

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ DE BLIDA 1



FACULTÉ DE MÉDECINE
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

Les manifestations cardiovasculaires de la chimiothérapie anticancéreuse chez les sujets avec cancer métastasé

Mémoire de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Session SEPTEMBRE 2021

Soutenue par :

- BENALIA Amina Hadjer

- SEBSI Sabrina

Membres du jury :

- Président : Pr BENAZIZ.O, Professeur en pharmacie galénique.

- Examineur : Dr BENNOUAR.S, Maître assistante en Biochimie.

- Examineur : Pr TALEB.A, Professeur en médecine interne.

- Encadreur : Pr BACHIR CHERIF.A, Professeur en médecine interne et cardiologie.

SOMMAIRE :

REMERCIEMENTS :	1
DEDICACES :	2
LISTES DES TABLEAUX:	4
LISTE DES FIGURES :	5
ABREVIATIONS :	6

Partie théorique:

I. INTRODUCTION :	9
II. LE CANCER METASTATIQUE :	10
1. <i>Définition :</i>	10
2. <i>Les étapes de processus de la métastase cancéreux :</i>	10
III. LES AGENTS ANTICANCEREUX :	11
1. <i>La radiothérapie :</i>	11
1.1 Définition :	11
1.2 Déroulement :	11
1.3 Techniques :	12
1.4 Les effets secondaires :	12
2. <i>L'hormonothérapie :</i>	12
2.1 Définition :	12
2.1 Les différents types d'hormonothérapie :	13
2.2 Les effets secondaires :	14
3. <i>L'immunothérapie :</i>	14
3.1 Définition :	14
3.2 Types d'immunothérapie :	15
3.3 Les effets secondaires :	15
4. <i>La thérapie ciblée :</i>	15
4.1 Définition :	15
4.2 Types de la thérapie ciblée :	15
4.3 Effets secondaires :	15
5. <i>La chimiothérapie :</i>	16
5.1 Définition :	16
5.2 Choix de traitement :	18
5.3 Déroulement de la chimiothérapie :	18
5.4 Principales classes thérapeutiques des médicaments anticancéreux cytotoxiques :	19

5.5	La résistance tumorale :.....	29
IV.	LE SYSTEME CARDIOVASCULAIRE :	31
1.	<i>Cœur</i> :.....	31
1.1	Circulation pulmonaire et circulation systémique :.....	31
1.2	Anatomie du cœur :.....	32
1.3	Fibres musculaires cardiaques :.....	33
1.4	Physiologie du cœur :.....	33
1.5	Développement et vieillissement du cœur :.....	34
2.	<i>Les vaisseaux sanguins</i> :.....	35
2.1	Structure et fonctions des vaisseaux sanguins :.....	35
2.2	la physiologie de la circulation :.....	36
2.3	Voies de la circulation : anatomie du système cardiovasculaire.....	39
V.	LES MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRE DE LA CHIMIOThERAPIE DU CANCER METASTATIQUE :.....	40
1.	<i>La toxicité cardiovasculaire</i> :.....	40
1.1	Définition :	40
1.2	Facteurs de risque :	40
2.	<i>Physiopathologie de de la toxicité cardiovasculaire</i> :.....	42
2.1	Les agents alkylants :.....	42
2.2	Les inhibiteurs des topoisomérases :.....	45
2.3	Les agents intercalants :	46
2.4	Les agents scindants :.....	49
2.5	Les antimétabolites (les antipyrimidiniques).....	49
2.6	les antimicrotubules :	51
2.7	Autres anticancéreux :.....	52
3.	<i>Recommandations (Prise en charge diagnostique)</i> :.....	53
3.1	Dysfonctionnement myocardique et insuffisance cardiaque :.....	53
3.2	Maladie coronarienne :	56
3.3	Arythmies :.....	56
3.4	Hypertension artérielle :	57
3.5	Maladie thromboembolique :.....	58
3.6	Maladie vasculaire périphérique et accident vasculaire cérébral :	58
3.7	Hypertension pulmonaire :.....	58
3.8	Complications cardiovasculaires de la chimiothérapie dans des populations particulières :.....	59
4.	<i>La prise en charge thérapeutique des complications cardiovasculaires</i> :....	60
4.1	La chimioprotection :.....	60
4.2	Traitement des complications cardiovasculaires (chimiorrection) :..	61

Partie pratique :

Objectif principal :	82
I. Méthodologie :	83
1. <i>Type et cadre de l'étude :</i>	<i>83</i>
2. <i>Population :</i>	<i>83</i>
3. <i>Méthodologie :</i>	<i>83</i>
II. Résultats :	87
1. <i>Analyse descriptive :</i>	<i>87</i>
2. <i>Etude analytique :</i>	<i>93</i>
3. <i>Evolution :</i>	<i>95</i>
III. Discussion :	97
Conclusion :	100
ANNEXES :	101
RESUME :	108
ABSTARCT :	109

REMERCIEMENTS :

Nous remercions **ALLAH**, le bon Dieu, qui nous a donné l'ambitieux, le défi, la santé et le courage pour terminer cette thèse.

Nous tenons à présenter notre profonde gratitude et nos sincères remerciements au **Pr BACHIR CHERIF.A** qui a accepté de nous encadrer et qui nous a fait bénéficier de son savoir et de ses conseils éclairés afin de perfectionner ce travail.

Nous tenons particulièrement à adresser nos sincères remerciements à notre examinateur **Dr BENNAOUAR.S**, d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Merci pour votre disponibilité, votre patience et vos encouragements, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'il a bien voulu nous consacrer. Trouve dans ce travail l'expression de notre respect et de notre gratitude.

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

A notre maitre et présidente des jurys, **Pr BENAZIZ.O**

Vous nous faites l'honneur de présider le jury de notre thèse.

Nous tenons à vous remercier pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail et pour accepter de nous orienter dans la rédaction de ce dernier.

A notre examinateur **Pr TALEB**

Nous vous présentons nos sincères remerciements, du grand honneur que vous nous faites, par votre contribution à l'examen de ce travail et de l'enrichir par vos propositions.

On adresse également nos sincères remerciements à tout le personnel du service du MEDECINE INTERNE et de CARDIOLOGIE, unité FRANTZ FANON.

DEDICACES :

A mes chers parents, **MAMAN, PAPA,**
Que ce travail soit un remerciement pour l'amour, l'aide, le soutien, et les
encouragements prodigués tout au long de ces années.

Merci de m'avoir aidé à grandir, à devenir ce que je suis.
J'ai l'immense chance de savoir que vous serez toujours là pour moi.
Avec tout mon amour et mon admiration.

A ma chère tante **FADHILA**, merci pour être là pour moi. Tu es ma deuxième
Maman

A mes frères que j'aime beaucoup **ABDERRAHIM, YOUNES** et
ABDERRAHMENE.

A la mémoire de ma **GRAND-MERE**, que Dieu la garde dans son vaste paradis.

A mon binôme **SABRINA**, ma chère amie et mon binôme durant tous mon cursus
en pharmacie qui a partagé avec moi tous les efforts. Merci pour tous les
moments qu'on a vécu ensemble.

A ma très chère **AMIRA**,
Ce qu'il y a de plus beau en amitié, c'est qu'il n'y a pas de dette à rembourser. Si
c'était le cas, je serais en déficit ! Merci pour ta présence et ton aide au
quotidien !

C'est un moment de plaisir de dédier cette œuvre,
A mes chers amis : **CHAIMA, RANIA, HADJER, MIMI, KHAOULA,**
HINDOU, KOUKI.

A mon cousin : **FOUAD.**

A toute la Famille **MERZOUG** et **BENALIA.**
A l'ensemble des membres du club **PHARMACUM.**

Amina Hadjer

A ma chère **MERE**,

A mon cher **PERE**,

Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs. Aucun hommage ne pourra être à la hauteur de l'amour dont ils ne cessent de me combler que Dieu leur procure bonne santé et longue vie.

A mon adorable petite sœur **LINA** qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur dans mes moments difficiles.

A mes chers frères **ISSAM** et **MOUATEZ**, pour ses soutiens moraux que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A mon très cher binôme, et ma partenaire de crime **AMINA HADJER** pour son soutien, sa patience et sa compréhension tout au long de mon cursus universitaire.

A mon cher fiancé **MOHAMED**, Tu as été toujours présent à mes côtés, une source de tendresse et d'affection, tu m'as encouragée, conseillée et consolée,
Puisse le seigneur tout puissant te procurer longue vie, santé et bonheur.

A ma tante **FOUZIA**, Quoique tu ne sois ma mère biologique, tu as toujours été pour moi une mère idéale, la lumière qui me guide dans les moments les plus obscures.

A toutes les personnes, de près ou de loin, pour leurs aides et supports et à qui je souhaite plus de succès,

Mes amis ceux que j'aime **RANIA, CHAIMA, MIMI, KOUKI, KHAOULA, HINDOU.**

Mes adorables cousines, **FADHILA, RANIA, MANEL, AMINA, INES, SAFIA** et **NESRINE.**

Ma famille **SAHARI** et **SEBSI.**

Ma belle-famille **TARAZI.**

Sabrina

LISTES DES TABLEAUX:

Patrie théorique :

Tableau 01 : les agents alkylants.

Tableau 02 : Les apparentes aux agents alkylants.

Tableau 03 : les inhibiteurs des topoisomérases.

Tableau 04 : les agents intercalants.

Tableau 05 : les agents sindants.

Tableau 06 : les antagonistes foliques ou antifolates.

Tableau 07 : Les analogues des bases puriques.

Tableau 08 : Les analogues des bases pyrimidiques.

Tableau 09 : Les hydroxyurées.

Tableau 10 : Les alcaloïdes de la Pervenche.

Tableau 11 : les taxanes.

Tableau 12 : Les interactions médicamenteuses.

Tableau 13 : Dose d'équivalence d'anthracycline compte tenu doxorubicine en perfusion rapide comme référence.

Tableau 14 : la comparaison entre les chimioprotecteurs et les chimiocorrecteurs.

Tableau 15 : les indications des médicaments du système rénine angiotensine.

Tableau 16 : les effets indésirables des médicaments du système rénine angiotensine.

Tableau 17 : les interactions médicamenteuses des médicaments du système rénine angiotensine.

Tableau 18 : les effets physiologiques de la stimulation des récepteurs β -adrénergiques.

Tableau 19 : l'activité sympathomimétique intrinsèque des β -bloquants.

Tableau 20 : les médicaments de la coagulation.

Tableau 21 : les indications des médicaments de l'hémostase.

Tableau 22 : Prévention des AVCs.

Tableau 23 : Traitement de la maladie thromboembolique.

Partie pratique :

Tableau 01 : Répartition des patients selon le sexe.

Tableau 02 : Répartition des patients selon l'âge.

Tableau 03 : Répartition des femmes selon la ménopause.

Tableau 04 : Répartition des patients selon leurs IMCs.

Tableau 05 : Répartition des facteurs de risque et de comorbidité.

Tableau 06 : la répartition des malades selon le stade de dyspnée.

Tableau 07 : Répartition des paramètres biocliniques.

Tableau 08 : les caractéristiques biocliniques des patients avant et après chimiothérapie.

Tableau 09 : la corrélation des paramètres biocliniques.

Tableau 10 : Répartition des manifestations selon les FDRs.

Tableau 11 : l'apparition des différentes manifestations après la chimiothérapie.

Tableau 12 : Répartition des manifestations selon les classes thérapeutiques.

LISTE DES FIGURES :

Partie théorique :

Figure 01 : Déroulement de la radiothérapie.

Figure 02 : Hormonothérapie.

Figure 03 : Mécanisme en immunothérapie.

Figure 04 : Les différents mécanismes d'action de la chimiothérapie cytotoxique.

Figure 05 : Mécanisme d'action des anti-métabolites.

Figure 06 : la Circulation pulmonaire et circulation systémique.

Figure 07 : Anatomie du cœur.

Figure 08 : Principales veines et artères.

Figure 09 : Altérations métaboliques induites par la doxorubicine.

Figure 10 : les effets physiologiques du système rénine-angiotensine.

Figure 11 : lieu d'action des différentes classes.

Figure 12 : la cascade de coagulation.

Figure 13 : mécanisme d'action des AVKs.

Partie pratique :

Figure 01 : Répartition des patients selon le sexe.

Figure 02 : Répartition des patients selon l'âge.

Figure 03 : Répartition des patientes ménopausées et non ménopausées.

Figure 04 : Répartition des patients selon leurs IMCs.

Figure 05 : Répartition des facteurs de risque et de comorbidité.

ABREVIATIONS :

5-FU : 5-fluorouracil
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
ADP : Adénosine DiPhosphate
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AOD : Anticoagulants oraux direct
ARN : Acide RiboNucléique
ARN_m : ARN messenger
ARA : Antagonistes des Récepteurs de l'angiotensine
ASI : Activité sympathomimétique intrinsèque
ATCD : Antécédents
ATP : Adénosine TriPhosphate
AVC : Accidents Vasculaires Cérébrales
AVK : Anti-Vitamine K
BNP : Brain Natriuretic Peptide (peptide natriurétique)
CT : Cholestérol Total
CTX : Cardiotoxicité
CYP2D6: Cytochrome P2D6
DC: Débit Cardiaque
ECG: Elerctrocardiogramme
EDTA: Ethylenediaminetetraacetic acid
FDA : Food and Drug Administration
FDR : Facteurs De Risque
FEVG : Fraction d'éjection de ventricule gauche
GB : Globules Blancs
GSTP : glutathion S-transférase P
GLY : Glycémie.
GP IIbIIIa : Glycoprotéine IIbIIIa
HBPM : Héparine de Haut Poids Moléculaire
HB : Hémoglobine
HDL : High Dencity Lipoprotein (lipoprotéine de Haute densité)
HNF : Héparine NON Fractionné
HTA : Hypertension Artérielle.
HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire
IC : Insuffisance Cardiaque.
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de Conversion.
IMC : Indice de Masse Corporelle.
IV : Intraveineuse
LDL : Low Density Lipoprotein (lipoprotéine de basse densité).
MCV : Maladie cardiovasculaire
MVP : Maladie Vasculaire Périphérique
NFS : Numération Formule Sanguine
NT-proBNP : N-Terminal proBNP
PAM : Pression Artérielle Moyenne
PAD : Pression Artérielle diastolique
PAS : Pression Artériell Systolique.

QTc : QT corrigé

RLO : Radicaux Libres Oxygénés

SCA : Syndrome Coronarienne Aigu

TG : Triglycéride

TP : Taux de Protrombine

TPMT: Thiopurine Méthyl-Transférase

Top : Topoisomérase

VO : Voie orale

Partie théorique

I. INTRODUCTION :

Le cancer est un syndrome métabolique sévère et l'une des principales causes de décès, indépendamment de l'évolution des outils de diagnostic, de traitement et de prévention de la maladie [1]. En Algérie 50,000 nouveaux cas et 20,000 décès ont été enregistrés au courant de l'année 2019. Le nombre des cas est en constante augmentation, estimé à 70,000 cas/an en 2030 [2].

La chimiothérapie a amélioré le pronostic, la survie ainsi que la qualité de vie de plusieurs patients cancéreux. Outre leur action antitumorale, les anticancéreux exercent des effets secondaires sur les tissus sains de l'organisme. 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 [3].

Les complications cardiovasculaires sont l'un des effets secondaires les plus fréquents. On craint de plus en plus qu'elles n'entraînent une morbidité et un décès prématurés chez les survivants du cancer [4]. Cela peut être le résultat d'une cardiotoxicité, qui implique des effets directs du traitement anticancéreux sur la fonction et la structure du cœur, ou être due à l'accélération du développement des maladies cardiovasculaires, en particulier en présence de facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels [5].

Dans ce contexte, cette étude a été réalisée dans l'objectif d'étudier les toxicités cardiaques de la chimiothérapie cytotoxique. A travers ce travail nous voulons estimer le taux de survenue des manifestations cardiovasculaires chez les patients ayant un cancer métastatique et ce pour éventuellement prédire les patients les plus exposés au risque de développer des toxicités cardiaques.

II. LE CANCER METASTATIQUE :

1. Définition :

Le cancer métastatique est une tumeur formée à partir de cellules cancéreuses qui se sont détachées d'une première tumeur (tumeur primitive) et qui ont migré par les vaisseaux lymphatiques ou les vaisseaux sanguins dans une autre partie du corps où elles se sont installées [6] . Il est composé du même type de cellules cancéreuses que le cancer primitif. Par exemple, lorsqu'un cancer du côlon se propage au foie, les cellules cancéreuses dans le foie sont des cellules du cancer du côlon. Il s'agit d'un cancer du côlon métastatique et non d'un cancer du foie. Ce n'est pas un autre cancer, mais le cancer initial qui s'est propagé [7].

Quand le cancer métastatique se développe-t-il ?

Tous les cancers peuvent se propager. Toutefois, le terme cancer métastatique n'est généralement employé que pour désigner des tumeurs solides, qui se sont propagées à une autre partie du corps. On ne dit pas des cancers du sang (comme la leucémie, le lymphome et le myélome multiple) qu'ils sont des cancers métastatiques, car on considère qu'ils sont déjà généralisés au moment où ils sont diagnostiqués.

La propagation du cancer repose sur de nombreux éléments, entre autres :

- le type de cancer,
- la rapidité avec laquelle le cancer primitif se développe et la probabilité qu'il se propage (grade),
- la taille et l'emplacement du cancer primitif,
- depuis combien de temps le cancer primitif est présent dans le corps,
- si on a eu recours à des traitements contre le cancer et dans quelle mesure ceux-ci ont été efficaces.

Le cancer métastatique peut se développer plusieurs années après le diagnostic initial et le traitement du cancer primitif. Parfois, le cancer a déjà fait des métastases lorsqu'il est diagnostiqué [7] .

2. Les étapes de processus de la métastase cancéreux :

Lorsque les cellules cancéreuses croissent et se divisent, elles peuvent se déplacer de l'endroit où le cancer est apparu à d'autres parties du corps. Le cancer peut se propager de 3 façons :

L'extension directe : ou envahissement, signifie que la tumeur primitive se répand dans les tissus ou les structures qui l'entourent. Par exemple, un cancer de la prostate peut se répandre dans la vessie.

La dissémination par le système lymphatique : signifie que des cellules cancéreuses se détachent de la tumeur primitive et se propagent à une autre partie du corps en circulant dans le système lymphatique.

La dissémination par la circulation sanguine : ou dissémination hémato-gène, signifie que des cellules cancéreuses se détachent de la tumeur primitive, entrent dans le sang et circulent jusqu'à un emplacement différent dans le corps.

Habituellement, le système immunitaire attaque et détruit les cellules cancéreuses qui circulent dans le système lymphatique ou dans le sang. Mais il arrive que des cellules cancéreuses survivent et s'établissent dans une autre région du corps où elles forment une nouvelle tumeur. Pour survivre et proliférer dans ce nouvel emplacement, la tumeur doit former ses propres vaisseaux sanguins ce processus est appelé angiogénèse [7].

III. LES AGENTS ANTICANCEREUX :

1. La radiothérapie :

1.1 Définition :

La radiothérapie consiste à utiliser des rayonnements (des rayons ou radiations) pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. C'est un traitement locorégional des cancers.

L'irradiation a pour but de détruire les cellules cancéreuses tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants.

Environ 2/3 des patients atteints d'un cancer sont traités par radiothérapie à une étape de leur parcours de soin [8].

1.2 Déroulement :

La radiothérapie se déroule généralement en 4 étapes complémentaires :

1- Phase de repérage : L'oncologue radiothérapeute repère la cible sur laquelle les rayons vont être dirigés et les organes à protéger (on parle d'organes à risque).

Certaines tumeurs, comme les tumeurs de la peau, sont directement visibles. Pour la plupart des autres cancers, on utilise une imagerie en trois dimensions (3D) de la tumeur et des organes voisins. Elle est réalisée à l'aide d'un scanner ou d'un simulateur scanner.

Cette étape peut durer de 30 minutes à plus d'une heure. Il peut y avoir plusieurs séances de préparation.

2- Etape de dosimétrie : Des études scientifiques ont défini les doses de radiothérapie à administrer en fonction du type et du stade du cancer, de l'organe à traiter, de votre âge et de vos traitements antérieurs. Ce sont les doses standards. L'oncologue radiothérapeute précise aussi les limites de doses acceptables par les organes à risque situés à proximité de la tumeur.

Outre les types de rayons à utiliser, la dimension et l'orientation des faisceaux, l'étape de dosimétrie consiste à déterminer, par une étude informatisée, la distribution (autrement dit la répartition) de la dose de rayons à appliquer à la zone à traiter. Avec l'oncologue radiothérapeute, le physicien et le dosimétriste optimisent ainsi l'irradiation de façon à traiter au mieux la tumeur tout en épargnant les tissus sains voisins.

3- Séance d'irradiation :

4- Suivi : Le suivi est une surveillance à court et à long terme, régulière et adaptée, qui permet de contrôler l'efficacité de votre radiothérapie et de prendre en charge d'éventuels effets secondaires. Le rythme de la surveillance varie selon le type de cancer [8].

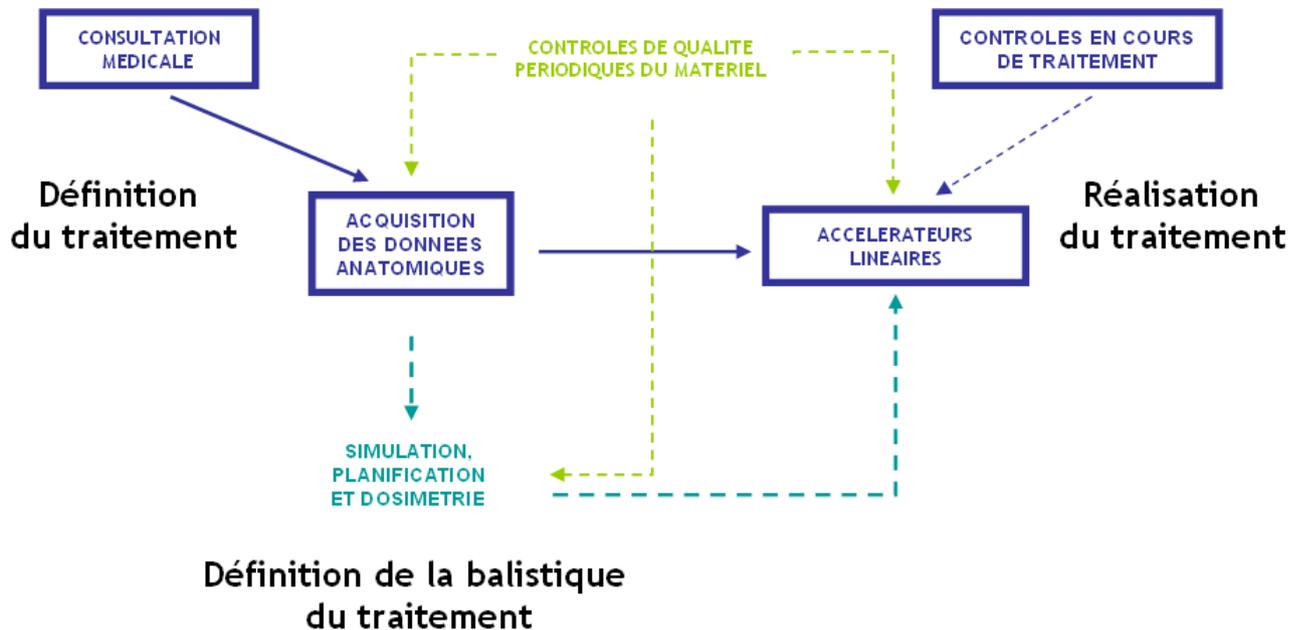


Figure 01 : Déroulement de la radiothérapie [9].

1.3 Techniques :

- La radiothérapie conformationnelle 3D.
- La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.
- La radiothérapie guidée par l'image.
- La radiothérapie asservie à la respiration.
- La radiothérapie asservie à la respiration ...etc [8]

1.4 Les effets secondaires :

Les effets secondaires généraux : la fatigue, les troubles sexuels, des problèmes de fertilité, réaction inflammatoire et des effets sur le sang.

Les effets secondaires spécifiques d'organe: la peau, la tête, le thorax, le ventre et bas ventre, nez, bouche et gorge sont les organes les plus touchés [8].

2. L'hormonothérapie :

2.1 Définition :

L'hormonothérapie est l'un des traitements possibles du cancer. Elle agit de manière globale dans l'ensemble du corps et fait partie des traitements disponibles au même titre que la chimiothérapie et la radiothérapie.

Cette méthode thérapeutique consiste à bloquer la production ou l'action de certaines hormones naturellement produites par l'organisme, et connues pour

favoriser la croissance du cancer. Les deux cancers particulièrement sensibles à l'action des hormones sont les cancers du sein et de la prostate. Pour réagir à une hormonothérapie, celui-ci doit être hormonosensible, c'est-à-dire que les cellules de la tumeur doivent posséder des récepteurs hormonaux. Ce sont ces récepteurs qui détectent et captent les hormones présentes dans la circulation sanguine. La présence de ces récepteurs est révélée par un examen de la tumeur au microscope [10].

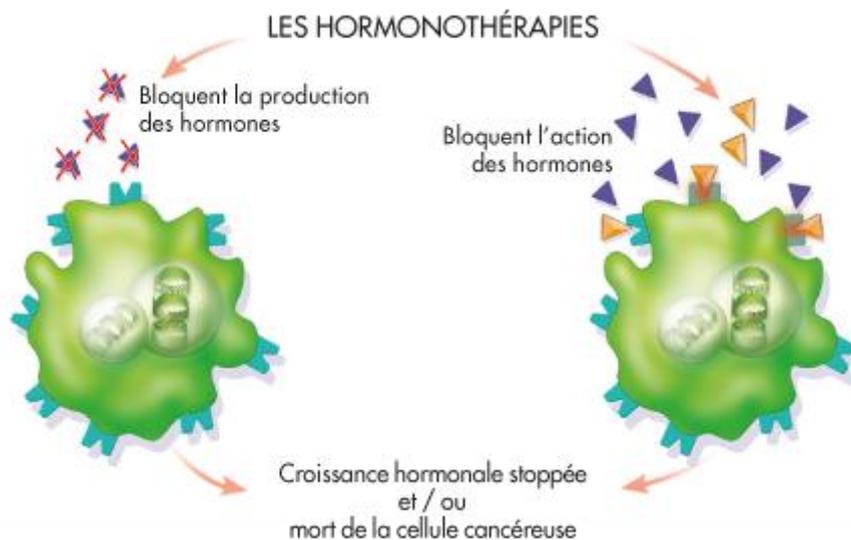


Figure 02 : Hormonothérapie [11].

2.1 Les différents types d'hormonothérapie :

Il existe plusieurs types d'hormonothérapie qui modifient les taux d'hormones dans le corps. L'hormonothérapie est habituellement administrée en association avec d'autres traitements. Le type d'hormonothérapie employé dépend d'un certain nombre de facteurs dont le type de cancer que vous avez.

- Les traitements à base de médicaments :

Certains médicaments agissent sur l'activité des cellules sécrétrices d'hormones pour qu'elles ne puissent plus produire d'hormones. D'autres médicaments agissent contre une hormone ou les effets d'une hormone dans le corps. Les cellules cancéreuses hormonodépendantes ont des récepteurs situés à leur surface. Les récepteurs sont des zones où les hormones peuvent se fixer aux cellules cancéreuses et leur dire de croître. On emploie les : corticostéroïdes, l'hormone thyroïdienne, des analogues de la somatostatine et des hormones sexuelles.

- Les traitements non médicamenteux :

La chirurgie permet d'enlever des glandes ou des organes afin de les empêcher de produire des hormones ou d'agir contre une hormone dans le corps [12].

2.2 Les effets secondaires :

Les effets secondaires dépendent principalement du type d'hormonothérapie, de la dose de médicament ou de l'association de médicaments administrée et de votre état de santé global. Ces effets se résument principalement dans: fatigue, nausée/vomissement, diarrhée, gain de poids, ménopause provoquée, bouffés de chaleur, dysfonctionnement érectile, trouble de fertilitéetc [12]

3. L'immunothérapie :

3.1 Définition :

L'immunothérapie est parfois appelée thérapie biologique. Il s'agit de médicaments dirigés contre certaines cellules ou molécules impliquées dans le développement du cancer, en agissant sur le système immunitaire. Contrairement à la chimiothérapie et à la radiothérapie, l'immunothérapie ne cible donc pas directement les cellules cancéreuses mais collabore avec le système immunitaire afin de les éliminer [13].

L'immunothérapie peut être utilisée comme monothérapie (il n'y a pas d'autre traitement), mais elle peut aussi être combinée avec d'autres traitements, par exemple une chimiothérapie, une chirurgie ou une radiothérapie. Une combinaison avec d'autres types d'immunothérapie est également envisageable [14].

Il est important de comprendre que l'immunothérapie ne peut pas être systématiquement utilisée pour tous les types de cancer.

mécanisme en immunothérapie

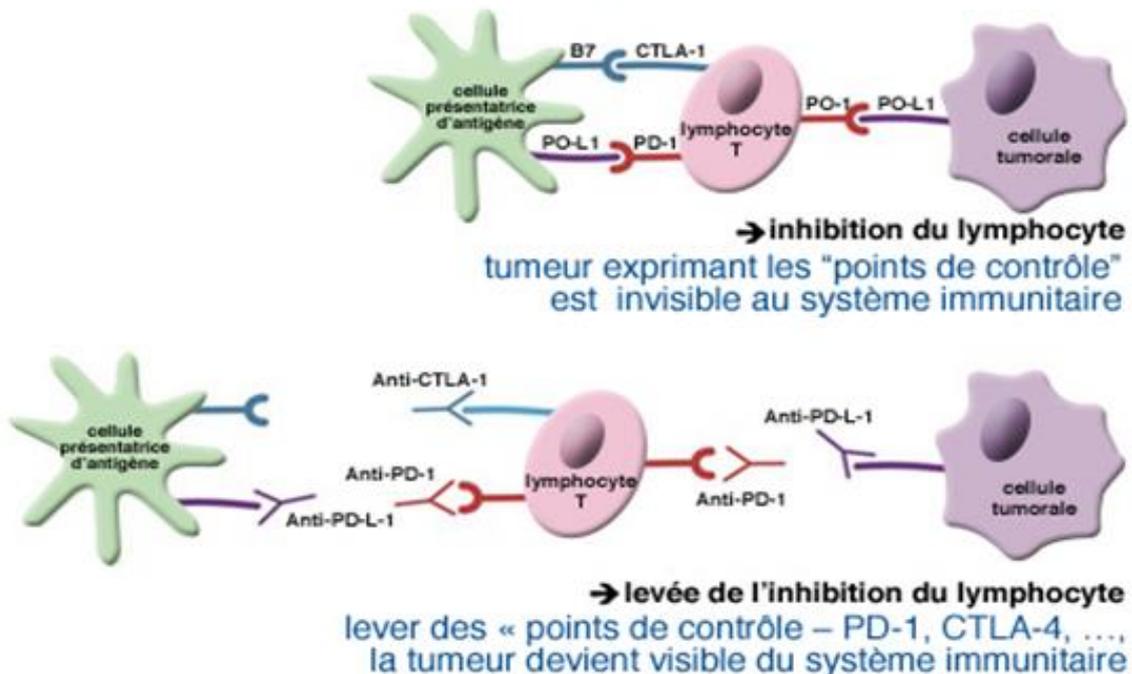


Figure 03 : Mécanisme en immunothérapie [15].

3.2 Types d'immunothérapie :

On a recours à différents types d'immunothérapie pour traiter le cancer :

-Les inhibiteurs de points de contrôle (anti- PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4): leur rôle est de stopper les « freins de l'immunité » et ainsi relancer le système immunitaire pour que le corps puisse combattre plus efficacement les cellules cancéreuses.

- Les anticorps monoclonaux:
- Les cytokines ...

Et d'autres immunothérapies [14].

3.3 Les effets secondaires :

Ils dépendent surtout des éléments suivants :

-le type de médicament, d'association médicamenteuse ou d'association de traitements

-la dose

-le mode d'administration (par la bouche ou dans une veine par exemple)

-l'état de santé global

L'expérience de chacun est différente, mais on peut éprouver les effets secondaires qui suivent :

-Symptômes pseudo-grippaux.

-Fatigue.

-Réactions cutanées.

-Anomalies congénitales [13].

4. La thérapie ciblée :

4.1 Définition :

Les thérapies ciblées sont des médicaments utilisés dans le traitement des tumeurs. Elles font partie de ce que l'on appelle aujourd'hui la médecine de précision. Elles complètent l'arsenal thérapeutique actuel : elles peuvent être utilisées seules ou en association avec d'autres traitements. Elles sont présentées le plus souvent par voie orale et parfois injectable.

Ce sont des médicaments conçus pour bloquer la croissance ou la propagation des cellules tumorales [16].

4.2 Types de la thérapie ciblée :

Plusieurs types existent :

- Certaines thérapies bloquent les mécanismes stimulant la division des cellules :
- D'autres thérapies empêchent la tumeur de fabriquer de nouveaux vaisseaux sanguins [16]

4.3 Effets secondaires :

- Diarrhées.
- Troubles cutanés et syndrome main-pied.
- Fatigue.
- Chute des cheveux.
- Anémie, leucopénie et thrombopénie parfois aplasie (rare)
- Réactions allergiques [17]

5. La chimiothérapie :

5.1 Définition :

La chimiothérapie (appelée aussi chimio) est un traitement du cancer, qui repose sur l'utilisation de médicaments. Elle vise à éliminer les cellules cancéreuses quel que soit l'endroit où elles se trouvent dans le corps. Y compris celles qui n'ont pas été repérées par les examens d'imagerie. La chimiothérapie agit soit en les détruisant directement, soit en les empêchant de se multiplier. La chimiothérapie agit par voie générale. On parle aussi de traitement systémique.

➤ Mode de fonctionnement :

Il existe de nombreux médicaments de chimiothérapie. Ils sont le plus souvent associés entre eux. Ils détruisent directement les cellules cancéreuses ou les empêchent de se multiplier. Le choix des médicaments est adapté en fonction de chaque situation : chaque cancer est particulier et nécessite un traitement approprié [18].

➤ Visées thérapeutiques de la chimiothérapie :

La chimiothérapie peut être utilisée :

- **A visée curative** : lorsqu'elle permet, à elle seule, la disparition de la masse tumorale.
- **A titre néo-adjuvant** : c'est-à-dire utilisée avant le traitement locorégional de la tumeur par chirurgie ou radiothérapie. L'intérêt est de préserver l'organe (sein, œsophage, ostéosarcome) par réduction de la masse tumorale Elle a également pour objectif de diminuer les risques de récurrence du cancer. De plus, elle permet d'évaluer rapidement si les médicaments de chimiothérapie sont efficaces sur la tumeur.
- **A visée adjuvante** : c'est-à-dire à la suite d'un geste chirurgical ou d'une radiothérapie sur la tumeur primitive La chimiothérapie a pour but de diminuer les risques de récurrence locale ou à distance. Elle complète alors la chirurgie. Elle est fréquente, mais pas systématique. Elle est envisagée lorsqu'elle peut réduire les risques d'apparition de métastases.
- **En traitement concomitant avec la radiothérapie**. On utilise alors des médicaments radio-sensibilisants (cisplatine, 5-fluoro-uracile) dans le traitement curatif ou adjuvant des cancers des voies aérodigestives supérieures, de l'œsophage, de la vessie ou du rectum.

● **A visée palliative** : Elle a pour but de ralentir l'évolution de la maladie : diminuer la taille de la tumeur, soulager les symptômes qu'elle provoque, la douleur par exemple, détruire ou diminuer le nombre de métastases...etc.

Ceci a pour effet de prolonger l'espérance de vie, parfois de plusieurs années, et du confort du patient [18].

La chimiothérapie est parfois utilisée comme unique traitement. C'est une chimiothérapie exclusive. Lorsqu'elle est associée à un traitement par radiothérapie, on parle alors de radiochimiothérapie.

➤ **Mode d'administration :**

La chimiothérapie est souvent utilisée en complément de la chirurgie (avant ou après) pour améliorer les chances de guérison, elle peut également être utilisée seule.

Elle est possible d'administrer les médicaments de chimiothérapie de plusieurs façons : voie intraveineuse, orale et intramusculaire.

Plus rarement, directement dans la tumeur ou dans une cavité de l'organisme envahie par les cellules cancéreuses.

Le plus souvent par injection. Il existe plusieurs possibilités d'injecter ce traitement : par un boîtier placé sous la peau du thorax (site implantable) qui est relié à une veine par un petit tuyau (cathéter), ou directement dans une veine. On installe alors une perfusion.

L'équipe médicale adapte le mode d'administration en fonction de chaque personne malade et de la nature du médicament.

Le traitement est administré sur un ou plusieurs jours. On parle de cure de chimiothérapie. L'équipe médicale adapte le nombre de cures et le mode d'administration en fonction de chaque patient. Les durées d'hospitalisation sont variables. Elles ne sont pas proportionnelles à la gravité de la maladie.

Les médicaments ne sont pas préparés à l'avance ; cela explique l'attente parfois longue avant leur administration.

➤ **La surveillance régulière de la chimiothérapie :**

Pendant le traitement, le chimiothérapeute effectue régulièrement une surveillance au cours d'une consultation. Il vérifie le bon déroulement du traitement, contrôle l'apparition de la moindre anomalie et propose si nécessaire des traitements complémentaires.

Après le traitement, un calendrier de surveillance est défini avec le patient.

Le médecin propose les examens de surveillance adaptés à chaque patient (examens sanguins, examens radiologiques).

Seule une surveillance régulière et adaptée détermine si une chimiothérapie est ou a été efficace [18].

5.2 Choix de traitement :

Pour choisir les traitements, les médecins tiennent compte de plusieurs critères :

- du type de cancer et de son stade d'évolution ;
- de la localisation de la tumeur ;
- de l'état de santé du patient et de ses antécédents médicaux et chirurgicaux ; de son âge ;
- des éventuels effets indésirables des traitements ;
- de l'avis du patient et de ses préférences ;
- de l'existence d'essais thérapeutiques dont il pourrait bénéficier.

Les études scientifiques évaluent les nouveaux traitements ou les nouvelles associations de traitements, et étudient l'ordre dans lequel ils sont le plus efficaces pour chaque type de cancer. Ces études comparent également les avantages et les inconvénients des traitements habituels et ceux des nouveaux.

Lorsque les études scientifiques ont montré que, pour une situation donnée, il existe un traitement qui présente plus d'avantages par rapport aux autres, on parle de **traitement standard**. Il s'agit du traitement de référence. Le traitement standard est alors proposé de façon systématique dans cette situation.

Il arrive cependant que le médecin ne puisse pas l'appliquer du fait de facteurs particuliers liés au patient ou à sa maladie. Le médecin propose alors un ou plusieurs traitements mieux adaptés à la situation.

Souvent, plusieurs d'entre eux ont des bénéfices et des inconvénients comparables. Lorsque les études scientifiques n'ont pas pu identifier un traitement dont les avantages et les inconvénients sont préférables à ceux des autres traitements, plusieurs possibilités existent alors. Ce sont des options.

Une équipe pluridisciplinaire choisit les traitements qui seront proposés au patient. Composée des professionnels de santé concernés par la maladie dont souffre le patient, cette équipe se réunit lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Le plus souvent, il s'agit d'un chirurgien, d'un oncologue médical et d'un oncologue radiothérapeute. Le choix des traitements est défini en concertation avec le patient sur la base de l'avis rendu par ces professionnels.

L'ordre des traitements du cancer est défini par l'équipe médicale pluridisciplinaire en fonction du stade de la maladie et de l'état général du patient [18].

5.3 Déroulement de la chimiothérapie :

Le déroulement d'une chimiothérapie est soigneusement planifié selon un protocole établi par l'équipe médicale.

La chimiothérapie ne débute qu'après un bilan qui permet de confirmer qu'elle est justifiée et que le patient peut la supporter. On parle de **bilan préthérapeutique**

c'est-à-dire effectué avant le traitement. Il comprend des examens biologiques et examens d'imagerie.

Les examens sanguins (NFS, plaquettes ou autre) permettent au médecin cancérologue de vérifier l'état de santé du patient avant chaque chimiothérapie. Le médecin donne alors son « feu vert » pour commencer ou poursuivre la chimiothérapie.

En fonction de ces éléments, le médecin établit avec la personne soignée un calendrier qui prévoit l'administration des médicaments de chimiothérapie. Ces médicaments sont administrés sur un ou plusieurs jours. On parle de **cure de chimiothérapie**.

Une alternance de périodes de traitement et de repos est prévue : entre deux cures, un intervalle d'une à quatre semaines est nécessaire en fonction des protocoles. Le repos permet à l'organisme de récupérer des éventuels effets indésirables. Le nombre de cures est adapté à chaque patient.

Pour que le traitement soit le plus efficace possible, le médecin tente de respecter les doses de chimiothérapie et le calendrier prévu par le protocole [18].

5.4 Principales classes thérapeutiques des médicaments anticancéreux cytotoxiques :

Les médicaments cytotoxiques conduisent à la mort cellulaire par action directe ou indirecte sur l'acide désoxyribonucléique (ADN), l'acide ribonucléique (ARN) ou les protéines essentielles à la division cellulaire.

On peut donc classer ces médicaments par rapport à leurs cibles et leurs mécanismes d'action [19].

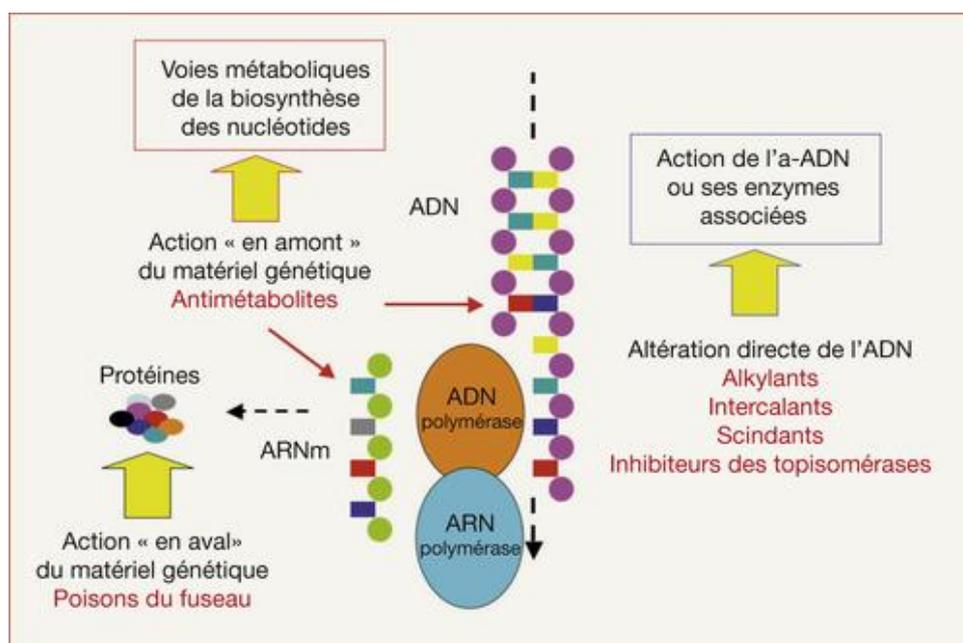


Figure 04 : Les différents mécanismes d'action de la chimiothérapie cytotoxique [20].

1. Les médicaments ayant une action directe sur l'ADN ou ses enzymes associées :

Ces produits vont agir directement sur l'ADN ou les protéines qui y sont associées en s'incorporant entre les brins de l'ADN pour y induire des cassures ou en affectant l'activité de l'ADN polymérase [21].

1.1/ Les agents alkylants et apparentés :

Les agents alkylants :

DCI	Spécialité	Voie d'administration
Les moutardes azotés		
Melphalan	Alkéran®	IV/VO
Chlorambucil	Chloraminophène®	VO
Cyclophosphamide	Endoxan®	VO/IV
Ifosfamide	Holoxan®	IV
Nitroso-urées		
Lomustine	Belustine®	VO
Carmustine	Bicnu®, Gliadel®	IV

Tableau 01 : les agents alkylants [22], [23]

➤ Mécanismes d'action :

L'alkylation est l'action de remplacer un hydrogène par un groupement alkyl (méthyl, éthyle, propyl, etc.) électrophile.

Les agents alkylants sont des composés électrophiles, interagissant avec les bases de l'ADN (adénine, thymine, guanine et cytosine) par le transfert d'un radical alkyle en un ou deux sites. Ces alkylations n'étant pas réparables par les processus naturels de correction [24].

Ils sont très réactifs et engendrent des liaisons covalentes avec les brins d'ADN ayant pour conséquence un arrêt des processus de réplication et de transcription. La majorité des agents alkylants sont bi-fonctionnels, c'est-à-dire qu'ils possèdent deux groupements alkyls pouvant se lier à deux nucléotides contigus. Cette liaison permet la formation de ponts intra ou inter-caténaires, rendant impossible la transcription ou la réplication de l'ADN [21].

➤ Effets secondaires :

- Toxicité vésicale : (due au Cyclophosphamide). Entraîne une cystite hémorragique amicrobienne, une fibrose vésicale et un cancer iatrogène vésical qui compliquent le traitement par le Cyclophosphamide ;
- Néphrotoxicité ;
- Toxicité cutanée : avec une hyperpigmentation par augmentation de la synthèse de mélanine ;
- Troubles digestifs avec nausées et vomissements ;
- Extravasation (due aux Nitroso-urées) ;
- Alopécie (due au Cyclophosphamide) ;

- Mutagène, cancérogène [21] .

Les apparentes aux agents alkylants :

DCI	Spécialité	Voie d'administration
Les organoplatinés(Les dérivés du platine)		
Carboplatine	Carboplatine®	IV
Cisplatine	Cisplatine®	IV
Oxaliplatine	Eloxatine®	IV
Autres		
Mitomycine C	Amétycine®	IV
Dacarbazine	Déticène®	IV
Procarbazine	Natulan®	IV
Busulfan	Myleran® , Busilvex®	VO ,IV

Tableau 02 : Les apparentes aux agents alkylants [22], [23]

➤ Mécanismes d'action :

Leur mécanisme d'action est identique à celui des agents alkylants mais les apparentés aux agents alkylants ne possèdent pas de groupements alkyls [21].

➤ Effets secondaires :

- Néphrotoxicité : (cisplatine +++). Ils provoquent une nécrose tubulaire entraînant une insuffisance rénale aiguë parenchymateuse tubulaire par cytotoxicité directe à posologie classique ;
- Ototoxicité : Le produit s'accumule au niveau de la 8ème paire de nerfs crâniens pouvant entraîner une surdité progressive ;
- Toxicité hématologique très présente avec le Cisplatine entraînant une anémie ;
- Toxicité digestive très présente avec le Cisplatine : nausées, vomissements ;
- Neurotoxicité due à l'Oxaliplatine ;
- Cardiotoxicité due à la Dacarbazine [21].

1.2 / Les inhibiteurs des topoisomérases :

DCI	Spécialité	Voie d'administration
Inhibiteurs de l'ADN topoisomérase I – dérivés de la camptothécine		
Irinotécan	Campto®	IV
Topotécan	Hycamtin®	VO ,IV
Inhibiteurs de l'ADN topoisomérase II – dérivés de la podophylotoxine		
Étoposide	Celltop®	VO,IV

Tableau 03 : les inhibiteurs des topoisomérases [22] [23].

➤ Mécanisme d'action :

Les inhibiteurs de topo-isomérase I (irinotécan et topotécan) interfèrent avec l'élongation et la réplication de l'ADN en bloquant l'action de cette enzyme (qui ramène l'ADN surenroulé à une forme relâchée en provoquant des coupures transitoires et en permettant la resoudure d'un seul brin d'ADN bicaténaire).

- Les inhibiteurs de la topo-isomérase II inhibent la synthèse d'ADN en s'insérant entre deux bases adjacentes. Ils provoquent ainsi un déroulement du pas de la double hélice, un blocage et des modifications de structure inhibant la transcription et la réplication de l'ADN [25].

➤ Effets secondaires :

- Diarrhées très présentes avec l'Irinotécan, soit immédiates par effet anticholinestérasique (l'acétylcholine augmente les sécrétions et le péristaltisme intestinal) ou retardées ;
- Cardiotoxicité de l'Etoposide entraînant une hypotension artérielle ;
- Hépatotoxicité [26].

1.3/ Les agents intercalants :

DCI	Spécialité	Voie d'administration
Anthracyclines		
Daunorubicine	Cérubidine®	IV
Doxorubicine	-Adriblastine® -Caelyx® (sous forme liposomale pégylée) -Myocet® (forme liposomale)	IV
Épirubicine	Farmorubicine®	IV
Idarubicine	Zavédos®	VO,IV
Autres		
Amsacrine	Amsalyo®	IV

Tableau 04 : les agents intercalants [22] [23].

➤ Mécanisme d'action :

Les médicaments intercalants ont une structure plane pouvant s'insérer entre les deux brins d'ADN. Ils se placent dans les sillons de l'ADN et forment un complexe trimérique entre le médicament, l'ADN et la topoisomérase de type II (enzyme responsable de la cassure bi-caténaire de l'ADN nécessaire à la transcription).

Cette formation entraîne un blocage de la transcription et de la réplication de l'ADN [26].

➤ Effets secondaires :

- Cardiotoxicité : elle peut être précoce (bloc auriculo-ventriculaire, extrasystoles) ou tardive (insuffisance cardiaque congestive, fibrose cardiaque).
- Alopécie réversible
- Toxicité cutanée
- Mucite , stomatite [21].

1-4/ Les agents sindants :

DCI	Spécialité	Voie d'administration
Bléomycine	Bléomycine®	IV ;IM ; S/C

Tableau 05 : les agents sindants [23].

➤ Mécanisme d'action :

L'action de la bléomycine repose sur une intercalation avec l'ADN (acide désoxyribonucléique) simple et double brin donnant lieu à des ruptures de simple et double brin de l'ADN, qui entraîne une inhibition de la division cellulaire, de la croissance et de la synthèse de l'ADN.

Les cellules en phase G2 et M du cycle cellulaire sont les plus sensibles [23].

➤ Effets secondaires :

- Toxicité pulmonaire.
- Réactions d'hypersensibilité (fièvre, frissons, éruption cutanée) qui peuvent être prévenues avec un traitement approprié.
- Alopécie réversible.
- Pigmentation de la peau et des ongles (il faut éviter toute exposition solaire) et aspect violacé des mains.
- Toxicité pour les glandes sexuelles, avec risque d'arrêt plus ou moins définitif des règles chez la femme et diminution de la fertilité chez l'homme.
- La bléomycine est peu toxique pour les globules du sang [23].

2. Les médicaments ayant une action en « amont » du matériel génétique : Les Antimétabolites :

Les antimétabolites sont des analogues des composés nécessaires à la synthèse de novo des acides nucléiques. Ils inhibent la synthèse de l'ADN et plus accessoirement de l'ARN, en se substituant à eux ou en inhibant les enzymes essentielles à leur synthèse.

Les cellules tumorales, se divisant plus que les autres, sont plus sensibles à ces médicaments. Cette classe médicamenteuse regroupe trois familles d'antagonistes: les foliques (ou antifoliques) les puriques (ou antipuriques) et les pyrimidiques (ou antipyrimidiques) [24].

Ils sont phase S-dépendants [21].

2.1. Les antagonistes foliques ou antifolates :

DCI	Spécialité	Voie d'administration
Méthotrexate	Ledertrexate®	VO,IV
Pémétrexed	Alimta®	IV
Raltitrexed	Tomudex®	IV

Tableau 06 : les antagonistes foliques ou antifolates [22], [23]

➤ Mécanisme d'action :

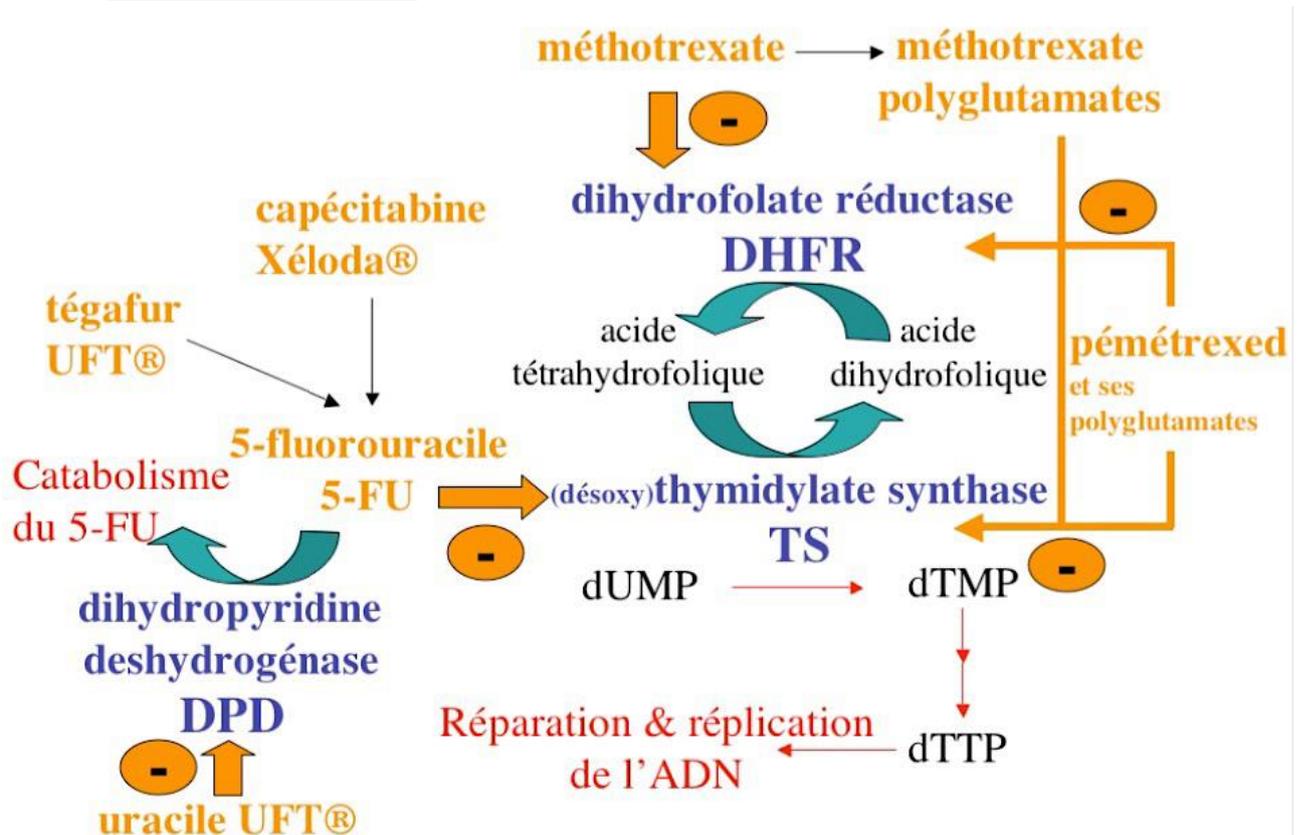


Figure 05 : Mécanisme d'action des anti-métabolites [27].

Le mécanisme d'action de cette famille d'anticancéreux est une inhibition de la Dihydrofolate réductase et de la thymidylate synthétase par analogie structurale avec l'acide folique. Ces médicaments inhibent la synthèse de thymidine [21].

➤ Effets secondaires :

- Néphrotoxicité par précipitation intra-tubulaire à forte dose ;
- Hépatotoxicité par fibrose hépatique voire cirrhose à forte dose ;
- Toxicité hématologique avec une anémie mégaloblastique par carence en folates (vitamines B9) ;
- Toxicité cutanée avec hyperpigmentation par augmentation de mélanine et photosensibilisation ;
- Troubles digestifs avec nausées et vomissements ;
- Mucites, stomatites [21].

2.2/ Les analogues nucléosidiques :

*** Les analogues des bases puriques : Les antipuriques**

DCI	Spécialité	Voie d'administration
Cladribine	Leustatine®	IV,S/C
Clofarabine	Evoltra®	IV
Fludarabine	Fludara®	VO, IV
Mercaptopurine	Purinéthol®	VO
Nélarabine	Atriance®	IV
Azathioprine	Imurel®	VO,IV

Tableau 07 : Les analogues des bases puriques [22], [23].

➤ Mécanisme d'action :

Ils pénètrent dans les cellules pour y être métabolisés et agir comme faux substrats de la voie de biosynthèse des purines. Ils vont altérer la synthèse de l'adénine et de la guanine, deux bases puriques puis être incorporés dans l'ADN et L'ARN comme de « fausses bases » [21].

➤ Effets secondaires :

Hématotoxicité présente avec Azathioprine et 6-Mercaptopurine, s'il y a un déficit en TPMT (thiopurine méthyl-transférase), avec une production augmentée de 6-Thioguanine, nucléotide responsable de leucopénie voire d'aplasie médullaire [21].

- Myélotoxicité principalement (cytopénies)

- Immunosuppression (ces médicaments sont aussi prescrits comme immunosuppresseurs)

- Toxicité digestive (nausées/vomissements, modification du transit)

- Neuropathie périphérique [28].

*** Les analogues des bases pyrimidiques : Les antiprimidiques :**

DCI	Spécialité	Voie d'administration
Fluorouracil ou 5-FU	Fluorouracil®	IV,S/C

Capécitabine	Xéloda®	VO
Tégafur-uracile	UFT®	VO
Cytarabine	Aracytine®	IV
Gemcitabine	Gemzar®	IV

Tableau 08 : Les analogues des bases pyrimidiques [22], [23].

➤ Mécanisme d'action :

Ces substances exercent des effets complexes passant par l'inhibition d'enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN mais aussi en s'incorporant dans l'ADN et/ou l'ARN à la place des nucléotides normaux.

La Capécitabine et le Tégafur sont deux prodrogues orales du 5-FU [26].

➤ Effets secondaires :

- Principalement toxicité hématologique et digestive (diarrhées et stomatites surtout)
- Syndrome pseudo-grippal transitoire fréquent pour la gencitabine.
- Toxicité cardiaque très présente avec le 5-FU, par nécrose myocardique voire une insuffisance cardiaque sévère ou un infarctus du myocarde.
- Spasme coronaire pour le 5-fluorouracile [28].

2.3/ Les hydroxyurées :

DCI	Spécialité	Voie d'administration
Hydroxycarbamide	Hydréa®	VO

Tableau 09 : Les hydroxyurées [22], [23]

➤ Mécanisme d'action :

L'hydroxycarbamide (appelé aussi hydroxyurée) inhibe la ribonucléoside diphosphate réductase, responsable de la transformation des nucléotides en desoxynucléotides [28].

➤ Effets secondaires :

- Toxicité hématologique, surtout leuconéutropénie et anémie
- Toxicité digestive (Nausées, vomissements, stomatite..) [28]

3. Les médicaments ayant une action en « aval » du matériel génétique : Les antiméiotiques ou poisons du fuseau mitotique :

Les agents du fuseau interagissent avec le cytosquelette cellulaire. Ces puissants composés agissent sur les fuseaux de microtubules, issus de la polymérisation de

tubulines, en empêchant soit leur construction, soit leur déconstruction. Il s'agit respectivement de poisons et de stabilisants du fuseau [24].

Ils sont phase M-dépendants [21].

On retrouve 2 sous classes d'anticancéreux :

3.1/ Les alcaloïdes de la Pervenche ou Vinca-alcaloïdes :

DCI	Spécialité	Voie d'administration
Vinblastine	Velbé®	IV
Vincristine	Oncovin®	IV
Vindésine	Eldisine®	IV
Vinflunine	Javlor®	IV
Vinorelbine	Navelbine®	VO,IV

Tableau 10 : Les alcaloïdes de la Pervenche [22], [24]

➤ Mécanisme d'action :

Ils sont des « antimitotiques » vrais. Ils inhibent la polymérisation de la tubuline et désorganisent le réseau microtubulaire lors de la mitose [19].

Ils se lient à la tubuline, protéine cytosolique et empêchent la polymérisation. Cette liaison va s'exprimer sur les cellules en division en bloquant la mitose en métaphase, une des phases de la mitose mais aussi sur les neurones où ces anticancéreux vont perturber la production des neurotubules et ainsi la neurotransmission [21].

➤ Effets secondaires :

- Neuropathies périphériques par altération des microtubules des neurones entraînant un défaut de transport des neuromédiateurs, avec des paresthésies, aréflexies puis polynévrites sensitives et motrices (toxicité cumulative).
- Toxicité hématologique : neutropénie, thrombopénie.
- Constipation.
- Photosensibilisation.
- Alopécie réversible [21].

3.2 / Les taxanes :

DCI	Spécialité	Voie d'administration
Paclitaxel	Taxol®	IV
Docétaxel	Taxotère®	IV
Cabazitaxel	Jevtana®	IV

Tableau 11 : les taxanes [22], [23]

➤ Mécanisme d'action :

Les taxanes ou les alcaloïdes de l'If (*Taxus baccata*) ont pour rôle de stabiliser la tubuline et d'empêcher les processus de dépolymérisation essentiels à la constitution et à la rétraction du fuseau mitotique [21].

➤ Effets secondaires :

- Neuropathies périphériques ;
- Alopecie réversible.
- Aplasies, parfois profonde [21].
- Œdème des membres voire des séreuses (épanchements pleuraux et péricardiques) [29].

4. Les autres cytotoxiques :

D'autres cytotoxiques sont disponibles :

4.1 / La dactinomycine :

La dactinomycine (Cosmegen®) fait partie des actinomycines, groupe d'antibiotiques produits par diverses espèces de *Streptomyces*.

Les propriétés toxiques des actinomycines sont à la base de leur utilisation dans le traitement palliatif de certains cancers. Elles sont essentiellement respiratoires, hépatiques (hépatomégalie, ascite...) et cutanée (lichénoïdes sévères éruptions...) [24].

4.2/ L'asparaginase :

L'asparaginase (Kidrolase®) entraîne la destruction des cellules incapables de synthétiser elles-mêmes l'asparagine.

Cette propriété est particulièrement présente dans les cellules leucémiques.

Il semble toutefois que les cellules saines soient également sensibles à l'action de cette enzyme ; il y aurait inhibition de la synthèse de certaines protéines telles que l'albumine, l'insuline et les facteurs de coagulation [24].

Sa toxicité est d'ordre hématologique (thrombose , hémorragie...), hépatique , parotidite aigue et pancréatite ... [30]

4.3 / Le mitotane :

Le mitotane (Lysodren®) est un agent cytotoxique surrénalien. Il modifie le métabolisme périphérique des stéroïdes en bloquant directement la sécrétion du cortex surrénalien.

Des effets secondaires peuvent apparaître : des bouffées de chaleur ou une rougeur de la peau ; des contractions musculaires ; une fièvre ; un vague endolorissement musculaire... [31]

4.4 / le mitoxantrone :

La mitoxantrone est un antinéoplasique cytostatique appartenant à la famille des anthracène-diones de synthèse. Son mode d'action principal est l'activité intercalante, son point d'impact se situerait au niveau de l'ADN (acide désoxyribonucléique). In vitro, son action cytotoxique s'exerce sur les cellules tant en phase de prolifération qu'en phase de repos.

Il peut entraîner des effets secondaires : Des leucémies, insuffisance cardiaque , nausées et vomissements , anorexie, diarrhée, alopecie ... [23]

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Comme pour tous les médicaments, un risque de diminution des effets thérapeutiques ou d'augmentation des effets toxiques est possible par interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique. Compte tenu de la diversité des médicaments anticancéreux, le risque doit être évalué au cas par cas mais quelques exemples sont donnés :

Médicament anticancéreux	Médicament interférant	Mécanisme de l'interaction	Risque associé à l'interaction	Niveau d'interaction
Tous	Vaccins vivants	Immunodépression	Maladie généralisée	Contre-indiqués
Méthotrexate	Aspirine, AINS	Déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques	Augmentation de la toxicité hématologique et rénale	Contre-indiqués
	Pénicillines	Diminution de la sécrétion tubulaire rénale	Augmentation de la toxicité hématologique et rénale	Déconseillé
Cisplatine	Aminosides, amphotéricine B, ciclosporine	Effets toxiques additifs	Augmentation de la néphrotoxicité et de l'ototoxicité	Précaution d'emploi
Taxanes	Azols, inhibiteurs de protéase	Inhibition de leur métabolisme	Augmentation de la toxicité	Précaution d'emploi

Tableau 12 : Les interactions médicamenteuses [19].

5.5 La résistance tumorale :

La résistance à la chimiothérapie constitue la cause essentielle d'échec de la chimiothérapie anticancéreuse. Deux types de résistances peuvent être distingués :

1- La résistance de novo : c'est le cas des tumeurs contenant de nombreuses cellules hors du cycle cellulaire (en phase G0) qui sont de ce fait insensibles aux agents agissant spécifiquement à une phase du cycle cellulaire. Ces tumeurs sont d'emblée réfractaires à toute chimiothérapie [19].

2- La résistance acquise qui apparaît après une réponse initiale à la chimiothérapie et résulte de divers mécanismes :

- Diminution de la pénétration cellulaire du médicament
- Modification de la cible du médicament.
- Elimination accrue par conjugaison au glutathion.
- Inactivation d'une enzyme de dégradation du médicament.
- Augmentation du nombre de cibles du médicament.
- Augmentation des capacités de réparation du génome.
- Efflux de la molécule hors de la cellule (résistance pléiotropique ou Multi-Drug Resistance, MDR)
- Défaut de régulation de l'apoptose [19].

IV. LE SYSTEME CARDIOVASCULAIRE :

1. Cœur :

1.1 Circulation pulmonaire et circulation systémique :

En fait le cœur est composé de deux pompes situées côte à côte :

- Le côté droit du cœur reçoit le sang pauvre en oxygène des tissus et le propulse vers les poumons, qui le fournissent en oxygène et le débarrassent du dioxyde de carbone. Les vaisseaux sanguins qui acheminent le sang aux poumons et qui l'en retirent forment **la circulation pulmonaire**.

- Le côté gauche du cœur reçoit le sang fraîchement oxygéné qui revient des poumons et le propulse dans tout le corps pour apporter de l'oxygène et des nutriments aux tissus.

Les vaisseaux qui assurent l'irrigation sanguine des tissus de l'organisme et le retour du sang au cœur constituent **la circulation systémique**.

Le cœur possède deux points d'arrivée du sang : l'oreillette droite et l'oreillette gauche, qui reçoivent le sang revenant des circulations systémique et pulmonaire. Le cœur possède également deux points de départ du sang : le ventriculaire droit et le ventriculaire gauche, qui poussent le sang dans les circulations pulmonaire et systémique. Utilisant le sang comme transporteur, le cœur propulse continuellement de l'oxygène, des nutriments, des déchets et une foule d'autres substances dans le réseau de vaisseaux sanguins qui desservent les cellules de l'organisme.

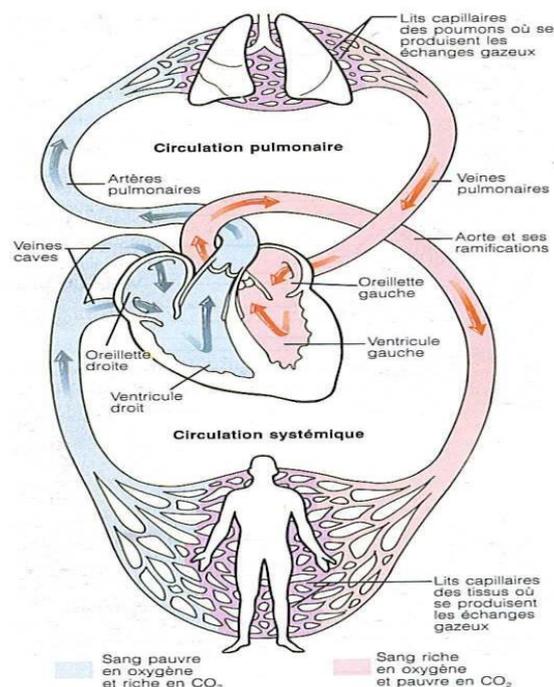


Figure 06 : la Circulation pulmonaire et circulation systémique [32]

1.2 Anatomie du cœur :

Le cœur humain a la taille d'un poing fermé. Il est placé obliquement dans le médiastin. Il est enveloppé dans un sac à double paroi formé du péricarde fibreux externe et du péricarde séreux interne.

Les tuniques du cœur sont, de l'intérieur vers l'extérieur, l'endocarde, le myocarde et l'épicarde.

- le cœur renferme deux oreillettes dans sa partie supérieure et deux ventricules, dans sa partie inférieure. Du point de vue fonctionnel le cœur est une double pompe
-Les valves auriculoventriculaires droite et gauche (tricuspide et bicuspide) empêchent le reflux du sang dans les oreillettes au moment de la contraction ventriculaire. Les valves de l'aorte et du tronc pulmonaire empêchent le reflux du sang dans les ventricules au moment du relâchement du muscle cardiaque.

➤ Trajet du sang dans le cœur :

Le sang des veines systémiques, pauvre en oxygène, entre dans l'oreillette droite, passe dans le ventricule droit, emprunte le tronc pulmonaire pour se rendre au poumon et revient, oxygéné, dans l'oreillette gauche par les veines pulmonaires.

➤ Circulation coronarienne :

-Les artères coronaires gauche et droite, nées de l'aorte, émettent des ramifications (rameaux interventriculaires antérieurs et postérieurs, rameau marginal droit et rameau circonflexe de l'artère coronaire gauche) qui irriguent le cœur lui-même. Le sang veineux, recueilli par les veines du cœur (grande, moyenne et petite) et la veine postérieure du ventricule gauche, se jette dans le sinus coronaire.

-Le myocarde est irrigué pendant le relâchement du cœur.

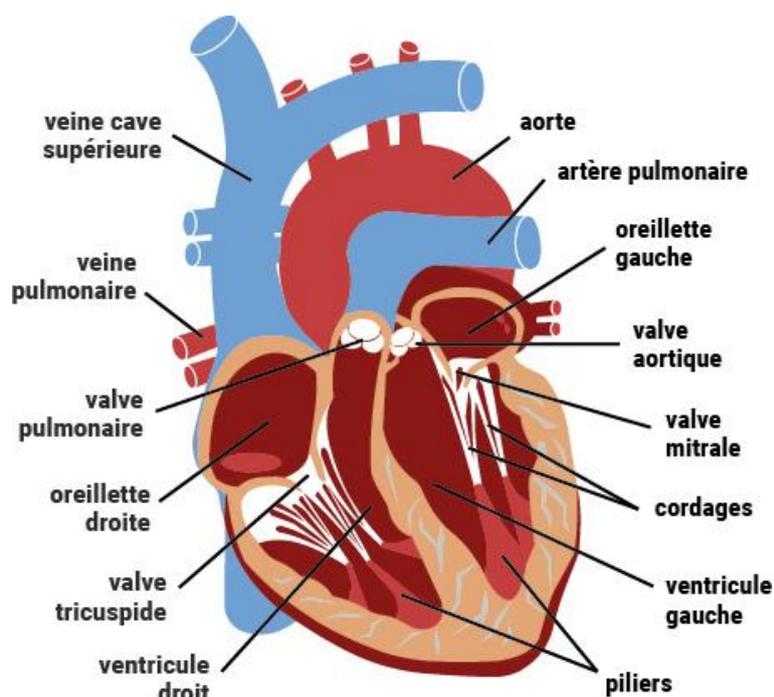


Figure 07 : Anatomie du cœur [33].

1.3 Fibres musculaires cardiaques :

Anatomie microscopique :

- Les cellules musculaires cardiaques sont ramifiées, striées et généralement mononuclées. Elles contiennent des myofibrilles composées de sarcomères typiques.
- Les disques intercalaires contenant des desmosomes et des jonctions ouvertes attachent les cellules cardiaques adjacentes. Le myocarde se comporte comme un syncytium fonctionnel, grâce au couplage électrique que procurent les jonctions ouvertes.

➤ **Mécanisme et déroulement de la contraction :**

- Dans les cellules contractiles du muscle cardiaque, les potentiels d'action sont produits de la même façon que dans les cellules musculaires squelettiques. La dépolarisation de la membrane ouvre les canaux à Na⁺ voltage-dépendants. La période réfractaire est plus longue dans le muscle cardiaque que dans le muscle squelettique, ce qui prévient la contraction tétanique.

➤ **Besoins énergétiques :**

Les cellules du muscle cardiaque contiennent d'abondantes mitochondries. Leur production d'ATP repose presque exclusivement sur la respiration aérobie.

1.4 Physiologie du cœur :

➤ **Phénomènes électriques :**

- Certains cellules non contractiles du muscle cardiaque présentent un automatisme qui leur permet de déclencher d'elles-mêmes des potentiels d'action. Ces cellules cardionectrices amorcent une lente dépolarisation, appelé potentiel « **pacemaker** », immédiatement après avoir atteint leur potentiel de repos. Cette forme de dépolarisation explique pourquoi le potentiel de membrane tend lentement vers le seuil d'excitation, lequel permet le déclenchement d'un potentiel d'action.

Ces cellules composent **le système de conduction du cœur**.

- Le système de conduction du cœur, ou système cardionecteur , est formé du nœud sinusal , du nœud auriculoventriculaire , du faisceau auriculoventriculaire et de ses branches ainsi que des myofibres de conduction cardiaque . Ce système coordonne la dépolarisation et les battements du cœur. Etant donné qu'il a la fréquence de dépolarisation spontanée la plus rapide, le nœud sinusal constitue le centre rythmogène ; il détermine le rythme sinusal.

- Les anomalies du système de conduction du cœur peuvent causer des arythmies, la fibrillation et le bloc cardiaque.

-Le système nerveux autonome innerve le cœur. Les centres cardiaques sont situés dans le bulbe rachidien.

➤ **Bruit du cœur :**

Les bruits normaux du cœur proviennent essentiellement de turbulences se produisant pendant la fermeture des valves.

Les bruits anormaux, appelés souffles, traduisent généralement des troubles valvulaires.

➤ **Phénomènes mécaniques : la révolution cardiaque**

- La révolution cardiaque est l'ensemble des événements qui se produisent pendant un battement. La systole ventriculaire recouvre la phase de contraction isovolumétrique et la phase d'éjection ventriculaire. A la fréquence normale de 75 battements/min, une révolution cardiaque dure 0.8s.

- Les variations de la pression font circuler le sang à l'intérieur du cœur, et elles entraînent l'ouverture et la fermeture des valves.

➤ **Débit cardiaque :**

- Le débit cardiaque est typiquement de 5L/min. Il correspond à la quantité de sang éjectée par chaque ventricule en 1 min.

Le volume systolique est la quantité de sang expulsée par un ventricule à chaque contraction.

- l'activation du système nerveux sympathique accroît la fréquence et la contractilité du muscle cardiaque. L'activation du système nerveux parasympathique diminue la fréquence cardiaque, mais a peu d'effet sur la contractilité. Le cœur présente ordinairement un tonus vagal.

- La régulation chimique de la fréquence cardiaque est effectuée par des hormones (l'adrénaline et la thyroxine) et par des ions (surtout le K^+ et le Ca^{2+}). Les déséquilibres ioniques entravent considérablement l'activité de la pompe cardiaque.

1.5 Développement et vieillissement du cœur :

➤ **Avant la naissance :**

- le cœur se forme à partir d'une cavité simple dérivée du mésoderme qui présente une action de pompage dès la quatrième semaine de gestation. Le cœur fœtal contient deux dérivations pulmonaires : le foramen ovale et le conduit artériel.

- Les cardiopathies congénitales sont les anomalies les plus fréquentes chez les nouveau-nés. Les plus répandues provoquent une oxygénation inadéquate du sang ou une augmentation de la charge de travail du cœur.

➤ **Fonction cardiaque au cours de la vie :**

- Le vieillissement cause la sclérose et l'épaississement des valves, la diminution de la réserve cardiaque, la fibrose du myocarde et l'athérosclérose.

- La consommation de graisses animales et de sel, le stress excessif l'usage du tabac et le manque d'exercice exposent l'individu aux maladies cardiovasculaires.

2. Les vaisseaux sanguins :

2.1 Structure et fonctions des vaisseaux sanguins :

Le sang est transporté dans l'organisme par un réseau des vaisseaux sanguins. Les artères expédient le sang hors du cœur et des veines l'y ramènent. Les capillaires apportent le sang aux cellules et constituent des lieux d'échange.

➤ **Structure des parois vasculaires :**

Les artères et les veines sont constitués de trois couches : la tunique interne, la tunique moyenne et la tunique externe. Les parois des capillaires ne sont composées que de cellules endothéliales (tunique interne).

➤ **Réseau artériel :**

Les artères élastiques (ou conductrices) sont les grosses artères situées près du cœur qui se dilatent pendant la systole, agissent comme des réservoirs de pression, puis se resserrent pendant la diastole, ce qui permet au sang de se déplacer sans interruption. Les artères musculaires (ou distributrices) apportent le sang aux divers organes ; elles sont moins extensibles que les artères élastiques. Les artérioles régissent l'écoulement du sang dans les lits capillaires.

➤ **Réseau veineux :**

Les veines se distinguent des artères par une lumière plus grande et par la présence de valvules qui empêchent le sang de refluer.

Normalement, la plupart des veines ne sont que partiellement remplies, elles peuvent ainsi servir de réservoirs sanguins.

➤ **Anastomose vasculaires :**

Une anastomose est l'abouchement de vaisseaux desservant un même organe ; elle fournit des voies supplémentaires au sang destiné à cet organe. Des anastomoses vasculaires se forment aussi entre les artères, entre les veines et entre les artérioles et les veinules.

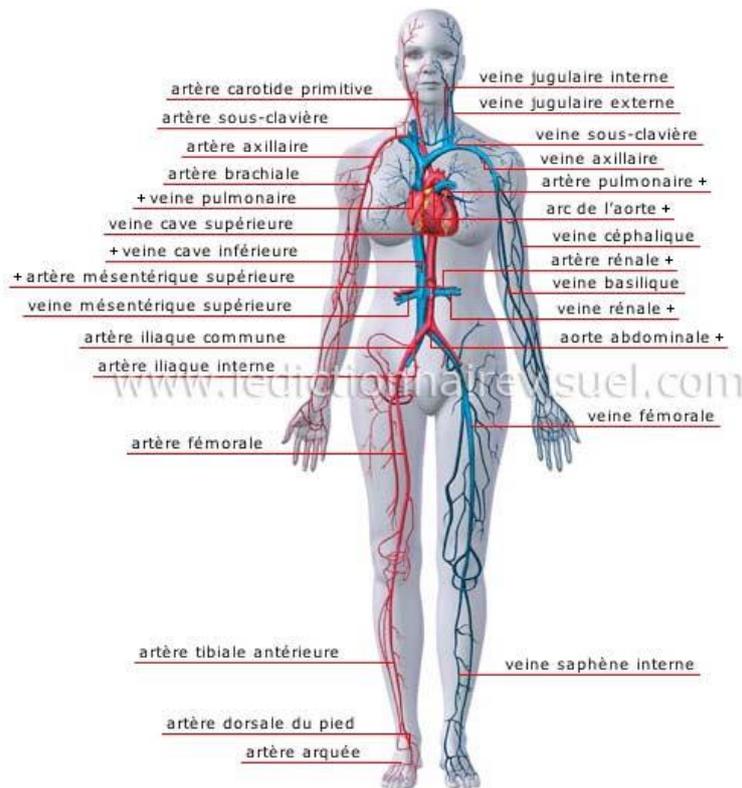


Figure 08 : Principales veines et artères [34].

2.2 la physiologie de la circulation :

➤ **Débit sanguin, pression sanguine et résistance :**

- Le débit sanguin est le volume de sang qui s'écoule dans un vaisseau, dans un organe ou dans l'ensemble du réseau vasculaire en une période donnée. La pression sanguine est la force par unité de surface que le sang exerce sur la paroi d'un vaisseau. La résistance est la force qui s'oppose à l'écoulement du sang ; elle dépend de la viscosité du sang, de la longueur et du diamètre des vaisseaux.
- Le débit sanguin est directement proportionnel à la pression sanguine et inversement proportionnel à la résistance.

➤ **Pression sanguine systémique :**

- La pression sanguine systémique atteint son maximum dans l'aorte et son minimum, dans les veines caves. La chute la plus abrupte de la pression sanguine systémique se produit dans les artérioles, où la résistance est la plus forte.
- La pression artérielle dans les artères élastiques est liée à leur élasticité et au volume de sang propulsé. La pression artérielle est pulsatile et atteint son apogée durant la systole ; lorsqu'elle est mesurée à ce stade, elle porte le nom de **pression artérielle systolique**. Durant la diastole, le sang est poussé vers l'avant sous l'action des artères élastiques qui se rétractent, et la pression artérielle atteint son niveau le plus bas ; **c'est la pression artérielle diastolique**.

-La différence entre la pression systolique et la pression diastolique est appelée la pression différentielle. La pression artérielle moyenne (PAM) propulse le sang dans les tissus tout au long de la révolution cardiaque. Elle est approximativement égale à la pression diastolique additionnée du tiers de la pression différentielle.

-La faible pression capillaire (de 37 à 17 mmHg) protège les fragiles capillaires contre la rupture tout en permettant des échanges adéquats par leurs parois.

-La pression veineuse est non pulsatile et faible (tend vers zéro) en raison des effets cumulatifs de la résistance. Les valvules et les grandes lumières des veines, certaines adaptations fonctionnelles (pompes musculaires et respiratoires) ainsi que l'activité du système nerveux sympathique favorisent le retour veineux.

➤ **Maintien de la pression artérielle :**

- La pression artérielle est directement proportionnelle au débit cardiaque (DC), à la résistance périphérique (R) et au volume sanguin. Le diamètre des vaisseaux est le principal facteur agissant sur la résistance périphérique, de sorte que les plus infimes variations de diamètre vasculaire (en particulier des artérioles) influent considérablement sur la pression artérielle.

- La pression artérielle est régie par des réflexes autonomes faisant intervenir des barorécepteurs ou des chimiorécepteurs, le centre cardiovasculaire au niveau du bulbe rachidien (incluant le centre cardiaque et vasomoteur) et les neurofibres autonomes reliées au muscle lisse vasculaire.

- L'activation des récepteurs par une baisse de la pression artérielle (et, dans une moindre mesure, par augmentation de la concentration de dioxyde de carbone, par une baisse de la teneur en oxygène dans le sang ou encore par une chute du pH sanguin) pousse le centre vasomoteur à augmenter la vasoconstriction et le centre cardioaccélérateur à accroître la fréquence et la contractilité cardiaques. L'augmentation de la pression artérielle inhibe le centre vasomoteur (ce qui provoque une vasodilatation) et active le centre cardio-inhibiteur.

- Les centres cérébraux supérieurs (cortex cérébral et hypothalamus) peuvent modifier la pression artérielle par l'intermédiaire de relais avec les centres du bulbe rachidien.

- Les hormones qui augmentent la pression artérielle en favorisant la vasoconstriction comprennent l'adrénaline et la noradrénaline (lesquelles accroissent aussi la fréquence et la contractilité cardiaques), l'hormone antidiurétique et l'angiotensine II (produite lorsque les cellules rénales libèrent de la rénine). Les hormones qui réduisent la pression artérielle en favorisant la vasodilatation comprennent le facteur natriurétique auriculaire, qui cause également une chute du volume sanguin.

- En régissant le volume sanguin, les reins servent à maintenir l'homéostasie de la pression artérielle. L'augmentation de la pression artérielle stimule directement la formation de filtrat et l'élimination de liquide dans l'urine ; lorsque la pression artérielle baisse les reins retiennent l'eau, ce qui augmente le volume sanguin.
- Le mécanisme rénal indirect fait intervenir le système rénine-angiotensine-aldostérone, un mécanisme hormonal. Lorsque la pression artérielle diminue, les reins libèrent de la rénine, laquelle déclenche la formation d'angiotensine II. Cette dernière provoque la libération d'aldostérone, ce qui accroît la rétention de sodium et d'eau, une vasoconstriction, la libération d'ADH et la soif.
- Le pouls et la pression artérielle sont des indicateurs de l'efficacité de la circulation.
- L'expansion et la rétraction successives des artères élastiques lors de chaque révolution cardiaque créent le pouls. Les points de mesure du pouls sont également appelés **points de compression**.
- Généralement, on mesure la pression artérielle par la méthode auscultatoire. Chez l'adulte, la pression artérielle normale est de 120/80 mm Hg (systolique/diastolique).

➤ **Débit sanguin dans les tissus : irrigation des tissus**

- Le débit sanguin détermine l'apport de nutriments aux cellules des tissus et l'élimination de leurs déchets, ainsi les échanges gazeux, l'absorption de nutriments et la formation de l'urine.
- La vitesse de l'écoulement du sang est inversement proportionnelle à l'aire de la section transversale totale des vaisseaux. Dans les capillaires, la lenteur de l'écoulement sanguin permet de fournir les nutriments aux cellules et de récupérer les déchets produits.
- L'autorégulation est l'adaptation locale automatique du débit sanguin aux besoins immédiats des divers organes. L'augmentation des taux de monoxyde de carbone, d'hydrogène et de monoxyde d'azote a un effet dilatateur. D'autres facteurs, dont les endothélines, diminuent le débit sanguin.
- Les nutriments, les gaz et les autres solutés plus petits que les protéines plasmatiques traversent la paroi capillaire par diffusion.
- Les échanges liquidiens déterminent dans les lits capillaires la distribution des liquides entre la circulation sanguine et l'espace intercellulaire. Ces échanges dépendent des forces associées à la pression hydrostatique et à la pression colloïdoosmotique.

-Les vaisseaux lymphatiques recueillent la petite quantité de liquides et de protéines qui s'écoule dans le compartiment interstitiel et les renvoient dans le réseau vasculaire de la circulation sanguine.

-L'état de choc se traduit par un débit sanguin insuffisant dans les vaisseaux. Il peut être dû à l'hypovolémie (choc hypovolémique), à une dilatation excessive des vaisseaux (choc d'origine vasculaire) ou à une défaillance de la pompe cardiaque (choc cardiogénique).

2.3 Voies de la circulation : anatomie du système cardiovasculaire

➤ **Les deux principales circulations de l'organisme :**

- le ventricule droit propulse le sang pauvre en oxygène et riche en dioxyde de carbone dans le tronc pulmonaire, les artères pulmonaires droite et gauche, les branches pulmonaires et les capillaires pulmonaires. Dans les poumons, le sang se débarrasse du dioxyde de carbone et se charge en oxygène. Les veines pulmonaires déversent dans l'oreillette gauche le sang qui sort des poumons.

-La circulation systémique transporte le sang oxygéné du ventricule gauche à tous les tissus de l'organisme, par l'intermédiaire de l'aorte et ses ramifications. Les veines caves inférieure et supérieure déversent dans l'oreillette droite le sang veineux provenant de la circulation systémique.

➤ **Différences entre les artères et les veines systémiques :**

- Toutes les artères sont profondes, tandis que les veines sont profondes ou superficielles. Les veines superficielles ont tendance à comporter de nombreuses anastomoses. Les sinus de la duremère et le système porte hépatique sont des systèmes d'irrigation veineux uniques.

➤ **Développement et vieillissement des vaisseaux sanguins :**

- le système cardiovasculaire fœtal émerge des îlots sanguins et de mésenchyme ; il commence à transporter du sang dès la quatrième semaine de gestation.

- la circulation fœtale se caractérise par la présence de dérivation pulmonaire et hépatique, et des vaisseaux ombilicaux. Normalement ces vaisseaux se ferment peu de temps après la naissance.

- La pression artérielle est faible chez le nourrisson et elle s'élève graduellement au cours de la jeunesse. Les troubles vasculaires dus au vieillissement comprennent les varices, l'hypertension et surtout l'athérosclérose. Ces derniers sont les principales causes de maladie cardiovasculaire chez les personnes d'âge mûr [35].

V. LES MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRE DE LA CHIMIOThERAPIE DU CANCER METASTATIQUE :

1. La toxicité cardiovasculaire :

1.1 Définition :

la cardiotoxicité induite par les anticancéreux est définie par une baisse de la fraction d'éjection recontrôlée à 2-3 semaines d'intervalle :

-de 10 % et FEVG <50 % en absence de symptômes

-de 5 % et FEVG<50 % avec symptômes d'insuffisance cardiaque [36], [37].

Mais elle recouvre également, l'hypertension qui apparait après la prise des anticancéreux, l'ischémie myocardique, les coronaropathies, les valvulopathies, l'hypertension pulmonaire, les péricardites et les événements thromboemboliques.

- La CTX survient dans 98% des cas dans l'année de l'administration des chimiothérapies.

- Le dépistage de la CTX repose sur le dosage de la troponine, le calcul du strain longitudinal global et la mesure de la FEVG [37].

1.2 Facteurs de risque :

Un facteur de risque est un élément clinique ou biologique dont la présence ou l'augmentation majorent statistiquement la morbi-mortalité cardiovasculaire (apparition de symptôme ou de complication). C'est une des causes de la pathologie cardiovasculaire.

Un marqueur de risque n'a pas de responsabilité causale démontrée dans la survenue de complications cardiovasculaires. Son taux augmente en même temps que s'aggrave la maladie, mais sans influencer son évolution. C'est un témoin de la maladie [38].

1.2.1. Les facteurs de risque non modifiables :

➤ Âge :

c'est un facteur de risque continu qui accroît progressivement l'incidence des complications de l'athérome aortique, coronaire puis carotidien et l'insuffisance cardiaque. Ce risque devient significatif à partir de 75 ans [23].

➤ Sexe masculin :

avant 70 ans, deux tiers des infarctus surviennent chez l'homme. Cette différence diminue chez la femme après la ménopause et disparaît après 75 Ans [38].

➤ Héritéité :

les antécédents familiaux cardiovasculaires, coronaires, d'Accident Vasculaire Cérébral [38].

1.2.2. Les facteurs de risque modifiables :

➤ Dose cumulative :

Les anthracyclines exercent une cardiotoxicité dose dépendante, cumulative et le plus souvent irréversible. Prenant la doxorubicine en infusion rapide comme référence on a :

Médicament	Cardiotoxicité relative	L'incidence de l'IC augmente à >5% lorsque dose cumulative dépasse (mg/m2)
Doxurubicine infusion rapide	1	400
Epirubicine	0.7	900
Daunorubicine	≈ 0.7	800
Idarubicine	0.53	100

Tableau 13 : Dose d'équivalence d'anthracycline compte tenu doxorubicine en perfusion rapide comme référence [39].

➤ **Tabagisme :**

Il accroît les lésions athéromateuses, par altération de la fonction endothéliale, avec perturbation de la vasomotricité, activation de l'agrégation plaquettaire et baisse du HDL-cholestérol. Il est athérogène et prothrombotique [40].

Ce risque relatif existe aussi lors de tabagisme passif [38].

➤ **Hypertension artérielle :**

Tous les types d'Hypertension Artérielle sont des facteurs de risque : HTA permanente, paroxystique, traitée ou non.

Elle peut entraîner une crise cardiaque et une cardiomégalie aboutissant à une insuffisance cardiaque, anévrismes...

La pression dans les vaisseaux sanguins peut provoquer une hémorragie cérébrale et un accident vasculaire cérébral [38].

➤ **Dyslipidémies :**

Parmi les anomalies des lipides circulants, le principal facteur de risque des maladies cardiovasculaires est l'élévation du LDL -cholestérol, cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité.

Le LDL-cholestérol est corrélé positivement au risque de maladie cardiovasculaire, il a un rôle direct sur l'accroissement des plaques d'athérome et sur leur rupture par instabilité. Alors que le HDL-cholestérol a une corrélation négative.

L'hypercholestérolémie a un risque relatif de 3 pour les maladies coronaires, plus important que pour l'artériopathie et les AVC [38].

➤ **Diabète :**

Les diabètes I ou II sont tous associés à une augmentation du risque cardiovasculaire. Les complications cardiovasculaires sont plus précoces à partir de 30 ans, pour le diabète I, mais l'incidence galopante du diabète II en fait un facteur de risque très préoccupant.

Il provoque surtout l'artériopathie plus que la maladie coronaire et l'AVC. Mais le diabète se complique encore plus souvent de lésions microvasculaires (rétinopathies et néphropathies) [38] [40]

➤ **Insuffisance rénale :**

L'insuffisance rénale chronique est associée à une forte incidence des complications cardiovasculaires, comparable à la gravité du diabète sur le système cardiovasculaire [38].

- **Autres facteurs de risque :**

Ils sont nombreux mais leur responsabilité causale directe est moindre ou ils agissent par aggravation des facteurs de risque principaux.

- **Sédentarité :** C'est un facteur de risque indépendant, mais surtout aggravant d'autres facteurs de risque très souvent associés : HTA, diabète, dyslipidémies et surpoids [38],

- **Obésité :** le risque cardiovasculaire est corrélé avec l'IMC, d'autant plus que l'obésité est androïde, par prépondérance de graisses intra-abdominales [38].

- **Syndrome métabolique :** Le syndrome métabolique, ou syndrome d'insulino-résistance, correspond à la présence concomitante, chez un patient, d'au moins 3 facteurs de risque cardiovasculaire parmi les 5 suivant : obésité abdominale, anomalie lipidique, pression artérielle élevée et glycémie élevée.

- un traitement antérieur ou concomitant par anthracyclines et/ou une irradiation médiastinale [41].

2. Physiopathologie de de la toxicité cardiovasculaire :

2.1 Les agents alkylants :

Le cyclophosphamide et l'ifosfamide (HoloXan®) sont des agents alkylants de type oxazaphosphorine, qui appartiennent à la classe des moutardes azotées. Ils induisent des pontages bifonctionnels sur l'ADN.

■ Indications : Cancer du sein, sarcomes, lymphomes, mélanomes, leucémies et myélomes.

2.1.1 les moutardes azotés :

* Le cyclophosphamide :

➤ Physiopathologie :

Le cyclophosphamide (Endoxan®) expose, lorsqu'il est administré à forte dose, à la survenue d'une insuffisance cardiaque aiguë parfois mortelle décrite chez 7 à 28 % des patients, habituellement régressive en plusieurs jours ou semaines. L'étude histologique retrouve alors fréquemment un épaissement de la paroi ventriculaire avec une nécrose hémorragique myocardique. Le mécanisme précis est méconnu. Le médicament peut produire des dommages, suivis de l'extravasation des métabolites toxiques qui endommagent les myocytes, hémorragie interstitielle, et œdème. Les lésions myocardiques ischémiques pourraient être le résultat de microembolie intracapillaire. En outre, il nuit à la

respiration cellulaire et endommagement l'intérieur membrane mitochondriale des cardiomyocytes, très probablement par l'induction du stress oxydatif.

Le cyclophosphamide est converti en aldéhyde insaturé « l'acroléine », un métabolite toxique et réactif qui induit modification étendue de protéine et dommages myocardiques. Ainsi, le rôle du glutathion S-transférase P (GSTP), une enzyme métabolisant l'acroléine, en CTX de cyclophosphamide a fait l'objet d'une enquête. Les résultats ont montré que après le traitement au cyclophosphamide, l'insuffisance du GSTP a été associée à une accumulation accrue de adducteurs protéiques-acroléine dans le cœur; cela suggère que la CTX du cyclophosphamide est réglementé - au moins en partie - par GSTP, qui prévient la toxicité des médicaments en métabolisant et détoxifiant l'acroléine [42] [43].

➤ **Manifestations :**

Aigue :

On a l'apparition : - une insuffisance cardiaque,
- une myocardite ou d'un tableau mixte.
- Une péricardite peut y être associée.

Le risque est dose-dépendant, peut apparait dans les 10 premiers jours suivant sa première administration.

Tardive : Une CTX tardive n'a jamais été décrite [42] , [44].

* **L'ifosfamide :**

➤ **Physiopathologie :**

L'ifosfamide (HoloXan®) est un agent antinéoplasique néphrotique qui réduit le taux de filtration glomérulaire et produit acidose tubulaire rénale et défauts tubulaires. La CTX de l'ifosfamide peut être liée à l'élimination des métabolites cardiotoxiques du médicament. Ceci est basé sur l'augmentation invariable du sérum créatinine observée avant le début de l'insuffisance cardiaque congestive . Les charges de liquides et de sodium administrées avec la chimiothérapie, aidés par les défauts tubulaires dus à l'ifosfamide, peut entraîner des troubles électrolytiques et acides chez ces patients, puis une décompensation myocardique. Peut aussi entraîner, en plus d'une dysfonction ventriculaire gauche, des troubles rythmiques supraventriculaires. La toxicité est principalement liée à la dose reçue [44].

➤ **Manifestations :**

Aigue :

L'apparition de : -arythmies,
-modifications du segment ST et de l'onde T,
-insuffisance cardiaque [36].

Il est dose-dépendant , peut apparaitre dans les 6 à 23 jours après son administration [44].

2.1.2 les nitroso-urées :

Carmustine :

➤ Physiopathologie :

Le mécanisme exact de l'ischémie myocardique induite par la carmustine ou son incidence est inconnu. Cependant, les symptômes sont similaires à ceux induits par le 5-FU, et donc tous les mécanismes postulés pour le 5-FU pourraient être appliqués à la carmustine. Les modifications apportées à l'ECG indiquaient ischémie endocardique, peut-être liée à une augmentation de la demande d'oxygène, changement de spasme coronaire dans la distribution du flux sanguin [44].

➤ Manifestations :

Aigue : La CTX induite par la carmustine est rare. Mais peut causer :

- des douleurs thoraciques,
- une hypotension,
- une tachycardie sinusale,
- de dyspnée,
- nausées et douleurs thoraciques substernales rayonnant aux deux bras.

Toutefois, l'ECG en série et les enzymes peuvent ne pas indiquer la présence d'un infarctus du myocarde. La tachycardie sinusale et une dépression du segment ST peut être vu sur l'ECG. L'hypotension peut se manifester pendant, ou un quelques heures après la fin de l'infusion [44].

2.1.3 Apparentés aux agents alkylants :

*** les organoplatinées(Cisplatine):**

■ Indications : Cancer des testicules, cancer des ovaires, cancer du poumon, sarcomes, lymphomes, cancer colorectal.

➤ Physiopathologie :

Des perturbations induites de l'agrégation plaquettaire et des lésions vasculaires ont été proposées pour expliquer la survenue d'ischémie myocardique. Les mécanismes impliqués pourraient être des lésions endothéliales, une fibrose, une thrombose, un spasme coronaire ou une atteinte du système nerveux autonome. L'augmentation du tonus alpha-adrénergique et l'hypomagnésémie associées à l'administration du cisplatine pourraient favoriser l'apparition d'un vasospasme artériel [45].

➤ Manifestations :

- **Aigue :** l'apparition de ces complications est en quelques heures de l'achèvement de l'infusion [44].

*** Autres :**

Mitomycine C :

➤ **Physiopathologie :**

La cardiotoxicité est produite dans les organes bien oxygénés. Le Mitomycine subit une réduction microsomale à un radical de semiquinone. Sous conditions anaérobies, ce radical est par la suite réduit à l'hydroquinone, induisant enfin la liaison à l'ADN. Cependant, dans des conditions aérobies, par exemple dans les myocytes cardiaques, la semiquinone est oxydée au composé parent avec la formation de radicaux superoxyde, qui peut contribuer à la cardiotoxicité induite par la mitomycine et exacerber la cardiotoxicité induite par l'anthracycline. Certains cliniciens ont associé cet échec cardiaque avec un syndrome de microangiopathie induite par mitomycine, anémie hémolytique et l'azotémie. L'anémie, l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale progressive contribuent à la insuffisance cardiaque [44].

➤ **Manifestations :**

Chronique : la mitomycine C pourrait entraîner une insuffisance cardiaque chronique avec une toxicité majorée en cas d'association avec les anthracyclines dans des années suivant le traitement.

Le risque augmente après des doses cumulatives [42], [44].

Busulfan :

➤ **Physiopathologie :**

Le mécanisme de fibrose endocardique est vraisemblablement similaire à celle causant la fibrose pulmonaire, chimique ou auto-immune [44].

➤ **Manifestations :**

Chronique : la fibrose endocardique et tamponnade cardiaque associées avec busulfan sont rares, rapporté seulement comme deux cas rapports, dont l'un s'est produit en même temps que la fibrose pulmonaire. La fibrose endocardique a été observée après 3 à 9 ans de traitement des maladies chroniques leucémie myélocytique et à des doses cumulatives [36], [44].

2.2 Les inhibiteurs des topoisomérases :

▪ **Indications :** Cancer du côlon, cancer ORL, cancer des ovaires (TopI), cancer du poumon, lymphomes, leucémies, cancer des testicules, sarcomes.

Etoposide :

➤ **Physiopathologie :**

L'ischémie myocardique induite par l'étoposide est causée par plusieurs processus, y compris le spasme coronarien, les blessures directes de myocarde, ou une réponse auto-immune.

Le spasme coronarien peut se produire par libération de substances vasoactives après l'administration de l'étoposide ou par son action directe sur les vaisseaux sanguins. Les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque, de rayonnement médiastinal ou les receveurs de chimiothérapie antérieure présentent un risque accru. Par conséquent, il est difficile d'identifier les patients qui peuvent éprouver CTX induite par l'étoposide [44].

➤ **Manifestations :**

Aigue : Les événements cardiaques, y compris les ischémies et l'infarctus, ont été signalés avec l'utilisation d'un régime combiné de cisplatine, vinblastine, etoposide et bleomycine [36].

Les perfusions rapides d'étoposide ont eu comme conséquence l'hypotension peut être en infusant le médicament de plus de 30 à 60 minutes.

Les patients peuvent éprouver une forte sensation de pression dans la poitrine, hypotension marquée, dyspnée et des douleurs thoraciques. Ces symptômes peuvent survenir lors d'infusions initiales ou ultérieures [44], [46].

2.3 Les agents intercalants :

Les Antracyclines :

▪**Indications :** Cancer du sein, lymphomes, leucémies, sarcomes.

➤ **Physiopathologie :**

Le stress oxydatif induit par les anthracyclines est actuellement le mécanisme d'action retenu. Les anthracyclines sont capables d'induire une production de radicaux libres oxygénés. La structure, de type quinone, peut subir une réduction et former un dérivé semi-quinone radicalaire. Ce dérivé peut à son tour subir une réduction ou revenir à la forme quinone produisant ainsi des radicaux superoxydes ($O_2^{\cdot-}$). Une deuxième voie de génération de radicaux libres par les anthracyclines fait intervenir la formation d'un complexe organométallique entre les anthracyclines et le fer. Au sein de la cellule, les anthracyclines stimulent la libération de l'ion ferrique Fe^{3+} (à partir de la transferrine et de la ferritine) pour former un complexe très stable : $Fe^{3+}-(anthracycline)_3$. Ce complexe peut subir un cycle interne d'oxydoréduction puis aboutir à la formation de radicaux $O_2^{\cdot-}$ [47].

Le topoisomérase (Top) 2 β a récemment été révélé comme médiateur clé de la cardiotoxicité induite par l'anthracycline. Top2 déroule les brins d'acide désoxyribonucléique (ADN) lors de la réplication, de la transcription ou de la recombinaison de l'ADN. Chez l'homme, il existe 2 types d'enzymes Top2 : Top2 α et Top2 β . Top2 α , trouvé principalement dans les cellules proliférantes, est exigé pour la réplication d'ADN et est considéré la base moléculaire de l'activité tumoricide de l'anthracycline. En revanche, Top2 β est présent dans toutes les cellules quiescentes, y compris les cardiomyocytes. L'inhibition Top2 par

anthracycline provoque des ruptures à double brin dans l'ADN, ce qui peut entraîner la mort des cardiomyocytes [48], [49].

L'activation du p53 et la voie apoptotique sont impliquées dans la CTX induite par la doxorubicine. Top2β est nécessaire pour l'activation p53 en réponse aux dommages causés par l'ADN induit par l'anthracycline chez les cardiomyocytes. Tandis que la production de radicaux libres oxygénés (RLO) induite par l'anthracycline est due à une réduction de la transcription des gènes enzymatiques antioxydants, qui est également dépendante de Top2β. La doxorubicine réduit également l'expression des protéines de découplage 2 et 3, qui régulent la production mitochondriale de RLO. En outre, Top2β et l'anthracycline réduisent profondément le coactivateur récepteur-γ activé par le proliférateur peroxisome 1-α et le coactivateur 1-γ β du récepteur activé par le proliférateur peroxisome, qui sont critiques pour la biogenèse mitochondriale. Ces résultats suggèrent que Top2β initie la CTX induite par l'anthracycline (illustration centrale). Plus important encore, la suppression top2β du cœur protège les souris contre la cardiomyopathie induite par l'anthracycline, qui implique fortement Top2β comme médiateur principal de la CTX induite par l'anthracycline. D'autres mécanismes peuvent amplifier cet effet. Par exemple, l'hémochromatose accumule le fer, qui amplifie la réponse de RLO pendant le traitement d'anthracycline [49].

Après thérapie d'anthracycline, ni antioxydants ni chélation de fer n'ont empêché la cardiomyopathie

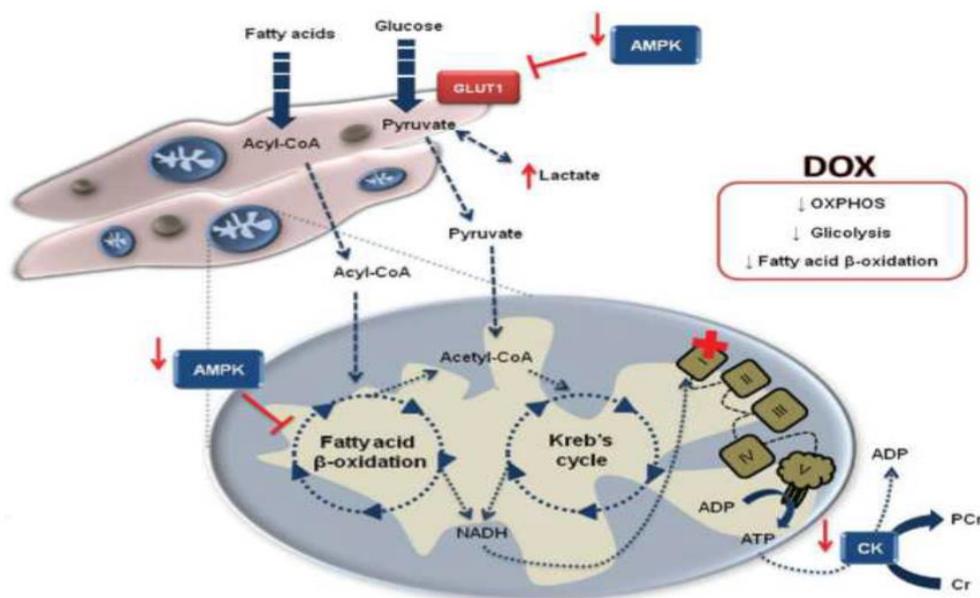


Figure 09 : Altérations métaboliques induites par la doxorubicine.

➤ **Manifestations :**

La CTX induite par l'anthracycline a été reconnue depuis plus de 20 ans. Son risque est dose-dépendant et cumulatif. Elle a été décrite comme 3 types distincts de CTX :

*** Cardiotoxicité aiguë ou subaiguë**

Les lésions aiguës ou subaiguës sont une forme rare de CTX qui peuvent se produire immédiatement après une seule dose ou un cours de thérapie à l'anthracycline, avec manifestations cliniques se produisant dans la semaine qui suit le traitement. Ceux-ci peuvent prendre la forme d'anomalies électrophysiologiques, un syndrome péricardite-myocardite ou insuffisance ventriculaire gauche aiguë.

Les anomalies électrophysiologiques peuvent présenter des changements non spécifiques des ondes ST et T, aplatissement des ondes T, diminution de la tension QRS et prolongation de l'intervalle QT. La tachycardie sinusale est la perturbation rythmique la plus courante. Modifications de l'ECG peut être vu dans 20 à 30% des patients. Arythmies, y compris ventriculaire, supra-ventriculaire et tachycardie jonctionnelle, sont observées dans 0,5 à 3 % des patients présentant une incidence globale de 0,7%.

Des arythmies plus graves, comme le flottement auriculaire ou fibrillation auriculaire, sont rares.

*** Cardiotoxicité progressive chronique précoce :**

Les anthracyclines peuvent également induire une CTX progressive chronique précoce entraînant des cardiomyopathies.

Il s'agit d'un type important de CTX. Les cardiomyopathies chroniques induite par l'anthracycline présentent dans une année de traitement. Il peut persister ou progresser même après l'arrêt de l'anthracycline, et peut évoluer vers une cardiomyopathie chronique dilatée chez les patients adultes et cardiomyopathie restrictive chez les patients pédiatriques.

*** Cardiotoxicité progressive chronique à début tardif :**

Une CTX progressive chronique d'anthracycline de début tardif provoque un dysfonctionnement ventriculaire, insuffisance cardiaque et arythmies dans 4 à 15 ans après la chimiothérapie a été achevée. Cela suggère que les patients qui ont reçu de l'anthracycline et survécu à leur cancer peut avoir augmentations non détectées de la morbidité et de la mortalité en raison de la CTX. Il peut y avoir une période de temps, après l'achèvement du traitement, au cours duquel les patients peuvent n'éprouver aucun symptôme du dysfonctionnement ventriculaire gauche ou arythmie et la fonction peut sembler normale. Après les critiques myocardiques aiguës initiaux, il y a une diminution progressive dans la fonction ventriculaire menant à la décompensation

Arythmie tardive et mort subite se sont produites plus de 15 ans après le traitement à l'anthracycline.

Cela pourrait signifier que la CTX induite par l'anthracycline peut apparaître à l'avenir des patients qui sont actuellement asymptomatiques. Patients peut rester dans un état indemnisé pendant de nombreuses années jusqu'à ce que des facteurs

de stress tels que l'infection virale aiguë ou facteurs de stress cardiovasculaires tels que l'haltérophilie, grossesse et la chirurgie pourrait éventuellement déclencher un événement cardiaque [44].

Autres antracyclines(Amsacrine) :

➤ **Physiopathologie :**

Le mécanisme exact de la survenue de la CTX est inconnu.

➤ **Manifestations :**

Aigue : il peut induire :

- des tachyarythmies auriculaire et ventriculaire,
- insuffisance cardiaque congestive,
- hypotension,
- arrêt cardio-respiratoire

Ils apparaissent dans les minutes suivant le début de thérapies jusqu'au 2 semaines après.

2.4 Les agents scindants :

La bléomycine :

➤ **Physiopathologie :**

L'utilisation de bléomycine est associée à la péricardite et à la maladie artérielle. L'inflammation sérosale sous la forme de pleuropéricardite aiguë pourrait faire partie de la généralisation de la toxicité mucocutanée qui est commune pendant le traitement à la bléomycine. Inversement, la cardiomyopathie ischémique pourrait être causés par les effets toxiques et inflammatoires de bléomycine sur des cellules endothéliales. En fin de compte, cette activation cellulaire induite par la chimiothérapie peut entraîner le dysfonctionnement endothélial, athérosclérose accélérée, et des maladies cardiovasculaires ouvertes [42].

➤ **Manifestations :**

- péricardite,
- douleurs thoraciques,
- ischémie myocardique.

Ils ont été signalés après une dose unique de bléomycine, ainsi que des années après l'achèvement des régimes cumulatifs de bléomycine [42].

2.5 Les antimétabolites (les antipyrimidiniques)

▪**Indications :** Cancers digestifs, cancers ORL, sarcomes, leucémies et lymphomes.

5-FU et Capécitabine :

La CTX des fluoropyrimidines est la deuxième cause commune de CTX induite par la chimiothérapie. Fréquemment, le 5-FU cause la douleur thoracique angine-like;

cependant, dans de rares cas, l'infarctus du myocarde, les arythmies, tachycardie ventriculaire, insuffisance cardiaque et choc cardiogénique, et prolongation de QT avec torsades de pointes ont été signalés.

➤ **Physiopathologie :**

-Le mécanisme pathogène du CTX associé au 5-FU et la capécitabine est inconnu ; toutefois, les thrombose, artérite et vasospasme ont été les mécanismes proposés comme mécanismes possibles. Certains métabolites de 5-FU, en particulier a-fluoro-b-alanine, ont été montré pour être associé au CTX. Le thymidine phosphorylase est une enzyme impliquée dans la conversion de capécitabine en 5-FU et ce dernier dans ses métabolites actifs ; l'enzyme est un facteur angiogénique dont l'expression est régulée dans les plaques et pendant l'infarctus du myocarde. Les effets toxiques des médicaments pourraient également être causés par des dommages endothéliales, avec des niveaux accrus d'endothéline 1 produisant du vasospasme et d'ischémie.

- D'autres mécanismes supposés de CTX sont des effets toxiques directs du médicament sur le myocarde, l'interaction avec le système de coagulation, et les réponses auto-immunes. Une étude cardio-oncologique a montré que le 5-FU peut induire l'apoptose et l'autophagie par la production de stress oxydatif chez les cardiomyocytes et les cellules endothéliales. En outre, une étude sur le modèle animal et a démontré que cette toxicité a été associée à la formation de RLO, la peroxydation des lipides, et un épuisement rapide du glutathion ; l'augmentation du stress oxydatif qui en a résulté a été associée au dysfonctionnement mitochondrial, qui a conduit à l'apoptose ou à la nécrose.

Inversement, des études sur plusieurs modèles animaux ont suggéré qu'un autre mécanisme causal de CTX pourrait être l'accumulation de citrate dans les cardiomyocytes, qui a été attribuée à la dégradation du 5-FU en fluorocétate, qui interfère avec le cycle de Krebs.

Par conséquent, d'autres études ont montré que le 5-FU peut induire une épuisement dose et temps-dépendante du phosphates de haute énergie dans les cellules myocardiques [42].

➤ **Manifestations :**

Aigue : l'apparition des troubles cardiovasculaires dans les 2 à 5 jours suivant l'administration de 5-FU caractérisées par :

- l'ischémie myocardiques,
- l'Angine de poitrine,
- l'hypotension,
- un choc cardiogénique,
- et des modifications de l'ECG [42] [50].

2.6 les antimicrotubules :

1.6.1 Les taxanes (Paclitaxel) :

▪Indications : Cancer du sein, cancer des ovaires, cancer du poumon.

➤ **Physiopathologie :**

Le paclitaxel a causé une incidence élevée de réactions graves d'hypersensibilité. Ceux-ci ont été attribués à Crémophor EL (huile de ricin polyéthoxylatée), un véhicule utilisé pour dissoudre le Paclitaxel. Parmi tous les agents antimicrotubules utilisés cliniquement, le paclitaxel est formulé avec la concentration la plus élevée par dose de Crémophor EL, qui est reconnue pour induire libération d'histamine ; l'histamine libérée, à son tour, stimule les récepteurs cardiaques spécifiques et augmente la demande en oxygène du myocarde, et pourrait conduire vasoconstriction coronaire et les conséquences chronotropiques. Ces effets, même dans des combinaisons distinctes, pourrait être responsable de l'induction de l'ischémie myocardique observée chez les patients recevant du paclitaxel.

Notamment, paclitaxel, mais pas docétaxel, est capable de retarder le catabolisme de la doxorubicine, conduisant à une incidence plus élevée, mais pas statistiquement significative, de réduction du FEVG [42].

➤ **Manifestations :**

Aigue : l'apparition des symptômes est généralement dans les 48 h suivant le début de l'exposition. L'effet secondaire le plus fréquent est une bradycardie sinusale, le plus souvent asymptomatique.

Néanmoins, des complications graves peuvent survenir à type de :

- blocs auriculo-ventriculaires,
- tachycardie ventriculaire,
- ischémie myocardique [44],
- cardiomyopathies en cas d'association avec la doxorubicine (apparaissant à des doses cumulées totales plus faibles de doxorubicine) [42].

1.6.2. Vinca-alcaloïdes :

▪Indications : Leucémies, lymphomes, cancer des testicules, cancer du poumon, cancer du sein.

➤ **Physiopathologie :**

Le mécanisme défini par lequel les vinca-alcaloïdes sont cardiotoxiques n'est pas connue. Ils provoquent probablement des changements dans un vaisseau coronaire athérosclérotique préexistant ou myocarde anoxique et précipite un infarctus aigu du myocarde. Il est estimé que ces agents peuvent affecter directement les cellules myocardiques et augmenter leur sensibilité à l'hypoxie, conduisant à un infarctus du myocarde.

Une autre hypothèse utilisée pour expliquer cet effet est l'apparition d'un spasme coronarien aigu en réponse à la vinca-alcaloïdes. La Libération des substances vasoconstrictrices telles que la sérotonine (5 hydroxytryptamine) des plaquettes activées a été spéculé d'être la cause de cet événement [44].

➤ **Manifestations :**

Aigue : Les alcaloïdes de la pervenche (vinblastine et vinorelbine) provoquent des ischémies myocardiques. Les événements cardiaques imputables à la vinorelbine sont plus susceptibles de survenir chez les femmes que chez les hommes [45]. Le début des symptômes peut varier de quelques heures à 3 jours après la première dose ou doses subséquentes des vinca-alcaloïdes [44].

2.7 Autres anticancéreux :

2.7.1 **Mitoxantrone :**

➤ **Physiopathologie :**

Mitoxantrone peut induire un CTX dépendant de la dose et irréversible ; le risque CTX est nettement augmenté après des doses cumulatives d'au moins 160 mg/m² du médicament.

Les mécanismes des mitoxantrone associés CTX restent incomplètement compris, mais un

mécanisme suggéré implique la formation de RLO dans les cellules myocardiques grâce à des interactions avec le fer cellulaire métabolisme, ce qui entraîne des lésions tissulaires.

Dans un modèle animal expérimental, le mitoxantrone a augmenté les niveaux de lactate et l'activité des complexes IV et V de la chaîne respiratoire mitochondriale, qui souligne le rôle de la mitochondriopathie dans les CTX. En outre, une étude menée sur les cellules H9c2 en utilisant la mitoxantrone à des concentrations thérapeutiques a montré que le potentiel mitochondrial de membrane et les niveaux intracellulaires d'ATP et de calcium ont été changés ; les auteurs ont conclu que la perturbation de l'énergie métabolisme pourrait être un facteur clé dans les dommages cellulaires [42].

➤ **Manifestations :**

Aigue : l'apparition des événements cardiaques tels que :

- les arythmies,
- une insuffisance cardiaque chronique
- et un dysfonctionnement diastolique persistant en l'absence d'une déficience de FEVG dans des semaines suivant leur administration [42].

2.7.2 **L'Asparaginase :**

➤ **Physiopathologie :**

L'asparaginase peut produire plusieurs troubles conduisant à des complications thrombotiques.

Il peut s'agir notamment de la réduction des niveaux de fibrinogène, conduisant à une augmentation du temps de saignement, et l'épuisement d'antithrombin III, de protéines C et de plasminogène, conduisant à la thrombose. Infarctus aigu du myocarde est rarement associé à l'asparaginase avec un seul cas signalé [44].

➤ **Manifestations :**

Aigue : Il y aura des changements de ECG dans 11 heures après perfusion [44].

3. **Recommandations (Prise en charge diagnostique) :**

3.1 **Dysfonctionnement myocardique et insuffisance cardiaque :**

3.1.1 **Dépistage, stratification du risque et stratégies de détection précoce :**

La première étape dans l'identification des patients à risque accru de cardiotoxicité inclure une évaluation de base minutieuse des facteurs de risque cardiovasculaire. Un nombre limité d'études a produit des scores de risque pour différentes cohortes de patients cancéreux.

L'Évaluation des risques au niveau individuel. Il doit inclure les antécédents médicaux et l'examen physique, ainsi que les mesures de base de la fonction cardiaque. Les biomarqueurs cardiaques (peptide natriurétique ou troponine) peuvent être considérés comme un complément, de préférence en utilisant la même méthode de test que la mesure ultérieure. Des tests qui seront utilisés dans les actions de suivi pour améliorer la comparabilité. Il est très important de détecter les anomalies cardiaques subcliniques, qui peut influencer les décisions cliniques sur les choix de chimiothérapie, qui indique une cardioprotection ou une surveillance améliorée

L'évaluation des risques de base est généralement effectuée par l'équipe d'oncologie, mais il est fortement recommandé d'utiliser l'évaluation cardiaque dans les cas à haut risque.

Il est fortement recommandé aux patients à haut risque de subir une évaluation cardiaque.

Le risque élevé peut être déterminé par le nombre de facteurs de risque et sa sévérité. Les patients à haut risque de développer une cardiotoxicité doit être examiné par un cardiologue ayant une expertise dans le domaine.

Les stratégies de dépistage et de détection de la cardiotoxicité sont les suivantes : Imagerie cardiaque [échocardiographie, imagerie nucléaire, résonance magnétique cardiaque (CMR)] et analyse ADN.

Magnétisme cardiaque (CMR)] et biomarqueurs (troponine, peptide natriurétique). (Tableau 13). Le choix de la méthode dépend des connaissances professionnelles et d'expertise locale et disponibilité, ainsi que quelques principes de base importants doit considérer :

- La même méthode d'imagerie et / ou le même test de biomarqueurs doivent être utilisée pour le dépistage continu tout au long du processus de traitement.

Il est fortement recommandé de ne pas passer d'une manière ou d'une dose à une autre.

- Les modalités et les tests présentant la meilleure reproductibilité sont privilégiés.
- Les modalités d'imagerie qui fournissent des informations cliniques pertinentes supplémentaires sont privilégiées (par exemple, la fonction ventriculaire droite, les pressions pulmonaires, fonction valvulaire, évaluation péricardique).
- Une imagerie sans rayonnement de haute qualité est privilégiée, si elle est disponible.

Le moment précis et la fréquence de l'imagerie et/ou du prélèvement de biomarqueurs

dépendront du traitement spécifique du cancer, de la dose cumulative totale de chimiothérapie cardiotoxique, du protocole et de la durée d'administration, ainsi que du risque cardiovasculaire de base du patient [39].

Technique	critères de diagnostic	Avantages	Limites
Echocardiographie : - FEVG en 3D - FEVG de Simpson en 2D - GLS	- FEVG : >10 points de pourcentage diminution à une valeur inférieure à la LLN suggère une CTX. - GLS : >15% de pourcentage relatif par rapport à la ligne de base peut suggérer risque de CTX.	- Grande disponibilité. - Absence de rayonnement. - Évaluation de l'hémodynamique et d'autres structures cardiaques.	- Variabilité inter-observateur. - Qualité de l'image. - GLS : variabilité inter-vendeur, exigences techniques techniques.
Imagerie cardiaque nucléaire (MUGA)	Une diminution de la FEVG de plus de 10 points de pourcentage avec une valeur < 50 % identifie les patients présentant une CTX.	Reproductibilité	- Exposition cumulée aux radiations. - Informations structurelles et fonctionnelles limitées sur les autres structures cardiaques.

Résonance magnétique cardiaque	- Généralement utilisé si les autres techniques ne permettent pas d'établir un diagnostic ou pour confirmer la présence d'un dysfonctionnement du ventricule gauche si la FEVG est limitée.	- Précision, reproductibilité. - Détection de la fibrose myocardique diffuse par cartographie T1/T2 et évaluation de l'ECVF.	- Disponibilité limitée. - Adaptation du patient (claustrophobie, respiration retenue, temps d'acquisition longs).
Biomarqueurs cardiaques : - Troponine I - Troponine I à haute sensibilité - BNP - NT-proBNP	- Une augmentation identifie les patients recevant anthracyclines qui pourraient bénéficier des ACE-Is. - Rôle habituel du BNP et du NT-proBNP dans la surveillance des patients à haut risque doit être étudié plus avant.	Précision, reproductibilité. - Grande disponibilité. - Haute sensibilité	- Les preuves sont insuffisantes pour établir l'importance des hausses subtiles. - Variations avec différents tests. - Le rôle de la surveillance de routine n'est pas clairement établi.

Tableau 13 : les techniques de diagnostic proposés pour la détection de la CTX [39].

3.1.2 Prise en charge cardiovasculaire des patients traités par les anthracyclines :

Pour les patients traités par anthracyclines en adjuvant, la fonction cardiaque de base doit être évaluée. En cas de dysfonctionnement systolique ou de significative, le patient doit être discuté avec l'équipe d'oncologie et les options de traitement sans anthracycline doivent être envisagées. Si l'on y a recours, une deuxième évaluation de la fonction cardiaque doit être réalisée à la fin du traitement, en particulier lorsque le patient présente un risque accru de CTX ou lorsqu'un traitement consécutif par des thérapies ciblées potentiellement cardiotoxiques. Pour les régimes contenant des anthracyclines à dose plus élevée et chez les patients présentant un risque de base élevé, une évaluation plus précoce de la fonction cardiaque après un traitement cumulatif est recommandée.

La mesure d'au moins un biomarqueur cardiaque – la troponine à haute sensibilité (I ou T) ou d'un peptide natriurétique - peut être envisagée au départ. La détermination de la troponine à haute sensibilité I a été suggérée à chaque cycle de chimiothérapie à base d'anthracycline.

A ce jour, cette stratégie suggérée n'a pas été validée pour prévenir ou améliorer les événements de toxicité à plus long terme, mais l'élévation des biomarqueurs cardiaques identifie les patients à plus haut risque de CTX qui pourraient bénéficier de mesures de prévention [39].

3.2 Maladie coronarienne :

Prise en charge diagnostique et thérapeutique :

L'identification des patients souffrant de maladies coronariennes ou d'autres MCV est d'une importance capitale avant d'initier un traitement contre le cancer.

Les patients qui développent un syndrome coronarien aigu ou une symptomatique alors qu'ils sont thrombocytopéniques au cours d'une chimiothérapie constituent un défi particulier pour le traitement et doivent être évalués au cas par cas et nécessitent une prise en charge multidisciplinaire. Les options de thérapies médicales et interventionnelles sont limitées, car l'utilisation de médicaments antiplaquettaires et d'anticoagulants est souvent impossible ou doit être limitée. Chez les patients traités par intervention coronaire percutanée et chez qui on découvre par la suite d'une malignité, la durée minimale de la bithérapie antiplaquettaire doit être poursuivie aussi longtemps que possible, afin de limiter le risque d'hémorragie. Les algorithmes diagnostiques utilisés pour identifier les MAC chez les patients atteints de cancer sont les mêmes que chez les patients non cancéreux [39].

3.3 Arythmies :

Prise en charge diagnostique et thérapeutique

Les arythmies chez les patients atteints de cancer peuvent survenir avant, pendant et peu après le traitement. La prise en charge doit être individualisée et les décisions concernant l'utilisation de médicaments anti-arythmiques ou de dispositifs thérapeutiques (défibrillateurs cardioverters externes ou implantables) devraient prendre en compte les risques concurrents de l'espérance de vie liée à la cardiologie et au cancer, la qualité de vie et les risques de complication.

-Intervalle QT et facteurs de risque associés d'allongement de l'intervalle QT :

L'intervalle QT et les facteurs de risque associés à l'allongement de l'intervalle QT doivent être évalués avant et pendant le traitement. Intervalles QTc > 450 ms chez les hommes et > 460 ms chez les femmes sont suggérée comme la limite supérieure de la normale lors de l'évaluation ECG de base.

Un allongement de l'intervalle QTc de 0,500 ms et un Δ QT (c'est-à-dire une variation par rapport à la ligne de base) de 0,60 ms sont considérés comme

particulièrement préoccupants car les torsades de pointes surviennent rarement lorsque le QTc est >500 ms.

La surveillance de l'ECG et des électrolytes pendant le traitement doit être envisagée au début du traitement, 7 à 15 jours après l'instauration ou la modification de la dose, une fois par mois pendant les premières années du traitement, modification de la dose, mensuellement pendant les 3 premiers mois, puis périodiquement pendant le traitement, selon le médicament de chimiothérapie et l'état du patient.

Les patients souffrant de diarrhée doivent être surveillés plus fréquemment, et ceux qui reçoivent un traitement au trioxyde d'arsenic.

La prise en charge dépend généralement de la correction des facteurs prédisposants (par exemple, anomalies électrolytiques concomitantes, médicaments allongeant l'intervalle QT). Une recommandation générale de la Food and Drug Administration américaine et de l'Agence européenne des médicaments est que si, pendant le traitement, l'intervalle QTc est de 0,500 ms (ou s'il est de 0,60 ms au-dessus de la ligne de base), le traitement doit être temporairement interrompu, les anomalies électrolytiques doivent être éliminées et le traitement doit être poursuivi.

Le traitement peut ensuite être repris à une dose réduite une fois que le QTc se normalise. Comme les tumeurs malignes sont généralement associées à une morbidité et à une mortalité substantielle, La fréquence de surveillance doit être individualisée en fonction des caractéristiques du patient et du médicament en cause.

L'apparition de torsades de pointes est inhabituelle, mais elle nécessite l'administration intraveineuse de magnésium et dans certaines situations aiguës, une stimulation transveineuse surmultipliée ou de l'isoprénaline titrée à une fréquence cardiaque de 0,90 battements par minute pour prévenir de nouveaux épisodes dans le cadre d'une situation aiguë. Si des arythmies ventriculaires soutenues et une instabilité hémodynamique, il faut procéder à une défibrillation non synchronisée doit être effectuée [39].

3.4 Hypertension artérielle :

Prise en charge diagnostique et thérapeutique

La prise en charge de l'hypertension vise à réduire le risque à court terme de morbidités qui lui sont associées, tout en maintenant une thérapie anti-angiogénique efficace pour un traitement optimal du cancer.

Le but est d'identifier l'hypertension (140/90 mm Hg) et de maintenir la pression artérielle

Données de base évaluation initiale des facteurs de risque de MCV (y compris les antécédents d'hypertension et les niveaux de pression artérielle actuels) et la prise en charge de l'hypertension artérielle doivent être effectuées avant l'instauration d'un traitement de fond.

Le contrôle de la douleur et la gestion du stress sont nécessaires pour une estimation adéquate de la pression artérielle. D'autres médicaments utilisés chez ces patients (par exemple, stéroïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens, érythropoïétine) peuvent également prédisposer à l'hypertension ou la provoquer. Lorsque l'on suspecte une hypertension en blouse blanche, une mesure ambulatoire de la pression artérielle doit être envisagée et une modification du mode de vie encouragée [39].

3.5 Maladie thromboembolique :

Prise en charge diagnostique :

La détection des événements thrombotiques chez les patients sous chimiothérapie est principalement basée sur les symptômes cliniques. Aucune stratégie de dépistage systématique n'a montré un quelconque bénéfice. Une embolie pulmonaire incidente ou une thrombose veineuse peuvent être détectées lors de l'imagerie pour le cancer (par exemple, tomographie thoracique par émission de positrons).

La gestion de ces événements thrombotiques silencieux n'est toujours pas claire. Comme le risque de récurrence (symptomatique) et de mortalité est accru, ces cas sont généralement traités de la même manière que les cas symptomatiques de thrombose veineuse [39].

3.6 Maladie vasculaire périphérique et accident vasculaire cérébral :

Prise en charge diagnostique et thérapeutique :

L'évaluation du risque de MVP au départ (évaluation des facteurs de risque, examen clinique, mesure de l'indice brachial à la cheville) est recommandée.

Les stades 1-2 de Fontaine (asymptomatiques ou avec claudication intermittente uniquement) nécessitent un contrôle des facteurs de risque et un suivi clinique, métabolique et hémodynamique périodique. Les médicaments antiplaquettaires doivent être envisagés principalement dans les cas de MVP symptomatique.

En cas de MVP sévère au départ ou pendant le traitement du cancer, la revascularisation doit être individualisée et discutée lors d'une réunion multidisciplinaire avec des experts en hématologie, en chirurgie vasculaire et en cardio-oncologie [39].

3.7 Hypertension pulmonaire :

Prise en charge diagnostique et thérapeutique :

Une évaluation échocardiographique de base, comprenant la recherche de signes de surcharge du ventricule droit, doit être envisagée chez les personnes traitées par des médicaments anticancéreux pouvant provoquer une hypertension pulmonaire. Cette approche peut aider dans l'interprétation des examens échocardiographiques de suivi chez les patients signalant une limitation de l'exercice ou une dyspnée à l'effort au cours du traitement anticancéreux. Les

patients présentant des signes échocardiographiques suggérant une augmentation de la pression artérielle pulmonaire de base qui nécessite une évaluation cardiologique pour en déterminer l'étiologie, car cela peut affecter la stratégie de traitement du cancer, en particulier lorsqu'elle est due à un dysfonctionnement du ventricule gauche ou à une maladie pulmonaire thromboembolique chronique.

Une surveillance cardiovasculaire non invasive doit être envisagée chez tous les patients pendant le traitement par des médicaments anticancéreux connus pour causer une l'HTAP, en particulier en cas d'apparition de nouvelles dyspnée d'effort, de fatigue ou d'angine.

L'échocardiographie peut être envisagée tous les 3 à 6 mois chez les patients asymptomatiques. Il n'est pas clair si les patients présentant des signes de base de surcharge du ventricule droit dus à des comorbidités généralement associées à une pression artérielle pulmonaire élevée (par exemple, une maladie pulmonaire obstructive chronique, dysfonctionnement du cœur gauche [39]).

3.8 Complications cardiovasculaires de la chimiothérapie dans des populations particulières :

La CTX des traitements anticancéreux présente des caractéristiques particulières dans certains sous-groupes cliniques.

➤ Chez l'enfant :

Un nombre sans cesse croissant de survivants du cancer chez l'enfant doivent faire face aux effets secondaires à vie des thérapies anticancéreuses, dont certains affectent le système cardiovasculaire. En effet, le risque d'affections cardiovasculaires graves est multiplié par huit, ce qui place les maladies cardiaques parmi les principales causes de décès chez les survivants à long terme des enfants. Les anthracyclines et la radiothérapie sont les agents cardiotoxiques les plus fréquemment impliqués dans les cancers de l'enfant [39].

➤ Personnes âgées :

Les patients âgés recevant un traitement anticancéreux sont la deuxième sous-population la plus fréquemment touchée par la CTX, principalement due à la prévalence générale des facteurs de risque et des comorbidités cardiovasculaires classiques, Antécédents d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle, le diabète ou la maladie coronarienne aggrave le système cardiovasculaire souffrant facilement du fardeau supplémentaire de la chimiothérapie ou de la radiothérapie [39].

➤ Femme enceinte :

Il existe peu de preuves sur le risque de CTX maternelle.

On peut s'attendre à ce que la CTX soit affectée par les facteurs suivants :

Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques au cours de la période grossesse. Dans une revue récente, les auteurs ont signalé une réduction des taux

plasmatiques d'anthracyclines chez les femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes.

D'autre part, surcharge cardiovasculaire due à l'épuisement

La grossesse peut contrecarrer cette limitation de la toxicité et le résultat final est difficile à prévoir.

Cependant, compte tenu des incertitudes et du nombre limité de femmes enceintes nécessitant une chimiothérapie, une stratégie de surveillance, comprenant une évaluation cardiaque clinique et une évaluation fonctionnelle échocardiographique, avant de commencer la chimiothérapie et une réévaluation avant chaque dose doivent être envisagée [39].

4. La prise en charge thérapeutique des complications cardiovasculaires :

La toxicité de la chimiothérapie nuit à la qualité de vie des patients atteints de cancer et limite la chimiothérapie qui peut être administrée en toute sécurité. Une toxicité cardiaque liée à la dose, cumulative et potentiellement mortelle est le principal obstacle à l'utilisation réussie et à long terme de la chimiothérapie donc on a recours à la chimioprotection et la chimiocorrection.

	Chimioprotecteurs	Chimiocorrecteurs
Administration/chimiothérapie	Avant- Pendant	Après
Dose	Unique	Répétée
Activité	Spécifique du mode d'action du cytotoxique sur la cellule normale	Spécifique de la physiologie de l'organe considéré
Type de chimiothérapie	Spécifique de certains anticancéreux	Non spécifique d'un anticancéreux
Type de protection	Toxicité aigüe et cumulative	Toxicité aigüe surtout
Effets indésirables propres	Oui	Faibles
Effets sur la cellule tumorale	Non	Inconnus chez l'homme

Tableau 14 : la comparaison entre les chimioprotecteurs et les chimiocorrecteurs

4.1 La chimioprotection :

Définition :

Un agent chimio-protecteur est n'importe quel médicament qui aide à réduire les effets secondaires de la chimiothérapie. Ces agents protègent des parties spécifiques du corps contre les traitements anticancéreux nocifs qui pourraient potentiellement causer des dommages permanents aux tissus corporels importants [51]. Les agents de protection de la chimio n'ont été introduits que récemment comme un facteur impliqué dans la chimiothérapie dans l'intention d'aider les

patients atteints de cancer qui ont besoin d'un traitement, ce qui, en fin de compte, améliore la qualité de vie des patients.

L'utilisation d'agents cardioprotecteurs est associée avec une diminution de la CTX et facilite l'utilisation de doses cumulatives plus élevées de la chimio [52].

Dexrazoxane :

Le dexrazoxane (ICRF-187) est un agent cardioprotecteur approuvé par la FDA. C'est une bispiperazine, un dérivé non polaire de l'EDTA et un énantiomère positif soluble dans l'eau de la drogue racémique de razoxane. Il est hydrolysé intracellulairement en un produit à cycles ouverts (ICRF-198). Ces deux molécules, le dexrazoxane (ICRF-187) et l'ICRF-198 sont des chélateurs des métaux lourds [53]. Ils se lient au fer intracellulaire et inhibent la conversion des anions de superoxyde et de l'hydrogène peroxyde aux radicaux libres de superhydroxyde. Il empêche également la conversion de fer ferreux de nouveau en fer ferrique pour une utilisation par les anions de superoxyde [44].

Généralement, le dexrazoxane est recommandé pour les patients atteints de cancer du sein métastatique qui ont reçu des doses cumulatives d'anthracycline (de 300 mg/m² pour le doxorubicine et 540 mg/m² pour l'épirubicine ; il n'est pas recommandé au début de la thérapie en raison de la possibilité de réduire l'effet anticancéreux des anthracyclines.

Ce que l'on sait, cependant, c'est que le dexrazoxane peut aggraver la thrombocytopénie et la granulocytopenie [54].

4.2 Traitement des complications cardiovasculaires (chimiorrection) :

1.2.1 MÉDICAMENTS DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE :

Les médicaments inhibiteurs du système rénine-angiotensine agissent à 3 niveaux. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) inhibent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II et augmentent les concentrations de bradykinine. Les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine (ARA II) sont des inhibiteurs compétitifs des récepteurs AT1 de l'angiotensine. Récemment ont été développés des inhibiteurs de la rénine. Ces médicaments sont tous indiqués dans la prise en charge de l'hypertension artérielle essentielle, certains étant indiqués dans l'insuffisance cardiaque, le post-infarctus du myocarde récent et la néphropathie protéinurique du diabète. Ils diffèrent par leurs caractéristiques pharmacocinétiques, mais comportent tous des effets indésirables communs pouvant être graves, d'où un emploi prudent dans certaines situations à risque [55].

Rappel physiopathologique :

➤ **Le système rénine-angiotensine :**

Est classiquement considéré comme un système hormonal : la rénine circulante provenant des cellules juxta-glomérulaires rénales agit sur l'angiotensinogène produit par le foie pour produire de l'angiotensine I. Cette angiotensine I est convertie à son tour en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine endothéliale. L'angiotensine II est alors distribuée dans les organes via le courant sanguin et induit des réponses physiologiques. Ce système (système rénine-angiotensine extrinsèque) est responsable des principales réponses physiologiques. Il existe cependant également un système tissulaire (système rénine-angiotensine intrinsèque) indépendant de l'enzyme de conversion de l'angiotensine circulante, responsable d'effets physiologiques tissulaires (effets sur les fonctions cardiaque, vasculaire et rénale).

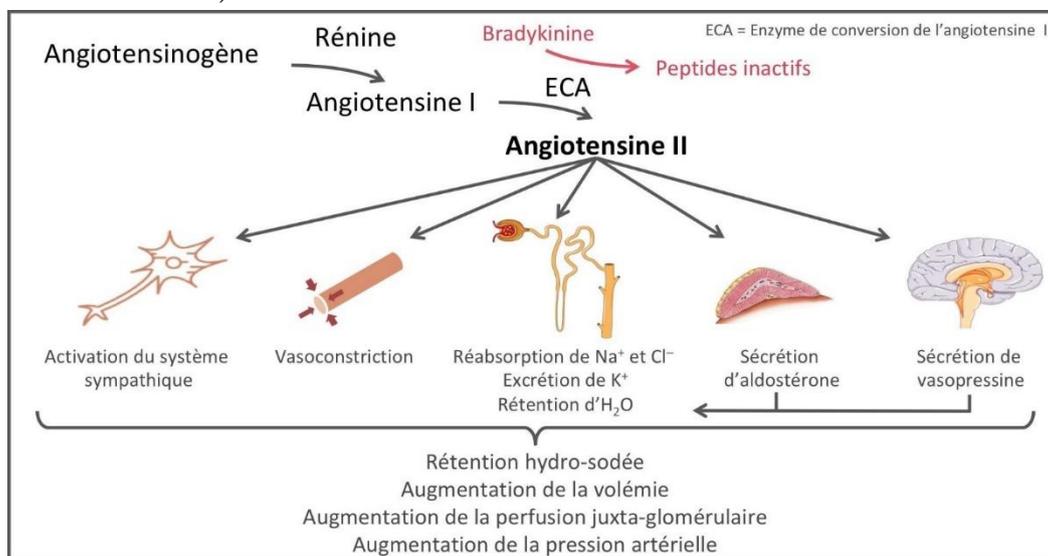


Figure 10 : les effets physiologiques du système rénine-angiotensine [55]

➤ **L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) :**

Est une glycoprotéine comportant deux domaines homologues avec chacun un site catalytique. L'ECA est présente principalement sur la surface membranaire des cellules endothéliales, en particulier du lit vasculaire pulmonaire, mais peut être retrouvée dans le plasma. Il s'agit d'une enzyme non spécifique, dont les substrats principaux sont l'angiotensine I et la bradykinine. Il est à ce titre amusant de noter que la découverte dans les années 1960 des inhibiteurs de l'ECA à partir du venin de certaines vipères était liée à leur propriété d'intensification de la réponse à la bradykinine. La conversion d'angiotensine I en angiotensine II est si rapide que la réponse pharmacodynamique de ces deux peptides n'est pas distinguable. Cependant la puissance propre de l'angiotensine I est moins de 1% de celle de l'angiotensine II.

Certains tissus contiennent des enzymes permettant la conversion d'angiotensinogène en angiotensine (protéases non rénine), directement en

angiotensine II (cathepsine G, tonine), ou permettant la conversion non ACE dépendante d'angiotensine I en angiotensine II (cathepsine G, chymases). Il est en particulier mis en évidence que dans le cœur et le rein, les chymases contribuent à la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II [55]

➤ **Les récepteurs de l'angiotensine :**

Les effets de l'angiotensine II s'exercent sur des récepteurs transmembranaires couplés à des protéines G. Les deux sous-types de récepteurs sont les récepteurs AT1 et AT2. Ces deux récepteurs ont peu d'homologie de séquence.

La plupart des effets physiologique de l'angiotensine II (cf infra) est médiée par la stimulation des récepteurs AT1.

Le rôle fonctionnel des récepteurs AT2, considérés parfois comme des récepteurs cardioprotecteurs, est moindre, consistant en un effet antiproliférant, proapoptotique, vasodilatateur et antihypertenseur [55].

Effets physiologiques :

L'effet principal du système rénine-angiotensine est d'assurer la régulation à court et long terme de la pression artérielle. L'angiotensine II a un effet vasoconstricteur très puissant. De plus, elle est responsable d'une hypertrophie vasculaire et cardiaque, et d'une augmentation de la synthèse et du dépôt de collagène.

Les mécanismes responsables de l'augmentation des résistances artérielles périphériques induite par l'angiotensine II (Figure10) sont :

- Une vasoconstriction directe, générale, mais plus puissante au niveau rénal
- Une augmentation de la neurotransmission adrénergique. Ce phénomène est lié :
 1. à l'augmentation de la libération de noradrénaline des terminaisons nerveuses sympathiques
 2. à une inhibition de la recapture de noradrénaline dans les terminaisons nerveuses sympathiques
 3. à une augmentation de l'effet vasculaire de la noradrénaline.
- Une augmentation des décharges sympathiques liée à un effet direct sur le système nerveux central
- Une libération d'adrénaline par la médullosurrénale [55].

L'angiotensine II a pour effet rénal de diminuer l'excrétion urinaire de Na⁺ et d'augmenter l'excrétion urinaire de K⁺. Les mécanismes responsables de la modification des fonctions rénales par l'angiotensine II sont :

- Un effet direct d'augmentation de la réabsorption de Na⁺ par stimulation des échangeurs Na⁺/K⁺ du tubule proximal et du symporteur Na⁺/K⁺/2Cl⁻ de la branche ascendante de Henlé. Cet effet permet chez le sujet sain le maintien d'une pression artérielle stable

malgré des variations très importantes d'apport sodé. Par exemple, en cas d'apport sodique faible, la rénine est libérée et l'angiotensine II agit sur le rein pour réabsorber le Na⁺.

- Une libération d'aldostérone de la corticosurrénale, pour des concentrations d'angiotensine II n'ayant pas d'effet vasoconstricteur.
- Une diminution du débit sanguin rénal par effet vasoconstricteur direct sur le système vasculaire rénal et indirect par l'augmentation du tonus sympathique systémique (lié à la stimulation du système nerveux central) et intra rénal.
- Un effet variable sur le débit de filtration glomérulaire : en effet, des effets vasoconstricteurs sur les artérioles afférentes et efférentes du glomérule s'opposent. Chez le sujet sain, l'effet résultant est relativement neutre sur le débit de filtration glomérulaire. En cas d'hypertension réno-vasculaire, l'effet sur l'artériole efférente prédomine de façon à ce que l'angiotensine II augmente le débit de filtration glomérulaire. Ceci explique pourquoi un blocage brutal du système rénine angiotensine entraîne une insuffisance rénale aigüe en cas de sténose bilatérale des artères rénales. De façon générale, quand la pression de perfusion rénale est basse, l'angiotensine II, en contractant l'artériole efférente du glomérule permet de maintenir un débit de filtration glomérulaire suffisant [55].

Médicaments existants :

Les médicaments du système rénine angiotensine sont classés en trois catégories. Il n'existe pas d'exception à l'application de racines de la dénomination commune internationale :

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) : -pril ou -prilate
Parmi eux, seul le captopril comporte un groupement sulfhydryl
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) -sartan
- Inhibiteurs de la rénine : -kiren

Le Tableau indique également les indications des différents médicaments. Tous sont indiqués en première intention dans l'hypertension artérielle. Les autres indications diffèrent selon le niveau de preuve obtenu dans le cadre d'essais cliniques.

	Hypertension artérielle	Insuffisance cardiaque	Post infarctus du myocarde récent	Néphropathie diabétique avec ou sans HTA
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine				
Bénazépril	+			

Captopril	+	+	+	+
Cilazapril	+	+		
Enalapril	+	+		
Fosinopril	+	+		
Imidapril	+			
Lisinopril	+	+	+	+
Moexipril	+			
Perindopril	+	+	+	
Quinapril	+	+		
Ramipril	+	+		
Trandolapril	+		+	
Zofénopril	+		+	
Antagonistes de l'angiotensine II				
Candésartan	+	+ (en cas d'intolérance ou CI aux IEC)		
Eprosartan	+			
Irbésartan	+			+
Losartan	+	+ (en cas d'intolérance ou CI aux IEC)		+
Olmésartan	+			
Telmisartan	+			
Valsartan	+	+ (en cas d'intolérance ou CI aux IEC)	+	
Inhibiteurs de la rénine				
Aliskirène	+			

Tableau 15 : les indications des médicaments du système rénine angiotensine [55].

Mécanismes d'action des différentes molécules :

Les médicaments inhibiteurs du système rénine angiotensine agissent à 3 niveaux, et sont abordés chronologiquement :

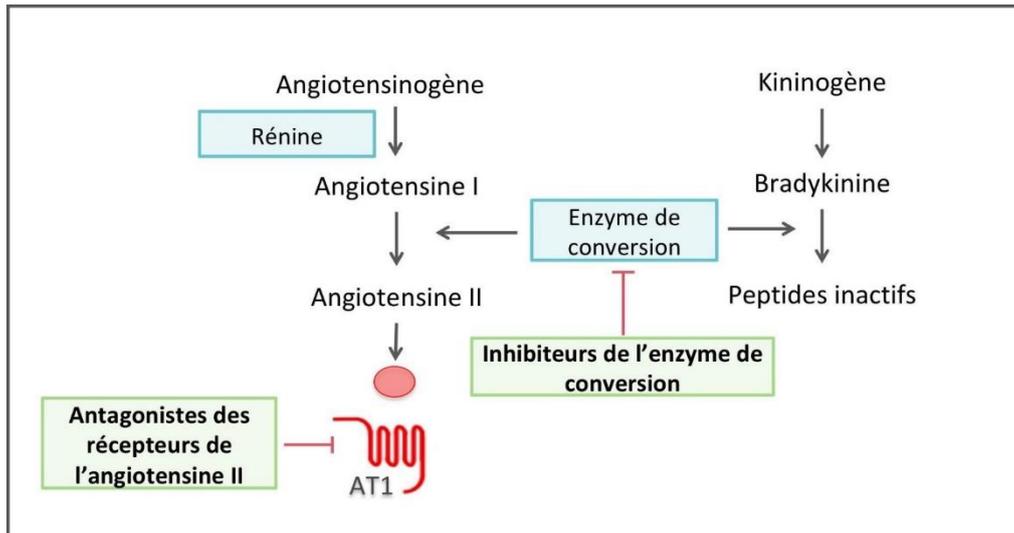


Figure 11 : lieu d'action des différentes classes [55].

- **Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)**. Ces médicaments ont deux actions :

1- Ils inhibent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II. Leur effet est donc d'inhiber les effets liés à la synthèse d'angiotensine II.

2- Ils augmentent les concentrations de bradykinine (d'où une augmentation de la biosynthèse de prostaglandines bradykinine dépendantes)

Leur effet hypotenseur est réel mais modeste chez le sujet sain à apport sodique normal. Inversement, en cas d'activité rénine plasmatique élevée, l'effet hypotenseur est immédiat et soutenu. Cette situation est rarement rencontrée chez le sujet sain, mais sera présente chez les patients insuffisants cardiaques, et sujets traités par natriurétiques et à un moindre degré les hypertendus essentiels [55].

- **Les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine (ARA) :**

Ces médicaments sont 10 000 fois plus sélectifs pour le récepteur AT1 que le récepteur AT2. L'ordre d'affinité est le suivant : candésartan = olméstartan > irbésartan = éprosartan > telmisartan = valsartan > losartan.

Il s'agit d'inhibiteurs compétitifs, cependant leur antagonisme est souvent insurmontable (irréversible en présence d'angiotensine II) du fait de leur lente dissociation du récepteur. Ceci est un avantage en cas d'activation du système rénine angiotensine et permet une relative tolérance pour les oublis de dose.

Différents facteurs distinguent les antagonistes des récepteurs AT1 des IEC, mais restent à présent sans conséquences en termes de prise en charge thérapeutique :

a. Ils réduisent l'activation des récepteurs AT1 de façon plus efficace du fait de l'existence de voies accessoires de synthèse de l'angiotensine II hors enzyme de conversion

b. Ils permettent l'activation des récepteurs AT2. Comme les IEC, ils activent la synthèse de rénine. Cependant, l'absence de blocage de l'enzyme de conversion

induit une augmentation importante des concentrations circulantes d'angiotensine II, disponible pour l'activation des récepteurs AT2.

c. Les IEC augmentent plus les concentrations d'angiotensine I que les ARA II

d. Les IEC augmentent les concentrations d'autres substrats de l'enzyme de conversion, telle que la bradykinine et le Ac-SDKP [55].

- Les inhibiteurs de la rénine :

La rénine est l'enzyme qui catalyse la formation d'angiotensine I à partir de l'angiotensinogène. Son inhibition empêche la formation d'angiotensine I. Les inhibiteurs de la rénine abaissent la pression artérielle, diminuent la concentration d'angiotensine I et II et d'aldostérone et, comme les IEC et ARA II, ils augmentent la concentration plasmatique de rénine [55].

Effets indésirables

Aux doses thérapeutiques :

Nature de l'effet indésirable	Gravité	Estimation de la fréquence	En savoir plus sur l'effet indésirable
Communs à toutes les molécules :			
Hypotension orthostatique ou non	Modérée	Fréquente	Une chute brutale de la pression artérielle peut survenir après la première prise en cas de stimulation préalable du système rénine-angiotensine.
Hyperkaliémie	Variable	Rare	Une augmentation de la kaliémie est principalement observée en cas d'insuffisance rénale, de prise concomitante de potassium ou de diurétiques épargneurs potassiques.
Insuffisance rénale aiguë	Grave	Rare	Une prise en charge adaptée permet de récupérer une fonction rénale avec peu de séquelle en général
Œdème angioneurotique	Grave	Rare	Lié à l'accumulation de bradykinine et à l'inhibition de l'inhibiteur de la fraction C1 du complément, plus fréquente sous IEC, plus

			fréquente chez les sujets mélanodermes
Foetotoxicité	Très grave	Exceptionnel	Du fait de l'hypotension artérielle fœtale, survenue d'oligamnios, de retard de croissance, et de mort fœtale. La grossesse est une contreindication formelle.
Plus spécifiques aux IEC :			
Toux	Bénin	Fréquent	Toux sèche, survenant dans la semaine à 6 mois après initiation du traitement. Elle est liée à l'accumulation de bradykinine et substance P, et cesse dans les 4 jours après arrêt du traitement.
Modification du goût, rashes cutanés	Bénin	Rare	Principalement liées au captopril
Neutropénie	Grave	Rare	Principalement en cas de néphropathie associée
Spécifiques aux inhibiteurs de rénine :			
Spécifique de l'olmésartan	Grave	Exceptionnel	Entéropathie grave et imprévisible pouvant se manifester dans un délai de plusieurs mois/années par une diarrhée sévère
Diarrhée	Bénin	Fréquent	

Tableau 16 : les effets indésirables des médicaments du système rénine angiotensine [55].

Interactions médicamenteuses :

Interactions médicamenteuses	Mécanisme et conséquences de l'interaction
Sels de potassium et diurétiques épargneurs potassiques	Risque d'hyperkaliémie
Anti inflammatoires non stéroïdiens	Risque majoré d'insuffisance rénale, et d'hyperkaliémie
Diurétiques de l'anse et thiazidiques	Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale aiguë en cas de déplétion hydrosodée

Lithium	Risque d'augmentation de la lithémie par diminution de l'excrétion
---------	--

Tableau 17 : les interactions médicamenteuses des médicaments du système rénine angiotensine [55].

- Interactions non-médicamenteuses : Globalement, la prise alimentaire diminue l'absorption de ces médicaments de façon modérée et variable, sans que ceci ait de conséquences pratiques [55].

1.2.2. BÉTA-BLOQUANTS :

Les bêta-bloquants constituent une famille hétérogène d'antagonistes compétitifs spécifiques des récepteurs β -adrénergiques, d'utilité majeure dans le traitement des maladies cardio-vasculaires. Leurs propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques dépendent de la molécule considérée, et constituent des critères de sélection. Ainsi, le choix d'un β -bloquant dépendra de l'importance de sa cardiosélectivité, de l'existence d'une activité sympathomimétique intrinsèque, de leur liposolubilité (conditionnement leur franchissement ou non de la barrière hémato-encéphalique) ou encore de ses effets stabilisants de membrane dû à l'inhibition de courants ioniques (et donc d'une action anti-arythmique). L'importance du métabolisme hépatique et/ou de l'élimination rénale est variable d'une molécule à l'autre et constitue aussi un critère de choix d'un β -bloquant pour un patient donné [56].

Rappel physiopathologique :

Rappels des principaux effets physiologiques de la stimulation des récepteurs β -adrénergiques.

Récepteur	Couplage	Tissus et activités cibles	Effets de la stimulation
β-1	Protéine Gs > adénylate cyclase > augmentation AMPc > activation des PKA Cœur : > phosphorylation des canaux calciques VOC, du phospholamban, de la troponine I.	Fréquence cardiaque Contractilité myocardique Conduction atrio-ventriculaire Sécrétion de rénine Lipolyse	Accélération Augmentation Accélération Augmentation Libération d'acides gras libres

β-2	Protéine Gs> adénylate cyclase > augmentation AMPc > activation des PKA muscles lisses: >phosphorylation de la KCLM > baisse d'affinité pour [Ca ²⁺ - calmoduline] > diminution des interactions actine- myosine	artères musculaires Bronches Utérus (gravide) Pancréas (sécrétion d'insuline)	Dilatation Dilatation Relaxation Majoration de la sécrétion lors d'augmentation de la glycémie
β-3	Protéine Gs> adénylate cyclase > augmentation AMPc > activation des PKA	Tissu adipeux	Lipolyse

Tableau 18 : les effets physiologiques de la stimulation des récepteurs β-adrénergiques [56].

➤ Médicaments existants :

Classification des β-bloquants :

Les β-bloquants peuvent être classés en fonction de leurs propriétés pharmacodynamiques :

- sélectivité pour le récepteur β1-adrénergique appelée parfois "cardio-sélectivité".
- activité sympathomimétique intrinsèque ou agoniste partiel.
- effet "stabilisant de membrane" dû aux propriétés ancillaires de certains bêta-bloquants sur les canaux ioniques (Na⁺, K⁺) comme le sotalol qui possède une activité bêta-bloquante et une activité antiarythmique de classe III.

La sélectivité pour les récepteurs β1-adrénergiques est associée à une cardiosélectivité des effets. Les β-bloquants non cardiosélectifs ont des effets sur les récepteurs β1 et β2-adrénergiques, avec des conséquences recherchées cardiaques et indésirables broncho-pulmonaires et vasculaires.

Parmi les β-bloquants les plus récents, certains, qui sont des racémiques, possèdent au travers de leurs différents isomères à la fois une sélectivité β1-adrénergique et une activité antagoniste des récepteurs alpha adrénergiques (le labétalol par exemple).

Le deuxième critère de sélection est l'**activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)**, qui peut se traduire comme celle d'un agoniste β -adrénergique partiel. En effet, on peut considérer les bêta-bloquants comme des catécholamines "transformées" qui bloqueront une stimulation catécholaminergique, mais qui, en l'absence relative de catécholamines environnantes, vont exercer un certain degré de stimulation du récepteur. Alors qu'en présence d'une stimulation adrénérergique (exercice physique par exemple), l'agent pharmacologique se fixe sur le récepteur, le stimule faiblement, mais empêche surtout son activation par les catécholamines endogènes environnantes. En pratique, cette propriété permet une moindre réduction du rythme et du débit cardiaque et diminue les éventuels effets bronchoconstricteurs et vasoconstricteurs (le pindolol par exemple) [56].

β-bloquants non cardio-sélectifs		β-bloquants cardio-sélectifs	
sans ASI	Avec ASI	Sans ASI	Avec ASI
Carvédilol	Cartéolol	Aténolol	Céliprolol
Nadolol	Pindolol	Bétaxolol	Acébutolol
Labétalol		Bisoprolol	
Propranolol		Métoprolol	
Tertatolol		Nébivolol	
Timolol			

Tableau 19 : l'activité sympathomimétique intrinsèque des β -bloquants [56].

➤ Mécanismes d'action des différentes molécules :

1- Effets cardiaques :

Le blocage des récepteurs β_1 -adrénergiques cardiaques induit :

- Une diminution de la contractilité : effet inotrope négatif.
- Une diminution de la fréquence cardiaque au repos, mais surtout à l'effort : effet chronotrope négatif.

Il en résulte une diminution du débit cardiaque, et par conséquent une diminution de la pression artérielle.

- Un allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire par blocage des récepteurs β -adrénergiques du nœud auriculo-ventriculaire : effet dromotrope négatif.

Une diminution de l'excitabilité cardiaque : effet bathmotrope négatif [56].

2-Effets vasculaires :

- L'inhibition de la stimulation β_2 -adrénergique du muscle lisse vasculaire augmente le tonus vasculaire, car il n'est plus contrôlé que par le tonus α_1 -adrénergique. Cet effet est également soutenu par une hyperstimulation sympathique en réponse à la diminution du débit cardiaque. C'est pourquoi les résistances vasculaires augmentent en début de traitement par β -bloquants, ce qui peut entraîner une vasoconstriction ressentie par les patients qui peuvent se

plaindre de "mains froides" et de fatigue musculaire. Cet effet est généralement transitoire, l'administration chronique de β -bloquants entraîne une diminution des résistances, ce qui est probablement associé à une diminution des concentrations d'angiotensine circulante.

-L'utilisation de β -bloquants possédant une activité sympathomimétique intrinsèque, par maintien d'une stimulation β_2 -adrénergique, permet de réduire cette augmentation des résistances périphériques.

-Par ailleurs, plus un agent β -bloquant est cardio-sélectif, plus ses effets vasculaires diminuent [56].

3- Effets sur le système rénine-angiotensine-aldostérone :

-L'administration de β -bloquants provoque une diminution de la sécrétion de rénine par les cellules juxtaglomérulaires rénales, par conséquent une diminution de l'activité rénine plasmatique et une réduction des concentrations d'angiotensine II et d'aldostérone plasmatiques. Ces effets participent à l'action antihypertensive des β -bloquants [56].

4- Effets non recherchés :

- **Sur les bronches** : les β -bloquants non cardio-sélectifs peuvent avoir des effets bronchoconstricteurs et favoriser une hyperréactivité bronchique, en particulier chez les patients asthmatiques, par blocage des récepteurs β_2 -adrénergiques, ce qui explique certaines de leurs contre-indications. L'utilisation d'antagonistes sélectifs des récepteurs β_1 -adrénergiques diminue le risque de survenue de ces effets indésirables.

- **Sur le métabolisme glucido-lipidique** : les β -bloquants non cardio-sélectifs réduisent la glycogénolyse hépatique par un mécanisme encore partiellement élucidé. Une hypothèse serait une inhibition de la sécrétion de glucagon, ce qui peut aggraver les hypoglycémies du diabétique, dont les effets physiques, de plus (comme l'horripilation : "chair de poule", ou la tachycardie) peuvent être masqués par les bêta-bloquants [56].

➤ Principales indications :

- Traitement de l'hypertension artérielle.

- Traitement prophylactique des crises angineuses (traitement de référence de l'angor d'effort stable) et traitement chronique préventif des accidents cardiovasculaires après syndrome coronaire aigu,

Prévention de certains troubles du rythme ventriculaire (en particulier en post-infarctus du myocarde),

- Traitements de l'insuffisance cardiaque systolique chronique : quatre β -bloqueurs (carvédilol, bisoprolol, métoprolol LP, nébivolol) ont une AMM dans cette indication,

Prévention des récurrences de certains troubles du rythme supra-ventriculaires (fibrillation atriale) : 1 β -bloqueur (sotalol) a une AMM dans cette indication [56].

Autres indications non cardiovasculaires :

- Manifestations cardiovasculaires des hyperthyroïdies,
- Prévention des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes,
- Traitement de fond des migraines et algies faciales,
- Prise en charge des tremblements en particulier essentiels,
- Traitement du glaucome (cf chapitre dédié, glaucome) [56].

➤ Effets indésirables :

Ils sont rares si les contre-indications sont respectées et sont explicables par leurs propriétés pharmacodynamiques :

- La bradycardie et l'hypotension artérielle sont les effets indésirables les plus courants,

Par diminution de la contractilité cardiaque, les β -bloquants peuvent décompenser une insuffisance cardiaque,

- Certains patients décrivent une sensation de froideur, en particulier des extrémités (syndrome de Raynaud),
- La diminution des débits périphériques s'exprime parfois sous forme de fatigabilité musculaire lors des efforts,
- Les troubles nerveux centraux décrits sont la survenue fréquente de cauchemars, d'insomnies ou d'une sédation. Par ailleurs, ces effets sur le système nerveux central semblent plus fréquents lors de l'utilisation de molécules très liposolubles,
- Les patients peuvent se plaindre de troubles sexuels (baisse de la libido, impuissance chez l'homme),
- Certains effets indésirables des β -bloquants sont liés au blocage non sélectif des récepteurs β_2 -adrénergiques :

- Aggravation d'un asthme ou d'un syndrome respiratoire obstructif préexistants,
- Aggravation d'un syndrome vasculaire périphérique modéré
- Des épisodes d'hypoglycémie chez le diabétique [56].

➤ Interactions médicamenteuses :

1- Interactions pharmacocinétiques :

L'association d'un inhibiteur ou d'un inducteur enzymatique peut modifier le métabolisme hépatique des molécules fortement métabolisées par le foie. Par exemple, les concentrations plasmatiques de nébivolol augmentent lors d'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 (paroxétine, fluoxétine, quinidine...), ce qui peut majorer le risque d'effets indésirables du nébivolol [56].

2- Interactions pharmacodynamiques :

- Antiarythmiques de classe I et III ou inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque (vérapamil, diltiazem) : risque de majoration des effets inotropes et d'augmentation du temps de conduction auriculo-ventriculaire avec risque de bloc auriculo-ventriculaire.
- Inhibiteurs calciques à tropisme vasculaire (dihydropyridines) et autres anti-hypertenseurs : augmentation du risque d'hypotension, et d'altération de la fonction ventriculaire gauche en cas d'insuffisance cardiaque.
- Agonistes alpha-adrénergiques vasoconstricteurs : risque de crises hypertensives.
- Antidépresseurs et antipsychotiques (famille des tricycliques, barbituriques, phénothiazines) : potentialisation des risques d'hypotension orthostatique induite par ces médicaments.

Insuline et antidiabétiques oraux : l'utilisation d'un β -bloquant peut masquer les symptômes d'une hypoglycémie (palpitations, tachycardie, horripilation) [56].

➤ Précautions d'emploi :

- **Risque d'effet rebond** : un traitement par β -bloquant ne doit pas être interrompu brutalement, à fortiori s'il était prescrit à forte dose, au risque d'une exacerbation de la pathologie sous-jacente. En effet, le blocage des récepteurs β -adrénergiques est associé à un phénomène adaptatif d'augmentation du nombre de récepteurs à la surface des cellules ("up-regulation"). A l'arrêt du traitement ces récepteurs augmentés en nombre sont alors stimulés par les catécholamines sans aucun blocage. L'arrêt du traitement doit donc se faire par diminution progressive des doses.

- En cas **d'asthme** ou de bronchopneumopathie chronique obstructive, et chez les patients souffrant de troubles artériels périphériques, les β -bloquants ne peuvent être administrés qu'en cas de formes légères, en choisissant un bloqueur β_1 cardiosélectif à posologie initiale faible en évaluant le rapport bénéfice/risque d'une telle prescription.

- Chez les patients **diabétiques**, l'auto-surveillance glycémique doit être renforcée lors de la mise en place du traitement β -bloquant. Le blocage des récepteurs β -adrénergiques peut masquer les signes d'une hypoglycémie (sueurs, palpitations, tachycardie).

- **Bradycardie** : les posologies d'un traitement par β -bloquant doivent être diminuées si la fréquence cardiaque s'abaisse en dessous de 50 battements par minute [56].

1.2.3 LES MEDICAMENTS DE L'HEMOSTASE :

Les traitements anticoagulants (également appelés « fluidifiants du sang ») visent à empêcher la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins (la thrombose) afin de prévenir des maladies graves où ces caillots migrent et bouchent de petits vaisseaux, par exemple dans les poumons (embolie pulmonaire) ou le cerveau (embolie cérébrale ou « attaque »). Les traitements anticoagulants sont prescrits en cas de phlébite (l'inflammation d'une veine avec formation de caillots), d'embolie pulmonaire ou cérébrale, de certains infarctus du myocarde, chez les personnes qui ont certains troubles du rythme cardiaque (qui peuvent favoriser la formation de caillots), ainsi que chez les personnes qui ont une valve cardiaque artificielle.

De plus, un traitement anticoagulant peut être prescrit aux personnes temporairement immobilisées (par exemple après une fracture de la jambe ou après une opération) pour éviter que l'immobilisation ne soit à l'origine de la formation d'un caillot (le sang circulant moins bien dans la jambe immobilisée) [57].

➤ Rappel physiopathologique :

La genèse d'un thrombus peut provenir de 3 stimuli différents, associés ou non, connus depuis le siècle dernier sous le nom de triade de Virchow. Cette triade associe :

- une lésion de l'endothélium vasculaire,
- une stase sanguine
- et un état d'hypercoagulabilité.

Ces stimuli activent l'hémostase, système physiologique comprenant :

- l'hémostase primaire,
- le système de la coagulation
- et la fibrinolyse.

Le système de l'hémostase primaire fait intervenir les plaquettes sanguines (PS) selon 3 phases :

- **Adhésion plaquettaire** : adhésion des PS aux structures sous-endothéliales mises à nu comme le collagène ou le facteur Von Willebrand (facteur VIII F),
- **Activation plaquettaire** : suite à l'adhésion, les PS s'activent et expriment en surface un récepteur plaquettaire au fibrinogène, le GP IIbIIIa et sécrètent le contenu de leurs granules avec notamment de l'ADP et du Thromboxane A2 capable d'activer à leur tour d'autres PS,
- **Agrégation plaquettaire** : création de pont entre différentes PS activées par fixation du fibrinogène sur les GP IIbIIIa.

Le système de la coagulation, système enzymatique complexe, réagit en cascade depuis l'activation du complexe facteur tissulaire-facteur VII jusqu'à la formation

de la fibrine par la thrombine ou facteur II activé (Figure 12). Comme tout système physiologique, il existe des mécanismes de régulation qui permettent de maintenir le système de la coagulation à l'état d'équilibre. Certains médicaments anticoagulants comme les héparines, vont agir indirectement par la potentialisation d'un de ces inhibiteurs physiologiques (l'antithrombine). Il existe des déficits constitutionnels quantitatifs ou qualitatifs de ces inhibiteurs physiologiques responsables d'un état d'hypercoagulabilité appelé aussi « thrombophilie », à l'origine de pathologies thromboemboliques familiales [58].

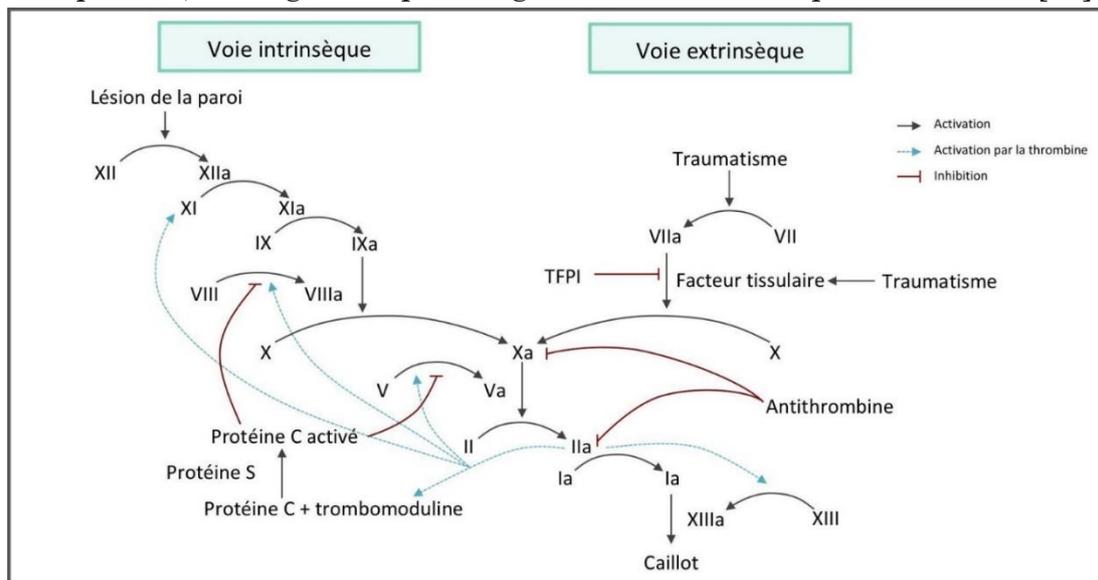


Figure 12 : la cascade de coagulation [58].

Concernant le système de la fibrinolyse, une fois le thrombus formé, l'organisme est capable de le lyser par l'intermédiaire de la plasmine, dégradant la fibrine en produit de dégradation de la fibrine (PDF).

➤ Médicaments existants et leur mécanismes d'action :

	Mécanisme d'action	Médicaments
Agents antiplaquettaires	Inhibition de la voie du thromboxane A2	Acide acétylsalicylique
	Inhibition de la voie de l'ADP/récepteur P2Y12	Clopidogrel
		Prasugrel
	Inhibition du récepteur plaquettaire GPIIb/IIIa au fibrinogène	Ticagrelor
Abciximab		
Tirofiban		
Antivitamines K (AVK)	Inhibition de la synthèse des facteurs de la coagulation	Acenocoumarol
		Warfarine
		Fluindione
	Inhibition de la thrombine	Dabigatran

Anticoagulants oraux directs(AOD)	Inhibition du facteur Xa	Rivaroxaban
		Apixaban
Héparine non fractionnée(HNF)	Inhibition des facteurs IIa et Xa [anti-Xa / anti-IIa] ~ 1	Héparine calcique
		Héparine sodique
Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)	Inhibition des facteurs IIa et Xa [anti-Xa / anti-IIa] ~ 2-4	Daltéparine
		Enoxaparine
		Nadroparine
		Tinzaparine
	Inhibition des facteurs IIa et Xa, [anti-Xa / anti-IIa] ~ 20	Danaparoïde
	Activité anti-facteur Xa exclusive	Fondaparinux
Hirudines	Activité anti-facteur IIa exclusive	Désirudine
		Lépirudine
		Bivalirudine

Tableau 20 : les médicaments de la coagulation [58].

- Les fibrinolytiques ou thrombolytiques agissent directement ou indirectement sur le plasminogène pour le transformer en plasmine, la plasmine dégradant à son tour la fibrine, constituant fondamental du thrombus.

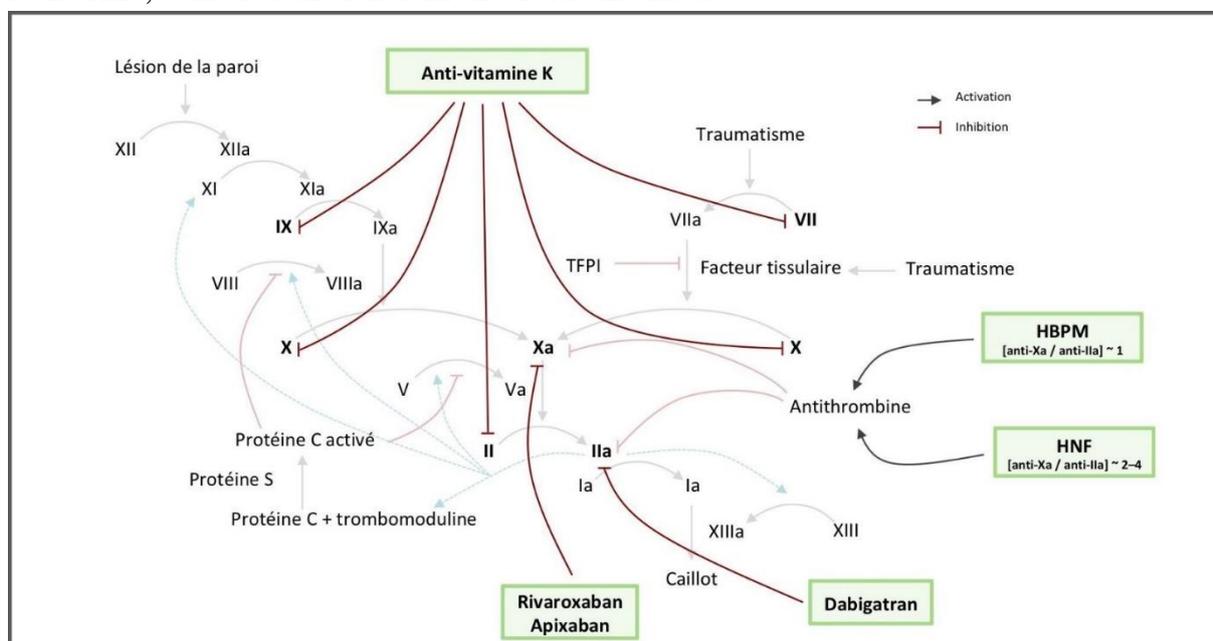


Figure 13 : mécanisme d'action des AVKs [58]

➤ Indications :

Les médicaments de l'hémostase sont aujourd'hui souvent associés entre eux avec des stratégies thérapeutiques de plus en plus complexes, notamment lors des

syndromes coronariens aigu (SCA). Dans ce sens, il est plus simple d'envisager ce chapitre indication par indication [58].

I. Coronaropathies

1 - syndromes coronariens aigus (SCA)

SCA sans élévation ST	Association d'antiplaquettaires (Aspirine + Inhibiteur de la voie de l'ADP) + HBPM ou HNF
SCA avec élévation ST	Association d'antiplaquettaires (Aspirine + Inhibiteur de la voie de l'ADP) + HBPM ou HNF + fibrinolytique (dans ce cas, le clopidogrel est le seul inhibiteur de la voie de l'ADP indiqué) ou + angioplastie primaire

Tableau 21 : les indications des médicaments de l'hémostase [58].

2 - suites d'un syndrome coronarien aigu :

Suite d'un SCA sans élévation ST et avec élévation ST	association d'antiplaquettaires (Aspirine + inhibiteur de la voie de l'ADP) pendant 1 an puis aspirine seule au long cours
--	--

II. Accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques :

1 - prévention des AVC sur fibrillation auriculaire non valvulaire :

Prévention primaire	Anticoagulants oraux (par AVK ou AODs)
Prévention secondaire	Anticoagulants oraux (AVK ou AODs)

Tableau 22 : Prévention des AVCs [58].

2 - Prévention des AVC sur terrain de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques :

Prévention primaire	AVK
Prévention secondaire	AVK

3 -prévention des AVC athérotrombotiques

Prévention secondaire	Aspirine ou Clopidogrel
------------------------------	-------------------------

III. Artériopathies oblitérantes des membres inférieurs :

Les antiplaquettaires en monothérapie (aspirine ou clopidogrel) sont le traitement de référence dans cette indication (traitement de fond) [58].

IV. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse :

De façon résumée, les HBPM, le fondaparinux et les AODs sont aujourd'hui le traitement de référence de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse [58].

V. Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse :

Thromboses veineuses profondes	HNF ou HBPM ou fondaparinux puis relais AVK ou AODs (seulement les -xabans)
Embolies pulmonaires	HNF ou HBPM ou fondaparinux puis relais AVK ou AODs (seulement les -xabans) Fibrinolytique dans les embolies pulmonaires graves

Tableau 23 : Traitement de la maladie thromboembolique [58].

Effets indésirables :

- Les accidents hémorragiques :

La fréquence des accidents hémorragiques graves varie en fonction du type de médicaments antithrombotiques, de la posologie administrée et du terrain/comorbidités du patient : moins de 1 % sous antiplaquettaires, 1 à 5 % sous anticoagulants et plus de 5 % sous fibrinolytiques avec notamment près de 1 % d'accidents hémorragiques intracrâniens [58].

- Les thrombopénies induites par héparine

Les thrombopénies induites par héparine (TIH) sont de mécanisme immuno-allergique et se compliquent de manifestations thrombotiques artérielles ou veineuses, potentiellement mortelles en l'absence de traitement. Les TIH représentent l'effet indésirable le plus grave des inhibiteurs de l'activité des facteurs de la coagulation antithrombine-dépendants [58].

- Les hypersensibilités générales ou cutanées [58].

➤ Interactions médicamenteuses :

- De manière générale, l'association de plusieurs médicaments anti-thrombotiques potentialise l'effet antithrombotique observé au détriment d'une augmentation du risque hémorragique. Aussi, en dehors des indications où ces associations ont montré un rapport bénéfice risque favorable, notamment au cours des syndromes coronariens aigus, il est déconseillé voire contre-indiqué de prescrire 2 anti-thrombotiques chez un même patient [58].

- Tous les médicaments de l'hémostase doivent être utilisés avec précaution notamment en cas de risque hémorragique, c'est-à-dire en cas de :

- Lésions organiques susceptibles de saigner
- Intervention récente chirurgicale, en particulier neurochirurgicale et ophtalmologique
- Ulcère gastroduodénal récent ou en évolution
- Varices œsophagiennes
- Hypertension artérielle maligne ou sévère non contrôlée
- AVC [58].

Partie pratique

Objectif principal :

L'objectif principal de cette étude est de décrire les facteurs de risque et les manifestations cardiovasculaires chez les patients atteints d'un cancer métastatique et traités par chimiothérapie anticancéreuse.

I. Méthodologie :

1. Type et cadre de l'étude :

Il s'agit d'une étude cohorte prospective menée entre Janvier 2021 et Mai 2021, au niveau du service de médecine interne et de cardiologie du centre hospitalo-universitaire Blida, unité Frantz Fanon.

2. Population :

Dans cette étude cohorte prospective, tous les patients admis au niveau de service de médecine interne et de cardiologie atteints d'un cancer métastatique traités par chimiothérapie anticancéreuse et dont le diagnostic des complications cardiovasculaires a été établi entre Mai 2019 et Mai 2021 ont été inclus.

➤ Critère d'inclusion :

Tous les patients :

- Atteints d'un cancer métastaté
- Sous chimiothérapie anticancéreuse.
- ayant été suivis au niveau du service pendant au moins deux visites.

➤ Critères d'exclusion :

Les cas suivants ont été exclus :

- Suspicion d'un cancer métastaté non encore confirmée (classification TNM : Mx)
- Sous immunothérapie ou hormonothérapie seulement.
- Patients perdus de vue après la première visite.
- Données clinico-biologiques manquantes.

3. Méthodologie :

3.1 Recueil des données :

Une fiche de renseignement (Annexe 01) préétablie, soigneusement élaborée, rassemblant les données suivantes :

➤ Caractéristiques sociodémographiques :

- Age.
- Sexe.
- Ménopause.

- Caractéristiques anthropométriques :
 - Poids.
 - Taille
 - IMC : Indice de masse corporelle.
- Facteurs de risque cardiovasculaire :
 - Tabagisme.
 - Sédentarité.
 - Obésité.
 - Ménopause.
 - Hypertension artérielle.
 - Dyslipidémie.
 - Diabète.
 - Insuffisance rénale.
- Antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire
- Clinique :
 - La mesure de : la pression artérielle systolique (PAS).
La pression artérielle diastolique (PAD).
FEVG (par l'échocardiographe).
FC et QTc par l'ECG.
 - La dyspnée.
- Paramètres biologiques :
 - Hémoglobine
 - Globules blancs.
 - Plaquettes.
 - Glycémie.
 - Cholestérol Total / LDL / HDL / TG.
 - TP / TCK.
- Manifestations cardiovasculaires:
 - Insuffisance cardiaque.
 - Ischémie myocardique.

- Maladie coronarienne.
- Epanchement péricardique.
- HTA.
- Hypotension.
- Arythmies : Tachycardie, Bradycardie et QT long.

- Ces renseignements ont été obtenus à partir d'un fichier Excel au niveau du service de médecine interne et de cardiologie, complétés par les dossiers médicaux des patients au niveau du service d'oncologie, à la base recueillis par les médecins du service lors de l'interrogatoire et l'examen clinique.

- Définitions :

- Facteurs de risque :

- Tabagisme :

Définie par la consommation actuelle du tabac.

- Sédentarité :

Absence de pratique d'activité physique intense d'au moins 30mn par jour [59].

- Obésité :

l'Indice de Masse Corporelle (IMC) qui tient compte du poids et de la taille :

$$IMC = \frac{\text{Poids (Kg)}}{\text{Taille (m}^2\text{)}} [60].$$

Selon l'OMS, les classes suivantes ont été définie :

Indice de masse corporelle				
<18.5	18.5 à 25	25 à 30	30 à 40	> 40
Maigreur	Normal	Surpoids	Obésité modéré	Obésité sévère

L'obésité est définie par un IMC>30kg/m².

- Ménopause :

Définie par une aménorrhée de plus de 12 mois.

- Hypertension artérielle :

définie par une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique ≥ 90 mmHg , ou par la prise d'antihypertenseur [61].

- Dyslipidémie :

Définie par HDL-c $\leq 0,40$ g/l pour l'homme, et $< 0,5$ g/l pour la femme (1 mmol/l) et/ou TG $\geq 1,50$ g/l (1,7 mmol/l) et /ou CT > 2 g/l. En présence d'une maladie coronaire ou d'un risque cardiovasculaire, un objectif thérapeutique doit être défini avec des valeurs de LDL-c cibles [62] .

- Diabète :

Est défini par une glycémie à jeun $> 1,26$ g/l (7 mmol/l) vérifiée à 2 reprises et/ou glycémie > 2 g/l (11,1 mmol/l) après les repas, ou par la prise d'antidiabétique [62].

- Insuffisance rénale chronique :

Définie par une baisse de la filtration glomérulaire persistante pendant 3 mois (DFG < 60 ml/m/1.73m²).

➤ Antécédents familiaux :

- Maladie coronarienne :

Se caractérise par le rétrécissement d'une ou plusieurs artères du cœur, appelés coronaires. Cette affection est à l'origine de l'angine de poitrine et l'infarctus- de myocarde [63] .

➤ Manifestations cardiovasculaires :

-Le syndrome coronarien : infarctus du myocarde et angor instable. Définit sur la base des perturbations électrique à l'ECG, ou par une élévation de la troponine

- Epanchement péricardique :

Désigne une accumulation du liquide dans le péricarde [64] .

- Hypotension :

Correspond à une pression artérielle systolique < 90 mmHg [65] .

- Arythmies :
- Tachycardie :

Se définit par une accélération du rythme cardiaque $FC > 100$ battement par minute [62] .

* Bradycardie :

Ralentissement du rythme cardiaque, définit par une $FC < 50$ battement par minute [62].

* QT long :

L'intervalle QT correspond au temps nécessaire pour la dépolarisation et la repolarisation des ventricules. le QT est considéré long si : >450 ms chez l'homme et >460 ms chez la femme [39].

3.2 Analyse statistique ;

L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel SPSS version 25.

Les variables qualitatives sont exprimées par leur pourcentage par rapports aux effectifs.

Les variables quantitatives sont présentées par leurs moyennes, écarts-types, min et max. Elles ont été comparées par le test t de Student pour échantillons appariés.

Les corrélations entre deux variables continues ont été déterminées en calculant le coefficient de Pearson (r). Une probabilité $p \leq 0,05$ a été retenue comme statistiquement significative.

II. Résultats :

1. Analyse descriptive :

1.1 Population :

Durant notre période d'étude nous avons colligé au total 91 patients avec suspicion de cancer métastasé qui ont été admis au niveau de service de médecine interne et de cardiologie, unité Frantz Fanon, entre Mai 2019 et Mai 2021.

Dans le but de respecter les critères d'inclusion et les objectifs que nous nous somme assignés, les cas suivants ont été exclus :

- 15 patients : dont la métastase n'était pas encore confirmée.
- 2 patients : sous immunothérapie ou hormonothérapie seulement
- 47 patients : perdus de vue.
- 3 patients : avec dossiers médicaux non complets.

Au final, 24 patients ont été inclus.

1.2 Données démographiques :

1.2.1 Répartition des patients en fonction du sexe :

La répartition de la population selon le sexe est présentée dans le Tableau 01. Une légère prédominance féminine a été notée, avec un sex-ratio = 1.18 (F/H).

Tableau 01 : Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	N	%
Homme	11	45.83
Femme	13	54.17
Total	24	100

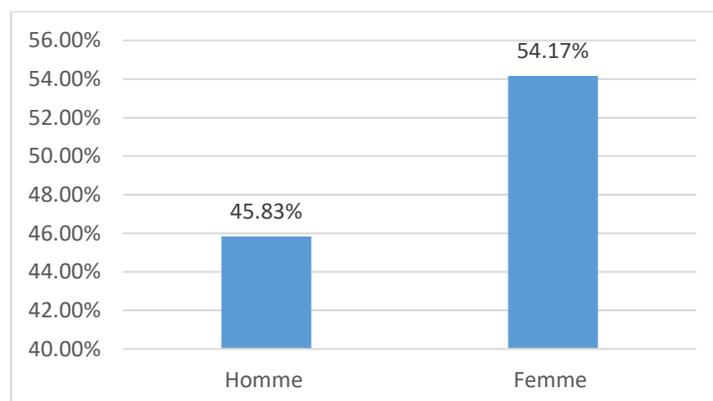


Figure 01 : Répartition des patients selon le sexe.

1.2.2 Répartition des patients selon l'âge :

Dans notre série, l'âge des patients est compris entre 38 et 82 ans.

La moyenne d'âge de nos patients est 60.33 ± 13.6 .

Tableau 02 : Répartition des patients selon l'âge.

Age	<40	[40;50[[50;60[[60;70[≥70	Total
N	1	5	6	5	7	24
%	4	21	25	21	29	100

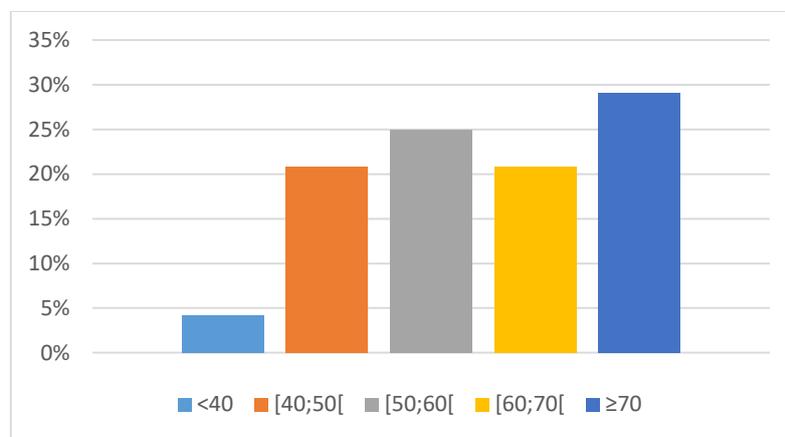


Figure 02 : Répartition des patients selon l'âge.

Le tableau 02 et la figure 02 montrent que 67% de notre population appartiennent à la tranche d'âge de 40 à 70 ans, les patients âgés (>70 ans) représentent 29% tandis que 4% seulement ont un âge <40 ans.

1.2.3. Le statut ménopausique chez les femmes :

Parmi les 13 patientes, 8 patientes étaient ménopausées.

Tableau 03 : Répartition des femmes selon la ménopause.

	N	%
Ménopausée	8	61.54
Non Ménopausée	5	38.46
Total	13	100

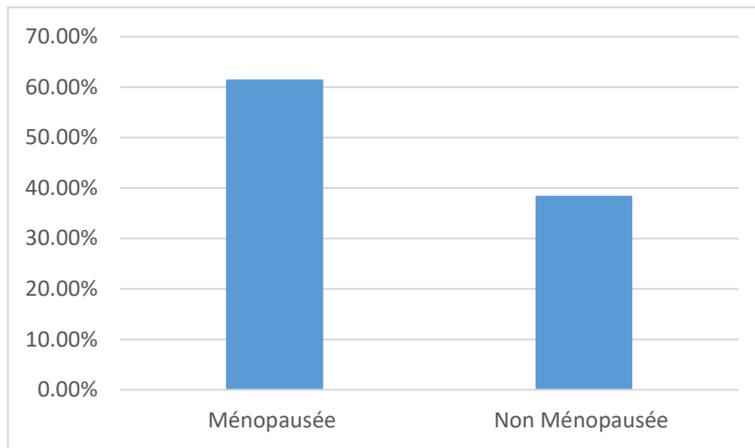


Figure 03 : Répartition des patientes ménopausées et non ménopausées.

Le tableau 03 et la figure 03 montrent que la majorité des femmes sont ménopausées avec un pourcentage de 61.54 %.

1.3 Données anthropométriques :

1.3.1 Poids :

Le poids de notre série est compris entre 54 et 89 kg avec une moyenne de 69.87 ± 10.7 kg.

1.3.2 IMC :

La répartition de la population en fonction de l'IMC est présentée dans le tableau 4.

Tableau 04 : Répartition des patients selon leurs IMCs.

IMC	<18.5	[18.5;25]	[25;30]	[30;40]	>40	Total
N	2	10	9	3	0	24
%	8	42	38	13	0	100

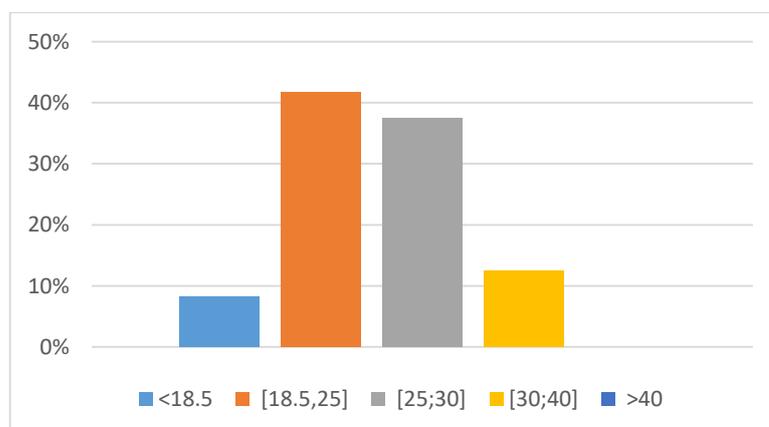


Figure 04 : Répartition des patients selon leurs IMCs.

Le tableau 04 et la figure 04 montrent que 8 % de la population étaient en sous poids, 42 % avaient un IMC normal, 38% étaient en surpoids, et 13% avaient une obésité modérée. Aucun patient n'avait une obésité morbide.

1.4 Données cliniques :

1.4.1 Facteurs de risque et comorbidités :

Dans notre série, nous avons relevé, comme facteurs de risque et comorbidité associés, les éléments suivants : tabagisme, sédentarité, HTA, ménopause, diabète, hypercholestérolémie, obésité, insuffisance rénale et ATCD familiaux. Ces facteurs sont représentés dans le tableau 05 :

Tableau 05 : Répartition des facteurs de risque et de comorbidité

FDR	N	%
Tabgisme	6	25
Sedentarité	3	13
HTA	8	33
Ménopause	8	33
Diabète	5	21
Hyperchlestéromémie	4	17
Obésité	3	13
Insuffisance rénale	4	17
ATCD familiaux	1	4

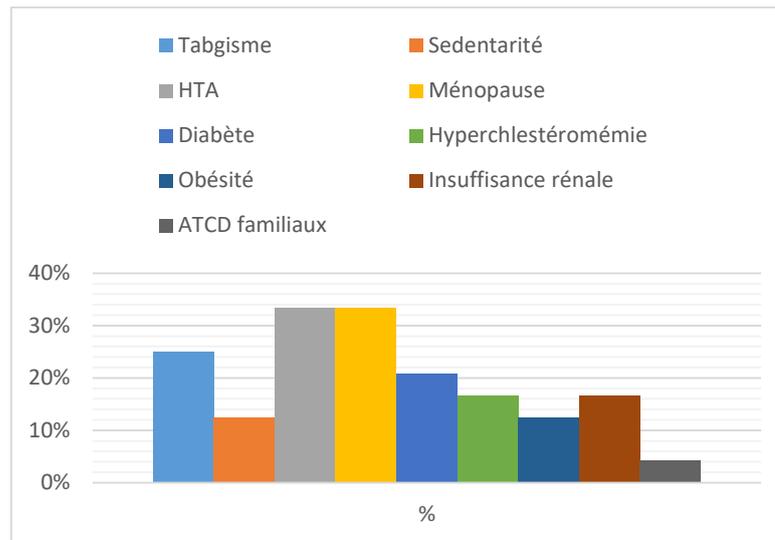


Figure 05 : Répartition des facteurs de risque et de comorbidité.

Le tableau 5 et la figure 5 montrent que l'HTA et la ménopause sont les facteurs de risque les plus répondus avec un pourcentage de 33% chacun. Suivis par le tabagisme chez 25%, le diabète chez 21%, l'insuffisance rénale et hypercholestérolémie chez 17%, l'obésité et la sédentarité chez 13%. Enfin les ATCD familiaux chez 4% de la population globale.

1.4.2. Examen clinique initial des malades :

A l'examen initial, aucun patient ne présentait des signes de dysfonction cardiaques. 33 % des patients étaient hypertendus (8 patients).

La Dyspnée :

- La dyspnée a été classée selon les stades de la NYHA.
- Toute la population étudiée était dyspnéiques.
- le tableau 06 montre la répartition des malades selon le stade de dyspnée :

Dyspnée	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Total
N	18	4	1	23
%	78	17	4	100

Tableau 07 : Répartition des paramètres biocliniques.

Paramètres	Moyenne	Valeur minimale	Valeur maximale
Poids(kg)	69.87 ± 10.70	54	89
IMC(kg/m ²)	25.22 ± 4.07	17.24	31.53
PAS(mmHg)	140.35 ± 18.83	115	180
PAD(mmHg)	76.83 ± 7.27	62	94
FC(battement/min)	83.09 ± 14.72	62	119
QTc(ms)	371.43 ± 37.43	302	469
FEVG(%)	66 ± 2.83	60	70
Données biologiques			
GB	6.95 ± 2.26	2.82	13.5
HB	11.9 ± 2.08	7.1	14.5
Plaquettes	313.2 ± 192	157	976
Glycémie	1.03 ± 0.25	0.6	1.72
TP	95.33 ± 5.13	80.3	100
CT	1.89 ± 0.43	1.05	2.79
HDL	0.41 ± 0.09	0.3	0.56
LDL	1.37 ± 0.37	0.59	2.11
Créatinine	9.78 ± 1.93	7	25

2. Etude analytique :

Tableau 08 : les caractéristiques biocliniques des patients avant et après chimiothérapie.

Paramètres	Moyenne		P
	Avant chimio	Après chimio	
Poids (kg)	69.87±10.70	68.34±12.37	0.43
PAS (mmHg)	140.34±18.82	134.87±16.61	0.231
PAD (mmHg)	76.826±7.27	80.60±12.13	0.194
FC (bpm)	83.08±14.72	88±20.24	0.047
QTc	371.42±37.42	407.90±41.97	0.001
FE	66±2.82	67.04±3.93	0.24

GB	6.95±2.25	5.39±1.93	0.004
HB	11.9±2.08	10.88±1.64	0.017
PLAQ	313.2±191.98	221.2±97.07	0.051
GLY (g/l)	1.03±0.24	1.12±0.56	0.563
TP	95.33±5.12	90.38±8.91	0.21
CT	1.89±0.42	1.97±0.29	0.735
HDL	0.41±0.08	10.05±0.11	0.362
LDL	1.37±0.36	1.23±0.32	0.249
Créatinine	9.78±1.92	8.62±3.84	0.196

P : test t de Student pour échantillons appariés

- L'analyse des données permet de constater que
 - Certains variables quantitatives connues (QTc, GB et HB) pour avoir une valeur pronostique sont significativement différentes entre les deux séries de mesures avec $p=0.001$, $p=0.004$ et $p=0.017$ respectivement.
 - la FC est légèrement augmentée avec une significativité de $p=0.047$.
 - les plaquettes sont diminués avec une $p=0.051$ à la limite de la significativité.

➤ La corrélation des paramètres :

les paires	r	p
Poids (kg)	0.698	<0,0001
PAS (mmHg)	0.279	0.20
PAD (mmHg)	0.093	0.67
FC (bpm)	0.841	<0,0001
QTc	0.468	0.03
FE	0.286	0.19
GB	0.536	0.02
HB	0.578	0.01
PLAQ	0.192	0.42
GLY (g/l)	0.22	0.45
TP	0.38	0.46
CT	-0.079	0.88
HDL	-0.602	0.21
LDL	0.727	0.10
Créatinine	0.406	0.11

La corrélation est statistiquement significative pour les paramètres suivants : poids, FC, QTc, GB et HB avec un $p < 0.0001$, $p < 0.0001$, $p = 0.03$, $p = 0.02$ et $p = 0.01$ respectivement.

3. Evolution :

Tableau 09 : Répartition des manifestations selon les FDRs

FDR		N avec manifestations		%
Sexe	Féminin	13	5	38
	Masculin	11	4	36
Age > 65		10	4	40
Ménopause		8	4	50
Tabagisme		6	2	33
Sédentarité		3	1	33
HTA		8	1	13
Diabète		6	1	17
Hyper CT		4	1	25
IMC > 30		3	2	67

Ces données montrent que le facteur le plus à risque était l'obésité suivie par la ménopause avec 50%, l'âge > 65 et le sexe féminin.

Tableau 10 : l'apparition des différentes manifestations après la chimiothérapie.

Manifestations	Maladie coronarienne	HTA	Hypotension	Arythmie	Bradycardie	Tachycardie	QT long
N	0	6	0	7	0	5	2
%	0	25	0	29	0	21	8

Dans notre série d'étude, 38% des patients (soit 9 patients) ont développé au moins une des manifestations mentionnées ci-dessus. Parmi lesquelles, 29% (soit 7 patients) ont présenté une arythmie dont 21% (soit 5 patients) avec une tachycardie. Suivi par l'HTA chez 25% de la population (soit 6 patients), 8% (soit 2

patients) avec un allongement du segment QT et aucun patient n'a développé une tachycardie.

Tableau 10 : Répartition des manifestations selon les classes thérapeutiques.

Classe thérapeutique	Moutardes azotés		Dérivés de platine		Anthracyclines		Antipyrimidiniques		Taxanes	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Manifestations	3	7.8%	13	34.2%	3	7.8%	12	31.5%	7	18.4%

On a constaté que les patients traités par les dérivés de platine et les antipyrimidiniques ont une tendance plus élevée de développer une manifestation cardiovasculaire avec un pourcentage de 34.2% et 31.5% respectivement. Suivi par les taxanes avec 18.4%. Dernièrement, les moutardes azotés et les anthracyclines avec seulement 7.8% de total des manifestations.

III. Discussion :

Les complications cardiovasculaires de la chimiothérapie anticancéreuse ont une tendance plus élevée de diminuer l'espérance de vie des patients que les autres complications (hématologiques, digestives...) surtout lorsqu'elles sont associées à des facteurs de risques préalables. Ces complications peuvent apparaître immédiatement ou à long terme après l'arrêt de traitement.

Il est difficile de comparer l'incidence des complications cardiovasculaires 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 autres manifestations telles que l'hypertension, l'hypotension, l'arythmie et la maladie coronaire.

Notre étude ne révèle pas de défaillance cardiaque clinique à la suite d'un traitement par chimiothérapie. Aussi le nombre de patients étudié est bien trop petit en plus la durée de l'étude est trop courte pour tirer des conclusions.

Mais on peut constater par les chiffres de notre étude qu'une proportion non négligeable (20.8% soit 5) de nos patients ont présenté une diminution de la FEVG qui ne dépasse pas les 10 % dans les 2 ans de suivi. Notre étude a révélé qu'1 traité par les antracyclines a présenté une diminution de FEVG de 6%, en comparant avec une étude menée par M.R. Bristow, qui a analysé le suivi de 3941 patients traités par doxorubicine (88 cas d'insuffisance cardiaque soit 2.23%) et a trouvé que la CTX peut se manifester tardivement, plusieurs années après la fin d'un traitement [66]. Ce qui pourra être une alarme d'une vrai CTX et qu'il faut surveiller de très près.

Dans une autre étude observationnelle prospective, en double aveugle et à long terme de 120 patientes atteintes d'un cancer de sein métastasé, suivies avant, pendant et après le traitement par l'épirubicine pendant une durée de 3 ans ; B.V.Jensen et al ont trouvé que 20% des patientes ont développé une insuffisance cardiaque. Les auteurs ont conclu que la surveillance étroitement liée à l'administration d'antracyclines est inefficace et ont préconisé des stratégies de

surveillance pendant de longues périodes après l'exposition au médicament afin d'améliorer la détection des dysfonctionnements cardiaques tardifs [67].

Il est difficile de comparer l'incidence des manifestations cardiovasculaires de la chimiothérapie d'une étude à une autre, vu la variabilité des critères d'évaluation de chaque étude. On a retrouvé très peu d'études prospectives traitant toutes les classes de la chimiothérapie chez des sujets avec cancer métastaté.

Au plan cardiaque, l'obésité exerce des effets hémodynamiques délétères : elle entraîne une élévation du débit cardiaque et du volume sanguin total, augmentant le travail cardiaque. La majoration du débit cardiaque est due à une augmentation du volume systolique et elle est proportionnelle à l'augmentation de la surface corporelle alors que les résistances vasculaires sont diminuées [68].

D'après notre étude, on a pu constater que l'obésité, avec 67% est le FDR le plus important. Le sex-ratio a montré que le sex féminin est prédominant avec OR =1.25. Par ailleurs, l'hyperCT (25%), le diabète (17%) et l'HTA (13%) Ne peuvent pas être considéré comme FDR les plus atténuant.

Notre analyse nous a permis de répartir les manifestations cardiovasculaires selon la classe de la chimiothérapie. On a retrouvé que les dérivés de platine ont la toxicité la plus élevée (soit 34.2% dont 29% HTA et 24% arythmies). Cette dernière est causée principalement par les perturbations de l'agrégation plaquettaire et les lésions vasculaires.

Par ailleurs, la CTX des antipyrimidiniques est la deuxième cause commune de la CTX induite par la chimiothérapie avec 31.5% (dont 36% d'HTA et 36% d'arythmies), comme il a été décrit dans la littérature. Les thromboses, artérite et vasospasme ont été les mécanismes les plus proposés. S. A. Jensen et al ont observé, dans une étude réalisée chez 668 patients avec un cancer gastrointestinal traités par 5-FU ou capécitabine, l'apparition de 29 cas de CTX avec une incidence de 4.3%, cette incidence est plus basse que celle rapportée dans notre étude [69].

Une proportion de 18.4% du CTX est induite par les taxanes (soit 9% d'HTA et 27% d'arythmie) due aux réactions graves d'hypersensibilité conduisant à une vasoconstriction coronaire et des conséquences chronotropiques.

Enfin, les moutardes azotés et les anthracyclines sont les classes avec la moindre CTX (soit 7.8% pour chaque classe avec 33 % d'HTA, 33% d'arythmies et 25% d'HTA, 25% d'arythmies respectivement).

➤ **Limites de l'étude :**

- La durée courte de l'étude.
- Les malades perdus de vue.
- La petite taille d'échantillon.

Conclusion :

L'élargissement de l'éventail des agents antinéoplasiques actifs a permis de prolonger la durée de vie des patients cancéreux, mais a aussi augmenté la possibilité de manifestation d'effets indésirables du traitement anticancéreux. Les mécanismes des toxicités cardiovasculaires particulières chez les patients cancéreux peuvent différer de ceux de la population générale et la présence d'un cancer peut limiter les options thérapeutiques. Par conséquent, les recommandations générales de traitement des troubles cardiovasculaires peuvent ne pas être appropriées pour les patients atteints de cancer. De plus, les toxicités cardiovasculaires rapportées dans les essais cliniques ne reflètent pas toujours celles des patients du " monde réel ".

La cardiotoxicité liée à l'administration de la chimiothérapie cytotoxique doit alerter le corps médical et le pousser à tout mettre en œuvre pour tenter de réduire au minimum ce risque. Pour ce faire, une surveillance adéquate doit être établie, des mesures de prévention doivent être prises en compte et une coopération étroite entre les spécialistes en oncologie et en cardiologie est essentielle.

ANNEXES :

Annexe 01 : fiche technique.

CHU de Frantz Fanon
Service de médecine interne
Pr. Bachir Cherif

Fiche de renseignements pour les manifestations cardiovasculaires de la chimiothérapie anticancéreuse chez les sujets avec cancer métastasé

- Nom :
 - Prénom :
 - Age :
 - Sexe :
 - Origine :
 - N° :
 - Service :
 - N° Téléphone :
 - Profession :
- **Facteurs de risque de toxicité :**
- Tabagisme : quantité : sévère : - Sédentarité :
 - Poids : - BMI : - Ménopause : - Autres :
 - Antécédents familiaux cardiovasculaire :
 - Maladies associées : *Cardiopathie ischémique avec FEVG normale : oui (PAC) (ATL) non
 - *HTA :TRT : * Dyslipidémie :TRT :
 - *Diabète : TRT :
 - * Insuffisance rénale : * Dysthyroïdie :
 - * Autres :
- **Type de cancer confirmé :**
- Classification : Stade :
- **Protocole :** Cytotoxique 1 : Cytotoxique 2 :
Cytotoxique 3 : Thérapie ciblée : Hormonothérapie :
- RDV de 1ère chimio : Chirurgie : radiothérapie :
- Fréquence de traitement : ▪ N° de cycle :
- **donné cliniques :**
- Prise de tension : Avant chimio :/..... Après chimio : 1*/..... 2*/.....
 - Dyspnée :stade : Angor : palpitations :
 - ECG : FC : QT corrigé :
 - Echographie :
 - * FEVG :
- **Paramètres à doser :**
- FNS : HB :GB : PLQ :
 - Glycémie : Créatinine :
 - Bilan lipidique : Cholestérol T : LDL : HDL : TG :
 - Bilan d'hémostase : TP :
 - Autres :
- **Manifestations cardiovasculaires :**
- Insuffisance cardiaque : -Ischémie myocardique:..... - Maladie coronarienne :
 - Epanchement Péricardique : - HTA : - Hypotension : - Arythmie :
 - bradycardie :
 - Autres :

RÉFÉRENCES

- [1] B. A. A. T. M. S. K. B. A. S. A. S. T. K. Javed Iqbal, «Plant-derived anticancer agents : a green anticancer approach,» *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2017.
- [2] SCHAHRAZED.L, «Santé: les chiffres glaçants des cancer en Algérie en 2020,» *Dzair Daily*, 04 Février 2020.
- [3] A. L. B. Hadrien VUILLET-A-CILES, «La chimiothérapie cytotoxique,» *Actualités Pharmaceutiques*, 2014.
- [4] M. S. E. a. S. M. Ewer, «Cardiotoxicity of anticancer treatments,» *NATURE REVIEWS | CARDIOLOGY*, 12 Mai 2015.
- [5] O. K. C. Y. K. T. Y. Y. L. W. M. C. E. S. C. M. D. M. A. B. W. J. R. L. M. Armstrong GT, «Modifiable Risk Factors and Major Cardiac Events Among Adult Survivors of Childhood Cancer,» *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, Octobre 2013.
- [6] «Dictionnaire,» [En ligne]. Available: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/M/metastase>. [Accès le Janvier 2021].
- [7] «Qu'est-ce que le cancer métastatique?,» [En ligne]. Available: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/metastatic-cancer/metastatic-cancer/?region=qc>. [Accès le Janvier 2021].
- [8] «Qu'est ce que la radiothérapie,» [En ligne]. Available: <https://www.e-cancer.fr/Extranet/Equipe-web-contenu/Aurelie/Vieux-contenus/Qu-est-ce-que-la-radiotherapie>. [Accès le Janvier 2021].
- [9] Overblog, «Le déroulement type d'un traitement par radiothérapie,» Le blog de La radiothérapie, [En ligne]. Available: http://tpe-rayonsx.overblog.com/pages/Le_deroulement_type_dun_traitement_par_radiotherapie-2294855.html. [Accès le Juillet 2021].
- [10] ROCHE, «L'hormonothérapie en pratique,» [En ligne]. Available: <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/hormonotherapie-cancer.html>. [Accès le Janvier 2021].
- [11] «Qu'est-ce que l'hormonothérapie ?,» Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, 09 November 2018. [En ligne]. Available: <https://www.fondation->

arc.org/traitements-soins-cancer/hormonotherapie/quest-ce-quun-cancer-hormono-dependant. [Accès le Janvier 2021].

- [12] «l'hormonothérapie,» [En ligne]. Available: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/hormonal-therapy/?region=qc>. [Accès le Janvier 2021].
- [13] «Immunothérapie,» [En ligne]. Available: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/immunotherapy/?region=qc>. [Accès le Janvier 2021].
- [14] «Immunothérapie,» [En ligne]. Available: <https://www.cancer.be/les-cancers/traitements/immunotherapie>. [Accès le Janvier 2021].
- [15] «LES INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE,» InfoCancer, 14 Mai 2021 . [En ligne]. Available: <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/les-inhibiteurs-de-points-de-controle.html/>. [Accès le Janvier 2021].
- [16] Institut National du cancer, «Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ?,» 2015. [En ligne]. Available: e-cancer.fr. [Accès le Janvier 2021].
- [17] «thérapie ciblée,» [En ligne]. Available: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-foie/Therapie-ciblee/Effets-secondaires>. [Accès le Janvier 2021].
- [18] «Qu'est-ce que la chimiothérapie ?,» Janvier 2011. [En ligne]. Available: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Qu-est-ce-que-la-chimiotherapie>. [Accès le Janvier 2021].
- [19] «ANTICANCÉREUX : LES POINTS ESSENTIELS,» 31 Mai 2017. [En ligne]. Available: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>. [Accès le Janvier 2021].
- [20] «Chimiothérapie anticancéreuse,» Medicine Key, 20 Mai 2017. [En ligne]. Available: <https://clemedicine.com/chimiotherapie-anticancereuse/>. [Accès le Janvier 2021].
- [21] S. E. A. Vincent Bianchi, Médicaments 2eme ed, De boeck., 2018.
- [22] L. J. C. Durand DV, Guide pratique des médicaments, Dorosz, 2016.
- [23] V. Recos, 2020. [En ligne]. Available: [vidal.fr](http:// Vidal.fr). [Accès le Janvier 2021].

- [24] A. L. B. Haiden VUILLET-A-CILES, «La chimiothérapie cytotoxique,» 2014.
- [25] «INHIBITEURS D'ENZYMES LIÉES À L'ADN,» 31 Mai 2017. [En ligne]. Available: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-d-enzymes-liees-a-l-adn>. [Accès le Janvier 2021].
- [26] L. Monassier, *Les anticancéreux*, Strasbourg., 2012.
- [27] Université de Strasbourg, *Pharmacologie DCEM3 «Les anticancéreux »*, L. Monassier, 2012.
- [28] «ANTIMÉTABOLITES,» 14 Mai 2019. [En ligne]. Available: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antimetabolites>. [Accès le Janvier 2021].
- [29] «la chimiothérapie,» Info Cancer, [En ligne]. Available: <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie>. [Accès le Janvier 2021].
- [30] «Asparaginase Overview,» *Elsevier*, 2017.
- [31] «lysodren,» NetCancer, 29 Avril 2021. [En ligne]. Available: <https://netcancer.net/medicament/lysodren/>. [Accès le Juin 2021].
- [32] «Contribution à la prédiction de la rupture des anévrismes de l'aorte abdominale,» Scientific Figure on ResearchGate, [En ligne]. Available: https://www.researchgate.net/figure/Circulation-pulmonaire-et-circulation-systemique-Marieb-1993_fig1_262916620 . [Accès le Juillet 2021].
- [33] «LE FONCTIONNEMENT DU CŒUR,» Fédération Française de cardiologie, 23 Aout 2016. [En ligne]. Available: <https://fedecardio.org/je-m-informe/le-fonctionnement-du-coeur/>. [Accès le Janvier 2021].
- [34] «Principales veines et artères,» Dictionnaire visuel, 2021. [En ligne]. Available: <http://www.ikonet.com/fr/ledictionnairevisuel/etre-humain/anatomie/circulation-sanguine/principales-veines-et-arteres.php>. [Accès le Juillet 2021].
- [35] K. H. Elaine N.Marieb, Anatomie et Physiologie humaine : Adaptation de la 9e Edition Américaine, Nouveaux Horizonsz.
- [36] D. P. Bernard Carcone, «Toxicité cardiovasculaire des agents anticancéreux,» *STV*, 2014.

- [37] «Cardiotoxicité des anticancéreux : spécificités en fonction des produits,» Medscape, 24 Janvier 2017. [En ligne]. Available: <https://français.medscape.com/voirarticle/3602954>. [Accès le Février 2021].
- [38] Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires, *Facteurs de risque*, 2012.
- [39] European society of cardiology , «2016 ESC Position Paper on cancer treatments,» *European Heart Journal*, 26 Aout 2016.
- [40] «Maladies cardiovasculaire,» OMS, 17 Mai 2017. [En ligne]. Available: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- [41] «Les facteurs de risque cardiovasculaire dans le syndrome métabolique,» Cerin , 24 Aout 2016. [En ligne]. Available: <https://www.cerin.org/actualites/les-facteurs-de-risque-cardiovasculaire-dans-le-syndrome-metabolique/>.
- [42] Italian Federation of Cardiology, «Pathophysiology of cardiotoxicity induced by nonanthracycline chemotherapy,» *Italian Federation of Cardiology*, 10 Fevrier 2016.
- [43] Oxidative Medicine and Cellular Longevity, «The Role of Antioxidants in Ameliorating Cyclophosphamide-induced cardiotoxicity,» *Hindawi*, Mai 2020.
- [44] V. B. P. a. M. C. Nahata, «Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents,» *Drug Safety*, 2000.
- [45] F. D. A. M. C. G. H. M. G. J.-M. S. A. P. Marion Castel, «Effets indésirables cardiaques,» *La presse Medicale*, Janvier 2013.
- [46] ANSM, «Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques: ETOPOSIDE,» 11 November 2017.
- [47] C. V. ., Z. ., Y. C. ., L. R. S. Delemasure, «Prévention de la cardiotoxicité des anthracyclines:approche fondamentale des mécanismes mis en jeu;relations avec les données cliniques,» *ELSEVIER*, Mars 2006.
- [48] Clinical pharmacology & Therapeutic, «Topoisomerase 2β: A Promising Molecular Target for Primary Prevention of Anthracycline-Induced cardiotoxicity,» 2013.

- [49] M. T. Y. Pimprapa Vejpongsa, «Prevention of Anthracycline-Induced cardiotoxicity,» *ELSEVIER*, 2014.
- [50] «Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity,» *ELSEVIER*, vol. Critical Reviews in Oncology / Hematology, Février 2018.
- [51] «NCI Dictionnaire of Cancer Terms,» National Cancer Institute , [En ligne]. Available: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>. [Accès le Février 2021].
- [52] K. I. R. Douraid K. Shakira, «Chemotherapy Induced Cardiomyopathy: Pathogenesis, Monitoring and Management,» *Journal of cClinical Medecine Research*, 2009.
- [53] «SUBSTANCE ACTIVE DEXRAZOXANE,» VIDAL , 16 Janvier 2013. [En ligne]. Available: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/dexrazoxane-15382.html>. [Accès le Février 2021].
- [54] *Lettre au professionnel de santé : Restrictions d'emploi de Cardioxane(Dextrazoxane)*, Agence National de Sécurité du Médicament, 2011.
- [55] «MÉDICAMENTS DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE,» PharmacoMédicale, 26 Juillet 2018. [En ligne]. Available: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/specialites/item/medicaments-du-systeme-renine-angiotensine>. [Accès le Février 2021].
- [56] «BÉTA-BLOQUANTS,» PharmacoMédicale, 01 Octobre 2018. [En ligne]. Available: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/specialites/item/beta-bloquants>. [Accès le Février 2021].
- [57] «LES TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS,» VIDAL, 19 Avril 2019. [En ligne]. Available: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/anticoagulants.html>. [Accès le Février 2021].
- [58] «MÉDICAMENTS DE L'HÉMOSTASE : LES POINTS ESSENTIELS,» Pharmacomédicale, 27 Juillet 2018. [En ligne]. Available: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/specialites/item/medicaments-de-l-hemostase-les-points-essentiels>. [Accès le Février 2021].

- [59] Ministère de Solidarité et de la santé, [En ligne]. Available: solidarites-sante.gouv.fr. [Accès le Juin 2021].
- [60] Obésité, [En ligne]. Available: Obésité.com. [Accès le Juin 2021].
- [61] W. H. Organization. [En ligne]. [Accès le Juin 2021].
- [62] V. Recos, 18 06 2019. [En ligne]. [Accès le Juin 2021].
- [63] actu-environnement. [En ligne]. Available: actu-environnement.com. [Accès le Juin 2021].
- [64] Santé Journal des femmes, 2021. [En ligne]. Available: sante.journaldesfemme.fr. [Accès le Juin 2021].
- [65] Allo Docteur, [En ligne]. Available: allodocteurs.fr. [Accès le Juin 2021].
- [66] J. Monsuez, «Complications cardiaques des chimiothérapies anticancéreuses :», 2009.
- [67] T. S. B.V.Jensen, «Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity : a prospective, blinded, long-term observational study of outcome 120 patients,» *Annals of Oncology*, 2002.
- [68] M. G. ., J. R. ., Jean-Paul BOUNHOURE, «Obésité et Pronostic de l'insuffisance cardiaque :le paradoxe de l'obésité, mythe ou réalité ?,» 2013.
- [69] Æ. J. B. S. S. A. Jensen, «Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine,» *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006.

RESUME :

Introduction : Le cancer est une maladie complexe et constitue un problème majeur de santé publique touchant tous les pays, son incidence ne cesse d'augmenter mais la mortalité a baissé d'une manière considérable, ceci grâce à la progression des différents traitements anticancéreux. Les protocoles de chimiothérapie anticancéreuse constituent un progrès indiscutable en oncologie. On outre, les complications cardiovasculaires de cette dernière représentent le facteur limitant de leur utilisation.

Objectif : L'objectif principal de cette étude est de décrire les facteurs de risque et les manifestations cardiovasculaires chez les patients atteints d'un cancer métastatique et traités par chimiothérapie anticancéreuse.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective réalisée au niveau du service de médecine interne et de cardiologie en collaboration avec le service d'oncologie d'unité Frantz fanon Blida. Etudiant les complications cardiovasculaires de la chimiothérapie anticancéreuse chez 24 patients traités pour cancer métastaté colligés entre Mai 2019 et Mai 2021. Ont été exclus les patients ayant des données clinico-biologiques manquantes, perdue de vue après la première visite, sous immunothérapie ou hormonothérapie seulement et les patients suspects d'un cancer métastaté ou non encore confirmée.

Résultats : En ce qui concerne les FDR, les résultats de notre étude rejoignent ceux déjà décrits par la littérature. Le sexe, le tabagisme, l'HTA, le diabète, l'hypercholestérolémie et surtout l'âge, l'obésité et la ménopause étaient des FDR significatifs de survenu de ces complications.

Parmi les 24 patients, aucun patient n'avait une insuffisance cardiaque, 5 patients présentaient une diminution de FEVG sans atteindre le seuil de la dysfonction ventriculaire gauche, et seulement 2 patients qui avaient un allongement de segment QT. D'autre part, notre analyse nous a permis de relever que les dérivés de platine et les antipyrimidiniques ont la toxicité la plus élevée, suivi par les taxanes, les moutards azotés et en dernier classe les anthracyclines.

Conclusion : La cardiotoxicité liée à l'administration de la chimiothérapie cytotoxique doit alerter le corps médical et le pousser à tout mettre en œuvre pour tenter de réduire au minimum ce risque. Pour ce faire, une surveillance adéquate doit être établie, des mesures de prévention doivent être prises en compte et une coopération étroite entre les spécialistes en oncologie et en cardiologie est essentielle.

ABSTARCT :

Introduction: Cancer is a complex disease and constitutes a major public health problem affecting all countries. Its incidence is constantly increasing but mortality has decreased considerably, thanks to the progression of the various anti-cancer treatments. The protocols of anticancer chemotherapy constitute an indisputable progress in oncology. Moreover, the cardiovascular complications of the latter represent the limiting factor of their use.

Objective: The main objective of this study is to describe the cardiovascular risk factors and events in patients with metastatic cancer treated with anticancer chemotherapy.

Material and methods: This is a prospective study carried out at the level of the internal medicine and cardiology department in collaboration with the oncology department of the Frantz fanon Blida unit. Studying the cardiovascular complications of cancer chemotherapy in 24 patients treated for metastatic cancer collected between May 2019 and May 2021. Patients with missing clinico-biological data, lost to follow-up after the first visit, under immunotherapy or hormonal therapy only and patients suspected of having metastasized cancer or not yet confirmed were excluded.

Results: With regard to FDRs, the results of our study are consistent with those already described in the literature. Sex, smoking, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia and especially age, obesity and menopause were significant DRF for the occurrence of these complications.

Among the 24 patients, no patient had heart failure, 5 patients had a decrease in LVEF without reaching the threshold of left ventricular dysfunction, and only 2 patients had QT segment prolongation. On the other hand, our analysis allowed us to note that platinum derivatives and antipyrimidines have the highest toxicity, followed by taxanes, nitrogen mustards and lastly anthracyclines.

Conclusion: Cardiotoxicity related to the administration of cytotoxic chemotherapy should alert the medical profession to make every effort to minimize this risk. To do so, adequate monitoring must be established, preventive measures must be taken into account, and close cooperation between oncology and cardiology specialists is essential.