2.1.2. Le terrain**

##### **2.2.2.1.2.1. L'âge**

Selon la littérature, Les âges extrêmes (<15 ans et >65 ans) sont classiquement des facteurs favorisant la cardiotoxicité de la chimiothérapie. Nombreuses études ont montré la relation entre l'âge et la cardiotoxicité de la chimiothérapie (anthracyclines en particulier). La première a été réalisée en 1979 par Von Hoff et al.[343], sur 4018 patients atteints de cancer (âge moyen 49 ans) qui avaient reçu la doxorubicine. Cette étude a montré une augmentation régulière du risque de développer une cardiotoxicité aux anthracyclines en rapport avec l'âge. La tranche la plus exposée au risque est représentée par les sujets dépassant 60 ans, suivie des sujets dont l'âge est compris entre 40 et 59 ans, puis ceux ne dépassant pas 15 ans. La tranche la moins exposée concernait les personnes âgées entre 15 et 39ans. Dans l'expérience de Lipshultz et al. [387], un traitement débuté précocement (avant l'âge de 4 ans) constitue un réel facteur prédisposant à la survenue d'une dysfonction cardiaque. Le risque augmente également chez les sujets âgés (à partir de 70 ans) [388]

Ces résultats ont été confirmés par les plus récentes données rétrospectives montrant l'importance de l'âge comme facteur de risque de cardiotoxicité aux anthracyclines après une dose cumulée de 400 mg/m<sup>2</sup>, les patients dépassant 65 ans ont été 2,25 fois plus susceptibles de développer cette cardiotoxicité par rapport aux jeunes patients (âge < 65 ans [140]).

Une augmentation du risque cardiotoxique avec l'âge après un traitement par l'épirubicine a été démontrée dans une étude prospective de 120 patients atteints de cancer du sein avancé [389]. Les patients âgés de plus de 50 ans traités avec une forte dose cumulée de l'épirubicine (1000 mg/m<sup>2</sup>) ont présenté un risque de 68% de développer une grave cardiotoxicité (la baisse de la FEVG de base est supérieure à 25%) par rapport à 36% pour les patients dont l'âge est inférieur à 50 ans.

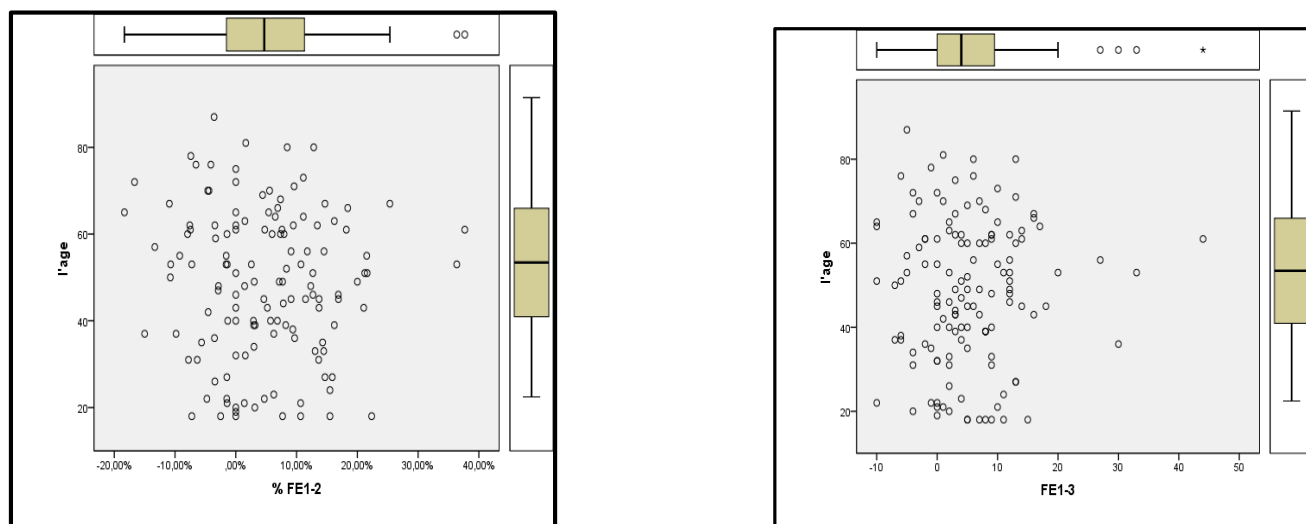
L'âge est considéré également comme facteur de risque de pathologies cardiovasculaires, indépendamment à l'exposition à la chimiothérapie.

Dans notre étude, toutes les tranches d'âge à partir de 18 ans sont représentées. L'âge n'apparaît pas comme facteur déterminant, toutefois, les sujets jeunes de moins de 20 et les sujets âgés de plus de 55 ans sont les plus exposés, ce qui rejoint les données de la littérature.

##### **➤ Influence de l'âge sur la baisse de la FEVG**

La dysfonction VG sévère précoce avec FE< 50% est observée chez les patients entre 45 et 65 ans, mais sans atteindre le seuil de significativité. La baisse de FEVG≥10% est observée avec toutes les tranches d'âge (P=0,5).

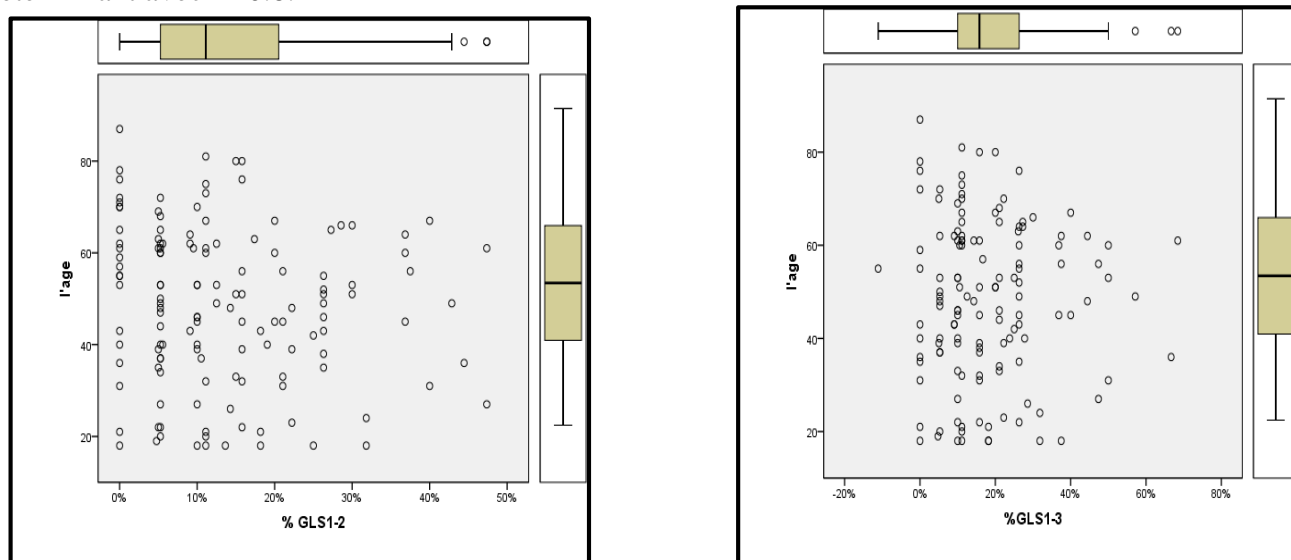
En fin de CHT, la dysfonction VG sévère est plus fréquente chez les patients jeunes, de moins de 20 ans, et les patients de 55 à 60 ans, mais sans significativité ( $P=0,8$ ). Pour la baisse de  $FEVG \geq 10\%$ , les tranches d'âge touchées sont les moins de 20 ans, entre 25 et 30 ans et entre 60 et 65 ans ( $P=0,3$ ).



**Figure 46 :** Baisse de la FEVG, en fonction de l'âge à la 3<sup>ème</sup> cure et en fin de CHT, des malades atteints de cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

#### ➤ Influence de l'âge sur la baisse du GLS

Dans notre série, la baisse du GLS à la 3<sup>ème</sup> cure et en fin de chimiothérapie est observée dans toutes les tranches et particulièrement au-delà de 45 ans. Cependant l'âge n'est pas un facteur déterminant avec  $P=0.8$ .



**Figure 47 :** Baisse du GLS en fonction de l'âge à la 3<sup>ème</sup> cure et en fin de CHT, des malades atteints de cancer, pris en charge pour bilan cardiaque, CHU Sétif 2016-2017.

➤ **Influence de l'âge sur l'onde myocardique Sa**

La baisse de Sa a la 3<sup>ème</sup> cure est retrouvée dans toutes les tranches d'âge et surtout au-delà de 75 ans. En fin de chimiothérapies, les tranches les plus touchées à partir de 55 ans, mais sans significativité, P=0,2.

➤ **Influence de l'âge sur les TnT Hs**

Pas d'influence de l'âge, sur l'augmentation des troponines Hs pendant et en fin de CHT.

➤ **Influence de l'âge sur l'augmentation du NTproBNP**

Toutes les tranches d'âge sont touchées par l'augmentation du NTproBNP à la 3<sup>ème</sup> cure, à la 6<sup>ème</sup> cure l'augmentation est proportionnelle avec l'âge, P=0,005.

Au total, dans notre étude, l'âge n'est pas un facteur de risque déterminant de la cardiotoxicité

### 2.2.2.1.2.2. Le sexe

➤ **Influence du sexe sur la baisse de la FEVG**

Dans notre série, à la 3<sup>ème</sup> cure, la dysfonction VG sévère avec FE<50% symptomatique, est exclusivement féminine. Pour la baisse de la FEVG≥10%, la prédominance féminine a n'est pas significative.

A la fin de la chimiothérapie, la prédominance féminine persiste, pour la dysfonction sévère (sexe ratio=8,3). P=0,03. Les deux sexes se rejoignent pour la baisse de FE≥10%.

➤ **Influence du sexe sur baisse du GLS**

La prédominance féminine, pour la baisse du GLS n'est pas significative à la 3<sup>ème</sup> cure. Mais elle devient évidente en fin de CHT, P=0,027.

➤ **Influence du sexe sur l'onde Sa**

Pas de différence significative entre les deux sexes, en ce qui concerne la baisse de l'onde Sa, pendant et en fin de chimiothérapie chez nos patients.

➤ **Influence du sexe sur l'augmentation des bios marqueurs (TnT Hs et NTpro BNP)**

Pas de différence significative entre les deux sexes.

Dans notre série la prédominance féminine est nette, ce qui rejoint les données de la littérature, ceci quel que soit la technique d'évaluation de la fonction VG : FEVG Simpson ou GLS, considérés comme les critères de cardiotoxicité selon l'ESC 2016.

Le sexe féminin est considéré comme facteur prédisposant indépendant de cardiotoxicité.

A dose cumulée identique, les femmes seraient plus à risque de cardiotoxicité aux anthracyclines que les hommes, ce risque est multiplié par 2. Le déterminant de ce sur risque demeure inconnu, toutefois, certains auteurs suggèrent le rôle possible de la constitution corporelle spécifique, notamment la teneur en graisse et les variations métaboliques, ce qui aboutit à un stockage d'anthracyclines dans une masse lipidique importante, diminuant ainsi la clairance des anthracyclines [390]. Ce risque est encore plus important avec l'augmentation des doses et de la durée d'exposition [387]

### 2.2.2.1.2.3. Les facteurs génétiques

La grande variabilité interindividuelle quant à l'apparition et à la vitesse de progression de la cardiotoxicité suggère que des facteurs génétiques (innés ou acquis) pourraient être impliqués. Les mutations concernant le métabolisme du fer sont particulièrement intéressantes [85,391].

Des modifications au niveau de l'ADN mitochondrial après exposition aux anthracyclines ont aussi été évoquées. Les patients trisomiques 21 et les sujets noirs Américains, seraient également des terrains favorables [392].

Notre population est dans sa totalité arabo berbère, pas de trisomiques.

L'enquête génétique n'est pas réalisée chez les patients qui ont développé une cardiotoxicité.

#### **2.2.2.1.2.4. Facteurs de risques cardio-vasculaires**

L'existence d'une agression du myocarde dans certaines situations comme le diabète, l'hypertension ou une cardiopathie préexistante, favorisent l'apparition d'une cardiotoxicité au cours ou au décours de la chimiothérapie essentiellement par anthracyclines [85,391].

##### **➤ HTA et diabète**

Toutes les publications rapportent une corrélation positive entre les facteurs de risque cardio-vasculaires à savoir le diabète, l'HTA, la dyslipidémie et la survenue d'une cardiotoxicité aux antimétabolites. Dans l'étude faite par Dawn L Hershman et al.[121] incluant 9438 patients traités pour lymphome non hodgkinien à base d'anthracyclines, les patients hypertendus et diabétiques avaient augmenté respectivement de 58% et de 27% leur risque de présenter une insuffisance cardiaque.

Dans notre étude, l'effectif est relativement faible pour en tirer de telles conclusions. Mais il faut souligner que 33% des patients ayant présenté une dysfonction VG sévère, pendant et en fin de chimiothérapie avec FE<50% étaient diabétiques, avec un taux significatif. P=0,007. Ce qui rejoint les données prouvées par la littérature, concernant l'impact du diabète dans la survenue de la dysfonction VG.

Quant à la baisse de FEVG $\geq$ 10 %, elle concerne 67% des diabétiques et 33% des hypertendus. La baisse précoce du GLS  $\geq$ 15%, touche les 67% des hypertendus et 33% des diabétiques.

En fin de CHT, 73% des hypertendus, 33% des diabétiques et 45% des hypertendus – diabétiques ont une baisse significative du GLS, la différence est non significative.

Le diabète est un facteur de risque évident de cardiotoxicité, dans notre étude.

##### **➤ L'obésité**

Une étude chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, réalisée par Dranitsaris G et al. en 2008 [393] a montré la relation entre l'obésité et la cardiotoxicité aux anthracyclines ; Un poids >70 kg a été identifié comme un facteur prédictif de cette cardiotoxicité. Dans une autre étude ; un indice de masse corporelle (IMC)>27 a été constaté, de manière significative en corrélation avec l'apparition d'une dysfonction ventriculaire gauche après chimiothérapie adjuvante à base d'épirubicine, chez des patients atteints de cancer du sein non métastatique [388]. Dans cette étude, la dysfonction ventriculaire gauche a eu lieu chez 0,9% des patients avec un IMC <27 kg/m<sup>2</sup> comparativement à 1,8% des patients avec un IMC > 27 kg / m<sup>2</sup>.

Les résultats de notre étude rejoignent ceux de la littérature ; 50% des patients avec dysfonction VG sévère ou la FE < 50% et 55% des patients avec baisse du GLS  $\geq$  15%, au cours de la CHT sont obèses avec un BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>. P=0,005.

Les patients maigres avec IMC < 19% sont également exposés, dans notre étude 58% ont une baisse du GLS  $\geq$  15%. Ce qui concorde avec les données de la littérature, qui considère le terrain fragile comme facteur prédisposant à la cardiotoxicité.

#### **2.2.2.1.2.5. Le type de cancer**

Le type de cancer n'apparaît pas comme facteur de risque déterminant de cardiotoxicité, ainsi nous n'avons aucune différence, entre les hémopathies et les tumeurs solides, pour la dysfonction VG sévère et pour la baisse du GLS, retenus comme critères de cardiotoxicité.

Dans notre série, nous avons identifié, comme FDR non modifiables déterminants de la cardiotoxicité : la prédominance féminine, et la présence de FDR cardiovasculaires surtout le diabète et l'obésité avec une différence significative.

D'autre part certaines comorbidités associées, sont observées chez les patients avec dysfonction VG, ainsi 100% des patients avec ATCD d'anémie, 67% des patients avec hypothyroïdie et 50% des patients avec pathologie pulmonaire ont présenté une dysfonction VG sévère, mais sans atteindre le seuil de significativité.

#### **2.2.2.2. FDR modifiables**

Leur connaissance permet dans une certaine mesure de réduire le risque de survenue de la toxicité cardiaque imputable aux anthracyclines et aux autres drogues :

##### **2.2.2.2.1. Dose cumulée totale**

Des études ont montré une relation directe entre la survenue de l'insuffisance cardiaque et la dose cumulée d'anthracyclines. Von Hoff et al. ont noté une augmentation exponentielle de l'incidence de la cardiopathie toxique avec l'augmentation de la DTC [343].

La probabilité de développer une insuffisance cardiaque après chimiothérapie à base de la doxorubicine augmente sensiblement à des doses cumulées supérieures ou égales à 450-550 mg/m<sup>2</sup> et avec l'épirubicine à des doses cumulées supérieures ou égales à 900-1000 mg/m<sup>2</sup> [394]. Si sa probabilité d'apparition est < 10 % pour des doses cumulées en dessous de 550 mg/m<sup>2</sup>, le risque croît considérablement pour des doses supérieures. Ces données ont conduit à considérer la dose de 550 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine comme la limite supérieure à ne pas dépasser [395]. L'épirubicine, apparaît moins toxique. La dose maximale tolérée se situerait aux alentours de 900-1000 mg/m<sup>2</sup> [134,140]. L'ESC 2016 dans son rapport sur la cardiotoxicité fixe des doses limites nettement inférieures : 360 mg/m<sup>2</sup> pour la doxorubicine, 720 mg/m<sup>2</sup> pour l'épirubicine et 800 mg/m<sup>2</sup> pour la daunorubicine.

En apparence, la réduction de la dose cumulée pourrait constituer une bonne solution pour limiter le risque cardiaque. Toutefois, de grandes variations interindividuelles quant à la sensibilité cardiaque aux anthracyclines existent, la dose totale cumulée de doxorubicine responsable d'une IC pouvant varier de 75 à 1000 mg/m<sup>2</sup> [343,396,397]. Il n'existe donc pas de dose sûre. Et une limitation arbitraire de la dose totale à 550 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine peut priver certains patients, qui pourraient tolérer des doses supérieures, d'un bénéfice substantiel.

Dans ces situations, la prise en compte du rapport entre bénéfice oncologique potentiel et risque cardiaque est une nécessité, soulignant l'importance d'une collaboration multidisciplinaire.

Dans l'étude de VonHoff et collaborateurs portant sur 3941 patients adultes traités, l'incidence de défaillance cardiaque était de 3% pour les patients recevant un dose totale cumulée inférieure à 400 mg/m<sup>2</sup>, de 7% pour ceux compris entre 500 et 600 mg/m<sup>2</sup>, et de 18 % pour les patients dépassant 700 mg/m<sup>2</sup>. [343].

Cependant, les résultats de l'analyse récente de Swain et al suggèrent que la cardiotoxicité induite par les anthracyclines peut s'observer à des doses cumulatives plus basses et avec une fréquence plus grande que dans les autres études précédemment observées.

Dans cette étude [140], la cardiotoxicité aux anthracyclines a été observée chez 2 % de patients à des doses cumulatives totales de 300 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine. Les incidences de cette défaillance cardiaque étaient plus grandes, elles s'élèvent à 8 % pour une dose cumulée de 450 mg/m<sup>2</sup> et à 26 % pour une dose de 550 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine.

Dans notre série, la DCT d'anthracyclines est de 330 mg/m<sup>2</sup> : 318 mg/m<sup>2</sup> pour la doxorubicine, de 360 mg/m<sup>2</sup> et de 443 mg/m<sup>2</sup> pour l'épirubicine. Parmi les patients sous épirubicine, 89% des cas ont reçu une DCT de 420 mg/m<sup>2</sup>. Pour les patients sous doxorubicine, 86% des cas ont reçu une DCT de 300 mg/m<sup>2</sup>. Tous les patients sous daunorubicine ont reçu une DCT de 360 mg/m<sup>2</sup>. Malgré l'utilisation de faible dose avec une DCT inférieure à 450 mg/m<sup>2</sup>, l'incidence de la dysfonction VG est proportionnelle à la DCT (P=0,02), elle passe de 4,9% chez les patients recevant une dose cumulée de 300mg/m<sup>2</sup> ; à 5,6% chez les patients recevant une dose cumulée à 420 mg/m<sup>2</sup>. Il en est de même pour la baisse du GLS ≥15% (P=0,04).

**Tableau CXLI** : Comparaison de la dysfonction VG par FEVG Simpson en fonction de la dose cumulée totale d'anthracyclines.

DCT (mg/m <sup>2</sup> )	<300	300	360	420	600
Von Hoff et Al	03%			07%	18%
Notre série		4,9%	5,3%	5,6%	
Swain et Al	02%			08%	26%

#### 2.2.2.2.2. Type d'anthracycline

Selon les données de la littérature, l'épirubicine analogue de la doxorubicine, apparaît moins toxique, la dose maximale tolérée n'a cependant pas été définie. Elle se situerait aux alentours de 900-1 000 mg/m<sup>2</sup> [398,399]. Des doses cumulées ≤ 628 mg/m<sup>2</sup> d'épirubicine n'apparaissent pas comme FDR.

L'efficacité équivalente d'une même dose de doxorubicine et d'épirubicine a été démontrée dans le cancer du sein métastatique grâce à deux études randomisées regroupant 673 patientes [400,401]. À la dose de 50 mg/m<sup>2</sup>, la doxorubicine et l'épirubicine (FAC50 ou FEC50) permettaient d'obtenir des taux de réponse et des survies identiques. La toxicité cardiaque était significativement plus faible chez les patientes traitées par épirubicine, le ratio de 1,8 pour 1 [402].



La toxicité moindre de l'épirubicine a permis d'augmenter la dose et la survie dans le traitement adjuvant du cancer du sein. Le doublement de la posologie de l'épirubicine chez 565 malades de mauvais pronostic permettait une augmentation significative à 10 ans de la survie sans récurrence (45,3 versus 50,7 %,  $p = 0,036$ ) et de la survie globale (50 versus 54,8 %,  $p=0,038$ ) [388,402]. Cette amélioration de la survie était accompagnée par 21 % d'altérations asymptomatiques de la FEVG et 2,4 % d'ICC pour les patientes traitées avec 1000 mg/m<sup>2</sup> d'Epirubicine.

Dans notre étude, 100% des patientes avec dysfonction sévère sont sous doxorubicine, chez les patients avec baisse de FEVG $\geq$ 10%, la doxorubicine est retrouvée dans 30,6% la daunorubicine est retrouvée dans 35% et l'Epirubicine dans 25% (02 cas). Mais sans significativité ( $P=0,4$ ).

Dans notre étude, 09 patients ont reçu une chimiothérapie à base d'épirubicine, ce qui constitue une minorité ne permettant pas d'en tirer des conclusions, néanmoins, il faut noter qu'aucun de ces patients n'a présenté une FEVG inférieure à 50% à l'échocardiographie de contrôle, ce qui peut renforcer les données des études déjà faites. Par contre la baisse du GLS est observée chez un patient sous épirubicine à la dose de 600 mg/m<sup>2</sup>.

Le type d'ATC n'est pas un facteur prédisposant à la cardiotoxicité, pour la baisse du GLS et la dysfonction VG légère, cependant tous les patients avec dysfonction VG sévère symptomatique sont sous doxorubicine.

**Tableau CXLII** : ICC dans les études de CTH adjuvante selon le type d'anthracycline

Référence	Protocole CTH	DCT (mg/m <sup>2</sup> )	Nombre	Suivi (mois)	IC (%)	Mortalité (%)
Shapiro et al.[403]	Doxorubicine 45, J1	225	140	72	<b>4,3</b>	0,7
		450	136	72	<b>11,7</b>	3,7
Zambetti et	Doxorubicine 75, J1	300	637	132	<b>1,0</b>	0,6
Levine et al.[405]	Épirubicine 60, J1, J8	720	351	120	<b>1,1</b>	0
Basser et al[406]	Épirubicine200, J1	600	99	39	<b>2</b>	0
Wils et al[407]	Épirubicine 50, J1, J8	600	303	58	<b>0,7</b>	0
Sawaya et al.[246]	doxorubicine	240	39	4	<b>6,9</b>	0
	Epirubicine 100	300	4	4	<b>0</b>	0
ELalouani [341]	Epirubicine 100, j1	550	22	5	<b>0</b>	0
	Doxorubicine 60, j1	350	48	5	<b>4</b>	0
Notre série	Épirubicine 100, J1	442	9	7	<b>0</b>	
	Doxorubicine 50 j1,	318	78	7	<b>4,5</b>	
	Daunorubicine 60*3	360	30	7	<b>0</b>	0

### **2-2-2-2-3 -Le mode d'administration**

Un pic sérique élevé des anthracyclines lors de perfusions courtes a également été incriminé comme facteur prédisposant à la cardiotoxicité. Cette concentration sérique peut être modifiée par la perfusion du produit sur une période prolongée.

Actuellement, même si certains auteurs en rediscutent l'intérêt réel, l'utilisation d'une perfusion prolongée constitue un standard [409], tous nos patients ont bénéficié d'une perfusion prolongée, des perfusions de plusieurs heures sont proposés.

### **2-2-2-2-4 -L'irradiation médiastinale**

Elle est fréquemment associée aux protocoles de chimiothérapie. L'irradiation myocardique est notamment possible lors du traitement adjuvant du cancer du sein avec une irradiation mammaire gauche. Dans l'étude de l'Institut national des tumeurs de Milan portant sur 637 patientes traitées par chimiothérapie adjuvante à base de doxorubicine, la fréquence de l'insuffisance cardiaque était de 0,4 % sans irradiation mammaire gauche et de 3 % avec irradiation mammaire gauche avec un recul médian de 11 ans [410]. De ce fait, l'irradiation pariétale en association avec les anthracyclines est contre-indiquée.

Dans notre population 10 patients (6,3%) ont bénéficié d'une radiothérapie différée, 8 parmi eux étaient sous anthracyclines, aucun patient n'a présenté de dysfonction VG sévère ou d'IC. La baisse du GLS  $\geq 15$  est observée chez 40% de ces patients.

L'impact de la RTH sur la cardiotoxicité liée aux anthracyclines n'a pas été étudié dans notre série puisqu'on s'est arrêté à la 6<sup>ème</sup> cure de CTH. Le complément de l'étude à long terme permettra d'analyser cet élément.

### **2.2.2.2.5 .L'association simultanée avec d'autres cytotoxiques**

Certains cytotoxiques majorent la toxicité cardiaque en modifiant le métabolisme des anthracyclines. Cela a été notamment décrit avec le paclitaxel, le cyclophosphamide, l'actinomycine D, la mitomycine, la dacarbazine, la bléomycine, l'Etoposide, le cisplatine, le méthotrexate, la vincristine, letrastuzumab (Herceptin) et le Bevastuzum

**Tableau CXLIII** : Différents cytotoxiques pouvant interférer avec les anthracyclines [405]

Agents	Toxicité (%)
Trastuzumab	Immédiates (1 à 5%) : arythmies, péricardites. Retardées (4 à 50 %) : ICC favorisées surtout par l'association ou l'exposition préalable importante aux anthracyclines ainsi qu'une cardiopathie sous-jacente.
5-fluoro uracile et apparentés	Immédiates (1,5 à 18 %) : ischémie myocardique par myocardite toxique et arythmies.
Paclitaxel	Immédiates (0,5%) : troubles du rythme, de la conduction, et ischémie survenant en cas de perfusions longues. Retardées (7,7 à 18 %) : essentiellement ICC en cas de non-respect des règles d'administration en association avec les anthracyclines.
Docétaxel	Immédiates (1,7 à 4%) : hypotensions et troubles du rythme.
Cyclophosphamide à fortes dose	Immédiates (7 à 25 %) : myocardites et péricardites compliquées d'IC Et risque majoré en cas de dose/cycle > 120 mg/kg, d'irradiation médiastinale et d'exposition préalable aux anthracyclines.
Amsacrine	Immédiates (1%) : tachycardies, CMP, IC entraînant le décès dans un tiers des cas. Ces accidents sont favorisés par l'existence d'une hypokaliémie, des doses élevées d'amsacrine, une administration antérieure d'anthracyclines et une association à l'aracytine.

Dans notre étude, Les protocoles de CHT les plus utilisés sont le RCHOP, le FAC 50 et le GRALL. Les anthracyclines sont administrés en association, surtout avec le cyclophosphamide, le Rituximab, l'Oncovin, les taxanes, la cisplatine et le 5 Fluorouracil. L'association avec le Trastuzumab n'a représenté que 3,4% des cas.

#### 2.2.2.2.6. Chimiothérapie sans anthracyclines

25% de nos patients ont reçu une chimiothérapie sans anthracyclines, 03% ont présenté une dysfonction VG sévère avec FEVG<50%, sous vincristine, cyclophosphamide et docetaxel, environ la moitié soit 48,5% ont une baisse du GLS $\geq$  15%, et 21% ont une baisse de Sa, en fin de chimiothérapie.

Bien que l'incidence de la cardiotoxicité soit légèrement inférieure par rapport au groupe avec ATC, la différence n'est pas significative entre les patients ayant reçu les ATC et ceux qui ont reçu d'autres antimétabolites. P= 0,5 pour la FEVG et P=0,4 pour la baisse du GLS.

Au total, dans notre étude, 4,5% (n=06) ont développé une cardiotoxicité sévère symptomatique. La dysfonction VG détectée par la baisse du GLS est plus importante, observée chez 50,8% des cas (n=67). D'où l'intérêt de cet examen dans le dépistage précoce de la cardiotoxicité. On note une prédominance féminine, les sujets jeunes et les sujets âgés de plus de 55 ans, sont plus exposés, mais sans significativité les facteurs de risque impliqués sont le diabète, et l'obésité. Par contre le tabac, la contraception orale et l'HTA n'ont pas d'impact sur la cardiotoxicité. Pas de différence selon la présence ou non d'anthracyclines, pas de différence de cardiotoxicité entre les tumeurs solides et les hémopathies. Le type d'ATC n'est significatif que pour la dysfonction VG sévère avec IC où la doxorubicine est exclusive. La cardiotoxicité des ATC est proportionnelle à la DCT.

### **2.2.3. Traitement de la cardiomyopathie liée aux anthracyclines**

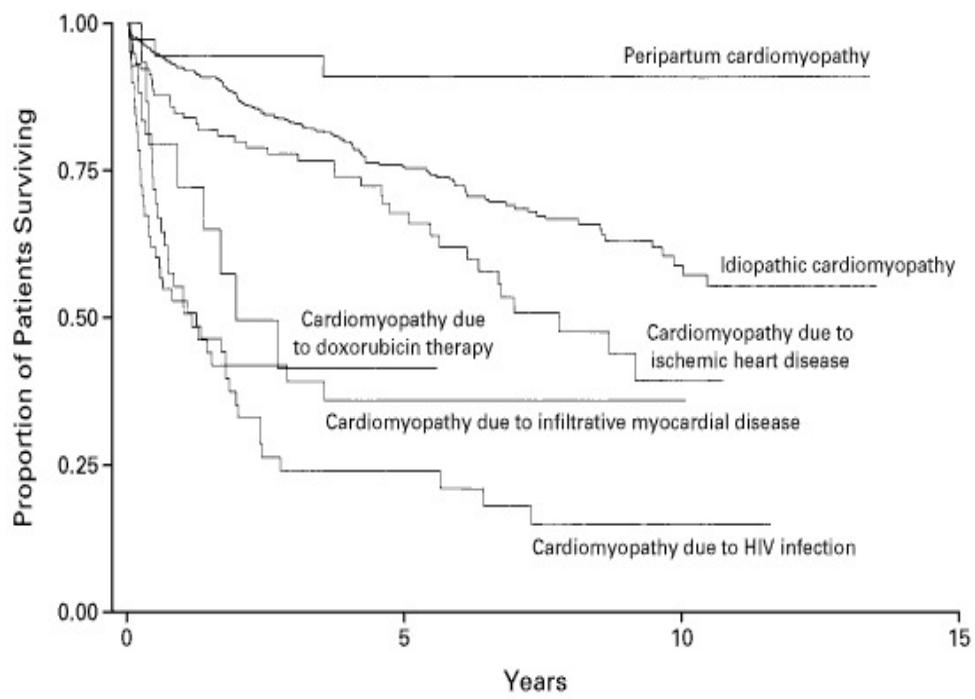
Le traitement de la cardiopathie toxique repose sur les mêmes principes que celui des IC «classiques» : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine notamment l'énalapril, les bêtabloquants et les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone. Le pronostic péjoratif attaché à la cardiopathie toxique aux anthracyclines s'est amélioré grâce à l'utilisation de ces classes thérapeutiques [375]. Et la notion d'irréversibilité de la cardiotoxicité surtout des anthracyclines est fautive. Ainsi, plus le traitement est précoce plus le risque de passage vers la chronicité est réduit [411]. Dans quelques courtes séries, une amélioration clinique, voire une normalisation de la fonction cardiaque était rapportée au cours du suivi. Les digitaliques et les diurétiques améliorent les symptômes. L'utilisation des IEC a permis une amélioration des dimensions du VG ainsi que de la post-charge, de la fonction systolique et de la masse VG [412].

Chez les sujets avec insuffisance cardiaque réfractaire et considérés comme « guéris » de leur cancer, une transplantation cardiaque peut être proposée. L'utilisation d'hormone de croissance a pu être proposée dans la mesure où elle peut maintenir une masse VG adéquate chez les enfants ayant survécu à leur cancer. Chez l'adulte, les études randomisées n'ont trouvé aucun bénéfice clinique de ce traitement en dépit d'une augmentation de la masse VG.

Dans notre étude 06 patients ont développés un tableau de cardiopathie toxique.

Tous les patients avec dysfonction VG ont bénéficié des bêtabloquants et IEC, et un patient a reçu des diurétiques. Une amélioration fonctionnelle est observée, de même que les paramètres échographiques, toutefois un suivi au long est nécessaire.

Enfin, comme dans la prise en charge habituelle de l'insuffisant cardiaque, nous avons insisté sur l'éducation thérapeutique, la diététique avec un régime à teneur contrôlée en sodium, la lutte contre l'obésité et les FDR cardiovasculaires et la réadaptation cardiovasculaire.



**Figure 48** : Le pronostic de la cardiomyopathie post chimiothérapie [90]

### 2.3. L'HTA

L'HTA est une complication possible de la chimiothérapie, elle fait partie de la définition récente de la cardiotoxicité selon l'ESC 2016.

Certaines familles sont incriminées, essentiellement les agents alkylants tel que le cyclophosphamide, le cisplatine et la mitomycine, les antiangiogéniques (AA), les antithyrosines kinases, le Tamoxifène, la thalidomide et l'interferon.

Ce sont les AA qui occupent la première place, bien que l'hypertension artérielle soit le premier des effets secondaires décrit dans toutes les études testant ces molécules (AA), les mécanismes responsables ne sont pas parfaitement élucidés. Le couple VEGF-oxyde nitrique (NO) est très impliqué ; l'inhibition du VEGF induit une diminution de la synthèse et de la biodisponibilité du NO. De nombreux résultats expérimentaux vont dans ce sens, ils sont confirmés par la diminution de l'excrétion urinaire des métabolites du NO mesurée chez des patients recevant des AA [413]. Une raréfaction capillaire associée à une dysfonction endothéliale, très comparables à celles observées chez le patient atteint d'hypertension essentielle, ont été également observées chez le patient traité par bevacizumab [414]. On a également avancé que la survenue de l'HTA chez les patients traités par AA est en partie associée à des polymorphismes du VEGF (SNP 634) et de son récepteur R2[415].

L'hypertension artérielle (HTA) induite par les AA serait, idéalement, un marqueur intéressant de l'activité des AA car son appréciation est rapide, non invasive et pratiquement sans coût [416]. L'échelle la plus souvent utilisée pour évaluer la gravité de l'HTA est celle du CTCAE (Common Toxicity Criteria for Adverse Events). De nombreuses tentatives ont été faites pour relier, rétrospectivement, l'apparition et la sévérité de l'HTA et le pronostic des patients traités par AA. L'incidence de l'HTA varie de 10 à 40% , elle est plus élevée chez les patients atteints de carcinome rénal [413,417],. La plupart des études (tableau ci-dessous) rapportent un bénéfice clinique des AA supérieur chez les patients qui développent une HTA pendant le traitement, avec une incidence différente selon les études. Ces différences sont le plus souvent liées à l'AA utilisé, à la dose administrée, ainsi qu'aux traitements associés. Dans les études contre placebo, l'incidence de l'HTA est toujours plus importante chez les patients recevant un AA, bevacizumab ou ATK. Dans toutes les études sauf une, on observe une relation entre apparition et/ou gravité de l'HTA et résultat clinique, en termes de survie sans progression (SSP) ou de survie globale (SG)[418]. Cependant, dans les rares études contrôlées qui avaient un bras placebo, aucune relation entre bénéfice clinique et HTA induite par l'AA n'a pu être mise en évidence. Une étude avec cédiranib vs. placebo dans le cancer du poumon non à petites cellules a montré que, bien que l'apparition d'une HTA soit corrélée avec meilleur résultat clinique, cette relation était la même dans le bras « traité » et dans le bras « placebo » [419].

**Tableau CXLIV** : Relation entre survenue d'hypertension artérielle et résultat clinique [418].

Type de tumeur et nom de l'essai	Effectif	Agent AA Mg/kg/semaine	CHT	Critères de définition de l'HTA	Relation HTA et le résultat clinique
Sein(E2100)	345	Bévacizumab 5mg	Paclitaxel	CTC version 2.	Grade 3ou 4 Meilleure SG
Colorectal	101	Béva 2,5	PolyCHT	CTC 3.	Grade I-III Meilleure SG et SSP
Colorectal	39	Béva 2.5	FOLFIRI	CTC 2.	Grade IIou III MeilleureSSP
Colorectal	53		PolyCHT	-	Développement d'une HTA meilleure SSP
Colorectal	36		FOLFOX	-	SG plus longue si HTA
Glioblastome	166		Inconnue	-	HTA corrélée avec SG et SSP
Mésothéliome	45	Béva 5	Cisplatine Pemetrexed	ESH	Meilleure SG si HTA gradeI- III
NSCLC(ECOG4599)	370	Béva 5	Carboplatine Paclitaxel	CTC 2.	Pas d'association
Pancréas	52	Béva 5	Gemcitabine	CTC 2.	Meilleure SG si HTA les premiers 56 j
Carcinome rénal	43	Béva 2,5	Pas de CHT	BP>150/100	HTA associée à une meilleure SSP

Dans notre série, Nous avons objectivé 21,6% d'HTA avant le début de la chimiothérapie, plus de la moitié n'étaient pas connu (54% des cas pour l'HTA systolique et 53% pour l'HTA diastolique). L'HTA est confirmée par auto mesure. La majorité des hypertendus sont au stade I (81% des cas). Ces résultats ne font que renforcer l'importance du dépistage systématique de l'HTA qui reste dans la majorité des cas asymptomatique.

Pendant la CHT, 17% ont développé une HTA systolique et ou diastolique sous CHT.

Nos résultats sont proches de celles de Ratain et al [417] et inférieur à celles de Levy et al [416] probablement en rapport avec l'utilisation dominante des antiangiogénique

**Tableau CXLV** : Comparaison de l'incidence de l'HTA sous chimiothérapie

<b>Série</b>	<b>HTA(%)</b>
<b>Levy et al</b>	<b>40%</b>
<b>Ratain et al</b>	<b>20%</b>
<b>Notre série</b>	<b>17%</b>

L'HTA prédomine chez les femmes, de façon significative avec un  $P=0,02$  pour la systolique et  $P=0,04$  pour la diastolique, elle augmente avec l'âge pour l'HTA systolique,  $P=0,006$ . Elle est Plus fréquents dans le groupe sans ATC, avec  $P=0,024$ .

Chez tous les patients qui ont développé une HTA sous CHT, un agent alkylant figure dans le protocole, soit le cyclophosphamide soit le cisplatine ou les deux. Les corticoïdes à forte dose sont retrouvés chez 36,3% des cas. Quant aux AA, pourvoyeurs d' HTA, un seul patient est sous mono chimiothérapie à base de sunitinib, il n'a pas présenté une HTA pendant la CHT, ce qui ne permet aucune conclusion.

Tous les patients avec HTA ont bénéficié d'une information et éducation thérapeutique ainsi que du traitement médicamenteux, les ARA II sont privilégiés. La surveillance de la TA chez les patients sous CHT est indispensable.



## 2.4. L'allongement du QTc

L'allongement du QTc peut entraîner des arythmies ventriculaires potentiellement mortelles, les torsades de pointes, capable de dégénérer en fibrillation ventriculaire. Ce risque augmentant de façon exponentielle avec l'augmentation de l'intervalle QT [302]

En cancérologie, les médicaments responsables d'un allongement du QT sont par ordre de fréquence et de gravité : l'arsenic dans plus de 40% des cas, la capécitabine, les inhibiteurs de la tyrosine kinase (le sunitinib, Nilotinib), les taxanes, les anthracyclines (doxorubicine), le trastuzumab, les agents alkylants (cyclophosphamide), les ATC et les Chimiothérapies inhibant le métabolisme hépatique ou la clairance rénale d'autres drogues qui prolongent le QT.

Certains paramètres prédisposent à l'allongement du QT (**Tableau ci-dessous**). Selon les recommandations de l'ESC 2016, l'analyse de l'intervalle QT et la recherche de ces facteurs de risque de son allongement est nécessaire, avant la chimiothérapie et durant celle-ci.

**Tableau CXLVI** : Facteurs favorisant l'allongement de l'intervalle QT

<u>Facteurs modifiables</u>	<u>Facteurs non modifiables</u>
<u>Désordres électrolytiques :</u>	-Génétique
-Vomissements et diarrhée	-Histoire personnelle de syncope
-Prise de diurétiques	-QT de base allongée
-Hypokaliémie inf. 3.5	-Bradycardie
-Hypocalcémie inf. 85	-Sexe féminin
-Hypomagnésémie	-Age avance
<u>Hypothyroïdie</u>	-Cardiopathies
<u>Associations de drogues qui prolongent QT :</u>	-Insuffisance rénale
-Anti arythmiques	-Médicaments inhibant métabolisme hépatique
-Antibiotique, antihistaminiques	
-Psychotropes et antidépresseurs	
-Antiémétiques	
<u>Autres : alcool, dénutrition...</u>	

- Un QT supérieur à 500ms ou une prolongation supérieure ou égale à 60ms sont à prendre en considération, devant le risque de torsade de pointe. Il faut interrompre le traitement jusqu'à normalisation. Puis reprise avec doses réduite.
- Une surveillance de l'ECG et des électrolytes 1 à 2 semaines après l'instauration du traitement et à chaque changement de dose
- Chaque mois le 1<sup>er</sup> trimestre
- Si diarrhée contrôles plus fréquents
- Si arsenic trioxyde chaque semaine
- Correction des FDR
- Correction d'éventuelles perturbations électrolytiques
- Minimiser les médicaments qui allongent le QT.
- Si torsade de pointe : sulfate de MG en IV, isuprel ou pacing.
- Si TV soutenue avec instabilité hémodynamique, un défibrillateur est nécessaire.

Dans notre série, avant le début de la chimiothérapie, 2,5% des cas (n=4) ont un QTc court et aucun cas de QTc long.

Pendant la chimiothérapie, le QTc moyen passe de 388,1 ms à 395 ms avec une prolongation significative, P= 0,029.

2,2% des patients (n=3) ont un QTc long, mais sans dépasser 500 ms, et 9,5% des cas (n=13) ont un allongement de QTc  $\geq 60$ ms.

Pour les patients avec QTc long ou prolongation  $\geq 60$ ms pendant la CHT, l'âge avancé n'apparaît pas comme facteur prédisposant, pas d'hypokaliémie, pas de bradycardie, pas de prise de diurétiques, ni perte d'électrolytes, la fonction rénale et hépatique sont conservées, le QTc initial et normal. Pas de corrélation avec la dysfonction VG

Par contre nous avons retrouvé une prédominance féminine avec un ratio de 2 pour 1, une surcharge pondérale dans 100% et la présence d'ATC dans 85% (doxorubicine dans les 2/3 des cas).

Nous avons également une bonne corrélation avec l'augmentation du pro BNP. P=0,002 et l'augmentation des troponines Hs. P =0,000.

L'augmentation du QTc en fin de CHT n'est pas significatif .P=0,08.

Ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature concernant l'incidence du QTc pendant la CHT, elle est identique à celle de Sprycel [420], avec 2% de QT long , inférieure à Zhang et al [421] qui ont retrouvé 18%, et nettement inférieure à celle de Ferrari 50%, la différence est due au seuil de 450ms pour le QTC allongé [422], alors que notre série considère le QTc allongé à partir de 470 ms. Le sexe et les ATC sont les deux facteurs prédisposants dans notre série.

**Tableau CXLVII : Comparaison du QTc allongé**

Etude	QTc long	Prolongation de QTc $\geq 60$ ms	QTc $> 500$ ms
Zhang et al	18%		7%
Sprycel	2%		1%
Ferrari	50%		00%
Notre série	2,2%	9,5%	00%

## 2.5. La bradycardie

Elle est favorisée par l'âge et l'hypothyroïdie, et est observée avec les taxanes, le Paclitaxel en particulier [423,367] et la thalidomide.

Son incidence est estimée à 29 % [192]. Elle survient dans les heures qui suivent l'administration, souvent asymptomatique et spontanément résolutive, ne nécessitant aucune intervention médicamenteuse [135,133].

En cas de symptômes il faut arrêter le traitement, et administrer l'atropine, dans certains cas exceptionnels, l'implantation d'un pacemaker s'impose [88].

Dans notre série 7 patients ont une bradycardie légère, avant la chimiothérapie, un patient est décédé, 4 ont normalisé la FC et 02 patients ont gardé une bradycardie asymptomatique, qui n'a pas nécessité une intervention thérapeutique.

Nous n'avons observé aucun nouveau cas de bradycardie sous CHT, notamment chez les patients sous taxanes, mais aucune conclusion ne peut être tirée car l'enregistrement ECG est réalisé à distance des cures, d'où l'intérêt du monitoring ECG en particulier chez les patients à risque (sujets âgés, hypothyroïdie et CHT avec taxanes).

## 2.6. Les troubles du rythme

La cardiotoxicité aiguë des CHT notamment des anthracyclines, apparaît pendant ou peu de temps après l'administration du traitement. Elle se traduit cliniquement par des troubles du rythme, aussi bien supra ventriculaires que ventriculaires, la fibrillation atriale paroxystique, souvent résolutive quelques heures après l'arrêt de la perfusion, mais dont les liens de causalité sont souvent difficiles à établir en dehors d'épisodes itératifs à chaque cycle ; de multiples extrasystoles auriculaires ou ventriculaires, exceptionnellement tachycardie ou fibrillation ventriculaires [48,96,97,110].

Leur mécanisme de survenue n'est pas établi, mais relève probablement d'une interaction avec les canaux ioniques et les courants transmembranaires [97,110,112].

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'apparition de troubles du rythme lors des traitements par les anthracyclines : une toxicité directe de l'anthracycline ou de ses métabolites sur le myocarde [41], la libération de catécholamines et d'histamine induite par l'anthracycline [41]; la perturbation de la circulation transmembranaire du potassium, calcium et sodium [41].

Les arythmies à l'auscultation cardiaque sont parfois observées lors de la perfusion d'anthracyclines, elles sont secondaires à la stimulation de la sécrétion de noradrénaline ainsi qu'à l'augmentation des résistances périphériques et de la tachycardie induite par l'histamine [138].

Ces troubles du rythme ne sont pas spécifiques des ATC, ils ont été signalés avec le cyclophosphamide, les sels de platine, le 5 FU, les taxanes et les inhibiteurs des tyrosines kinases. Ils sont assez rares.

Dans notre série, 04 patients sont en FA avant la chimiothérapie, aucun trouble du rythme grave n'a été observé durant la CHT, sous réserve car l'électrocardiogramme est réalisé à distance des cures. Seuls 3,5% (05 cas) de troubles de l'excitabilité type ESV monomorphes >5/mn. Ces troubles du rythme sont assez rares, mais une surveillance ECG chez les patients à risque est souhaitable.

## 2.7. L'ischémie myocardique

Souvent rattachée aux anti métabolites, dont le chef de file est le 5 FU. Plusieurs mécanismes ont été évoqués, d'abord une atteinte macro vasculaire, rendue peu probable devant l'absence de lésions des gros troncs coronaires, ensuite le spasme coronaire, écarté par les tests d'induction négatifs, ensuite la toxicité endothéliale coronaire et enfin la toxicité directe sur le myocarde.

Trois modes de révélation ont été rapportés, il s'agit souvent des douleurs angineuses ou pseudo angineuses, manifestations de loin la plus fréquente (environ 80 à 90 % des cas [186]. Parfois des arythmies cardiaques diverses aux étages auriculaire et surtout ventriculaire.

Enfin une insuffisance cardiaque compliquant le syndrome coronaire ou l'arythmie cardiaque. Les décompensations cardiaques sur dysfonction ventriculaire gauche représentent plus de 25% des tableaux cliniques rencontrés [176].

Les enzymes cardiaques créatine kinase sont habituellement normales, pour l'essentiel des cas rapportés, il serait intéressant d'évaluer des marqueurs plus sensibles tels les troponines T et I en cas d'ischémie myocardique et/ou le brain natriuretic peptide (BNP) ou ProBNP en cas de syndrome coronaire ou de dysfonction myocardique.

D'autres molécules, peuvent également induire ce tableau mimant une ischémie myocardique, comme les taxanes, les antisangiogéniques, les ATK, l'interferon et l'interleukine.

Dans notre série aucun cas de syndrome coronarien n'a été diagnostiqué. Tous les cas d'augmentation de troponines Hs sont asymptomatiques (pas d'angor). Mais on ne peut tirer de conclusion puisque le contrôle clinique et l'enregistrement ECG sont réalisés à distance des cures.

## 2.8. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

l'éventualité de développer une HTAP après chimiothérapie est actuellement documentée , ainsi la chimiothérapie figure parmi les causes d'HTAP [424,425]. De même dans la définition de la cardiotoxicité de l'ESC 2016, l'HTAP en fait partie.

Le diagnostic est posé par l'échodoppler cardiaque et confirmé par le cathétérisme droit.

Dans l'HTAP, il existe une diminution de la production de Prostacyclines et de NO (puissants vasodilatateurs et antiproliférants), et une augmentation de production d'endothéline (puissant vasoconstricteur et facteur favorisant la prolifération). Tous les traitements spécifiques actuellement disponibles dans l'HTAP ciblent ces trois voies de la dysfonction endothéliale.

Les inhibiteurs calciques (diltiazem, nifédipine, amlodipine) : voie du monoxyde d'azote, ils peuvent s'opposer à la vasoconstriction mais ont peu d'effets sur le remodelage vasculaire pulmonaire. Dans une catégorie de patients dits « répondeurs » au monoxyde d'azote (NO), lors du test de vasoréactivité.

Dérivés de la prostacycline : voie de la prostacycline : Époprosténol, Analogues stables de la prostacycline tel le ventavis,

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline : voie de l'endothéline comme le traclear. Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 ex : sildénafil.

Avec la possibilité dans certains cas d'HTAP post chimiothérapie d'amélioration et de substituer l'époprosténol par un traitement par voie orale [424].

Dans notre série 3 patients ont une HTAP avant la CHT, un est hypertendu, un autre est suivi pour pathologie pulmonaire et le troisième présente un cancer bronchique, il est décédé avant la 3ème cure. Au cours de la CHT nous avons 04 cas d'HTAP, 02 patients sont connus et 02 nouveaux cas, Il s'agit de 02 hommes dont l'âge est respectivement de 62 et 66 ans, un patient est hypertendu l'autre avait une IM, ce qui pourrait expliquer l'HTAP. Les 02 patients recevaient des taxanes. Aucun de nos patients n'a bénéficié de cathétérisme droit.

### **2.9. Les péricardites**

Bien que rares, les péricardites peuvent se voir précocement après administration d'ATC, essentiellement sous forme de myocardiopéricardite [108], également sous bléomycine, et agents alkylants [133]. Les formes sévères sont observées chez les patients ayant reçu la gemcitabine associée à une radiothérapie médiastinale [205].

Dans notre série 2,2% (03 cas) de péricardites de faible abondance ont été observées sous chimiothérapie, il s'agit de patients sous un protocole RCHOP, la régression est spontanée.

### **2.10. Les complications thromboemboliques**

Le cancer représente 18% des étiologies de la maladie TE, et la maladie thromboembolique veineuse est la 2ème cause de mortalité chez les cancéreux.

La chimiothérapie multiplie le risque de MVTE par 6. Les médicaments incriminés sont : les Antimétabolites (5fluorouracil, capécitabine), les taxanes (Paclitaxel, Docétaxel), la Cisplatine, et la Thalidomide.

Le traitement consiste en une héparinothérapie par HBPM pendant 3 à 6 mois, et de durée indéterminée si le cancer est actif ou si les facteurs de risque persistent [313,314].

Les dernières recommandations de l'Afssaps parues en 2009, précisent que le traitement sous AVK chez un patient atteint de cancer est moins efficace et moins bien toléré que chez les patients indemnes de cancer. En plus d'une thromboprophylaxie systématique chez les patients hospitalisés sans risque hémorragique et en fonction des facteurs de risque pour les patients ambulatoire [313,314]

Au cours du suivi de nos patients 6,8% (9 cas) ont présenté une MTEV, 04 cas de TVP des membres inférieurs, 02 cas de TVP des membres supérieurs, 02 cas d'embolie pulmonaire non massive, avec une évolution favorable sous héparinothérapie par HBPM.

On a retrouvé également un cas de TVP cérébrale, décédé par AVC.

Les thrombi intra cavitaires sont observés chez 03 patients (2,2%) : un thrombus intra OG, un intra OD et un thrombus intra VG, avec une bonne évolution sous héparinothérapie.

### **3. Prévention**

La prévention systématique de la cardiotoxicité des CHT par un traitement cardioprotecteur comme les bêtabloquants n'est pas recommandée. L'étude CECCY qui a testé l'efficacité du Carvédilol chez les patientes traitées par anthracyclines pour un cancer du sein a prouvé l'inefficacité de cette démarche. 200 patientes sont randomisées pour être traitées par Carvédilol ou placebo pendant 20 semaines. Le critère primaire de l'étude portait sur une réduction  $\geq 10\%$  de la FEVG. Les critères secondaires incluaient les variations des taux de troponine, de BNP et l'évaluation de la fonction diastolique du VG. Les patientes étaient à l'inclusion, indemnes de cardiopathie, elles n'avaient pas de contre-indication aux bêta bloquants et n'avaient pas de traitement par IEC, AA2 ou bêta bloquants. Après 24 semaines de suivi on n'observe pas de différence significative entre les 2 groupes sur la survenue du critère primaire. Il en va de même pour les modifications des marqueurs biologiques, troponine et BNP. On observe un effet significativement favorable sur la fonction diastolique ainsi qu'une tendance, non significative, à la réduction du diamètre télé diastolique du VG [420].

Il y a quelques années, les taux de guérison étaient tellement rares, qu'ils ne justifient pas que l'on s'investisse dans la prévention des complications iatrogènes des traitements des cancers. Les projets thérapeutiques montrent qu'actuellement et dans les années à venir, il faudra non seulement guérir les pathologies cancéreuses mais également minimiser et prévenir les complications des traitements anticancéreux [421].

Les moyens de surveillance actuels peuvent permettre de limiter cette toxicité mais demandent à être structurés. L'examen essentiel pour le suivi des patients asymptomatiques est l'échocardiographie avec toutes ses modalités (mode M ; mode bidimensionnel ; Doppler ; Doppler tissulaire) [314].

La prévention de la toxicité cardiaque des anthracyclines a progressé dans plusieurs domaines, s'étendant de la pharmacodynamique pure à la réalisation de composés antioxydants efficaces. Elle est devenue plus facilement quantifiable, avec les progrès réalisés dans son dépistage.

#### **3.1. Approche pharmacocinétique**

##### **3.1.1. Modification des modalités thérapeutiques**

###### **3.1.1.1. Développement d'analogues des anthracyclines**

-L'épirubicine (Farmorubicine®) : C'est l'anthracycline la plus largement utilisée dans les protocoles de chimiothérapie. L'efficacité équivalente d'une même dose de doxorubicine et d'épirubicine a été démontrée [394].

- L'inclusion de la doxorubicine dans des liposomes (Daunoxome®), la forme pégylée, [428] ont fait l'objet de quelques études non randomisées.

Dans la doxorubicine liposomale pégylée les molécules sont encapsulées dans un enduit gras connu sous le nom de liposome. Le liposome permet au doxorubicine de traverser la barrière hémato-encéphalique et de rester dans la circulation plus longtemps.

La doxorubicine liposomale est un liquide rouge léger, donné en intraveineuse pendant 60-90 minutes. L'encapsulation liposomale de la doxorubicine permet de réduire la libération non spécifique du produit actif dans les tissus normaux et d'abaisser le pic plasmatique du produit

libre, pic qui est rendu responsable de la toxicité. De plus, la présentation liposomale semble apporter une délivrance plus spécifique de la doxorubicine au niveau des tumeurs.

La demi-vie terminale dans la circulation chez l'homme est d'environ 55 heures, soit augmentée de 100 % par rapport à la doxorubicine standard. Les essais de phase I en monothérapie ont montré que la principale toxicité dose-limitante est la survenue d'une toxicité cutanéomuqueuse. Les formes incluses dans des immun liposomes, en particulier anti-HER2, celui de formes activées par la tumeur (doxorubicine activée par l'antigène prostatique) et les anthracyclines à cible nucléaire spécifique sont développées en partie dans le but de limiter la cardiotoxicité [39].

-La 4-déméthoxydaunorubicine ou idarubicine, obtenue par substitution du groupe méthoxy par un hydrogène, garde l'efficacité anticancéreuse de sa parente, mais aurait une cardiotoxicité aiguë moindre sur plusieurs modèles expérimentaux. La toxicité cumulative pourrait également être moins importante en clinique. Ainsi, dans l'étude de Villani, pour des doses cumulatives de 65 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse (13 mg/m<sup>2</sup> par cure) et 225 mg/m<sup>2</sup> per os (45 mg/m<sup>2</sup> par cure), cinq patients sur 33 seulement ont une diminution modérée de leur contractilité. Cette étude a néanmoins le défaut de ne comparer que deux voies d'administration d'un même produit, à des doses cumulatives faibles, qui ne permettent sans doute pas de présumer une meilleure tolérance, à long terme et à forte dose, que celle de la doxorubicine.

-La substitution en 4' du sucre daunosamine par un iode conduit à l'iodoxorubicine, qui serait plus hydrophobe et dont la pénétration intracellulaire serait accrue.

-Parmi les dérivés anthraquinones, la mitoxantrone (Novantrone<sup>®</sup>) a été la plus étudiée. Elle associe l'action intercalante des anthracyclines à une « intercalation monobrin » et une interaction avec les protéines nucléaires. Sa toxicité cardiaque cumulative serait plus faible que celle des anthracyclines et une équivalence de risque d'altération de la fonction ventriculaire gauche a été proposée : 10 % des patients à 170 mg/m<sup>2</sup> de mitoxantrone ou à 500 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine. Une difficulté d'interprétation des résultats vient du fait que nombre de malades ont déjà reçu des anthracyclines auparavant. Il est habituel dans ce cas de ne traiter que des patients ayant reçu moins de 350 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine, dont la fraction d'éjection est normale et de limiter la dose cumulative de mitoxantrone à 100 mg/m<sup>2</sup> (au lieu de 170 mg/m<sup>2</sup>). L'un des avantages majeurs de la mitoxantrone résiderait dans le caractère plus progressif de sa toxicité myocardique.

La différence de ce qui peut être observé avec la doxorubicine, l'altération de la fonction ventriculaire gauche, une fois apparue, serait plus lente lors de la (des) administration(s) suivante(s). Les données rassemblées de plusieurs études (867 patients) de cardiotoxicité comparant la doxorubicine (dose cumulative 400 mg/m<sup>2</sup>) à la mitoxantrone (160 mg/m<sup>2</sup>) semblent montrer une moindre fréquence d'insuffisance cardiaque (0,9 versus 3,1 %) et d'altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (- 7,5 versus - 13,1 %) chez ceux qui ont été traités par la seconde, en particulier s'ils sont âgés.[429]

-L'aclacinomycine-A ou aclarubicine (Aclacinomycine<sup>®</sup>) est une anthracycline de seconde génération utilisée surtout dans le traitement des leucémies aiguës granuleuses. Sa cardiotoxicité diffère de celle des autres anthracyclines dans la mesure où une détérioration progressive de la fonction ventriculaire gauche est rarement observée. En revanche, des épisodes d'insuffisance cardiaque transitoire et surtout des troubles du rythme ont été décrits

au décours de l'administration. La plupart des épisodes rapportés sont des accès d'hyperexcitabilité ventriculaire, allant de la survenue d'extrasystoles en nombre variable, souvent polymorphes, complexes et répétitives, à des accès de tachycardie et /ou de fibrillation ventriculaire [430].

Le mécanisme de ces troubles rythmiques est mal connu. Une surveillance attentive de la kaliémie est conseillée, des intervalles QT longs et des épisodes de torsades de pointe ayant été notés.

La toxicité de l'amsacrine (Amsidine®), agent intercalant utilisé dans le traitement des leucémies aiguës, peut être rapprochée de la description précédente. Des épisodes de défaillance cardiaque, souvent graves, parfois mortels, ont été décrits [431], ainsi que des troubles rythmiques ventriculaires (TV, FV). Là aussi, la vérification de la kaliémie est de règle avant l'administration. Des modifications de la repolarisation sont souvent enregistrées sur l'électrocardiogramme (ECG) au décours du traitement [427].

- Le développement d'Anthracyclines plus spécifiques de la topoisomérase 2 $\alpha$ . L'association entre l'immunothérapie et de la chimiothérapie pourrait alors être une voie prometteuse.

Dans notre étude la doxorubicine est largement utilisée, pour différentes raisons d'abord l'efficacité sur les hémopathies et le cancer du sein non métastatique et aussi la disponibilité, suivie par la daunorubicine dans les leucémies. L'epirubicine moins cardiotoxique, est utilisée dans 09 cas (7,7%), chez des patients avec métastases. Les autres molécules n'ont pas été utilisées dans notre série.

### 3.1.1.2-Limitation de la dose cumulée totale (DCT)

La limitation de la DCT est depuis longtemps recommandée. La DCT à ne pas dépasser n'est pas la même pour toutes les anthracyclines. Ainsi, pour la doxorubicine, elle est estimée à 550 mg/m<sup>2</sup>. Pour les autres anthracyclines les équivalents de cette dose maximale théorique sont résumés dans **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** [388]. Cependant cette stratégie, n'est pas suffisante du fait d'une grande variabilité des susceptibilités individuelles. Cette limitation peut conduire à stopper arbitrairement un traitement chez un patient répondeur, qui pourrait bénéficier de doses plus importantes, sans manifester de signes de cardiotoxicité. De plus, elle ne permet pas d'éliminer le risque de cardiotoxicité, puisque 3 % des patients traités développeront une cardiotoxicité pour des doses cumulées, bien inférieures aux doses limites d'où la nécessité d'une surveillance rigoureuse dès les premières cures.

Dans notre série la DCT moyenne est de 330mg/m<sup>2</sup>, elle est de 318 mg/m<sup>2</sup> pour la doxorubicine, nettement inférieur à la dose toxique fixée qui est de 550mg/m<sup>2</sup>.de 360mg/m<sup>2</sup> pour la daunorubicine dont la dose maximale est fixée à 800mg/m<sup>2</sup>, et a 420mg/m<sup>2</sup> pour l'epirubicine très inférieur 720mg/m<sup>2</sup>.

### 3.1.1.3. Modification du schéma d'administration

Une perfusion continue plusieurs jours de suite plutôt qu'une injection en bolus, toutes les trois semaines, a été envisagée. La première approche utilisée a consisté à administrer les anthracyclines en perfusion continue, à la suite de l'étude de Legha qui montrait une moindre toxicité (évaluée par biopsies myocardiques itératives) avec une perfusion étalée sur 96 heures



à chaque cycle, permettant d'obtenir une réduction des concentrations plasmatiques importante (10 % du pic observé après administration intraveineuse). Dans un autre travail, à dose cumulative égale (400 mg/m<sup>2</sup>), la diminution de fraction d'éjection observée en ventriculographie isotopique est plus faible lorsque le médicament est administré en perfusion de 6 heures (6 %) qu'en perfusion brève (21 %)[432]

Dans notre série, les anthracyclines sont administrés en perfusion lente de 45mn.

### **3.1.2. Diminution des associations thérapeutiques cardiotoxiques**

-Les associations des traitements concomitants aux anthracyclines, notamment le trastuzumab (herceptin) et la radiothérapie augmentant la cardiotoxicité. Dans notre série, heureusement la radiothérapie n'est associée que dans 6.3% et le trastuzumab dans 2%.

Mais comme la polychimiothérapie représente 96% des cas de notre série, d'autres molécules pouvant entraîner une toxicité cardiaque sont associées, notamment le cyclophosphamide, le rituximab, la vincristine, les taxanes, les sels de platine et le 5FU.

La diminution de ces associations cardiotoxiques ainsi que l'amélioration de nouvelles techniques de RTH conformationnelle et avec les méthodes de mixage des rayons afin de diminuer les doses délivrées au niveau cardiaque. Permettront de limiter la cardiotoxicité.

## **3.2. Médicaments cardiovasculaires**

### **3.2.1. La digoxine**

L'une des premières méthodes proposées pour limiter la cardiotoxicité, dérivée de constatations expérimentales chez l'animal, a consisté à traiter les malades par la digoxine pendant toute la durée de la chimiothérapie. Son bien-fondé a été remis en question ensuite par Reeves, avant qu'elle soit pratiquement abandonnée.

Plus récemment, l'intérêt éventuel de nombreux autres médicaments cardiovasculaires a été exploré.

### **3.2.2. Inhibiteur calcique l'amlodipine**

Un travail expérimental animal montre que l'amlodipine diminue l'activation de la caspase-3 et l'apoptose induite de cardiomyocytes traités par doxorubicine[433]

### **3.2.3. Béta-bloquant le carvedilol**

Une petite série portant sur 50 patients traités par doxorubicine ou épiorubicine avec ou sans carvedilol (12,5 mg/j) montre une moindre dégradation de fonction ventriculaire gauche (FE : 68,9 versus 52,3 %) chez les 25 qui ont reçu le carvedilol. Les mécanismes proposés pour expliquer cet effet préventif sont l'action antioxydante du carvedilol, son action restauratrice de la fonction de la Ca-ATPase du réticulum sarcoplasmique, ou son effet antiapoptotique [434]

### **3.2.4. Inhibiteur de l'enzyme de conversion l'enalapril**

L'action préventive de l'enalapril a été étudiée récemment par Cardinale, en comparant l'évolution des fonctions ventriculaires gauches des 114 patients à risque (défini par l'élévation de la troponine I) d'une cohorte de 473 patients cancéreux traités par anthracyclines. Au décours du suivi de 1 an, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) se dégrade moins chez les 56 patients ayant reçu 20 mg/j d'enalapril que chez les 58

autres (62,4 versus 48,3 %). La fréquence des épisodes d'insuffisance cardiaque est également réduite (0 versus 12 %), ainsi que celle des troubles rythmiques (2 versus 10 %). Là aussi, une action sur les radicaux libres est évoquée dans les mécanismes de cette prévention [435].

En 2015 un seul essai a évalué l'effet de l'enalapril chez les survivants de cancer chez les enfants atteints d'un dysfonctionnement cardiaque asymptomatique. Bien qu'il existe des preuves que l'enalapril améliore temporairement un paramètre de la fonction cardiaque, il n'est pas clair s'il améliore les résultats cliniques. L'enalapril a été associé à un risque plus élevé de vertiges, d'hypotension et de fatigue [436].

### **3.2.5. Inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II le valsartan**

L'inhibition des récepteurs de l'angiotensine II peut aussi être impliquée, comme le montre la prévention par le valsartan de l'augmentation transitoire du diamètre télé diastolique ventriculaire gauche induite par la doxorubicine chez 40 patients traités pour lymphome non hodgkinien [437]

### **3.2.6. Prostacyclines de synthèse type Ilo Prost**

Partant du fait que la doxorubicine induit la cyclooxygénase-2 (Cox-2) par l'intermédiaire de l'activation des MAPK, et que cette induction s'avère protectrice de la cardiotoxicité chez l'animal [438], Neilan et al. ont étudié la protection qu'apporte l'Ilo Prost, analogue synthétique de la Prostacyclines dans un modèle murin de toxicité cardiaque des anthracyclines, et montré son efficacité chez l'animal [439].

### **3.2.7. Le sildénafil**

Un autre modèle expérimental animal montre que le sildénafil, inhibiteur de la phosphodiesterase-5, limite les lésions mitochondriales et les phénomènes apoptotiques qui en découlent. Cette prévention met aussi en jeu la libération de monoxyde d'azote (NO), l'activation de la guanylate cyclase soluble, le GMPc et l'ouverture des pores mitochondriaux par l'intermédiaire des canaux K ATP mitochondriaux [440].

Les résultats des études évaluant le bénéfice d'un traitement par IEC, bêtabloquants ou l'association des deux pour prévenir la survenue d'une cardiotoxicité étant controversés, ces traitements ne sont pas recommandés en prévention primaire chez les patients à faible risque de cardiotoxicité.

Cependant, ces recommandations suggèrent que pour les patients à plus haut risque (patients devant recevoir de fortes doses d'anthracyclines, présentant une cardiopathie sous-jacente ou des facteurs de risques cardiovasculaire mal contrôlés), cette association pourrait alors être proposée (Consensus ESC 2016).

Dans notre série, seuls les patients avec dysfonction confirmée par la FEVG simpson ou le GLS ont bénéficié d'un traitement à base d'IEC/BB, les diurétiques sont associés chez les patients symptomatiques.

## **3.3. Antioxydants**

Plusieurs thérapeutiques antioxydantes ont été proposées. La N-acétylcystéine, efficace dans quelques modèles expérimentaux, de même que la vitamine C et E [441].

### 3.3.1. La vitamine C

La vitamine C, ou acide ascorbique, est une molécule antioxydante présente dans de nombreux fruits et légumes : oranges, pamplemousse, citron, chou. Elle existe aussi sous forme de compléments alimentaires, seule ou intégrée dans des multivitaminés.

De nouveaux résultats prometteurs sur la vitamine C suscitent un regain d'intérêt pour cette vitamine car de très fortes doses semblent stimuler les effets de la chimiothérapie chez des souris et aider des patients cancéreux à mieux tolérer leur traitement. Dans un article de Science Translational Medicine, Les chercheurs ont voulu tester l'effet de fortes doses de vitamine C administrées par voie intraveineuse dans le cadre du traitement du cancer [442]:

Lors des essais cliniques précédents, la vitamine C ne semblait pas efficace, car elle était administrée oralement, selon Jeanne Drisko, l'une des auteurs de l'étude, par voie orale, la vitamine C est absorbée à une certaine vitesse par l'intestin et excrétée très rapidement par les reins. Mais en intraveineuse, les niveaux sanguins peuvent être très élevés. Et la vitamine formait au niveau intercellulaire, du peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), qui peut agir sur les cellules cancéreuses de différentes manières :

- En créant des dommages à l'ADN,
- En activant le métabolisme
- En inhibant la croissance.

Qi Chen qui a dirigé ces travaux parle de crise énergétique pour les cellules cancéreuses. Pour décrire l'effet du peroxyde d'hydrogène, qui ne semblait pas nocif aux cellules normales.

Une autre partie de l'étude impliquait un petit essai clinique portant sur 27 patientes avec un cancer de l'ovaire, dont certaines ont reçu de la vitamine C en plus de leur chimiothérapie. Les patientes qui ont reçu ces fortes doses de vitamine C n'avaient pas de problèmes rénaux. Les chercheurs ont été surpris de constater qu'elles toléraient mieux leur chimiothérapie que celles qui n'avaient pas eu de vitamine C, avec moins de nausées et plus d'énergie.

Par conséquent, la vitamine C, combinée avec une chimiothérapie, a inhibé le cancer de l'ovaire dans un modèle animal et réduit la toxicité d'une chimiothérapie chez des patientes. D'autres travaux, notamment ceux conduits par Linus Pauling dans les années 1970 sur des patients atteints de cancer, avaient été délaissés en dépit des résultats positifs. C'est pourquoi les chercheurs estiment que la vitamine C doit être réévaluée dans le cadre de traitements anti-cancer.

Dans notre série la vitamine C n'a pas été administrée aux patients, mais des conseils concernant une alimentation riche en vitamine C a été proposée.

### 3.3.2. vitamine E

La vitamine E est une vitamine végétale liposoluble. La forme la plus active est l'alpha-tocophérol ; elle joue un rôle important en tant qu'antioxydant. On trouve la vitamine E principalement dans les huiles végétales, les noix, les œufs, le foie, les produits à base de céréales complètes et les légumes-feuilles.

Les compléments de vitamines E en contiennent souvent des doses importantes. Ils ont de ce fait des propriétés différentes de la vitamine E présente naturellement dans l'alimentation.

La vitamine E est l'un des compléments les plus utilisés en cas de cancer. Cette vitamine semble renforcer l'effet de la radiothérapie et de la chimiothérapie. Elle peut aussi réduire la formation de fibrose durant une radiothérapie. Toute carence en vitamine E est particulièrement déconseillée durant une chimiothérapie [443].

Un apport supplémentaire en vitamine E peut diminuer les bouffées de chaleur causées par une hormonothérapie, surtout à base de Tamoxifène [443].

Un apport supplémentaire en vitamine E peut potentiellement réduire ou prévenir la neuropathie périphérique lors d'un traitement à base de cisplatine ou de Paclitaxel. Cependant, pour obtenir cet effet, des doses élevées sont nécessaires, ce qui n'est pas sans danger [444].

Pour les cancers de la tête et du cou, un apport supplémentaire en vitamine E peut réduire certains effets secondaires liés à la radiothérapie tels que l'inflammation des muqueuses buccales ou les atteintes osseuses [443].

En cas de leucémie (aiguë), et pour divers autres types de cancers, des études ont montré que la vitamine E réduisait la toxicité pour les nerfs et les mucites dues à la chimiothérapie, surtout lors de l'utilisation de cisplatine [445].

A cause de son effet antioxydant, la vitamine E pourrait réduire l'action de certains traitements classiques basés sur un effet oxydant. C'est le cas de la radiothérapie, des cyclophosphamides, de la dacarbazine, des sels de platine, des anthracyclines et de certains antibiotiques antitumoraux tels que la bléomycine et la mitomycine.

Les fumeurs doivent éviter les compléments de vitamine E. En effet, l'alimentation fournit les quantités nécessaires. Il n'y a pas d'interactions tant que les apports journaliers recommandés sont respectés.

Les apports journaliers recommandés (AJR), sont environ 20 IU (International Unit) ou 15 mg. Le maximum à ne pas dépasser correspond à 400 IU/268 mg par jour.

La vitamine E peut augmenter le risque d'hémorragie durant et après une chirurgie, elle doit être Arrêté 2 semaines avant l'intervention.

Dans notre série les patients ayant développé une neuropathie ou des muscites ont reçu une supplémentation en vitamine E

### **3.3.3. Le gemfibrozil (Probucol®)**

Hypolipémiant que sa structure chimique se rapproche de la vitamine E, agit aussi en tant que puissant antioxydant. Il prévient la constitution des lésions myocardiques induites par la doxorubicine dans plusieurs modèles animaux, en augmentant l'activité de la superoxyde dismutase et celle de la glutathion peroxydase myocardiques [404]. Cette protection n'est pas obtenue par les autres hypolipémiants, dépourvus d'action antioxydante.

### **3.3.4. Chélateur de fer le dexrazoxane**

Les premiers essais, menés avec l'ICRF-159 (razoxane), un dérivé pipérazinyl, chélateur du fer, ont dû être interrompus du fait que le médicament diminuait l'efficacité antitumorale de la doxorubicine.

En revanche l'ICRF-187, le dexrazoxane (Cardioxane®) prévient bien la survenue d'une cardiotoxicité dans la majorité des modèles animaux sans compromettre l'efficacité antitumorale.

Le dexrazoxane et ses deux métabolites hydrolysés (sur un et deux noyaux successivement) agissent en captant un atome de fer  $Fe^{3+}$  de la ferritine, de la transferrine ou d'un complexe fer-ATC [446].

Le dexrazoxane est le seul agent cardioprotecteur agréé par la FDA pour la cardiotoxicité induite par l'anthracycline.

Auparavant, on pensait que le dexrazoxane fournit une protection cardiaque contre les anthracyclines principalement à travers l'activité chélatante des métaux de ses produits d'hydrolyse intracellulaire dans le myocarde [447]. Cette activité implique la chélation du fer libre et du fer liés aux complexes anthracyclines, empêchant ainsi la formation de radicaux oxygénés réactifs cardiotoxiques [448].

Il pourrait également agir comme un inhibiteur catalytique de l'ADN topoisomérase II [449]. Récemment, il a été suggéré qu'une explication envisageable soit une interaction avec l'isoforme de la topoisomérase IIb [450].

L'activation HIF est un autre mécanisme contribuant à l'effet protecteur du dexrazoxane contre la cardiotoxicité anthracycline [451].

Les essais contrôlés randomisés ont fourni des preuves que le dexrazoxane a empêché la cardiotoxicité induite par l'anthracycline sans interférer avec ses effets antitumoraux. Le dexrazoxane n'a eu aucun effet significatif sur la survie

L'expérience clinique est maintenant bien établie. Une étude du groupe coréen a montré que le dexrazoxane réduit l'incidence et la gravité de la cardiotoxicité anthracycline précoce et tardive dans les tumeurs solides chez l'enfant [452].

Le prétraitement de patientes atteintes de cancer du sein recevant des cycles de chimiothérapie adjuvante comprenant de la doxorubicine à la dose de  $50 \text{ mg/m}^2$  tous les 21 jours montre ainsi, dans l'une des premières séries publiées par Speyer en 1991, que la diminution de fraction d'éjection (suivie par VGI) est moins importante, à dose cumulative égale ( $400\text{-}500 \text{ mg/m}^2$ ) dans le groupe recevant le dexrazoxane (2,7%) que dans le groupe témoin (14,7 %), (**Tableau CXLVIII**). La probabilité de développer des signes de dysfonction ventriculaire gauche échographique ou une insuffisance cardiaque clinique est 2 à 2,63 fois plus élevée au cours du traitement de 534 femmes atteintes de cancer du sein à un stade avancé, lorsque le dexrazoxane n'est pas administré, par rapport à celle des patients qui le reçoivent. La vitesse de progression du cancer et la survie ne diffèrent pas, malgré une différence de réponse antitumorale (en défaveur du dexrazoxane) dans un des sous-groupes [200] .

Une indication privilégiée du médicament pourrait naître du maintien de son bénéfice lorsqu'il est débuté chez des patients ayant déjà cumulé une dose de  $300 \text{ mg/m}^2$  et dont le traitement par anthracyclines reste indispensable. Ainsi, parmi 200 malades atteintes du cancer du sein avancé dans cette situation, les 102 qui ont reçu le dexrazoxane ont évolué vers la dysfonction ventriculaire gauche dans 3 % des cas seulement, pour 22 % des 99 qui ne l'ont pas reçu. Le pourcentage de malades qui parviennent au terme de 15 séances de chimiothérapie atteint 26 % chez les premières et 5 % chez les secondes [200] .

Des résultats voisins sont obtenus chez 160 autres femmes atteintes de cancer du sein avancé ayant déjà été traitées, dans l'étude de Venturini, au cours de laquelle le dexrazoxane prévient également la toxicité de l'épirubicine (7,3 versus 23,1 %) [453].

L'utilisation chez l'enfant prévient également l'apparition d'altérations de la contraction en échographie. Wexler, en comparant l'évolution de 18 enfants traités par doxorubicine pour sarcome, montre la meilleure tolérance avec le dexrazoxane (22 % d'atteintes asymptomatiques), que sans (67 %). Ce bénéfice permet l'administration de doses cumulatives plus élevées (410 mg/m<sup>2</sup> versus 310 mg/m<sup>2</sup>).

Le risque important de cardiotoxicité (immédiate et différée) des anthracyclines à forte dose chez l'enfant fait de sa prévention l'une des priorités thérapeutiques des leucémies aiguës.

Les 101 enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique traités par dix cures espacées de 3 semaines de 30 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine dans l'étude de Lipshultz ont été randomisés avec dexrazoxane (*n* = 82) ou sans (*n* = 76) et ont été suivis par dosage séquentiel de troponine T. L'augmentation de troponine T (> 0,01 ng/ml), qui survient chez 35 % des enfants, est plus fréquente en l'absence de dexrazoxane (50 versus 21 %), sans que ne soit cependant constatée de différence de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs, de mortalité et surtout d'efficacité antitumorale [454]. Le retentissement sur la fonction ventriculaire gauche, en cours, sera quantifié à distance compte tenu de sa révélation souvent tardive chez l'enfant [143].

Un travail tchèque portant sur 75 enfants atteints d'hémopathies montre cependant déjà que cette toxicité tardive, recherchée 8 ans après la fin du traitement, est réduite par le dexrazoxane. Une diminution de FEVG est observée chez 17 % des enfants qui l'ont reçu et 41 % de ceux qui ont été traités sans. De même, l'échocardiographie de stress à l'effort montre, outre une capacité d'effort supérieure pour les premiers, une tendance à une plus importante augmentation de l'index cardiaque à l'effort [455].avec le dexrazoxane.

**Tableau CXLVIII:** Risque de cardiotoxicité des anthracyclines et dexrazoxane.

	Patients ( <i>n</i> )	Dexrazoxane –	Dexrazoxane +
Speyer, 1991	74	14,7 %	2,7 %
Swain, 1997	534	8 %	1 %
Swain, 1997	200	22 %	3 %
Venturini, 1996	160	23 %	7,3 %

Dans notre étude le dexrazoxane n'est pas utilisé.

### 3.3.5. Accélérateurs de la dégradation des peroxy-nitrite (méthallo porphyrine)

Capables soit de mimer l'activité de la SOD et de la catalase, soit de catalyser la dégradation des peroxy-nitrites en nitrate [456].

### 3.3.6 Agents découplant de la NO synthase (NOS)

Composés qui empêchent le découplage enzymatique de la NOS, tels que la tétrahydrobioptérine, et qui s'avèrent efficaces pour prévenir les effets délétères du peroxy-nitrite au cours de l'hypertrophie ventriculaire [125].

### 3.3.7 Vecteurs antioxydants mitochondriaux

Augmentent les défenses endogènes mitochondriales, telles que MITO Vit E ou MITO Q [367] et semblent être intéressants comme nouvel axe thérapeutique dans la prévention de la cardiotoxicité liée aux anthracyclines.

## 3.4. Hygiène de vie

### 3.4.1 Activité physique

L'activité physique, en plus d'améliorer la qualité de vie des patients, possède un potentiel cardioprotecteur prometteur en oncologie, un exercice physique aérobie devrait être encouragé dans cette population.

L'activité physique est non seulement un moyen connu de prévention de certaines maladies chroniques, dont le cancer, mais fait aussi partie des traitements de ces affections. "Les effets bénéfiques de l'exercice physique sont également mesurables pendant et après le traitement d'un cancer", selon l'Institut national du cancer [457, 458]. Elle permet de :

#### - Redévelopper le muscle et limiter la fatigue :

Les malades de cancer ont un déséquilibre de masse grasse et de masse maigre, selon le médecin du sport Roland Krzentowski, "Redévelopper le muscle est fondamental : plus une personne est musclée, plus la chimiothérapie est efficace.

C'est un élément important de l'efficacité thérapeutique. Sans compter que l'activité physique est le meilleur traitement de la fatigue."

#### - Retrouver l'estime de soi et le lien social :

Les bénéfices ne sont pas seulement physiques : "L'activité a des effets sur l'estime de soi. Elle renouvelle aussi l'envie de se battre, d'être actif contre sa maladie. C'est peut être aussi un point de départ pour partager un moment avec d'autres."

#### - En pratique : 30 minutes trois fois par semaine :

La mise en pratique n'est pas toujours évidente : "Il n'existe pas d'approche univoque. Mais souvent la meilleure façon de changer les comportements est d'être accompagné." Au sein des hôpitaux, par les éducateurs médico-sportifs, ou dans des centres dédiés.

On parle d'activité physique à partir du moment où la dépense énergétique générée par le fait de bouger est supérieure à celle du repos", précise le docteur Krzentowski. Mais pour parler d'activité physique santé, il faut prendre d'autres critères en compte :

⇒ Une fréquence de trois fois par semaine, "les bénéfices de l'activité physique ne durant que 72 heures" ; ⇒ Une intensité, qui dépend des capacités de chacun, "efficace quand on se rapproche du seuil de l'essoufflement d'un point de vue cardiologie".

⇒ Une séance de 30 minutes, dont la durée peut cependant varier selon l'intensité ou le type d'activité (musculaire ou cardio-vasculaire).

Dans notre étude, une kinésithérapeute s'occupe des patients et leur fournit conseils et soins en fonction de leur état.

### **3.4.2. Prise en charge de l'obésité**

L'obésité et le surpoids sont des facteurs de risque indépendants, certains ou probables, de certains cancers, notamment, le cancer du sein, de l'endomètre, de l'œsophage et du côlon comme le démontrent plusieurs revues systématiques et méta-analyses. [459]

Les mécanismes physiopathologiques de la relation entre l'index de corpulence et les risques de cancer restent hypothétiques. Toutefois, les données épidémiologiques et expérimentales chez l'animal suggèrent que les anomalies hormonales associées à l'obésité pourraient être en cause. L'hyperinsulinisme, l'élévation de l'insuline-like growth factor (IGF-1) et de sa biodisponibilité, la diminution de l'adiponectinémie et l'hyperestradiolémie liée à l'excès d'activité aromatasase du tissu adipeux sont autant de perturbations susceptibles d'être mutagènes et antiapoptotique. L'existence d'un état inflammatoire associé à l'obésité est un autre facteur cancérigène. Par ailleurs, l'excès d'apport énergétique habituel dans l'obésité favorise la production d'espèces réactives à l'oxygène favorisant la cancérogenèse.[459].

D'autre part l'obésité augmente le risque de cardiotoxicité. Il n'y a pas à ce jour d'études prouvant l'intérêt d'une perte de poids sur le pronostic d'un cancer traité. Néanmoins, en l'état des données disponibles, il est légitime de postuler qu'une réduction des apports énergétiques dans le cadre d'une alimentation équilibrée et la pratique régulière d'une activité physique sont à même de prévenir le cancer chez le sujet en bonne santé et chez les survivants d'un cancer traité.[459]. Ces mesures ont été préconisées chez nos patients.

### **3.4.3. Le jeûne**

Le jeûne consiste en un arrêt total d'alimentation, avec maintien ou non d'une consommation d'eau. La notion de jeûne s'inspirant de pratiques très anciennes, émerge depuis le 19<sup>ème</sup> siècle comme une voie thérapeutique et de restauration ou de maintien de la santé.

Elle s'est développée en France, dans une pensée médicale minoritaire à faible légitimité pendant le vingtième siècle, alors que des pays comme l'Allemagne ou la Russie ont construit des approches médicalisées.

Une étude expérimentale, réalisée par une équipe américaine, publiée en février 2012, a évalué chez la souris l'effet du jeûne sur des tumeurs cancéreuses [460]. L'étude, s'est intéressée aux effets du jeûne chez des souris porteuses de tumeurs induites par des cellules tumorales. Les cellules étudiées étaient des cellules cancéreuses de sein, de mélanome, de gliome et de l'ovaire. Les souris ont subi plusieurs cycles de jeûne, c'est-à-dire qu'elles ont été privées à plusieurs reprises d'alimentation pendant 48 à 60 heures, alors que les apports en eau ont été conservés :

\*Deux cycles de jeûne retardaient la croissance de certaines cellules cancéreuses (sein, mélanome, gliome) aussi efficacement que la chimiothérapie, et la combinaison de deux cycles de jeûne et de la chimiothérapie était plus efficace que la chimiothérapie seule.

\*De multiples cycles de jeûne augmentaient la sensibilité des cellules cancéreuses aux traitements de chimiothérapie, ce qui augmentait la survie globale des souris, et leur survie sans progression.



\*Le jeûne favorisait l'activité de régulation des gènes impliqués dans la croissance des cellules normales et cancéreuses. Une réduction du nombre de cellules cancéreuses a été observée in vitro.

\*La combinaison du jeûne et de la chimiothérapie favorisait les cassures d'ADN dans les cellules cancéreuses, ce qui potentialisait les effets de la chimiothérapie.

Des essais cliniques chez l'Homme sont donc nécessaires pour confirmer la faisabilité du jeûne combiné à une chimiothérapie dans le traitement de certains cancers.

Une étude réalisée aux Etats-Unis Au centre médical USC Norris Comprehensive Cancer Center de Los Angeles chez des patientes atteintes de cancer du sein, de cancer du canal urinaire ou de l'ovaire (étude de phase 1). Cette démarche vise dans un premier temps à tester la sûreté de cette thérapie, et surtout à déterminer si des patients peuvent supporter un jeûne de plus de 3 jours.

Une autre étude montre l'effet positif du jeûne nocturne de 13 heures et plus, qui pourrait diminuer efficacement le risque de récurrence du cancer du sein [461].

Une étude publiée par des chercheurs de l'Université de Californie du Sud en juin 2014, montre que les cycles de jeûne prolongé protègent le système immunitaire contre les dommages et induisent la régénération du système immunitaire. Ils ont conclu que le jeûne fait passer les cellules souches d'un état dormant à un état d'auto-renouvellement. La chimiothérapie provoque des dommages collatéraux importants pour le système immunitaire. Les résultats de cette étude suggèrent que le jeûne peut atténuer certains des effets nocifs de la chimiothérapie [462].

Cette mesure nécessite un encadrement médical et doit se faire en milieu hospitalier.

Nous n'avons pas proposé le jeûne pour tous les patients vu le terrain fragile. Cependant, comme moyen de prévention du cancer, le jeûne est à promouvoir.

#### **3.4.4. Le régime alimentaire**

Le cancer étant une maladie plurifactorielle, aucun aliment à lui seul ne peut s'opposer au développement de cette pathologie ou prévenir son apparition.

Pendant la chimiothérapie, il est important de se peser une fois par semaine et toujours dans les mêmes conditions à la recherche de dénutrition. Une diminution de poids de 10% en moins de 6 mois ou de 5% en moins de 1 mois doit alerter. Une perte de poids moindre mais associée à une diminution de l'activité quotidienne et à un état de fatigue doivent également être pris en compte, ce qui aboutit à une faible tolérance du traitement (réduction des doses administrées ou arrêt momentané du traitement) [463].

##### **3.4.4.1-les facteurs alimentaires qui augmentent le risque de cancers**

Les facteurs pour lesquels les liens avec le cancer sont avérés sont principalement la consommation de boissons alcoolisées, le surpoids et l'obésité et l'excès de viandes rouges ou de charcuteries.[464,445].

### 3.4.4.1.1. La consommation d'alcool

La consommation d'alcool représente la seconde cause de mortalité évitable par cancer, après le tabac.

-Une consommation régulière de boissons alcoolisées augmente le risque de cancer des voies aérodigestives supérieures et du foie. Il existe une relation dose-effet et les effets de l'alcool se combinent avec ceux du tabac selon un schéma multiplicatif. Les mécanismes biologiques sont mal connus. La prévention est théoriquement possible, mais les risques se rapportent à des niveaux de consommation habituellement considérés comme non dangereux [465].

-L'alcool peut interagir avec de nombreux médicaments (chimiothérapie, antidouleurs, etc.), ce qui peut modifier leur action, soit en l'augmentant de façon toxique pour certains organes, soit en diminuant leur efficacité [466].

-La combinaison alcool-médicaments peut donner lieu à des infections par affaiblissement du système immunitaire, lésions gastro-intestinales, intoxication du foie, mauvaise cicatrisation... l'alcool peut majorer certains effets secondaires des traitements anti-cancer et/ou des traitements complémentaires : nausées, vomissements, diarrhée, etc. d'autres part certaines chimiothérapies sont toxiques pour les nerfs, toxicité qui peut être renforcée par l'alcool [467].

### 3.4.4.1.2. La consommation de viandes rouges et de charcuteries

La consommation de viande rouge constitue un facteur de risque pour le cancer du côlon et du rectum, selon de récentes méta-analyses, avec un niveau de preuve « convaincant » [464].

Ces études concluent à un niveau de preuve « suggéré » pour les cancers du pancréas, du poumon, de la vessie, du sein et de l'estomac (charcuteries).

En revanche, il n'est aujourd'hui pas possible d'établir de liens entre la consommation de viandes rouges et de charcuteries et le risque de développer un cancer de l'œsophage, de la prostate, du rein, de l'endomètre, ou encore de l'ovaire.

Il est recommandé de limiter la consommation de viandes rouges à moins de 500 g par semaine (1 steak pèse entre 100 et 150 g), d'alterner la consommation de viandes rouges avec celles de viandes de volaille, poissons, œufs et légumineuses et de limiter le plus possible la consommation de charcuteries.

Le CIRC (OMS) a classé, en octobre 2015, la consommation de la viande rouge comme probablement cancérigène pour l'homme (groupe 2A) et la consommation de viande transformée comme cancérigène pour l'homme (groupe 1). La consommation de viande transformée a été associée à une légère augmentation du risque de cancer dans les études examinées. Dans ces études, le risque augmente généralement avec la quantité de viande consommée. Une analyse des données provenant de 10 études a permis de calculer que chaque portion de 50 grammes de viande transformée consommée tous les jours augmente le risque de cancer colorectal de 18% environ.[464]

### 3.4.4.1.3. La consommation de sel et d'aliments salés

Il est recommandé de ne pas consommer plus de 6 g de sel par jour pour un adulte (PNNS, 2011). En France, chez les adultes, la moyenne des apports totaux en sel est estimée à 8,5 g/jour d'après l'étude ENNS (USEN, 2007). La consommation de sel et d'aliments salés augmente probablement le risque de cancer de l'estomac [468].

Une forte concentration en sel irrite la muqueuse stomacale, de plus les aliments salés restent plus longtemps dans l'estomac, ce qui en prolonge l'exposition. La paroi de l'estomac devient aussi plus vulnérable aux autres substances cancérigènes éventuellement présentes dans l'alimentation, comme par exemple les sels nitrés utilisés comme conservateurs dans les charcuteries, ou encore avec la bactérie *Helicobacter Pylori*.

#### **3.4.4.1.4 Le sucre**

Une étude épidémiologique Prospective sur l'effet des différents types de régime sucrés sur l'incidence des cancers. Elle a observé l'association entre la dose totale de sucre, sucrose, fructose, sucre ajouté dans le régime et le risque de 24 tumeurs malignes chez 4353674 patients âgés de 50-71 ans. (The NIH-AARP Diet and Health Study) avec un suivi 7.2 ans :

29,099 cancers chez les hommes et 13,355 cas chez les femmes ont été retrouvés.

Le sucre ajouté est associé avec un risque élevé d'adénocarcinome œsophagien.

Le fructose ajouté est associé au risque du cancer du grêle, Tous les sucres étaient associés avec un risque élevé du cancer pleural et une réduction du risque du cancer ovarien. Pas d'association avec le cancer colorectal, des associations statistiquement significatives avec les cancers rares [469].

#### **3.4.4.2. Les facteurs alimentaires qui diminuent le risque de cancers**

##### **3.4.4.2.1 La consommation de fruits et de légumes**

Elle exerce un effet protecteur probable sur les cancers des voies aérodigestives supérieures (œsophage, cavité buccale, larynx et pharynx), de l'estomac, du poumon (pour les fruits seulement) et le cancer colorectal (pour l'ail seulement). Une consommation plus importante de différents végétaux protégerait probablement de certains cancers. Une alimentation « d'origine végétale » privilégie les végétaux à forte teneur en nutriments et en fibres (donc en polysaccharides non féculents) et à faible densité calorique. Il est probable que les légumes non féculents et les fruits aient un effet protecteur contre certains cancers. Comme ils sont peu caloriques, ils évitent probablement la prise de poids. Parmi les légumes non féculents figurent les légumes verts à feuilles, brocolis, gombos, aubergines et certains choux chinois. Les carottes, topinambours, le céleri-rave, les rutabagas et navets comptent parmi les légumes racines et tubercules non féculents.[445].

##### **3.4.4.2.2. La consommation de fibres alimentaires**

Est associée à une diminution du risque de cancer colorectal, avec un niveau de preuve « convaincant ». Les résultats des études suggèrent de manière probable une diminution de risque de cancer du sein. Ils confirment une diminution de risque de cancer de l'œsophage.

##### **3.4.4.2.3. Le miel**

De nombreuses études ont montré que le miel améliore le statut immunitaire, il possède des propriétés anti-inflammatoires et antimicrobiennes et favorise la guérison des ulcères chroniques et des blessures. Plus récemment, il a été démontré que le miel a des propriétés anti-cancer. Cela est prouvé par de nombreuses études et expériences sur les êtres humains. Le mécanisme de cette action anti-cancéreuse est dû à sa richesse en divers types de composés

phytochimiques à haute teneur phénolique et en flavonoïdes qui contribuent à son activité antioxydante élevée, antiproliférative, anti inflammatoire, apoptotique, oestrogéniques et immunomodulatrices [470].

#### **3.4.4.2.4. Les produits laitiers**

L'examen des études disponibles permet de conclure à une diminution qualifiée de « probable » du risque de cancer colorectal avec la consommation de lait ou de produits laitiers totaux (y compris le lait). L'association entre réduction du risque de cancer colorectal et consommation de fromage apparaît comme « non concluante ».

L'ensemble des données disponibles suggèrent également un effet protecteur du lait sur le cancer de la vessie et des produits laitiers totaux sur le cancer du sein.

En revanche, la consommation importante de produits laitiers (au-delà des trois portions quotidiennes recommandées) est associée à une augmentation du risque de cancer de la prostate.

L'allaitement a un effet protecteur sur le cancer du sein et de l'ovaire.

#### **3.4.4.3. Les liens alimentation-cancers qui restent à éclaircir**

Le rôle de certains facteurs alimentaires dans l'augmentation ou la diminution de survenue de certains cancers reste encore à confirmer.

- Les méthodes de cuisson à haute température (grillade, barbecue...), en particulier des viandes et des poissons. Plusieurs études soulignent une association avec le cancer de l'estomac, mais les données actuelles ne permettent pas de conclure ;

- Les phytoestrogènes (essentiellement apportés par le soja) vis-à-vis de divers cancers ;

- La consommation d'acides gras, en particulier les transgéniques.

- La vitamine D dans l'organisme. Celle-ci est apportée pour les deux tiers par des expositions courtes au soleil et pour un tiers par les apports alimentaires. Il a été montré, qu'en plus de son rôle bien connu dans la minéralisation osseuse, la vitamine D était impliquée dans de nombreux processus cellulaires extra-osseux, dont la différenciation et la prolifération cellulaire. Une association entre un faible taux sérique en vitamine D et une augmentation du risque de cancer colorectal a été observée. Concernant le cancer du sein, les données sont contradictoires et doivent être réévaluées dans leur ensemble. Concernant les cancers de la prostate, de la peau, de l'œsophage, de l'estomac, du rein, de l'endomètre, de l'ovaire et le lymphome non hodgkinien, aucune association n'est observée. Il apparaît donc nécessaire de poursuivre les recherches sur les liens possibles entre vitamine D et cancers.

Les mesures préventives adoptées pour nos patients sont :

- L'administration des chimiothérapies en perfusion lente.

- La réduction de la DCT au seuil minimum efficace pour la doxorubicine.

- L'utilisation de l'Epirubicine à chaque fois que possible.

- Les nouvelles molécules cardioprotectrices et la doxorubicine liposomale en cas de disponibilité.

- Nous avons évité les associations thérapeutiques concomitantes cardiotoxiques à chaque fois que possible (Trastuzumab, taxanes, RTH).

- La surveillance régulière par l'échocardiographie (avant, pendant et après la CHT et devant des symptômes évocateurs) et la généralisation des techniques de strain.
- Le traitement précoce de la cardiotoxicité pour éviter le passage à la chronicité.
- L'information, l'éducation des patients.
- Amélioration de nouvelles techniques de RTH conformationnelle avec les méthodes de mixage des rayons afin de diminuer les doses délivrées au niveau cardiaque.
- Promouvoir le régime méditerranéen, riche en fruits, légumes et fibres alimentaires, qui ont un effet protecteur contre le cancer et également sur la tolérance de la chimiothérapie.
- Réduire la consommation de sel, de sucre, des viandes rouges, des produits laitiers.
- Eviter le tabac et l'alcool.

## **Recommandations**

Tout patient oncologique doit bénéficier d'une évaluation de son risque cardiovasculaire. Outre les FRCV conventionnels, les facteurs de risque de toxicité liés au traitement de chimiothérapie doivent être considérés.

**1-**Au vu du risque de cardiotoxicité des anthracyclines, il est important de connaître les doses cumulatives administrées et d'éviter de dépasser les doses maximales qui sont, pour la doxorubicine, de l'ordre de 450 à 550 mg/m<sup>2</sup> et pour l'épirubicine, de 700 à 900 mg/m<sup>2</sup>. La dose limite de la doxorubicine liposomale pégylée n'est par contre pas clairement établie. L'âge du patient et la présence de comorbidités sont importants à considérer.

Il est recommandé de faire une évaluation par imagerie cardiaque (avec mesure de la FEVG et si possible du GLS) avant le début du traitement pour évaluer la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) mais aussi pour exclure une pathologie cardiaque sous-jacente.

Les FDR doivent être identifiés et traités de manière optimale, en tenant compte du pronostic global du patient.

Un dosage de troponine HS, avant la première cure de chimiothérapie, après 240 mg/m<sup>2</sup> puis tous les 50 mg/m<sup>2</sup> jusqu'à la fin de la chimiothérapie.

La cardiotoxicité aux anthracyclines étant généralement de survenue tardive, une nouvelle mesure devrait donc être réalisée 6 mois après la fin de la chimiothérapie, voire 1 an et 5 ans après, pour les patients ayant reçu de fortes doses d'anthracyclines ou ayant développé une cardiotoxicité.

Une chute de la FEVG en dessous de la norme, ou l'apparition de symptômes d'insuffisance cardiaque nécessiteront la réévaluation du traitement oncologique et parfois l'introduction d'un traitement cardiaque. Malgré l'absence d'étude randomisée ayant évalué cette question, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion semblent, selon les experts, être le traitement de choix lorsque la FEVG chute à moins de 40% ou en cas de symptômes d'IC.

**2-**Le 5FU Tout patient présentant des symptômes suspects doit bénéficier d'un électrocardiogramme (ECG), si possible durant les douleurs, le monitoring ECG pendant la CHT permet de détecter certains troubles du rythme graves et l'ischémie myocardique. Ainsi que d'une évaluation cardiologique pour préciser le risque d'une maladie coronarienne sous-jacente et décider de la suite de la prise en charge cardiologique. Sauf exception, en présence d'une maladie coronarienne, le traitement par ces anti métabolites est interrompu.

**3-** Les agents alkylants : Un électrocardiogramme est recommandé avant le début de la thérapie. Vu la faible fréquence de ces complications, les investigations cardiologiques sont généralement entreprises chez les patients symptomatiques et adaptées au type de symptômes.

**4-** Les taxanes : L'incidence d'un événement cardiaque étant faible, les investigations cardiologiques ne sont généralement entreprises que chez les patients symptomatiques et adaptées au type de symptômes. Les patients traités par taxanes et anthracyclines devraient bénéficier des mêmes recommandations que pour les anthracyclines seules.

**5-** Les AA font partie des options thérapeutiques pour les cancers localement avancés et métastatiques. Ces traitements sont la plupart du temps bien tolérés mais une hypertension artérielle et une protéinurie peuvent apparaître. Un contrôle régulier de la pression artérielle et la recherche d'une protéinurie (bandelette urinaire) sont indispensables.

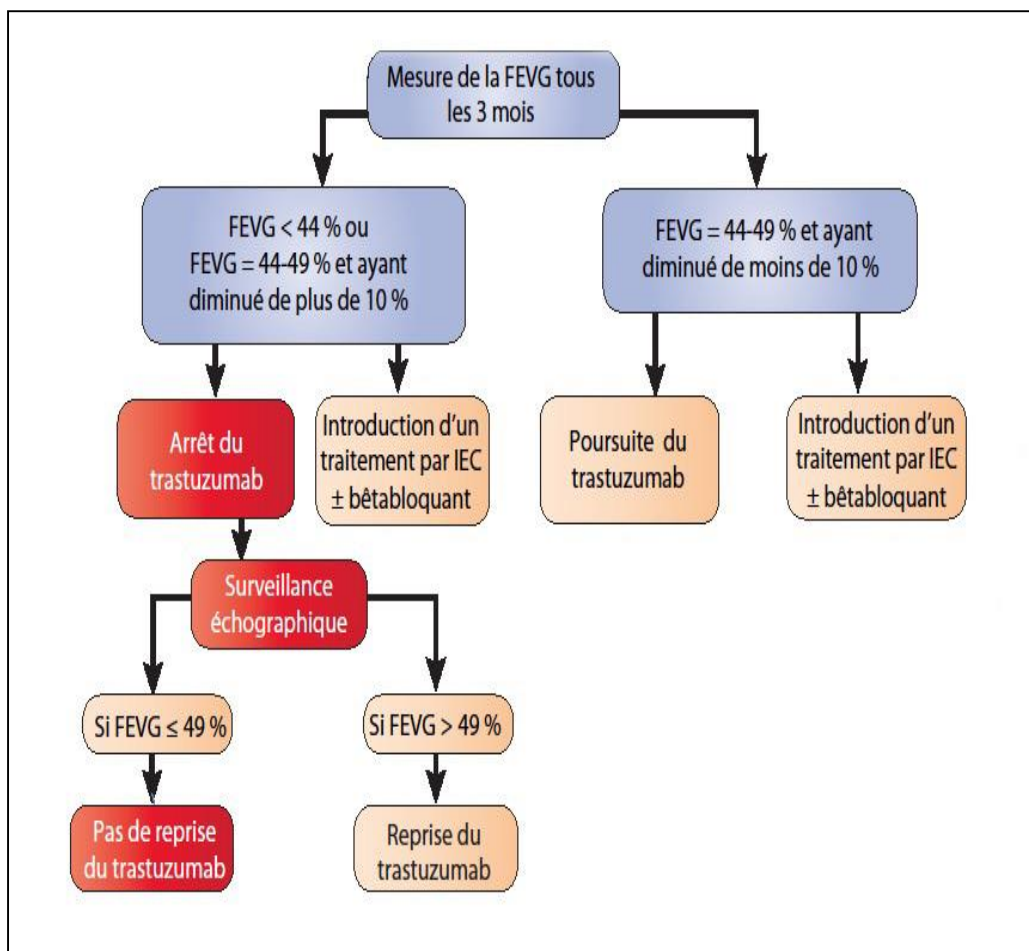
L'introduction d'un traitement antihypertenseur permet dans la majorité des cas la poursuite du traitement oncologique.

Une prise en charge pluridisciplinaire est nécessaire.

Une surveillance précoce des patients à haut risque de cardiotoxicité pourrait être proposée entre les 2<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> semaines suivant le début du traitement.

**6-** La thérapie ciblée (trastuzumab) :

Il est recommandé de faire une évaluation par imagerie cardiaque (avec mesure de la FEVG et si possible du GLS) et un dosage de troponine HS tous les 3 mois jusqu'à la fin du traitement. Une surveillance plus rapprochée pourra être proposée chez les patients à haut risque de cardiotoxicité ou chez ceux présentant une cardiotoxicité subclinique. La détection précoce d'une baisse de la FEVG encore asymptomatique est importante puisque l'arrêt du traitement permet très souvent une récupération de la FEVG (**Figure 49**).



**Figure 49** : Stratégie de prise en charge d'une cardiotoxicité au trastuzumab [36].

**7-** Les inhibiteurs des tyrosines kinases : avant le début du traitement, il est important de rechercher les FRCV et de les traiter si le pronostic global du patient le justifie. Une attention particulière doit être portée à l'hypertension artérielle. Les substances ayant des cibles biologiques et des profils de tolérance très différents, des recommandations précises communes ne peuvent être établies. L'attitude va dépendre de la substance concernée. Ainsi pour le Lapatinib, une attitude similaire au trastuzumab est pour l'instant appliquée même si les risques de cardiotoxicité semblent moindres.

**8-** Pour les autres chimiothérapies :

Le manque de données ne permet pas d'établir un schéma de suivi précis, mais une surveillance minimale avant et à la fin de la chimiothérapie semble d'emblée indiquée.

En cas de survenue d'une cardiotoxicité avérée en cours de traitement ou à distance, l'introduction précoce d'une association par IEC/ARA2 et bêtabloquants doit être proposée au patient. Pour une FEVG ayant diminué en deçà de 40 %, le traitement repose alors sur les recommandations européennes de 2016 sur le traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée.

L'introduction d'un traitement cardioprotecteur chez les patients avec une cardiotoxicité subclinique est moins établie. En attendant de nouvelles études, en cas de détection d'une dysfonction ventriculaire gauche subclinique, la surveillance cardiologique sera renforcée.

Concernant la poursuite du traitement anticancéreux en cas de survenue d'une cardiotoxicité en cours de chimiothérapie, les stratégies varient selon le type de chimiothérapie et la sévérité de la dysfonction cardiaque. En cas de survenue d'une cardiotoxicité aux anthracyclines, le traitement sera interrompu définitivement. Au contraire, dans le cas du trastuzumab, le traitement sera interrompu si la FEVG est < 45 % ou entre 44 et 49 % et ayant diminué de plus de 10 % par rapport à sa valeur en pré chimiothérapie.

Le traitement pourra être réintroduit une fois la FEVG > 49 %.

Par précaution, un ECG de référence est utile avant l'initiation du traitement, puis en cas de symptômes. Certaines substances pouvant favoriser un allongement du QT, des ECG de contrôle sont nécessaires surtout lors d'administration concomitante de médicaments allongeant le QT. Une échocardiographie initiale avec un suivi entre trois et six mois selon les cas devraient être planifiés pour les patients traités au long cours et ceux ayant des comorbidités cardiovasculaires connues. En l'absence de recommandations spécifiques publiées, l'algorithme proposé pour le trastuzumab pourrait être également utilisé.

Le suivi ambulatoire doit être systématique avec au moins un suivi régulier de la clinique et des FDR.



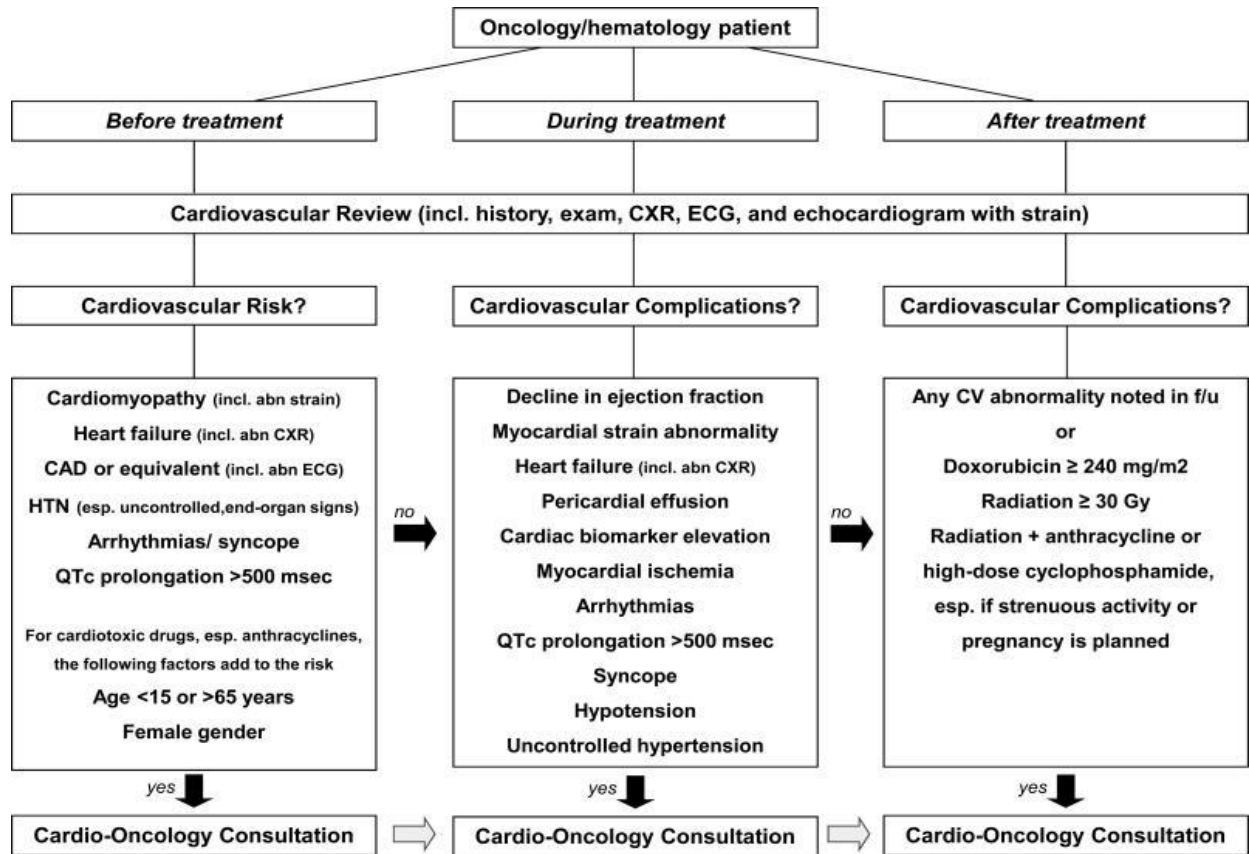


Figure 50 : Algorithme général d'onco-cardiologie [471]

## **Perspectives**

La prise en charge des patients traités par une chimiothérapie cardiotoxique est un exercice difficile et exigeant. Elle nécessite une expérience et des compétences, justifiant le concept d'une sous-spécialité, la cardio oncologie.

Le premier consensus d'experts de 2016, nous donne des éléments pour organiser le parcours de soin de ces patients. On peut s'attendre dans les années à venir à voir ces recommandations évoluer avec l'arrivée de nouvelles études de plus grande ampleur mais aussi avec l'émergence constante de nouvelles thérapeutiques potentiellement cardiotoxiques.

Cette question de Future Cardiologie donne une vision large du domaine de la cardio-oncologie par de nombreux leaders à venir dans cette nouvelle discipline et encourageront une discussion approfondie, engageront de nombreuses institutions dans le développement d'une recherche clinique soigneusement menée pour améliorer la pratique et améliorer les soins cardiaques des patients atteints de cancer [472].

Nous œuvrons pour :

- La création d'une unité d'onco- cardiologie à Sétif qui constituera un acquis capital pour l'équipe soignante et les patients cancéreux.
- La mise en place d'un groupe de travail cœur- cancer au sein du laboratoire de recherche des maladies cardiovasculaires génétiques et nutritionnelles (LMCVGN) université Ferhat Abbes agréé en 2014 par la direction générale de la recherche et la science technologique.
- Le développement des techniques de biologie moléculaire pour identifier les patients avec prédisposition génétique au cancer, en collaboration avec le laboratoire de génétique.
- L'initiation de campagnes de prévention de la cardiotoxicité en collaboration avec le service d'épidémiologie.

## CONCLUSION

La cardiotoxicité était initialement étudiée dans les années 1970, avec les anthracyclines en phase métastatique. Les taux de guérison étaient tellement rares, qu'ils ne justifient pas que l'on s'investisse dans la prévention des complications iatrogènes des traitements des cancers. Grâce au dépistage et aux progrès thérapeutiques, le nombre de survivants à long terme augmente. La chimiothérapie se trouve promue en phase adjuvante avec une ambition curatrice. Il faudra non seulement guérir les pathologies cancéreuses, mais également anticiper le risque de cardiotoxicité dès le début du traitement, par l'information des patients, la surveillance et le suivi précis, dominé surtout par l'échocardi Doppler.

Notre étude s'inscrit dans ce contexte, elle a porté sur 157 patients présentant une maladie cancéreuse, répartie en tumeurs solides toutes localisations et hémopathies malignes. Suivis au CHU et au CLCC de Sétif. Nos patients ont reçu majoritairement une polychimiothérapie, et les anthracyclines figurent dans le protocole de 74,5% d'entre eux, avec un délai de prise en charge qui dépasse les trois mois à cause de la demande exponentielle et parfois la réticence des patients vis à vis de la chimiothérapie. Notre objectif est d'étudier l'incidence de la cardiotoxicité, de mettre en évidence l'apport de l'Echodoppler cardiaque, notamment l'imagerie de déformation par strain, d'identifier les facteurs prédisposants et de proposer des mesures préventives.

Une prédominance masculine est particulière à notre population, contrairement aux différentes séries sur la cardiotoxicité où la prédominance est féminine et le cancer du sein dominant. Une grande variation de l'âge avec des extrêmes de 18 à 87 ans, l'âge moyen est de 48,9 ans, proches des autres études sur la cardiotoxicité.

La relation tabac –cancer et contraception –cancer est confirmée dans notre série avec 38,6% des hommes fumeurs et 39% des femmes sous contraception orale, ainsi que le sur risque de cancer chez les hypertendus (15,3%), les diabétiques (9%) et les patients en surcharge pondérale (37,6%).

La dyspnée est un signe fréquent chez les cancéreux en dehors de l'insuffisance cardiaque (38%), et conformément aux données de la littérature 4,5% de nos patients ont une dyspnée d'origine cardiaque en fin de chimiothérapie. Quant à l'angor, aucun cas n'est retrouvé malgré l'utilisation fréquente des anti métabolites, en particulier le 5 fluorouracil.

Les résultats concordent avec les données de la littérature. Concernant la cardiotoxicité, notre référence est le consensus de l'ESC 2016. L'incidence de la dysfonction VG varie selon le paramètre échographique étudié, pour la FEVG Simpson elle est de 4,5% et elle est symptomatique, 5,1% chez les patients sous anthracyclines, contre 3% sans anthracyclines. L'incidence remonte à 50,8% pour la baisse du GLS, 48% dans le groupe sans ATC. Ceci consolide la supériorité du GLS par rapport à la FEVG. La baisse de l'onde Sa myocardique du DTI est retrouvé dans 24% des cas, et serait un indice intéressant de surveillance.

Notre série a également retrouvé, en concordance avec la littérature, la prédominance féminine, les âges extrêmes, la présence du diabète et de l'obésité comme facteurs prédisposants à la dysfonction VG. Dans le groupe avec ATC, la dysfonction VG est plus fréquente avec la doxorubicine, et proportionnelle à la durée d'exposition, et à la DCT. Dans le groupe sans ATC on retrouve le cyclophosphamide, le docetaxel et la vincristine.

La dysfonction diastolique n'est pas retenue dans la définition de la cardiotoxicité, mais de nombreux travaux affirment qu'elle précède la dysfonction systolique. Notre série ne fait pas exception, la perturbation des paramètres de la fonction diastolique (TD et TRIV) est précoce et fréquente avec 92% de dysfonction grade I et 3,7% grade III, et significative, de même la baisse du TEI index moyen.

Notre série a également révélée d'autres aspects de la cardiotoxicité :

L'HTA est assez fréquente, 17% de la population ont développé une HTA sous CHT. Elle prédomine chez les femmes, les sujets âgés et dans le groupe sans ATC, le cyclophosphamide et/ou la cisplatine sont constants. L'implication des AA n'a pas pu être confirmée vu leur faible effectif.

L'allongement du QTc est plus significatif pendant la CHT qu'à sa fin, observé chez 9,5% des patients, sous ATC et cyclophosphamide, pas de torsade de pointe, les deux facteurs prédisposants sont le sexe et les anthracyclines, l'hypokaliémie fréquente dans la littérature fait défaut dans notre série.

La fragmentation du QRS ne fait pas partie de la définition de la cardiotoxicité. C'est l'une des particularités de notre travail puisqu'aucune étude n'a évalué son incidence ni son pronostic au cours de la CHT. Nous avons retrouvé 18,5% des cas, une prédominance masculine et une forte corrélation avec la dysfonction VG, 67% pour la FEVG et 52% pour le GLS. La majorité est sous ATC. Elle paraît comme paramètre intéressant dans la détection des cicatrices en rapport avec une cardiomyopathie.

Les troubles du rythme sont retrouvés dans 3,5% à type d'extrasystoles ventriculaires. Cependant la bradycardie est absente.

Il n'y a pas eu d'évènements en rapport avec l'ischémie myocardique. Cependant les anomalies de l'ECG sont interprétées sous réserve car l'enregistrement est réalisé à distance des cures, d'où l'intérêt de monitoring ECG chez les patients à risque.

L'HTAP est retrouvée chez 1,5 % des cas, une cause post capillaire n'est pas écartée.

Les péricardites sont retrouvées chez 2.2% avec régression spontanée.

La MTEV est observée chez 6,8 % des cas, avec réponse favorable sous HBPM, sauf une thrombose veineuse cérébrale ayant conduit au décès.

L'augmentation des troponines Hs est significative et on note une forte corrélation avec la dysfonction VG, la baisse de l'onde Sa, et l'augmentation du BNP, nos résultats sont proches de ceux de la littérature.

Le NTproBNP est élevé avant la CHT chez 58% des patients avant la CHT, mais on assiste à une augmentation significative au cours de la CHT avec une bonne corrélation avec la dysfonction VG, l'augmentation des troponines, la présence de diabète et l'HTA.

En matière de prise en charge, les patients avec dysfonction VG sont mis sous IEC et BB, associés aux diurétiques chez les patients en insuffisance cardiaque congestive. La réponse est favorable sur les signes de l'insuffisance cardiaque et également sur les paramètres de l'échodoppler cardiaque.

En termes de prévention, nous avons veillé à l'utilisation d'un schéma lent d'administration, et au respect de la DCT qui n'a pas dépassé 330mg/m<sup>2</sup>. L'emploi des anthracyclines moins cardiotoxiques n'est pas possible par faute de moyens.

## Résumé

Les complications cardiaques précoces secondaires à la chimiothérapie sont fréquentes et peuvent être graves. A notre connaissance et en l'absence d'études publiées, notre travail constitue, la première étude prospective échocardiographique sur le sujet en Algérie. Elle a pour objectif d'analyser la cardiotoxicité liée à la chimiothérapie, ses facteurs de risque ainsi que les paramètres écho cardiographiques. Ces derniers sont fiables et s'altèrent précocement. Nous avons mené cette étude de février 2016 à novembre 2017 auprès de 157 patients mis sous chimiothérapie, dont 75% sous anthracyclines. Nous avons procédé à l'étude des différents paramètres échographiques de la fonction cardiaque avant le traitement, à la 3<sup>ème</sup> cure et à la 6<sup>ème</sup> cure de chimiothérapie. 132 patients ont terminé leurs contrôles, 24 sont décédés et un patient a arrêté le suivi du fait d'une greffe de moelle. L'âge moyen est de 48.9 ans avec des extrêmes 18 -87 ans. 53% sont des hommes et 47% des femmes. La fonction cardiaque est altérée dans 50,8 % des cas confirmée par le calcul du Global longitudinal strain (GLS). 32,5 % ont développé une diminution modérée à légère de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) par Simpson et 4,5% des patients ont développé une cardiotoxicité subaiguë sévère. Ces patients ont bénéficié de bêtabloquants et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Les paramètres écho cardiographiques les plus significatifs dans notre série sont le GLS, la FEVG, l'onde Sa myocardique ainsi que les paramètres de la fonction diastolique et globale (TD, TRIV, Tei index). La dysfonction VG dans le groupe avec anthracyclines est corrélée à la dose cumulée totale, au type d'anthracyclines, sans différence entre tumeurs solides et hémopathies. Elle est également corrélée à l'augmentation des troponines hypersensibles et du NTproBNP. Elle impose des mesures préventives ainsi que la surveillance par l'échocardiographie. Les autres manifestations de la cardiotoxicité sont représentées par l'hypertension artérielle (HTA) dans 17% des cas, plus fréquente chez les patients sans anthracyclines. Ces nouveaux hypertendus sont sous agents alkylants. L'allongement du QTc moyen est significatif pendant la chimiothérapie. Nous avons recensé 9,5% d'allongement de QTc de plus de 60 ms. Les troubles du rythme sont retrouvés dans 3,5%, la péricardite dans 2,2% des cas, les thromboses intra cardiaques dans 2,2% et la maladie thromboembolique veineuse dans 6,8% des cas.

**Abstract**

Cardiac complications secondary to chemotherapy are common and can be serious. To our knowledge and in the absence of published study, our study is the first prospective echocardiographic on the subject in Algeria. It aims to analyze the cardiotoxicity related to chemotherapy, its risk factors as well as echocardiographic parameters, reliable and which deteriorate early. We conducted this study between February 2016 and November 2017 with 157 patients undergoing chemotherapy, with anthracyclines at 75%. We carried out a study of the different ultrasound parameters of the cardiac function before the treatment, then at the third cure of chemotherapy and at the sixth cure. 132 patients completed their controls, 24 died and one stopped following a bone marrow transplant. The average age was 48,9 (18 – 87years); 53% men and 47% women. Cardiac function is impaired in 50,8% of cases by GLS. 32.5% developed a moderate to mild decrease in LVEF and 4.5% of patients developed severe subacute cardiotoxicity. The most significant echocardiographic parameters in our series are GLS, LVEF, myocardial Sa wave, and parameters of diastolic and global function (TD, TRIV, Tei index). LV dysfunction in the anthracyclin group is correlated with total cumulative dose, type of anthracycline, and is correlated with increased troponin Hs and NTproBNP. No difference between hemopathy and solid tumor. It imposes several preventive measures including echocardiographic monitoring. The other manifestations of cardiotoxicity are represented by, the elevated blood pressure in 17% of the cases, more frequent in the patients without anthracyclin; these new hypertension are under alkylating agents. The lengthening of the mean QTc is significant during the chemotherapy with 9.5% of QTc elongation of more than 60 ms, the arrhythmia in 3,5%, pericarditis is found in 2.2% of the cases, the intracardiac thromboses 2,2% and thromboembolism veinous disease in 6.8% of cases.

## ملخص

المضاعفات الثانوية المبكرة للعلاج الكيميائي على القلب شائعة ويمكن أن تكون خطيرة. على حد علمنا وفي غياب دراسات منشورة، فإن دراستنا هي أول دراسة استطلاعية بالموجات فوق الصوتية حول هذا الموضوع في الجزائر. وتهدف إلى تحليل السمية القلبية المتعلقة بالعلاج الكيميائي وعوامل الخطر بالإضافة إلى معلمات صدى القلب échocardiographie الموثوق بها والتي تتدهور في وقت مبكر. أجرينا دراسة استطلاعية وصفية من فبراير 2016 إلى نوفمبر 2017 مع 157 مريضاً يخضعون للعلاج الكيميائي بالانتراسيكلين بنسبة 75%. حيث قمنا بدراسة لمعلمات الموجات فوق الصوتية المختلفة لوظيفة القلب قبل العلاج، ثم في المرحلة الثالثة للعلاج الكيميائي وفي المرحلة السادسة. 132 مريضاً أكملوا مراجعاتهم، توفي 24 وتوقف واحد بعد زرع نخاع العظام. كان متوسط العمر 48.9 (18-87 سنة)؛ 53% رجال و47% نساء. ضعفت وظيفة القلب في 50.8% من الحالات عن طريق GLS و4.5% من المرضى تعرضوا لسمية القلب الحادة. أهم معلمات تخطيط صدى القلب في سلسلتنا هي GLS، LVEF، موجة Sa لعضلة القلب، ومعلمات وظيفة القلب الانبساطية والعامة (TD، TRIV، مؤشر TEI). اختلال وظيفة البطين الأيسر VG في مجموعة أنتراسيكلين يرتبط مع الجرعة التراكمية الكلية ونوع الأنتراسيكلين، ويرتبط بزيادة تروبونين HS وNTproBNP. ويفرض العديد من التدابير الوقائية بما في ذلك مراقبة تخطيط صدى القلب. تتمثل المظاهر الأخرى للسمية على القلب، في ارتفاع الضغط الشرياني 17% من الحالات الجديدة وهي أكثر تردداً في المرضى بدون انتراسيكلين، وحالات ارتفاع الضغط الجديدة هذه ظهرت عند المرضى الذين عولجوا بالالكينات. أما إطالة متوسط QTc فكانت هامة خلال العلاج بالكيمياء حيث بلغت استطالة QTc لأكثر من 60 ملي ثانية 5،9 بالمائة. أما اضطرابات النبض فنسبتها 3.5 بالمائة، كما يوجد التهاب التأمور في 2.2% من الحالات. بالنسبة للجلطات داخل القلب 2، 2% أما مرض الخثرة الوريدي فظهر في 6.8% من الحالات.



**Annexe 1 : Questionnaire****Cardiotoxicité & Chimiothérapie.**

Date : (jour, mois, année) |\_\_|\_| |\_\_|\_| |\_\_|\_|

**I-ETAT CIVIL :**

1)- Nom : ..... 2)-Prénom(s).....

3)- Date de naissance |\_\_|\_||\_\_|\_||\_\_|\_|

4)- Age..... ans

5)- Sexe : M F

6)- Situation matrimoniale : 1.célibat. 2. Marié 3.veuf 4.divorcée

7)- Adresse : .....

8)-Numéro de téléphone : /\_\_/\_/\_\_/\_\_/\_/\_\_/\_\_/\_/\_\_/\_\_/\_/

**II-CONDITIONS SOCIO-ECONOMIQUES :**

1)- Niveau scolaire : (entourer la réponse correspondante)

1. primaire 2.moyen 3.secondeaire 4.technique 5.universitaire 6.indeterminé

2)- Profession : (Durant les 12 derniers mois).....

3)- Type d'habitat : .....4)- Nombre de pièces.....

4)- Nombre de personnes vivant sous le même toit |\_\_|\_|

5)- Connexion à un réseau d'alimentation en eau potable.....

6)- Connexion à un réseau d'évacuation des eaux usées (Egout).....

**III-ANTECEDENTS PERSONNELS : Facteurs De Risque (FDR)**

1)- HTA : Oui ( ) Non ( )

2)- Diabète : Oui ( ) Non ( )

3)- Dyslipidémie : Oui ( ) Non ( )

4)- hérédité coronaire : Oui ( ) Non ( )

5)- Tabac : Oui ( ) Non ( )

Si Oui, préciser : Type.....Âge de début : .....Nombre de cigarettes par jour.....

6)- Le Cancer :

Diagnostic : .....Date|\_\_|\_||\_\_|\_|

Siege.....Type : .....Stade .....

7)- Protocole thérapeutique : .....

Durée: ..... La preuve diagnostic : Anapath, Radiologie, Scanner, moelle.....

**IV-EXAMAEN CLINIQUE :****A- Symptômes :**

1)- Dyspnée : Absente : 1 Peu importante : 2 Importante : 3 Très importante : 4

Au Début : |\_\_|\_| date : |\_\_|\_| |\_\_|\_| |\_\_|\_|

Pendant le traitement :

1<sup>ère</sup> visite : |\_\_|\_| date : |\_\_|\_| |\_\_|\_| |\_\_|\_|2<sup>ème</sup> visite |\_\_|\_| date : |\_\_|\_| |\_\_|\_| |\_\_|\_|3<sup>ème</sup> visite |\_\_|\_| date : |\_\_|\_| |\_\_|\_| |\_\_|\_|

A la fin du traitement : |\_\_|\_| date : |\_\_|\_| |\_\_|\_| |\_\_|\_|

2)- Angor : Absent : 1 Peu important : 2 Important : 3 Très important : 4

Au Début : |\_\_|\_| date : |\_\_|\_| |\_\_|\_| |\_\_|\_|

Pendant le traitement :

1<sup>ère</sup> visite : |\_\_|\_| date : |\_\_|\_| |\_\_|\_| |\_\_|\_|



A la fin du traitement : .....

**E- ECHODOPPLER CARDIAQUE :**

Au début :

FE Simpson.....

GLS.....

Sa.....

PAPS.....

Em.....Am.....E/Amitral.....Ea.....Em/Ea.....

TD.....TRIV.....Tei.....VOG indexé.....

Autres : .....

Pendant le traitement :

1<sup>ère</sup> visite :

FE Simpson

GLS.....

Sa.....

PAPS.....

Em.....Am.....E/Amitral.....Ea.....Em/Ea...

TD.....TRIV.....Tei.....VOG indexé.....

Autres : .....

2<sup>ème</sup> visite

FE Simpson.....

GLS.....

Sa.....

PAPS.....

Em.....Am.....E/Amitral.....Ea.....Em/Ea.....

TD.....TRIV.....Tei.....VOG indexé.....

Autres : .....

3<sup>ème</sup> visite

FE Simpson.....

GLS.....

Sa.....

PAPS.....

Em.....Am.....E/Amitral.....Ea.....Em/Ea

TD.....TRIV.....Tei.....VOG indexé.....

Autres : .....

Fin du traitement

FE Simpson.....

GLS.....

Sa.....

PAPS.....

Em.....Am.....E/Amitral.....Ea.....Em/Ea.....

TD.....TRIV.....Tei.....VOG indexé.....

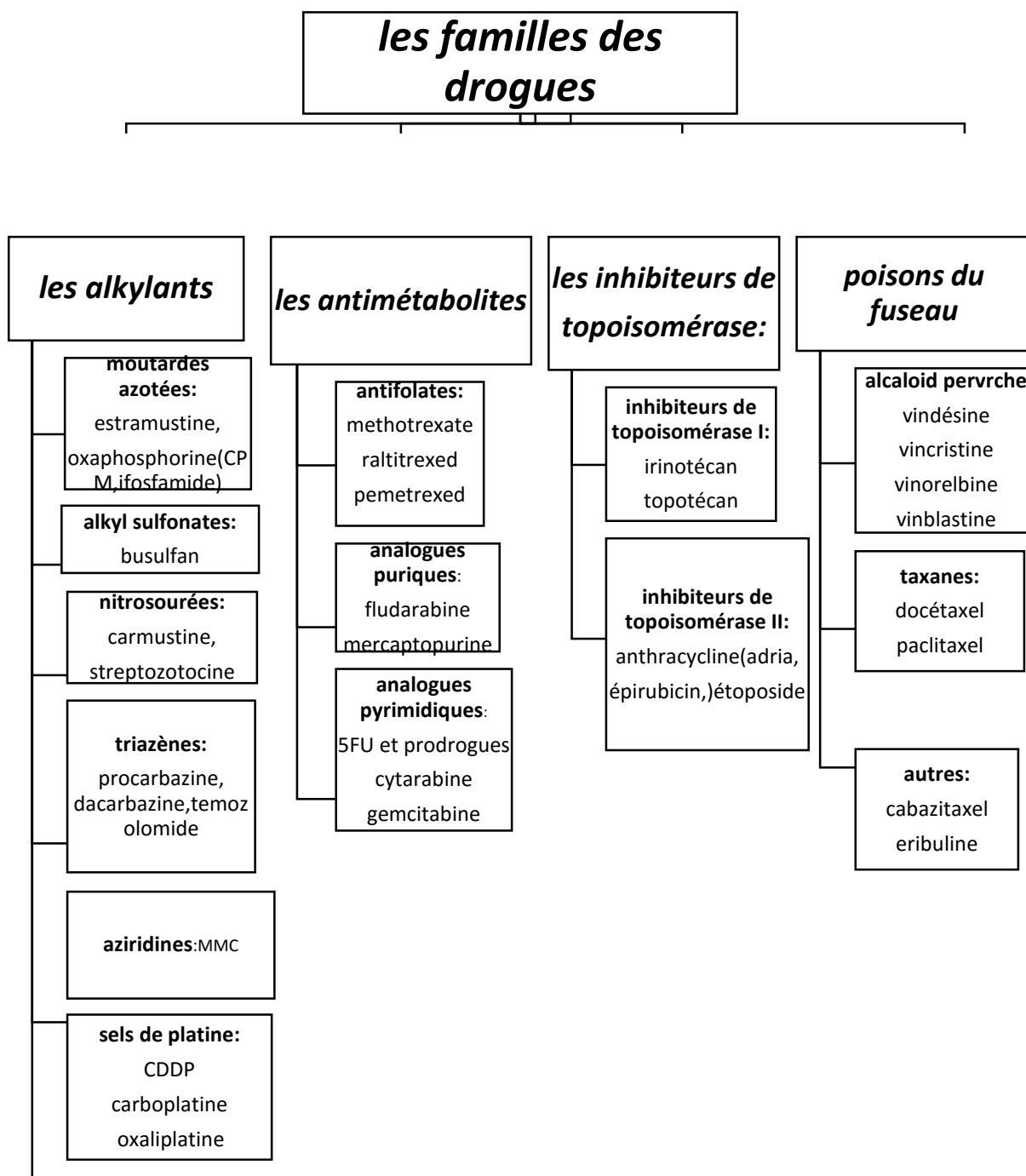
Autres : .....

Enquêteur : Nom :.....Prénom :.....Qualité :.....

**V-OBSERVATIONS :**

**Annexe 2 : Classification de la NYHA**

Classe	Expression clinique
Classe I	Patients n'ayant pas de limitation des activités ordinaires
Classe II	Limitation légère de l'activité
Classe III	Limitation marquée de l'activité, ils sont à l'aise qu'au repos
Classe IV	Les symptômes surviennent même au repos

**Annexe 3 : Les familles de chimiothérapies**

## Annexe 4: La cardiotoxicité des principaux anti-cancéreux

Effet CV	Traitement	Fréquence % (selon études)	Mécanismes	Réversibilité
FEVG /IC	Anthracyclines (Effet cumulatif) Doxorubicine 400 mg/m <sup>2</sup> 550 mg/m <sup>2</sup> 700 mg/m <sup>2</sup>	3-5 7-26 18-48	Stress oxydatif Apoptose et nécrose des myocytes	Faible
	Cyclophosphamide	7-28	Myocardites	Partielle
	Clofarabine	27		NR
	Trastuzumab	1,7-20	Dysfonction des protéines contractiles	Haute
	Bevacizumab	1,6-4	Hypertension ?	Souvent
	Lapatinib	0,2-1,5		Souvent
	Sunitinib	2,7-19	Dysfonction mitochondriale	Partielle
	Sorafenib	4-8		Inconnue
	Imatinib	0,2-2,7	Dysfonction mitochondriale	Haute
	Paclitaxel	<1		NR
	Carfilzomib	11-25		NR
	Bortezomib	2-5		NR
	Everolimus	<1		NR
	HTA	Agents alkylants (cyclophosphamide...)	Produit et dose- dépendant	Dysfonction endothéliale
Antiangiogéniques AntiVEGF/ITK (Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib...)		11-45 Sévère : 2-20 (Initiation à 1 an après Tt)		
Corticoïdes		Dosedépendant		
SCA/IDM	Fluoropyrimidines (5-FU, capécitabine, gemcitabine)	Jusqu'à 18%	Vasospasme Thrombose Athérosclérose	Haute sauf IDM
	Cyclophosphamide...	Jusqu'à 8%		NR
	Antiangiogéniques (antiVEGF/ITK)	Jusqu'à 4%		NR
MTEV	Cisplatine	Modérée	Dysfonction endothéliale	Variable
	Antiangiogéniques			
Arythmie/ QT long	Trioxyde d'arsenic	Modérée		Haute
	Lapatinib	Rare	Inhibition du gène hERG	Inconnue
	Sunitinib			
	Nolitinib			
	Dasatinib			

\*(sources : Suter M. et coll. European Heart Journal (2013) 34, 1102-1111/EHJ 2016, 37,2768

**Annexe 5 : Modalités d'évaluation de la fonction cardiaque et CHT**

<b>Système de classification</b>	<b>Grade I</b>	<b>Grade II</b>	<b>Grade III</b>	<b>Grade IV</b>
NYHA	Pas de limitations physiques	Activité physique modérément limitée	Activité physique très limitée	Confiné au lit ou assis
American College of Cardiology/ American Heart Association(*)	A risque mais sans dysfonction cardiaque (Stade A)	Dysfonction cardiaque asymptomatique (Stade B)	Dysfonction cardiaque symptomatique (Stade C)	IC réfractaire nécessitant une assistance spéciale (Stade D)
Common terminology criteria for adverse events version 3(**)	Asymptomatique au repos FEVG <60%50%	Asymptomatique au repos FEVG <50%40%	IC symptomatique répondant aux traitements 24%<FEVG <40%	IC symptomatique mal contrôlée FEVG < 20%
Cardiac review and Evaluation committee (***)	Baisse de 10% $\geq$ et FEVG <55% sans signes cliniques	Baisse globale de la FEVG	Signes cliniques de baisse de FEVG	Baisse de 5% $\geq$ et FEVG <55% avec signes cliniques

(\*) : Hunt SA et al. Circulation 2005.

(\*\*) : <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>

(\*\*\*) : Cardinale D et al. Circulation 2000



**BIBLIOGRAPHIE**

1. Given B, Given CW. Older Adults and Cancer Treatment. *Cancer*. 15 déc 2008 ; 113(12 Suppl) :3505-11.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. nov 2018 ; 68[6] :394-424.
3. Osborne MP. William Stewart Halsted : his life and contributions to surgery. *Lancet Oncol*. mars 2007 ; 8[3] :256-65.
4. Controlled trial of tamoxifen as adjuvant agent in management of early breast cancer. *The lancet*. 5 févr 1983 ; 321(8319) :257-61.
5. Histoire médecine de maurice bariéty charles coury - édité par Paris, Fayard "Les grandes études historiques" 1963.
6. Dib EG, Kidd MR, Saltman DC. Case reports and the fight against cancer. *J Med Case Reports*. 1 déc 2008 ; 2[1] :39.
7. Sobin LH. La Classification histologique internationale des Tumeurs. *Bull World Health Organ*. 1982 ; 60[2] :171-8.
8. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 21 oct 2004 ; 431(7011) :931-45.
9. Hagan CR, Rudin CM. Mobile genetic element activation and genotoxic cancer therapy : potential clinical implications. *Am J Pharmacogenomics Genomics-Relat Res Drug Dev Clin Pract*. 2002 ; 2[1] :25-35.
10. Billaud M. L'hétérogénéité intratumorale - Un obstacle darwinien à la médecine personnalisée ? [1]. *médecine/sciences*. 1 déc 2012 ; 28[12] :1116-9.
11. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 7 janv 2000 ; 100[1] :57-70.
12. Futura.Évolution de la tumeur : l'inflammation protumorale : <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cancer-mecanismes-biologiques-1453/page/14>.
13. Mertelsmann R, Engelhardt M, Berger DP, Moreau P. Précis d'hématologie et d'oncologie. Springer Science & Business Media ; 2011. 1042 p.
14. Tubiana M. [Generalities about carcinogenesis]. *C R Biol*. févr 2008 ; 331[2] :114-25.
15. Pierre AT. Rapports, communiqués et recommandations de l'académie nationale de médecine en 2007. Lavoisier ; 2008. 413 p.
16. Sarid R, Gao S-J. Viruses and human cancer : from detection to causality. *Cancer Lett*. 28 juin 2011 ; 305[2] :218-27.
17. Javier RT, Butel JS. The history of tumor virology. *Cancer Res*. 1 oct 2008 ; 68[19] :7693-706.
18. Stehelin D, Guntaka RV, Varmus HE, Bishop JM. Purification of DNA complementary to nucleotide sequences required for neoplastic transformation of fibroblasts by avian sarcoma viruses. *J Mol Biol*. 5 mars 1976 ; 101[3] :349-65.
19. Pierotti MA, Sozzi G, Croce CM. Mechanisms of oncogene activation. 2003.
20. Davidson-Moncada J, Papavasiliou FN, Tam W. MicroRNAs of the immune system : roles in inflammation and cancer. *Ann N Y Acad Sci*. janv 2010 ; 1183 :183-94.
21. Chan VT, McGee JO. Cellular oncogenes in neoplasia. *J Clin Pathol*. sept 1987 ; 40[9] :1055-63.
22. Weinberg RA. Tumor suppressor genes. *Science*. 22 nov 1991 ; 254(5035) :1138-46.
23. Sherr CJ, McCormick F. The RB and p53 pathways in cancer. *Cancer Cell*. 1 août 2002;2[2]:103-12.
24. Cycle cellulaire : Wikipédia.
25. Ségala G. Cancer : les mécanismes biologiques - 01/03/2012. : 21.
26. Vaish M. Mismatch repair deficiencies transforming stem cells into cancer stem cells and therapeutic implications. *Mol Cancer*. 2 avr 2007 ; 6:26.

27. Monier R. [Fundamental aspects : mechanisms of carcinogenesis and dose-effect relationship]. C R Acad Sci III. Juill 2000 ; 323[7] :603-10.
28. Du C, Wang Y. The immunoregulatory mechanisms of carcinoma for its survival and development. J Exp Clin Cancer Res CR. 21 janv 2011 ; 30:12.
29. Ershler WB, Longo DL. Aging and cancer : issues of basic and clinical science. J Natl Cancer Inst. 15 oct 1997 ; 89[20] :1489-97.
30. Cohen SM, Ellwein LB. Cell proliferation in carcinogenesis. Science. 31 août 1990 ; 249(4972) :1007-11.
31. Sansone P, Bromberg J. Environment, inflammation, and cancer. Curr Opin Genet Dev. févr 2011 ; 21[1] :80-5.
32. Paul S, Régulier E. [Molecular basis of oncogenesis]. Ann Biol Clin (Paris). août 2001 ; 59[4] :393-402.
33. Delaval B, Birnbaum D. A cell cycle hypothesis of cooperative oncogenesis (Review). Int J Oncol. mai 2007 ; 30[5] :1051-8.
34. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – En Savoir Plus – Cancer – Qu’est ce que le cancer ? – Les étapes de la cancérisation - apoptose - autophagie - Yoshinori Ohsumi.
35. Richard C. Etude de la toxicité cardiaque des médicaments anti-cancéreux. : 161.
36. Netgen. Suivi cardiologique d’un patient oncologique. Revue Médicale Suisse./2010/RMS-251.
37. Dy GK, Adjei AA. Systemic cancer therapy : Evolution over the last 60 years. Cancer. 1 oct 2008 ; 113(S7) :1857-87.
38. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RFJ, Wolff JA. Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-Aminopteroyl-Glutamic Acid (Aminopterin). N Engl J Med. 3 juin 1948 ; 238[23] :787-93.
39. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, 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 Lond Engl. 27 août 2011 ; 378(9793) :771-84.
40. Breast Cancer Facts & Figures | American Cancer Society <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html>
41. Wojtacki J, Lewicka-Nowak E, Leśniewski-Kmak K. Anthracycline-induced cardiotoxicity : clinical course, risk factors, pathogenesis, detection and prevention--review of the literature. Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res. avr 2000 ; 6[2] :411-20.
42. Dancey J, Eisenhauer EA. Current perspectives on camptothecins in cancer treatment. Br J Cancer. août 1996 ; 74[3] :327-38.
43. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines : molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. Pharmacol Rev. juin 2004 ; 56[2] :185-229.
44. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents : incidence, treatment and prevention. Drug Saf. avr 2000 ; 22[4] :263-302.
45. Goormaghtigh E, Huart P, Praet M, Brasseur R, Ruyschaert JM. Structure of the adriamycin-cardiolipin complex. Role in mitochondrial toxicity. Biophys Chem. avr 1990 ; 35(2-3) :247-57.
46. Kizek R, Adam V, Hrabeta J, Eckschlager T, Smutny S, Burda JV, et al. Anthracyclines and ellipticines as DNA-damaging anticancer drugs : recent advances. Pharmacol Ther. janv 2012 ; 133[1] :26-39.
47. Jain D. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives. J Nucl Cardiol. 1 janv 2000 ; 7[1] :53.

48. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 24 sept 1998 ; 339[134] :900-5.
49. Van Dyke T. p53 and tumor suppression. *N Engl J Med.* 4 janv 2007 ; 356[1] :79-81.
50. Caulfield JB, Bittner V. Cardiac matrix alterations induced by adriamycin. *Am J Pathol.* nov 1988 ; 133[2] :298-305.
51. Adachi K, Fujiura Y, Mayumi F, Nozuhara A, Sugi Y, Sakanashi T, et al. A deletion of mitochondrial DNA in murine doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun.* 15 sept 1993 ; 195[2] :945-51.
52. Gille L, Nohl H. Analyses of the molecular mechanism of adriamycin-induced cardiotoxicity. *Free Radic Biol Med.* 1997 ; 23[5] :775-82.
53. Horenstein MS, Vander Heide RS, L'Ecuyer TJ. Molecular basis of anthracycline-induced cardiotoxicity and its prevention. *Mol Genet Metab.* oct 2000 ; 71(1-2) :436-44.
54. Launchbury AP, Habboubi N. Epirubicin and doxorubicin : a comparison of their characteristics, therapeutic activity and toxicity. *Cancer Treat Rev.* juill 1993 ; 19[3]:197-228.
55. Galmarini CM, Mackey JR, Dumontet C. Nucleoside analogues and nucleobases in cancer treatment. *Lancet Oncol.* Juill 2002 ; 3[7] :415-24.
56. Schweitzer BI, Dicker AP, Bertino JR. Dihydrofolate reductase as a therapeutic target. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* mai 1990 ; 4[8] :2441-52.
57. Takimoto null. *New Antifolates : Pharmacology and Clinical Applications.* The Oncologist. 1996 ; 1(1 & 2) :68-81.
58. Hagner N, Joerger M. Cancer chemotherapy : targeting folic acid synthesis. *Cancer Manag Res.* 19 nov 2010 ; 2 :293-301.
59. Siddik ZH. Cisplatin : mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene.* 20 oct 2003 ; 22[47] :7265-79.
60. McGrogan BT, Gilmartin B, Carney DN, McCann A. Taxanes, microtubules and chemoresistant breast cancer. *Biochim Biophys Acta.* avr 2008 ; 1785[2] :96-132.
61. Xiao H, Verdier-Pinard P, Fernandez-Fuentes N, Burd B, Angeletti R, Fiser A, et al. Insights into the mechanism of microtubule stabilization by Taxol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 5 juill 2006 ; 103[27] :10166-73.
62. Risinger AL, Giles FJ, Mooberry SL. Microtubule dynamics as a target in oncology. *Cancer Treat Rev.* mai 2009;35[3]:255-61.
63. Ambudkar SV, Kimchi-Sarfaty C, Sauna ZE, Gottesman MM. P-glycoprotein: from genomics to mechanism. *Oncogene.* 20 oct 2003;22[47]:7468-85.
64. Murphy null. *Molecular Action and Clinical Relevance of Aromatase Inhibitors.* The Oncologist. 1998;3[2]:129-30.
65. de Cremoux P, Diéras V, Poupon M-F, Magdelénat H, Sigal-Zafrani B, Fourquet A, et al. [Tamoxifen and aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer in menopausal women: pharmacological and clinical aspects]. *Bull Cancer (Paris).* déc 2004;91[12]:917-27.
66. Ahmad N, Kumar R. Steroid hormone receptors in cancer development: a target for cancer therapeutics. *Cancer Lett.* 1 janv 2011;300[1]:1-9.
67. Rochefort H. [Hormonal carcinogenesis in women: from mechanisms to prevention]. *C R Biol.* févr 2008;331[2]:104-13.
68. Domont J, Namer M, Khayat D, Spano J-P. [Neoadjuvant endocrine therapy for breast cancer: an overview]. *Bull Cancer (Paris).* janv 2004;91[1]:55-62.
69. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.* *Lancet Lond Engl.* 16 mai 1998;351(9114):1451-67.

70. Thomas C, Gustafsson J-Å. The different roles of ER subtypes in cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*. 22 juill 2011;11[8]:597-608.
71. Santen RJ, Brodie H, Simpson ER, Siiteri PK, Brodie A. History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target. *Endocr Rev*. juin 2009;30[4]:343-75.
72. de Crémoux P. [Aromatase inhibitors: pharmacological aspects]. *Bull Cancer (Paris)*. déc 2000;87 Spec No:23-9.
73. Lake DE, Hudis C. Aromatase inhibitors in breast cancer: an update. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent*. déc 2002;9[6]:490-8.
74. Tayal V, Kalra BS. Cytokines and anti-cytokines as therapeutics--an update. *Eur J Pharmacol*. 28 janv 2008;579(1-3):1-12.
75. Margolin K. Cytokine therapy in cancer. *Expert Opin Biol Ther*. oct 2008;8[10]:1495-505.
76. Ahirwar DK, Manchanda PK, Mittal RD, Bid HK. BCG response prediction with cytokine gene variants and bladder cancer: where we are? *J Cancer Res Clin Oncol*. déc 2011;137[12]:1729-38.
77. Aldrich JF, Lowe DB, Shearer MH, Winn RE, Jumper CA, Kennedy RC. Vaccines and immunotherapeutics for the treatment of malignant disease. *Clin Dev Immunol*. 2010;2010:697158.
78. Borghaei H, Smith MR, Campbell KS. Immunotherapy of cancer. *Eur J Pharmacol*. 25 déc 2009;625(1-3):41-54.
79. Cheng H, Force T. Why do kinase inhibitors cause cardiotoxicity and what can be done about it? *Prog Cardiovasc Dis*. oct 2010;53[2]:114-20.
80. Samant RS, Shevde LA. Recent advances in anti-angiogenic therapy of cancer. *Oncotarget*. mars 2011;2[3]:122-34.
81. Gotink KJ, Verheul HMW. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? *Angiogenesis*. mars 2010;13[1]:1-14.
82. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 18 nov 1971;285[21]:1182-6.
83. rapport anaes- «critères d'éligibilités des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile» - services des recommandations professionnelles.
84. Olson RD, Mushlin PS. Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. oct 1990;4[134]:3076-86.
85. Minotti G, Cairo G, Monti E. Role of iron in anthracycline cardiotoxicity: new tunes for an old song? *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. févr 1999;13[2]:199-212.
86. Masson E. Complications cardiaques des médicaments [Internet]. EM-Consulte.. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/1012786/article/complications-cardiaques-des-medicaments>
87. Monsuez J-J. Detection and prevention of cardiac complications of cancer chemotherapy. /data/revues/18752136/v105i11/S1875213612002409/. 21 nov 2012; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/768970>
88. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 16 juin 2009;53[24]:2231-47.
89. Ewer MS, Vooletich MT, Durand J-B, Woods ML, Davis JR, Valero V, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2005;23[31]:7820-6.
90. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 13 avr 2000;342[15]:1077-84.
91. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 6 oct 2011;365[14]:1273-83.

92. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2010;28[25]:3910-6.
93. Noori A, Lindenfeld J, Wolfel E, Ferguson D, Bristow MR, Lowes BD. Beta-blockade in adriamycin-induced cardiomyopathy. *J Card Fail*. juin 2000;6[2]:115-9.
94. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, Goldman L, Johnstone D, Reduto L, et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology. *N Engl J Med*. 8 févr 1979;300[6]:278-83.
95. Weiss RB. The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? *Semin Oncol*. déc 1992;19[6]:670-86.
96. Sussman MA, Hamm-Alvarez SF, Vilalta PM, Welch S, Kedes L. Involvement of phosphorylation in doxorubicin-mediated myofibril degeneration. An immunofluorescence microscopy analysis. *Circ Res*. janv 1997;80[1]:52-61.
97. Sarvazyan N. Visualization of doxorubicin-induced oxidative stress in isolated cardiac myocytes. *Am J Physiol*. nov 1996;271(5 Pt 2):H2079-2085.
98. Billingham ME, Mason JW, Bristow MR, Daniels JR. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep*. juin 1978;62[6]:865-72.
99. Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, Daniels JR. Dose-effect and structure-function relationships in doxorubicin cardiomyopathy. *Am Heart J*. oct 1981;102[4]:709-18.
100. Bristow MR, Lopez MB, Mason JW, Billingham ME, Winchester MA. Efficacy and cost of cardiac monitoring in patients receiving doxorubicin. *Cancer*. 1982;50[1]:32-41.
101. Gharib MI, Burnett AK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis. *Eur J Heart Fail*. juin 2002;4[3]:235-42.
102. Simůnek T, Stěrba M, Popelová O, Adamcová M, Hrdina R, Gersl V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol Rep PR*. févr 2009;61[1]:154-71.
103. Goormaghtigh E, Huart P, Praet M, Brasseur R, Ruyschaert JM. Structure of the adriamycin-cardiolipin complex. Role in mitochondrial toxicity. *Biophys Chem*. avr 1990;35(2-3):247-57.
104. Miura T, Muraoka S, Fujimoto Y. Inactivation of creatine kinase by Adriamycin® during interaction with horseradish peroxidase. *Biochem Pharmacol*. 1 juill 2000;60[1]:95-9.
105. Hrelia S, Fiorentini D, Maraldi T, Angeloni C, Bordoni A, Biagi PL, et al. Doxorubicin induces early lipid peroxidation associated with changes in glucose transport in cultured cardiomyocytes. *Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr*. 23 déc 2002;1567:150-6.
106. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin C-P, Azarova AM, Tsai Y-C, Ban Y, et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res*. 15 sept 2007;67[18]:8839-46.
107. Yen HC, Oberley TD, Vichitbandha S, Ho YS, St Clair DK. The protective role of manganese superoxide dismutase against adriamycin-induced acute cardiac toxicity in transgenic mice. *J Clin Invest*. 1 sept 1996;98[5]:1253-60.
108. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, Schlüter G, Schmidt A, Rosenberger A, et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation*. 13 déc 2005;112[24]:3754-62.
109. Delemasure S, Vergely C, Zeller M, Cottin Y, Rochette L. Prévention de la cardiotoxicité des anthracyclines : approche fondamentale des mécanismes mis en jeu ; relations avec les données cliniques. *Ann Cardiol Angéiologie*. 1 avr 2006;55[2]:104-12.

110. Arai M, Yoguchi A, Takizawa T, Yokoyama T, Kanda T, Kurabayashi M, et al. Mechanism of doxorubicin-induced inhibition of sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase gene transcription. *Circ Res.* 7 janv 2000;86[1]:8-14.
111. Lou H, Danelisen I, Singal PK. Involvement of mitogen-activated protein kinases in adriamycin-induced cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* avr 2005;288[4]:H1925-1930.
112. Ito H, Miller SC, Billingham ME, Akimoto H, Torti SV, Wade R, et al. Doxorubicin selectively inhibits muscle gene expression in cardiac muscle cells in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* juin 1990;87[11]:4275-9.
113. Lebrecht D, Setzer B, Ketelsen U-P, Haberstroh J, Walker UA. Time-dependent and tissue-specific accumulation of mtDNA and respiratory chain defects in chronic doxorubicin cardiomyopathy. *Circulation.* 11 nov 2003;108[19]:2423-9.
114. Tokarska-Schlattner M, Zaugg M, da Silva R, Lucchinetti E, Schaub MC, Wallimann T, et al. Acute toxicity of doxorubicin on isolated perfused heart: response of kinases regulating energy supply. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* juill 2005;289[1]:H37-47.
115. Liu X, Chua CC, Gao J, Chen Z, Landy CLC, Hamdy R, et al. Pifithrin-alpha protects against doxorubicin-induced apoptosis and acute cardiotoxicity in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* mars 2004;286[3]:H933-939.
116. Nakamura T, Ueda Y, Juan Y, Katsuda S, Takahashi H, Koh E. Fas-mediated apoptosis in adriamycin-induced cardiomyopathy in rats: In vivo study. *Circulation.* 1 août 2000;102[5]:572-8.
117. Nozaki N, Shishido T, Takeishi Y, Kubota I. Modulation of doxorubicin-induced cardiac dysfunction in toll-like receptor-2-knockout mice. *Circulation.* 2 nov 2004;110[18]:2869-74.
118. Lou H, Danelisen I, Singal PK. Cytokines are not upregulated in adriamycin-induced cardiomyopathy and heart failure. *J Mol Cell Cardiol.* mai 2004;36[5]:683-90.
119. Aries A, Paradis P, Lefebvre C, Schwartz RJ, Nemer M. Essential role of GATA-4 in cell survival and drug-induced cardiotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 4 mai 2004;101[18]:6975-80.
120. L'Ecuyer T, Allebban Z, Thomas R, Vander Heide R. Glutathione S-transferase overexpression protects against anthracycline-induced H9C2 cell death. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* juin 2004;286[6]:H2057-2064.
121. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Tsai WY, Grann VR, Jacobson JS. Doxorubicin, Cardiac Risk Factors, and Cardiac Toxicity in Elderly Patients With Diffuse B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol.* 1 juill 2008;26[19]:3159-65.
122. Fabbi P, Spallarossa P, Garibaldi S, Barisione C, Mura M, Altieri P, et al. Doxorubicin impairs the insulin-like growth factor-1 system and causes insulin-like growth factor-1 resistance in cardiomyocytes. *PloS One.* 2015;10[5]:e0124643.
123. Sauter KA, Wood LJ, Wong J, Iordanov M, Magun BE. Doxorubicin and daunorubicin induce processing and release of interleukin-1 $\beta$  through activation of the NLRP3 inflammasome. *Cancer Biol Ther.* 15 juin 2011;11[12]:1008-16.
124. Zhou S, Starkov A, Froberg MK, Leino RL, Wallace KB. Cumulative and irreversible cardiac mitochondrial dysfunction induced by doxorubicin. *Cancer Res.* 15 janv 2001;61[2]:771-7.
125. Dietz B, van der Hem KG. Late-onset cardiotoxicity of chemotherapy and radiotherapy. *Neth J Med.* juin 2003;61[6]:228-31.
126. Raschi E, Vasina V, Ursino MG, Boriani G, Martoni A, De Ponti F. Anticancer drugs and cardiotoxicity: Insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacol Ther.* févr 2010;125[2]:196-218.
127. Monsuez J-J, Charniot J-C, Vignat N, Artigou J-Y. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol.* 24 sept 2010;144[1]:3-15.

128. Wouters KA, Kremer LCM, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol.* déc 2005;131[5]:561-78.
129. Jones RL, Swanton C, Ewer MS. Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf.* nov 2006;5[6]:791-809.
130. Volkova M, Russell R, III. Anthracycline Cardiotoxicity: Prevalence, Pathogenesis and Treatment. *Curr Cardiol Rev.* nov 2011;7[4]:214.
131. Yeh ETH, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation.* 29 juin 2004;109[25]:3122-31.
132. 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.* 21 sept 2016;37[36]:2768-801.
133. Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev.* juin 2011;37[4]:300-11.
134. Hershman DL, Neugut AI. Anthracycline cardiotoxicity: one size does not fit all! *J Natl Cancer Inst.* 6 août 2008;100[15]:1046-7.
135. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 oct 2005;23[30]:7685-96.
136. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31[1]:63-75.
137. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst.* 6 janv 2010;102[1]:14-25.
138. Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, Daniels JR. Doxorubicin cardiomyopathy: evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization. *Ann Intern Med.* févr 1978;88[2]:168-75.
139. Cini Neri G, Neri B, Bandinelli M, Del Tacca M, Danesi R, Riccardi R. Anthracycline cardiotoxicity: in vivo and in vitro effects on biochemical parameters and heart ultrastructure of the rat. *Oncology.* 1991;48[4]:327-33.
140. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 1 juin 2003;97[11]:2869-79.
141. Doroshow JH. Doxorubicin-induced cardiac toxicity. *N Engl J Med.* 21 mars 1991;324[12]:843-5.
142. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kupersmith J. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol.* juill 1992;20[1]:62-9.
143. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA.* 25 sept 1991;266[12]:1672-7.
144. Horan PG, McMullin MF, McKeown PP. Anthracycline cardiotoxicity. *Eur Heart J.* mai 2006;27[10]:1137-8.
145. La dysfonction diastolique, son évaluation et son traitement – Le Gazier [Internet]. [cité 26 nov 2018]. Disponible sur: <http://legazier.com/dysfonction-diastolique/>
146. Pihkala J, Saarinen UM, Lundström U, Virtanen K, Virkola K, Siimes MA, et al. Myocardial function in children and adolescents after therapy with anthracyclines and chest irradiation. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 1996;32A[1]:97-103.

147. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med.* 21 mars 1991;324[12]:808-15.
148. Johnson D, Perrault H, Fournier A, Leclerc J-M, Bigras J-L, Davignon A. Cardiovascular responses to dynamic submaximal exercise in children previously treated with anthracycline. *Am Heart J.* 1 févr 1997;133[2]:169-73.
149. Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, Andrulis IL, Tu D, Bramwell VH, et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 18 mai 2006;354[20]:2103-11.
150. Piccart-Gebhart MJ. Anthracyclines and the tailoring of treatment for early breast cancer. *N Engl J Med.* 18 mai 2006;354[20]:2177-9.
151. Chien KR. Herceptin and the heart--a molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med.* 23 févr 2006;354[8]:789-90.
152. Zambelli A, Della Porta MG, Eleuteri E, De Giuli L, Catalano O, Tondini C, et al. Predicting and preventing cardiotoxicity in the era of breast cancer targeted therapies. Novel molecular tools for clinical issues. *Breast Edinb Scotl.* avr 2011;20[2]:176-83.
153. Bird BRJH, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 janv 2008;14[1]:14-24.
154. Campone M, Bourbouloux E, Fumoleau P. [Cardiac dysfunction induced by trastuzumab]. *Bull Cancer (Paris).* nov 2004;91 Suppl 3:166-73.
155. Guglin M, Cutro R, Mishkin JD. Trastuzumab-induced cardiomyopathy. *J Card Fail.* juin 2008;14[5]:437-44.
156. Bria E, Cuppone F, Milella M, Verma S, Carlini P, Nisticò C, et al. Trastuzumab cardiotoxicity: biological hypotheses and clinical open issues. *Expert Opin Biol Ther.* déc 2008;8[12]:1963-71.
157. Towns K, Bedard PL, Verma S. Matters of the heart: cardiac toxicity of adjuvant systemic therapy for early-stage breast cancer. *Curr Oncol.* janv 2008;15(Suppl 1):S16-29.
158. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer.* mai 2007;7[5]:332-44.
159. Grazette LP, Boecker W, Matsui T, Semigran M, Force TL, Hajjar RJ, et al. Inhibition of ErbB2 causes mitochondrial dysfunction in cardiomyocytes. *J Am Coll Cardiol.* 7 déc 2004;44[11]:2231-8.
160. Russell SD, Blackwell KL, Lawrence J, Phippen JE, Roe MT, Wood F, et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juill 2010;28[21]:3416-21.
161. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 20 oct 2005;353[16]:1659-72.
162. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mars 2002;20[5]:1215-21.
163. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med.* mai 1981;141[6]:758-63.
164. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juill 1991;9[7]:1215-23.



165. Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE, Parker MM, Reda D, Bryant G, et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med.* 1 janv 1993;118[1]:31-6.
166. Nieto Y, Cagnoni PJ, Bearman SI, Shpall EJ, Matthes S, Jones RB. Cardiac toxicity following high-dose cyclophosphamide, cisplatin, and BCNU (STAMP-I) for breast cancer. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2000;6(2A):198-203.
167. Saintigny P, Chouahnia K, Charniot J-C, Breau J-L. [Cardiovascular toxicity of some cancer agents (others than anthracyclines, fluoropyrimidines and trastuzumab)]. *Bull Cancer (Paris).* nov 2004;91 Suppl 3:174-84.
168. de Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, Shubinski RE, Bachaud JM, Lemaire L, et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* nov 1992;10[11]:1795-801.
169. Teixeira L, Barry S, Debourdeau P, Cohen A, Tournigand C. Cardiotoxicity of 5-fluorouracile. *Bull Cancer (Paris).* 1 mars 2004;91[3]:154-8.
170. Tsibiribi P, Descotes J, Lombard-Bohas C, Barel C, Bui-Xuan B, Belkhiria M, et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in 1350 patients with no prior history of heart disease. *Bull Cancer (Paris).* 1 mars 2006;93[3]:E27-30.
171. Freeman NJ, Costanza ME. 5-Fluorouracil-associated cardiotoxicity. *Cancer.* 1 janv 1988;61[1]:36-45.
172. Stewart T, Pavlakis N, Ward M. Cardiotoxicity with 5-fluorouracil and capecitabine: more than just vasospastic angina. *Intern Med J.* avr 2010;40[4]:303-7.
173. Lieutaud T, Brain E, Golgran-Toledano D, Vincent F, Cvitkovic E, Leclercq B, et al. 5-Fluorouracil cardiotoxicity: a unique mechanism for ischaemic cardiopathy and cardiac failure? *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. févr 1996;32A[2]:368-9.
174. Cwikiel M, Eskilsson J, Albertsson M, Stavenow L. The influence of 5-fluorouracil and methotrexate on vascular endothelium. An experimental study using endothelial cells in the culture. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* sept 1996;7[7]:731-7.
175. Thyss A, Gaspard MH, Marsault R, Milano G, Frelin C, Schneider M. Very high endothelin plasma levels in patients with 5-FU cardiotoxicity. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* janv 1992;3[1]:88.
176. Bakouboula B, Morel O, Douchet MP, Chauvin M. [Reversible cardiogenic shock under 5-fluorouracil treatment]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* août 2005;54[4]:216-9.
177. Kuzel T, Esparaz B, Green D, Kies M. Thrombogenicity of intravenous 5-fluorouracil alone or in combination with cisplatin. *Cancer.* 15 févr 1990;65[4]:885-9.
178. Cwikiel M, Persson SU, Larsson H, Albertsson M, Eskilsson J. Changes of Blood Viscosity in Patients Treated with 5-Fluorouracil—A Link to Cardiotoxicity? *Acta Oncol.* 1 janv 1995;34[1]:83-5.
179. Levillain R. [Experimental myocarditis; anatomical study of 210 rat hearts after ingestion of 5-fluorouracil]. *C R Seances Soc Biol Fil.* 9 nov 1972;166[2]:340-2.
180. Sasson Z, Morgan CD, Wang B, Thomas G, MacKenzie B, Platts ME. 5-Fluorouracil related toxic myocarditis: case reports and pathological confirmation. *Can J Cardiol.* oct 1994;10[8]:861-4.
181. Grandi AM, Pinotti G, Morandi E, Zanzi P, Bulgheroni P, Guasti L, et al. Noninvasive evaluation of cardiotoxicity of 5-fluorouracil and low doses of folinic acid: a one-year follow-up study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* juill 1997;8[7]:705-8.
182. Robben NC, Pippas AW, Moore JO. The syndrome of 5-fluorouracil cardiotoxicity. An elusive cardiopathy. *Cancer.* 15 janv 1993;71[2]:493-509.
183. Lemaire L, Arellano M, Malet-Martino MC, Martino R, De Forni M. [Cardiotoxicity of 5-fluorouracil: a question of formulation]. *Bull Cancer (Paris).* déc 1994;81[12]:1057-9.

184. Etienne MC, Lagrange JL, Dassonville O, Fleming R, Thyss A, Renée N, et al. Population study of dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* nov 1994;12[11]:2248-53.
185. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* févr 1997;15[2]:808-15.
186. Becker K, Erckenbrecht JF, Häussinger D, Fueling T. Cardiotoxicity of the Antiproliferative Compound Fluorouracil. *Drugs.* 1 avr 1999;57[4]:475-84.
187. Cathcart-Rake WF, Mowery WE. Intrapericardial infusion of 5-fluorouracil. An unusual complication of a Hickman catheter. *Cancer.* 1 févr 1991;67[3]:735-7.
188. Aziz SA, Tramboo NA, Mohi-ud-Din K, Iqbal K, Jalal S, Ahmad M. Supraventricular arrhythmia: A complication of 5-fluorouracil therapy. *Clin Oncol.* 1 janv 1998;10[6]:377-8.
189. Rezkalla S, Kloner RA, Ensley J, al-Sarraf M, Revels S, Olivenstein A, et al. Continuous ambulatory ECG monitoring during fluorouracil therapy: a prospective study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* avr 1989;7[4]:509-14.
190. Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, Fuhr HG, Andrasch H, Sigmund M. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mai 2002;13[5]:797-801.
191. Ng M, Cunningham D, Norman AR. The frequency and pattern of cardiotoxicity observed with capecitabine used in conjunction with oxaliplatin in patients treated for advanced colorectal cancer (CRC). *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* juill 2005;41[11]:1542-6.
192. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* sept 1991;9[9]:1704-12.
193. Tolba KA, Deliargyris EN. Cardiotoxicity of cancer therapy. *Cancer Invest.* 1999;17[6]:408-22.
194. Salvatorelli E, Menna P, Cascegna S, Liberi G, Calafiore AM, Gianni L, et al. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicinol formation in the human heart: implications for cardiotoxicity of doxorubicin-taxane chemotherapies. *J Pharmacol Exp Ther.* juill 2006;318[1]:424-33.
195. Minotti G, Saponiero A, Licata S, Menna P, Calafiore AM, Teodori G, et al. Paclitaxel and docetaxel enhance the metabolism of doxorubicin to toxic species in human myocardium. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* juin 2001;7[6]:1511-5.
196. Jekunen A, Heikkilä P, Maiche A, Pyrhönen S. Paclitaxel-induced myocardial damage detected by electron microscopy. *Lancet Lond Engl.* 19 mars 1994;343(8899):727-8.
197. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla J-P, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2 juin 2005;352[22]:2302-13.
198. Mellor HR, Bell AR, Valentin J-P, Roberts RRA. Cardiotoxicity associated with targeting kinase pathways in cancer. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* mars 2011;120[1]:14-32.
199. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet Lond Engl.* 15 déc 2007;370(9604):2011-9.
200. Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2009;48[7]:964-70.
201. Strebhardt K, Ullrich A. Another look at imatinib mesylate. *N Engl J Med.* 7 déc 2006;355[23]:2481-2.
202. Kammula US, White DE, Rosenberg SA. Trends in the safety of high dose bolus interleukin-2 administration in patients with metastatic cancer. *Cancer.* 15 août 1998;83[4]:797-805.

203. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. avr 1997;15[4]:1318-32.
204. Schuchter LM, Hendricks CB, Holland KH, Shelton BK, Hutchins GM, Baughman KL, et al. Eosinophilic myocarditis associated with high-dose interleukin-2 therapy. *Am J Med*. avr 1990;88[4]:439-40.
205. Vogl DT, Glatstein E, Carver JR, Schuster SJ, Stadtmauer EA, Luger S, et al. Gemcitabine-induced pericardial effusion and tamponade after unblocked cardiac irradiation. *Leuk Lymphoma*. sept 2005;46[9]:1313-20.
206. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A, et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 9 oct 1997;337[15]:1021-8.
207. Westervelt P, Brown RA, Adkins DR, Khoury H, Curtin P, Hurd D, et al. Sudden death among patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood*. 15 juill 2001;98[2]:266-71.
208. Hernandez RK, Sørensen HT, Jacobsen J, Pedersen L, Lash TL. Tamoxifen treatment in Danish breast cancer patients and 5-year risk of arterial atherosclerotic events: a null association. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. sept 2008;17[9]:2509-11.
209. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 16 nov 2005;97[22]:1652-62.
210. Geiger AM, Chen W, Bernstein L. Myocardial infarction risk and tamoxifen therapy for breast cancer. *Br J Cancer*. 9 mai 2005;92[9]:1614-20.
211. Lenihan DJ, Esteva FJ. Multidisciplinary Strategy for Managing Cardiovascular Risks When Treating Patients with Early Breast Cancer. *The Oncologist*. 12 janv 2008;13[12]:1224-34.
212. Grainger DJ, Schofield PM. Tamoxifen for the prevention of myocardial infarction in humans: preclinical and early clinical evidence. *Circulation*. 8 nov 2005;112[19]:3018-24.
213. Nordenskjöld B, Rosell J, Rutqvist L-E, Malmström P-O, Bergh J, Bengtsson N-O, et al. Coronary heart disease mortality after 5 years of adjuvant tamoxifen therapy: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2 nov 2005;97[21]:1609-10.
214. Cushman M, Costantino JP, Tracy RP, Song K, Buckley L, Roberts JD, et al. Tamoxifen and cardiac risk factors in healthy women: Suggestion of an anti-inflammatory effect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. févr 2001;21[2]:255-61.
215. Elisaf MS, Nakou K, Liamis G, Pavlidis NA. Tamoxifen-induced severe hypertriglyceridemia and pancreatitis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. août 2000;11[8]:1067-9.
216. Ewer MS, Glück S. A woman's heart: the impact of adjuvant endocrine therapy on cardiovascular health. *Cancer*. 1 mai 2009;115[9]:1813-26.
217. Williams JK, Wagner JD, Li Z, Golden DL, Adams MR. Tamoxifen inhibits arterial accumulation of LDL degradation products and progression of coronary artery atherosclerosis in monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. févr 1997;17[2]:403-8.
218. Geiger AM, Fischberg GM, Chen W, Bernstein L. Stroke risk and tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 20 oct 2004;96[20]:1528-36.
219. Howell A, Cuzick J. Vascular effects of aromatase inhibitors: data from clinical trials. *J Steroid Biochem Mol Biol*. mai 2005;95(1-5):143-9.
220. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J*. 14 avr 2013;34[15]:1102-11.

221. Souid A-K, Tacka KA, Galvan KA, Penefsky HS. Immediate effects of anticancer drugs on mitochondrial oxygen consumption. *Biochem Pharmacol.* 15 sept 2003;66[6]:977-87.
222. Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. *Pediatr Blood Cancer.* 15 juin 2005;44[7]:600-6.
223. 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. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* sept 2014;27[9]:911-39.
224. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 1 oct 2012;23(suppl\_7):vii155-66.
225. Dossier de presse - dp\_jesfc\_121216.pdf [Internet]. [cité 16 mai 2017]. Disponible sur: [http://www.sfcadio.fr/sites/default/files/pdf/presse/2017/dp\\_jesfc\\_121216.pdf](http://www.sfcadio.fr/sites/default/files/pdf/presse/2017/dp_jesfc_121216.pdf)
226. principales-toxicites-des-therapeutiques-ciblees.pdf [Internet]. [cité 16 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.tao-meeting.com/assets/files/revue-tao/principales-toxicites-des-therapeutiques-ciblees.pdf>
227. Les nouvelles recommandations diagnostiques ESC - Que changent-elles en pratique? | Cardiologie Pratique [Internet]. [cité 31 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0025985-nouvelles-recommandations-diagnostiques-esc-que-changent-elles-en-pratique>
228. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mai 2010;21 Suppl 5:v277-282.
229. Villarraga HR, Herrmann J, Nkomo VT. Cardio-oncology: role of echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis.* août 2014;57[1]:10-8.
230. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* janv 2015;28[1]:1-39.e14.
231. WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 15 oct 2013;128[16]:e240-327.
232. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJV, Swedberg K, Yusuf S, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation.* 13 déc 2005;112[24]:3738-44.
233. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 1 févr 2016;37[5]:455-62.
234. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Manatunga A, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med.* juin 1987;82[6]:1109-18.
235. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients Treated With Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.* 1 sept 2012;5[5]:596-603.
236. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and

- volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 8 janv 2013;61[1]:77-84.
237. Nejm P. DAI, CRT chirurgie valvulaire. :56.
238. Klewer SE, Goldberg SJ, Donnerstein RL, Berg RA, Hutter JJ. Dobutamine stress echocardiography: a sensitive indicator of diminished myocardial function in asymptomatic doxorubicin-treated long-term survivors of childhood cancer. *J Am Coll Cardiol.* févr 1992;19[2]:394-401.
239. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, Hemberlin C, Jouannaud C, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* mars 2006;7[2]:141-6.
240. Figure 11 LVEF by 3D echocardiography. Three-dimensional four-chamber... [Internet]. ResearchGate. [cité 27 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/LVEF-by-3D-echocardiography-Three-dimensional-four-chamber-apical-view-of-a-56-year-old\\_fig3\\_322229538](https://www.researchgate.net/figure/LVEF-by-3D-echocardiography-Three-dimensional-four-chamber-apical-view-of-a-56-year-old_fig3_322229538)
241. Sengeløv M, Jørgensen PG, Jensen JS, Bruun NE, Olsen FJ, Fritz-Hansen T, et al. Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging.* déc 2015;8[12]:1351-9.
242. Wang C-L, Chu P-H. Echocardiography for Evaluation of Oncology Therapy-Related Cardiotoxicity. *Acta Cardiol Sin.* sept 2016;32[5]:560-4.
243. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging.* sept 2009;2[5]:356-64.
244. Sato K, Seo Y, Ishizu T, Takeuchi M, Izumo M, Suzuki K, et al. Prognostic value of global longitudinal strain in paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2014;78[11]:2750-9.
245. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* mai 2013;26[5]:493-8.
246. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol.* 1 mai 2011;107[9]:1375-80.
247. Stoodley PW, Richards DAB, Boyd A, Hui R, Harnett PR, Meikle SR, et al. Left ventricular systolic function in HER2/neu negative breast cancer patients treated with anthracycline chemotherapy: a comparative analysis of left ventricular ejection fraction and myocardial strain imaging over 12 months. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. nov 2013;49[16]:3396-403.
248. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 1 juill 2014;63(25 Pt A):2751-68.
249. Zhang H, Shen W, Gao C, Deng L, Shen D. Protective Effects of Salidroside on Epirubicin-Induced Early Left Ventricular Regional Systolic Dysfunction in Patients with Breast Cancer. *Drugs RD.* juin 2012;12[2]:101-6.
250. Stoodley PW, Richards DAB, Hui R, Boyd A, Harnett PR, Meikle SR, et al. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* déc 2011;12[12]:945-52.
251. Mavinkurve-Groothuis AMC, Marcus KA, Pourier M, Loonen J, Feuth T, Hoogerbrugge PM, et al. Myocardial 2D strain echocardiography and cardiac biomarkers in children during and shortly after

- anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukaemia (ALL): a prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. juin 2013;14[6]:562-9.
252. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol*. 31 mai 2011;57[22]:2263-70.
253. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2012;76[11]:2623-32.
254. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun J-P, Hoffmann R, Lysyansky P, et al. Myocardial Strain Measurement With 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography: Definition of Normal Range. *JACC Cardiovasc Imaging*. 1 janv 2009;2[1]:80-4.
255. Cottin Y, Touzery C, Coudert B, Richebourg S, Cohen M, Toubeau M, et al. Diastolic or systolic left and right ventricular impairment at moderate doses of anthracycline? A 1-year follow-up study of women. *Eur J Nucl Med*. mai 1996;23[5]:511-6.
256. Barendswaard EC, Prpic H, Van der Wall EE, Camps JA, Keizer HJ, Pauwels EK. Right ventricle wall motion abnormalities in patients treated with chemotherapy. *Clin Nucl Med*. juill 1991;16[7]:513-6.
257. Grover S, Leong DP, Chakrabarty A, Joerg L, Kotasek D, Cheong K, et al. Left and right ventricular effects of anthracycline and trastuzumab chemotherapy: A prospective study using novel cardiac imaging and biochemical markers. *Int J Cardiol*. 15 oct 2013;168[6]:5465-7.
258. Calleja A, Poulin F, Khorolsky C, Shariat M, Bedard PL, Amir E, et al. Right Ventricular Dysfunction in Patients Experiencing Cardiotoxicity during Breast Cancer Therapy. *J Oncol*. 2015;2015:609194.
259. Chang W-T, Shih J-Y, Feng Y-H, Chiang C-Y, Kuo YH, Chen W-Y, et al. The Early Predictive Value of Right Ventricular Strain in Epirubicin-Induced Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer. *Acta Cardiol Sin*. sept 2016;32[5]:550-9.
260. Boczar KE, Aseyev O, Sulpher J, Johnson C, Burwash IG, Turek M, et al. Right heart function deteriorates in breast cancer patients undergoing anthracycline-based chemotherapy. *Echo Res Pract*. sept 2016;3[3]:79-84.
261. Masson E. Ventriculographie isotopique dans le cancer du sein [Internet]. EM-Consulte. [cité 4 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/839937/ventriculographie-isotopique-dans-le-cancer-du-sei>
262. Bw C, Hj B, Pe S, J A, Fj W, A G, et al. Serial radionuclide assessment of doxorubicin cardiotoxicity in cancer patients with abnormal baseline resting left ventricular performance. *Am Heart J*. oct 1983;106(4 Pt 1):638-43.
263. Panjrath GS, Jain D. Monitoring chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of cardiac nuclear imaging. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. juin 2006;13[3]:415-26.
264. Sengupta PP, Northfelt DW, Gentile F, Zamorano JL, Khandheria BK. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: heart failure at the crossroads. *Mayo Clin Proc*. févr 2008;83[2]:197-203.
265. Carrió I, Lopez-Pousa A, Estorch M, Duncker D, Berná L, Torres G, et al. Detection of doxorubicin cardiotoxicity in patients with sarcomas by indium-111-antimyosin monoclonal antibody studies. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. sept 1993;34[9]:1503-7.
266. La ventriculographie isotopique - FEV | CMNP Dijon, Chalon-sur-Saône, Mâcon, Sens [Internet]. [cité 27 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.cmnp.org/fr/examens/ventriculographie-isotopique-fev.html>

267. Fallah-Rad N, Lytwyn M, Fang T, Kirkpatrick I, Jassal DS. Delayed contrast enhancement cardiac magnetic resonance imaging in trastuzumab induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 22 janv 2008;10[1]:5.
268. Kongbundansuk S, Hundley WG. Noninvasive Imaging of Cardiovascular Injury Related to the Treatment of Cancer. *JACC Cardiovasc Imaging*. août 2014;7[8]:824-38.
269. IRM Cardiaque à Lyon : Examen d'Imagerie - Norimagerie [Internet]. [cité 27 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.norimagerie.com/irm-cardiaque.html>
270. Daugaard G, Lassen U, Bie P, Pedersen EB, Jensen KT, Abildgaard U, et al. Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. janv 2005;7[1]:87-93.
271. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 8 juin 2004;109[22]:2749-54.
272. de Bold AJ. Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. *Science*. 15 nov 1985;230(4727):767-70.
273. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 3 mars 1988;332(6159):78-81.
274. Chang M, Lowe DG, Lewis M, Hellmiss R, Chen E, Goeddel DV. Differential activation by atrial and brain natriuretic peptides of two different receptor guanylate cyclases. *Nature*. 7 sept 1989;341(6237):68-72.
275. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 30 avr 1990;168[2]:863-70.
276. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation*. févr 1993;87[2]:464-9.
277. BNP.pdf [Internet]. [cité 10 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/BNP.pdf>
278. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL. Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol*. 4 févr 2008;101(3A):3-8.
279. Pérez-Calvo J-I, Morales-Rull J-L, Gimeno-Orna J-A, Lasierra-Díaz P, Josa-Laorden C, Puente-Lanzarote J-J, et al. Usefulness of the Hepatocyte Growth Factor as a Predictor of Mortality in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure Regardless of Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 15 2016;118[4]:543-9.
280. Vaz Pérez A, Doehner W, von Haehling S, Schmidt H, Zimmermann AV, Volk H-D, et al. The relationship between tumor necrosis factor- $\alpha$ , brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 14 mai 2010;141[1]:39-43.
281. He Q, LaPointe MC. Interleukin-1beta regulation of the human brain natriuretic peptide promoter involves Ras-, Rac-, and p38 kinase-dependent pathways in cardiac myocytes. *Hypertens Dallas Tex* 1979. janv 1999;33(1 Pt 2):283-9.
282. Tomaru Ki K, Arai M, Yokoyama T, Aihara Y, Sekiguchi Ki K, Tanaka T, et al. Transcriptional activation of the BNP gene by lipopolysaccharide is mediated through GATA elements in neonatal rat cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol*. juin 2002;34[6]:649-59.
283. Goetze JP, Gore A, Møller CH, Steinbrüchel DA, Rehfeld JF, Nielsen LB. Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. déc 2004;18[15]:1928-30.

284. Hawkrigde AM, Heublein DM, Bergen HR, Cataliotti A, Burnett JC, Muddiman DC. Quantitative mass spectral evidence for the absence of circulating brain natriuretic peptide (BNP-32) in severe human heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 29 nov 2005;102[48]:17442-7.
285. Logeart D. Dosage du BNP dans l'insuffisance cardiaque. *Médecine Thérapeutique Cardiol*. 1 juill 2003;1[3]:276-82.
286. Logeart D. BNP assay in heart failure. *MT Cardio*. 1 mai 2005;1[3]:276-82.
287. AboEl-Magd GH, Hassan T, Aly MH, Mabrouk MM. Echocardiography and N-terminal-pro-brain natriuretic peptide in assessment of left ventricular diastolic dysfunction in stable COPD in relation to disease severity. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 1 janv 2017;66[1]:75-80.
288. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet Lond Engl*. 1 avr 2000;355(9210):1126-30.
289. Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-Type Natriuretic Peptide Levels in Obese Patients With Advanced Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 3 janv 2006;47[1]:85-90.
290. TROPONINES.pdf [Internet]. [cité 28 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/TROPONINES.pdf>
291. Capolaghi B, Charbonnier B, Dumontet M, Hennache B, Henninot J, Laperche T, et al. Recommandations sur la prescription, le dosage et l'interprétation des troponines cardiaques. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 mai 2005;63[3]:245-61.
292. Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:691-9.
293. Cardiology EMT 1825 - Surfaces of the Heart [Internet]. [cité 28 mai 2017]. Disponible sur: <https://wikis.engage.com/cardiology/heart>
294. Xu R-Y, Zhu X-F, Yang Y, Ye P. High-sensitive cardiac troponin T. *J Geriatr Cardiol JGC*. mars 2013;10[1]:102-9.
295. M YB. Troponines hypersensibles : vers une nouvelle définition de l'infarctus du myocarde ? /data/revues/07554982/v41i6sP1/S0755498212001601/ [Internet]. 7 juin 2012 [cité 30 mai 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/727683>
296. Meune C, Martins E, Fulla Y, Bergmann JF, Devaux JY, Mourad JJ. Nouveaux marqueurs biologiques des syndromes coronariens aigus. /data/revues/03980499/00280005/251/ [Internet]. 20 mars 2008 [cité 24 nov 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/125015>
297. Apple FS, Collinson PO, IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem*. janv 2012;58[1]:54-61.
298. Müller C. New ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Swiss Med Wkly*. 22 mars 2012;142:w13514.
299. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 27 août 2009;361[9]:858-67.
300. 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*. 19 janv 2010;55[3]:213-20.
301. 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*. 2 juin 2015;131[22]:1981-8.
302. Netgen. Le QT long acquis [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 9 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-N-395/Le-QT-long-acquis>



303. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, et al. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis* [Internet]. 7 déc 2017 [cité 9 mars 2018];6[12]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5779062/>
304. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *J Am Coll Cardiol*. 5 avr 2016;67[134]:1639-50.
305. Field JM, Hazinski MF, Sayre MR, Chameides L, Schexnayder SM, Hemphill R, et al. Part 1: executive summary: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2 nov 2010;122(18 Suppl 3):S640-656.
306. Iconographies supplémentaires de l'article : Bevacizumab et hypertension artérielle ou protéinurie : prise en charge - EM|consulte [Internet]. [cité 24 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/rmr/article/174454/iconosup>
307. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. févr 2007;49[2]:186-93.
308. Netgen. Anticancéreux sous haute tension [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 27 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-308/Anticancereux-sous-haute-tension>
309. Oleksowicz L, Bruckner HW. Prophylaxis of 5-fluorouracil-induced coronary vasospasm with calcium channel blockers. *Am J Med*. nov 1988;85[5]:750-1.
310. Cianci G, Morelli MF, Cannita K, Morese R, Ricevuto E, Di Rocco ZC, et al. Prophylactic options in patients with 5-fluorouracil-associated cardiotoxicity. *Br J Cancer*. 19 mai 2003;88[10]:1507-9.
311. Eskilsson J, Albertsson M. Failure of preventing 5-fluorouracil cardiotoxicity by prophylactic treatment with verapamil. *Acta Oncol Stockh Swed*. 1990;29[8]:1001-3.
312. Piccioli A, Lensing AWA, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost JTH*. juin 2004;2[6]:884-9.
313. Lee AYY. Thrombosis in cancer: an update on prevention, treatment, and survival benefits of anticoagulants. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:144-9.
314. John Libbey Eurotext - La maladie thromboembolique veineuse associée au cancer au congrès de l'ASCO 2015 [Internet]. [cité 7 mars 2018]. Disponible sur: [http://www.jle.com/fr/revues/stv/e-docs/la\\_maladie\\_thromboembolique\\_veineuse\\_associee\\_au\\_cancer\\_au\\_congres\\_de\\_lasco\\_2015\\_306016/article.phtml](http://www.jle.com/fr/revues/stv/e-docs/la_maladie_thromboembolique_veineuse_associee_au_cancer_au_congres_de_lasco_2015_306016/article.phtml)
315. Hamdi-Cherif M, Bidoli E, Birri S, Mahnane A, Laouamri S, Zaidi Z, et al. Le cancer à Sétif, Algérie, 1986–2010 Cancer in Setif, Algeria, 1986–2010. *J Afr Cancer Afr J Cancer*. 1 août 2014;6[3]:166-73.
316. Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes Disponible sur: [https://www.unitheque.com/Livre/lavoisier\\_msp/Statistique\\_en\\_biologie\\_et\\_en\\_medecine/Methodes\\_statistiques\\_a\\_l\\_usage\\_des\\_medecins\\_et\\_des\\_biologistes-954.html](https://www.unitheque.com/Livre/lavoisier_msp/Statistique_en_biologie_et_en_medecine/Methodes_statistiques_a_l_usage_des_medecins_et_des_biologistes-954.html)
317. El-Demerdash E, Ali AA, Sayed-Ahmed MM, Osman A-MM. New aspects in probucol cardioprotection against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*. nov 2003;52[5]:411-6.
318. Abdel-aleem S, el-Merzabani MM, Sayed-Ahmed M, Taylor DA, Lowe JE. Acute and chronic effects of adriamycin on fatty acid oxidation in isolated cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol*. févr 1997;29[2]:789-97.
319. Singal PK, Iliskovic N, Li T, Kumar D. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. oct 1997;11[12]:931-6.
320. Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, Hancock EW, et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its

- technology a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 13 mars 2007;49[10]:1109-27.
321. Hancock EW, Deal BJ, Mirvis DM, Okin P, Kligfield P, Gettes LS, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part V: electrocardiogram changes associated with cardiac chamber hypertrophy: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation*. 17 mars 2009;119[10]:e251-261.
322. Sornsins S. First degree atrioventricular block. *J Emerg Med*. 1987;5[1]:29-34.
323. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 17 mars 2009;53[11]:976-81.
324. Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J*. févr 1949;37[2]:161-86.
325. Koehler NR, Velho FJ, Bodanese LC, Collar I, Szeckyr EB, Ferrari R, et al. [Evaluation of QRS voltage in 12 derivations and Cornell criteria in the diagnosis of left ventricular hypertrophy]. *Arq Bras Cardiol*. sept 1994;63[3]:197-201.
326. Masson E. Électrocardiogramme normal de l'adulte [Internet]. EM-Consulte. [cité 5 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/24704/electrocardiogramme-normal-de-l-adulte>
327. Postema PG, De Jong JSSG, Van der Bilt IAC, Wilde AAM. Accurate electrocardiographic assessment of the QT interval: teach the tangent. *Heart Rhythm*. juill 2008;5[7]:1015-8.
328. Bazett HC. An Analysis of the Time-Relations of Electrocardiograms. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 1 avr 1997;2[2]:177-94.
329. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 17 mars 2009;53[11]:982-91.
330. Formation à « l'ECG de A à Z » par Pierre Taboulet [Internet]. [cité 27 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.e-cardiogram.com/ecg-lexique\\_alpha.php?terme\\_lex=i&id\\_lex=625&PHPSESSID=eqtkbqruelwfg](https://www.e-cardiogram.com/ecg-lexique_alpha.php?terme_lex=i&id_lex=625&PHPSESSID=eqtkbqruelwfg)
331. Klimczak C. Chapitre 1 - Échocardiographie transthoracique (ETT). In: *Techniques d'échographie cardiaque* [Internet]. Paris: Content Repository Only!; 2013 [cité 6 mars 2018]. p. 3-25. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294706066000010>
332. Use-of-Echo-in-Clinical-Trials.pdf Disponible sur: <http://www.asecho.org/wordpress/wp-content/uploads/2013/05/Use-of-Echo-in-Clinical-Trials.pdf>
333. ChamberQuantification-French-FINAL.pdf [Internet]. [cité 6 mars 2018]. Disponible sur: <http://asecho.org/wordpress/wp-content/uploads/2014/01/ChamberQuantification-French-FINAL.pdf>
334. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing

- Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* déc 2005;18[12]:1440-63.
335. Tsang TSM, Abhayaratna WP, Barnes ME, Miyasaka Y, Gersh BJ, Bailey KR, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol.* 7 mars 2006;47[5]:1018-23.
336. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* août 1988;12[2]:426-40.
337. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée: étude des déformations myocardiques [Internet]. [cité 14 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.cardio-online.fr/Actualites/Revue-de-la-litterature/Insuffisance-cardiaque-a-fraction-d-ejection-preservee-etude-des-deformations-myocardiques>
338. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ, et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* mars 2010;11[2]:176-83.
339. Netgen. Nouvelles recommandations de l'ESH/ESC : des changements en douceur pour le malade hypertendu [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 1 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-N-397/Nouvelles-recommandations-de-l-ESH-ESC-des-changements-en-douceur-pour-le-malade-hypertendu>
340. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* août 2000;36[2]:517-22.
341. Elalouani C, Benhmidoun MA, Rida H, AitRaiss M, Derhem N, Elomrani A, et al. Cardiotoxicité à court et à moyen terme des anthracyclines : étude prospective. *Ann Cardiol D39Angéiologie.* 61[4]:257-66.
342. Pio M, Adoubi K, Adoh A, Didi-Kouko C, Anzouan-Kacou J-B, Tegnan A, et al. Dépistage précoce de la cardiotoxicité des anthracyclines par l'écho-Doppler tissulaire à propos de 45 cas à l'institut de cardiologie d'Abidjan. /data/revues/00033928/v62i1/S0003392812000200/ [Internet]. 13 févr 2013 [cité 30 avr 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/788152>
343. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozencweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* nov 1979;91[5]:710-7.
344. Boffetta P, Tubiana M, Hill C, Boniol M, Aurengo A, Masse R, et al. The causes of cancer in France. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mars 2009;20[3]:550-5.
345. Hill C. [It is time to take cancer prevention seriously]. *Bull Cancer (Paris).* juin 2015;102(6 Suppl 1):S14-21.
346. Druesne-Pecollo N, Tehard B, Mallet Y, Gerber M, Norat T, Hercberg S, et al. Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer. *Lancet Oncol.* 1 févr 2009;10[2]:173-80.
347. rapport\_130907.pdf [Internet]. [cité 1 sept 2018]. Disponible sur: [http://www.academie-sciences.fr/archivage\\_site/presse/communiquerapport\\_130907.pdf](http://www.academie-sciences.fr/archivage_site/presse/communiquerapport_130907.pdf)
348. médicale (Inserm) I national de la santé et de la recherche. Cancer et environnement [Internet]. Les éditions Inserm; 2008 Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/102>
349. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. California Environmental Protection Agency. *Tob Control.* 1997;6[4]:346-53.
350. 16 cancers [Internet]. Quebec sans tabac.. Disponible sur: <https://quebecsanstabac.ca/jeminforme/dangers-sante/tabac-cancers>

351. Causes de leucémie [Internet]. News-Medical.net. 2009 [cité 25 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.news-medical.net/health/Leukemia-Causes-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Leukemia-Causes-(French).aspx)
352. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 7 déc 2017;377[23]:2228-39.
353. Edlinger M, Strohmaier S, Jonsson H, Bjørge T, Manjer J, Borena WT, et al. Blood pressure and other metabolic syndrome factors and risk of brain tumour in the large population-based Me-Can cohort study. *J Hypertens*. févr 2012;30[2]:290-6.
354. Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, Wacholder S, Niwa S, Fraumeni JF. Risk of renal cell cancer in relation to diuretics, antihypertensive drugs, and hypertension. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. juin 1995;4[4]:327-31.
355. Muscat JE, Hoffmann D, Wynder EL. The epidemiology of renal cell carcinoma. A second look. *Cancer*. 1995;75[10]:2552-7.
356. Mellempgaard A, Møller H, Olsen JH. Diuretics may increase risk of renal cell carcinoma. *Cancer Causes Control*. 1 juill 1992;3[4]:309-12.
357. McLaughlin JK, Chow WH, Mandel JS, Mellempgaard A, McCredie M, Lindblad P, et al. International renal-cell cancer study. VIII. Role of diuretics, other anti-hypertensive medications and hypertension. *Int J Cancer*. 9 oct 1995;63[2]:216-21.
358. Friis S, Sørensen HT, Mellempkjaer L, McLaughlin JK, Nielsen GL, Blot WJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of cancer: a population-based cohort study in Denmark. *Cancer*. 1 nov 2001;92[9]:2462-70.
359. Li CI, Daling JR, Tang M-TC, Haugen KL, Porter PL, Malone KE. Use of Antihypertensive Medications and Breast Cancer Risk Among Women Aged 55 to 74 Years. *JAMA Intern Med*. 23 sept 2013;173[17]:1629-37.
360. Netgen. Diabète et cancer : une association pernicieuse [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 2 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-252/Diabete-et-cancer-une-association-pernicieuse>
361. Schlienger J-L, Luca F, Vinzio S, Pradignac A. Obésité et cancer. *Rev Médecine Interne*. 1 sept 2009;30[9]:776-82.
362. Bennani M-A, Boukhari S-A, Chahraoui S, Kebbati S, Guermaz M. Association cancer bronchique et tuberculose pulmonaire. *Rev Mal Respir*. 1 janv 2017;34:A84.
363. Søggaard M, Farkas DK, Ehrenstein V, Jørgensen JOL, Dekkers OM, Sørensen HT. Hypothyroidism and hyperthyroidism and breast cancer risk: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol*. avr 2016;174[4]:409-14.
364. Cancer de l'estomac | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 25 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/cancer-de-lestomac>
365. Anémie : faut-il rechercher un cancer de l'estomac ? [Internet]. Medisite. [cité 7 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.medisite.fr/maladies-du-sang-les-facteurs-de-risque-anemie-faut-il-rechercher-un-cancer-de-lestomac.1527195.524013.html>
366. Kou S, Caballero L, Dulgheru R, Voilliot D, De Sousa C, Kacharava G, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. juin 2014;15[6]:680-90.
367. Castel M, Despas F, Modesto A, Gales C, Honton B, Galinier M, et al. Effets indésirables cardiaques des chimiothérapies. /data/revues/07554982/v42i1/S0755498212002825/ [Internet]. 8 janv 2013 [cité 16 sept 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/779525>
368. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart Br Card Soc*. avr 2008;94[4]:525-33.

369. Ioannidis JPA, Trikalinos TA, Dianas PG. Electrocardiogram-gated single-photon emission computed tomography versus cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of left ventricular volumes and ejection fraction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 19 juin 2002;39[12]:2059-68.
370. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 16 nov 2000;343[20]:1445-53.
371. Achenbach S, Daniel WG. Current role of cardiac computed tomography. *Herz*. mars 2007;32[2]:97-107.
372. The clinical utility of automatic boundary detection for the determination of left ventricular volume: a comparison with conventional off-line echo... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8611282>
373. Bountiokos M, Doorduijn JK, Roelandt JRTC, Vourvouri EC, Bax JJ, Schinkel AFL, et al. Repetitive Dobutamine Stress Echocardiography for the Prediction of Anthracycline Cardiotoxicity. *Eur J Echocardiogr*. 1 déc 2003;4[4]:300-5.
374. Civelli M, Cardinale D, Martinoni A, Lamantia G, Colombo N, Colombo A, et al. Early reduction in left ventricular contractile reserve detected by dobutamine stress echo predicts high-dose chemotherapy-induced cardiac toxicity. *Int J Cardiol*. juill 2006;111[1]:120-6.
375. Barry E, Alvarez JA, Scully RE, Miller TL, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. *Expert Opin Pharmacother*. juin 2007;8[8]:1039-58.
376. Kalou K, Zelek L. Les toxicités cardiovasculaires des traitements oncologiques. *Oncologie*. 1 déc 2006;8[10]:901-5.
377. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 14 mai 2005;365(9472):1687-717.
378. Belham M, Kruger A, Mepham S, Faganello G, Pritchard C. Monitoring left ventricular function in adults receiving anthracycline-containing chemotherapy. *Eur J Heart Fail*. avr 2007;9[4]:409-14.
379. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2012;30[23]:2876-84.
380. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Golian M, Fang T, et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2010;28[21]:3429-36.
381. Jordan JH, D'Agostino RB, Hamilton CA, Vasu S, Hall ME, Kitzman DW, et al. Longitudinal assessment of concurrent changes in left ventricular ejection fraction and left ventricular myocardial tissue characteristics after administration of cardiotoxic chemotherapies using T1-weighted and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging*. nov 2014;7[6]:872-9.
382. Sparano JA, Brown DL, Wolff AC. Predicting cancer therapy-induced cardiotoxicity: the role of troponins and other markers. *Drug Saf*. 2002;25[5]:301-11.
383. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *The Lancet*. 26 juill 2003;362(9380):316-22.
384. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Kaufman PA, Martino S, Dakhil SR, et al. Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 sept 2004;22[18]:3700-4.

385. Hare JL, Brown JK, Leano R, Jenkins C, Woodward N, Marwick TH. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am Heart J.* août 2009;158[2]:294-301.
386. Gligorov J, Debourdeau P, Arsovski O, Lotz jean-pierre. Cardiac prevention: The oncologic point of view. Vol. 91 Suppl 3. 2004. 192 p.
387. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med.* 29 1995;332[26]:1738-43.
388. Schaadt B, Kelbaek H. Age and left ventricular ejection fraction identify patients with advanced breast cancer at high risk for development of epirubicin-induced heart failure. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol.* déc 1997;4[6]:494-501.
389. Bonnetterre J, Roché H, Kerbrat P, Fumoleau P, Goudier M-J, Fargeot P, et al. Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: French adjuvant study group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 août 2004;22[15]:3070-9.
390. Fumoleau P, Roché H, Kerbrat P, Bonnetterre J, Romestaing P, Fargeot P, et al. Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group results. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* janv 2006;17[1]:85-92.
391. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med.* 1 juill 1996;125[1]:47-58.
392. Frishman WH, Sung HM, Yee HC, Liu LL, Keefe D, Einzig AI, et al. Cardiovascular toxicity with cancer chemotherapy. *Curr Probl Cancer.* déc 1997;21[6]:301-60.
393. 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. *Breast Cancer Res Treat.* févr 2008;107[3]:443-50.
394. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen BV, Dombernowsky P. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* nov 1998;16[11]:3502-8.
395. Speyer J, Wasserheit C. Strategies for reduction of anthracycline cardiac toxicity. *Semin Oncol.* oct 1998;25[5]:525-37.
396. Jain KK, Casper ES, Geller NL, Hakes TB, Kaufman RJ, Currie V, et al. A prospective randomized comparison of epirubicin and doxorubicin in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juin 1985;3[6]:818-26.
397. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med.* févr 1982;96[2]:133-9.
398. Chan S, Davidson N, Juozaityte E, Erdkamp F, Pluzanska A, Azarnia N, et al. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* oct 2004;15[10]:1527-34.
399. French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 févr 2001;19[3]:602-11.
400. A prospective randomized phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, fluorouracil, and either doxorubicin or epirubicin. French Epirubicin Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* avr 1988;6[4]:679-88.

401. Italian Multicentre Breast Study with Epirubicin, Ambrosini G, Balli M, Garusi G, Demicheli R, Jirillo A, et al. Phase III randomized study of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide v fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in advanced breast cancer: an Italian multicentre trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. juin 1988;6[6]:976-82.
402. Cottin Y, Touzery C, Dalloz F, Coudert B, Toubreau M, Riedinger A, et al. Comparison of epirubicin and doxorubicin cardiotoxicity induced by low doses: evolution of the diastolic and systolic parameters studied by radionuclide angiography. *Clin Cardiol*. sept 1998;21[9]:665-70.
403. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. nov 1998;16[11]:3493-501.
404. Zambetti M, Moliterni A, Materazzo C, Stefanelli M, Cipriani S, Valagussa P, et al. Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patients given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicin and breast irradiation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2001;19[1]:37-43.
405. Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VHC, Shepherd LE, Tu D, Paul N, et al. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 août 2005;23[22]:5166-70.
406. Basser RL, Abraham R, To LB, Fox RM, Green MD. Cardiac effects of high-dose epirubicin and cyclophosphamide in women with poor prognosis breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. janv 1999;10[1]:53-8.
407. Wils JA, Bliss JM, Marty M, Coombes G, Fontaine C, Morvan F, et al. Epirubicin plus tamoxifen versus tamoxifen alone in node-positive postmenopausal patients with breast cancer: A randomized trial of the International Collaborative Cancer Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. juill 1999;17[7]:1988-98.
408. Epirubicin plus tamoxifen versus tamoxifen alone in node-positive postmenopausal patients with breast cancer: A randomized trial of the Internation... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 11 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561249>
409. Hortobagyi GN, Frye D, Buzdar AU, Ewer MS, Fraschini G, Hug V, et al. Decreased cardiac toxicity of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 1 janv 1989;63[1]:37-45.
410. Jurcut R, Ector J, Erven K, Choi HF, Voigt J-U. Radiotherapy effects on systolic myocardial function detected by strain rate imaging in a left-breast cancer patient. *Eur Heart J*. déc 2007;28[24]:2966.
411. Siveski-Iliskovic N, Hill M, Chow DA, Singal PK. Probucol protects against adriamycin cardiomyopathy without interfering with its antitumor effect. *Circulation*. 1 janv 1995;91[1]:10-5.
412. Elbl L, Hrstkova H, Tomášková I, Michálek J. Late anthracycline cardiotoxicity protection by dexrazoxane (ICRF-187) in pediatric patients: echocardiographic follow-up. *Support Care Cancer*. 2005;14:128-36.
413. Robinson ES, Khankin EV, Choueiri TK, Dhawan MS, Rogers MJ, Karumanchi SA, et al. Suppression of the nitric oxide pathway in metastatic renal cell carcinoma patients receiving vascular endothelial growth factor-signaling inhibitors. *Hypertens Dallas Tex* 1979. déc 2010;56[6]:1131-6.
414. Ciuffetti G, Schillaci G, Innocente S, Lombardini R, Pasqualini L, Notaristefano S, et al. Capillary rarefaction and abnormal cardiovascular reactivity in hypertension. *J Hypertens*. déc 2003;21[12]:2297-303.
415. Kim JJ, Vaziri SAJ, Rini BI, Elson P, Garcia JA, Wirka R, et al. Association of VEGF and VEGFR2 single nucleotide polymorphisms with hypertension and clinical outcome in metastatic clear cell renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. *Cancer*. 1 avr 2012;118[7]:1946-54.

416. Lévy B. Arterial hypertension, main side effect of anti-angiogenic drugs and possible early marker of efficiency. *Sang Thromb Vaiss.* 2013;11-12;[6]:399-404.
417. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juin 2006;24[16]:2505-12.
418. Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, Sledge GW, Holmgren E, Benjamin R, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 févr 2001;19[3]:843-50.
419. Tod M, Mir O, Bancelin N, Coriat R, Thomas-Schoemann A, Taieb F, et al. Functional and clinical evidence of the influence of sorafenib binding to albumin on sorafenib disposition in adult cancer patients. *Pharm Res.* déc 2011;28[12]:3199-207.
420. Manus J-M. Dasatinib et LMC à Ph+. /data/revues/1773035X/00410430/15/ [Internet]. 3 mars 2011 [cité 25 nov 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/282911>
421. Zang J, Wu S, Tang L, Xu X, Bai J, Ding C, et al. Incidence and Risk of QTc Interval Prolongation among Cancer Patients Treated with Vandetanib: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLOS ONE.* 17 févr 2012;7[2]:e30353.
422. Ferrari S, Figus E, Cagnano R, Iantorno D, Bacci G. The Role of Corrected QT Interval in the Cardiologic Follow-Up of Young Patients Treated with Adriamycin. *J Chemother.* 1 janv 1996;8[3]:232-6.
423. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 16 sept 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0206293.htm>
424. Un cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) associée à l'administration de mitomycine d'évolution favorable sous epoprostenol - EM|consulte [Internet]. [cité 17 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/rmr/article/144752>
425. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 1 déc 2009;34[6]:1219-63.
426. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, das Dores Cruz F, Gonçalves Brandão SM, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol.* 22 mai 2018;71[20]:2281-90.
427. El-Demerdash E, Ali AA, Sayed-Ahmed MM, Osman A-MM. New aspects in probucol cardioprotection against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol.* nov 2003;52[5]:411-6.
428. Doxorubicine liposomiale, Caelyx et Myocet [Internet]. [cité 12 avr 2017]. Disponible sur: <http://gfme.free.fr/traitements/doxorubicine.html>
429. Benjamin RS. Rationale for the use of mitoxantrone in the older patient: cardiac toxicity. *Semin Oncol.* févr 1995;22(1 Suppl 1):11-3.
430. BDM : fiche [Internet]. [cité 25 nov 2018]. Disponible sur: [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm//fiche/index\\_fic\\_effinddt.php?p\\_code\\_cdf=BA23&p\\_code\\_cip=3400932514410&p\\_menu=FICHE&p\\_site=](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm//fiche/index_fic_effinddt.php?p_code_cdf=BA23&p_code_cip=3400932514410&p_menu=FICHE&p_site=)
431. Weiss RB, Grillo-López AJ, Marsoni S, Posada JG, Hess F, Ross BJ. Amsacrine-associated cardiotoxicity: an analysis of 82 cases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juin 1986;4[6]:918-28.
432. Shapira J, Gotfried M, Lishner M, Ravid M. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen. A prospective randomized evaluation. *Cancer.* 15 févr 1990;65[4]:870-3.
433. Amlodipine inhibits doxorubicin-induced apoptosis in neonatal rat cardiac myocytes. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 25 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12628736>
434. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 5 déc 2006;48[11]:2258-62.



435. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 5 déc 2006;114[23]:2474-81.
436. Cheuk DKL, Sieswerda E, van Dalen EC, Postma A, Kremer LCM. Medical interventions for treating anthracycline-induced symptomatic and asymptomatic cardiotoxicity during and after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 23 août 2016;[8]:CD008011.
437. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, Nakane T, Nakamae M, Ohta K, et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer*. 1 déc 2005;104[11]:2492-8.
438. Delgado Cyclooxygenase-2 inhibitor treatment improves left ventricular function and mortality in a murine model of doxorubicin heart failure. *Circulation* 2004;109:1428-33. -
439. Neilan TG, Jassal DS, Scully MF, Chen G, Deflandre C, McAllister H, et al. Iloprost attenuates doxorubicin-induced cardiac injury in a murine model without compromising tumour suppression. *Eur Heart J*. mai 2006;27[10]:1251-6.
440. Fisher PW, Salloum F, Das A, Hyder H, Kukreja RC. Phosphodiesterase-5 Inhibition With Sildenafil Attenuates Cardiomyocyte Apoptosis and Left Ventricular Dysfunction in a Chronic Model of Doxorubicin Cardiotoxicity. *Circulation*. 5 avr 2005;111[134]:1601-10.
441. Prasad KN. Multiple dietary antioxidants enhance the efficacy of standard and experimental cancer therapies and decrease their toxicity. *Integr Cancer Ther*. déc 2004;3[4]:310-22.
442. Ma Y, Chapman J, Levine M, Polireddy K, Drisko J, Chen Q. High-Dose Parenteral Ascorbate Enhanced Chemosensitivity of Ovarian Cancer and Reduced Toxicity of Chemotherapy. *Sci Transl Med*. 5 févr 2014;6[222]:222ra18-222ra18.
443. Morey B, Brown T. A Review of Evidence-based Practice in Nutrition Related Complementary Therapies: Improving the Knowledge of Dietitians. *Cancer Forum*. juill 2011;35[2]:112.
444. Brami C, Bao T, Deng G. Natural products and complementary therapies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. févr 2016;98:325-34.
445. *Nutrition and the Cancer Patient*. Oxford, New York: Oxford University Press; 2010. 600 p.
446. Cvetković RS, Scott LJ. Dexrazoxane : a review of its use for cardioprotection during anthracycline chemotherapy. *Drugs*. 2005;65[7]:1005-24.
447. Zhang J, Cui X, Yan Y, Li M, Yang Y, Wang J, et al. Research progress of cardioprotective agents for prevention of anthracycline cardiotoxicity. *Am J Transl Res*. 15 juill 2016;8[7]:2862-75.
448. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mai 2002;13[5]:710-5.
449. Hasinoff BB. The use of dexrazoxane for the prevention of anthracycline extravasation injury. *Expert Opin Investig Drugs*. 1 févr 2008;17[2]:217-23.
450. Thouggaard AV, Langer SW, Hainau B, Grauslund M, Juhl BR, Jensen PB, et al. A murine experimental anthracycline extravasation model: Pathology and study of the involvement of topoisomerase II alpha and iron in the mechanism of tissue damage. *Toxicology*. 28 févr 2010;269[1]:67-72.
451. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. John Wiley & Sons, Ltd; 2011. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003917.pub4/abstract>
452. Choi HS, Park ES, Kang HJ, Shin HY, Noh CI, Yun YS, et al. Dexrazoxane for Preventing Anthracycline Cardiotoxicity in Children with Solid Tumors. *J Korean Med Sci*. 2010;25[9]:1336.
453. Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L, Gallo L, Carnino F, Garrone O, et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no

- cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. déc 1996;14[12]:3112-20.
454. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 8 juill 2004;351[2]:145-53.
455. Elbl L, Hrstkova H, Tomaskova I, Blazek B, Michalek J. Long-term serial echocardiographic examination of late anthracycline cardiotoxicity and its prevention by dexrazoxane in paediatric patients. *Eur J Pediatr*. nov 2005;164[11]:678-84.
456. Youssef G, Links M. The prevention and management of cardiovascular complications of chemotherapy in patients with cancer. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv*. 2005;5[4]:233-43.
457. Cancer : l'activité physique améliore l'efficacité de la chimio [Internet]. LCI. [cité 5 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.lci.fr/sante/cancer-lactivite-physique-ameliore-lefficacite-de-la-chimio-1521537.html>
458. Le SAKK étudie les effets du sport sur la chimiothérapie [Internet]. studylibfr.com. [cité 25 nov 2018]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/4418029/le-sakk-étude-les-effets-du-sport-sur-la-chimiothérapie>
459. french.pdf [Internet]. . Disponible sur: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/french.pdf>
460. Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Martin-Montalvo A, et al. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med*. 7 mars 2012;4[124]:124ra27.
461. Marinac CR, Nelson SH, Breen CI, Hartman SJ, Natarajan L, Pierce JP, et al. Prolonged Nightly Fasting and Breast Cancer Prognosis. *JAMA Oncol*. 1 août 2016;2[8]:1049-55.
462. Cheng C-W, Adams GB, Perin L, Wei M, Zhou X, Lam BS, et al. Prolonged Fasting Reduces IGF-1/PKA to Promote Hematopoietic-Stem-Cell-Based Regeneration and Reverse Immunosuppression. *Cell Stem Cell*. 5 juin 2014;14[6]:810-23.
463. Perte de poids non souhaitée | Fondation contre le Cancer [Internet].. Disponible sur: <https://www.cancer.be/les-cancers/effets-secondaires/une-perde-de-poids-extr-me-na-rien-dagr-able>
464. OMS | Cancérogénicité de la consommation de viande rouge et de viande transformée [Internet]. WHO. [cité 5 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/features/qa/cancer-red-meat/fr/>
465. Tuyns AJ. Alcool et cancer. *Pathol Biol*. 1 janv 2001;49[9]:759-63.
466. Il est préférable d'éviter l'alcool pendant un traitement | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 25 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/aide-aux-patients/alimentation-pendant/apr-s-un-cancer/pendant-un-cancer/mythes-et-r-alit-s-propos>
467. Cancer et alcool | Fondation contre le Cancer [Internet].. Disponible sur: <https://www.cancer.be/les-cancers/jeunes-et-cancer/au-quotidien/cancer-et-alcool>
468. Sel et cancer | Fondation contre le Cancer [Internet].. Disponible sur: <https://www.cancer.be/les-cancers/facteurs-de-risque/pas-trop-de-sel>
469. Tasevska N, Jiao L, Cross AJ, Kipnis V, Subar AF, Hollenbeck A, et al. Sugars in diet and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer*. 1 janv 2012;130[1]:159-69.
470. Ahmed S, Othman NH. Honey as a Potential Natural Anticancer Agent: A Review of Its Mechanisms. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM* [Internet]. 2013 [cité 7 avr 2018];2013. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3865795/>
471. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc*. sept 2014;89[9]:1287-306.
472. Clarke E, Lenihan D. Cardio-oncology: a new discipline in medicine to lead us into truly integrative care. *Future Cardiol*. 1 juill 2015;11[4]:359-61

