

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

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -

FACULTE DE MEDECINE DEPARTEMENT DE PHARMACIE



**Thérapies ciblées et atteinte cardiaque chez les
patients cancéreux suivis en médecine interne du
CHU Blida**

Thèse d'exercice de fin d'études

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

Session : Juillet 2021

Présentée par :

- **TOUARIA EL MELIANI IMANE.**
- **RAIS FATMA ZOHRA**

Devant le jury :

- **Présidente de jury : Pr BENAZIZ.O Maitre de conférence classe A (pharmacie).**
- **Examineur : Pr Taleb. A Maitre de conférence classe A en Médecine Interne.**
- **Promoteur : Pr BACHIR CHERIF.A Professeur en Médecine Interne-Cardiologie CHU Franz Fanon Blida.**

Remerciements :

En préambule à ce mémoire, nous tenons à remercier Allah qui nous a donné la force et la patience durant ces longues années d'études et le courage d'accomplir ce modeste travail.

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui nous voudrions témoigner toute nos reconnaissances.

Nous voudrions tout d'abord adresser toute nos gratitudee à notre encadreur de mémoire, Monsieur BACHIR CHERIF Abdelghani (Professeur) ;

On le remercie :

De nous avoir encadré, orienté, aidé, on le remercie aussi pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

Nous adressons nos remerciements aux membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail :

Pr BENAIZIZ .O Maitre de conférence classe A (pharmacie) ;

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de jury, Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Pr Taleb .A Maitre de conférence classe A en Médecine Interne ;

Nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulue nous témoigner en acceptant de juger ce mémoire

Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de nos sincères estimee.

Nous tenons à remercier le Docteur IDIR, oncologue en service d'oncologie Franz Fanon Blida, pour son aide qui nous a été indispensable au cours de la réalisation de notre étude, ainsi que Dr Rezugui et la secrétaire soum.

Nous tenons à remercier la contribution de chacun des personnels de service d'oncologie franz fanon blida, qui nous ont aidés durant tout notre cursus.

Un remerciement pour tout nous enseignants pour la richesse et la qualité de leur enseignement et leurs grands efforts déployés pour assurer à leurs étudiants une formation optimale.

Enfin, nous tenons également à remercier tous ceux qui ont de près ou de loin ont participé à la rédaction de ce mémoire.

En tout premier lieu, je remercie mon dieu ALLAH, tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, et pour dépasser toutes les difficultés.

Je dédie ce mémoire :

A mes chers parents qui ont consacré leur existence pour bâtir la mienne, pour leur soutien, patience et soucis de tendresse et d'affection et pour tous ce qu'ils ont faits afin que je puisse arriver à ce stade.

A mon cher Baba MOHAMMED,

De tous les pères tu as été le meilleur, tu as été l'épaule solide, l'œil attentif et compréhensif. Cela a toujours été cachée dans une partie de mon cœur, je ne pourrais jamais te dire à quel point tu m'as affecté, je ne pourrais pas imaginer ma vie sans toi. Merci d'avoir toujours été là pour moi, tu m'as été d'un grand soutien tout au long de ma vie.

Je ne peux te remercier en paroles ou en actes, je ne peux que prier pour que dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin.

A ma chère Mama KHEIRA,

Une personne qui m'a tout donné sans compter.

Tes prières sont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études. Puisse dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer une longue vie pleine de santé et de bonheur.

Je t'aime maman.

A ma chère sœur aya,

Certes, toutes les phrases ne suffisent pas à décrire la forte émotion que possède toute personne qui a une petite sœur, c'est une grande bénédiction que seuls ceux qui connaissent la valeur de son existence ressentent.

J'ai toujours senti que j'étais celle qui te protégeait, mais en réalité c'est toi qui m'a toujours protégé ; soutenu et tenu derrière mon dos.

J'ai tellement de chance de t'avoir dans ma vie, je n'ai pas trouvé de mots pour décrire ma gratitude envers dieu de m'avoir béni avec une perle comme toi.

A ma petite sœur CHAIMA, ma chouchou ma princesse.

A mes frères, MUSTAPHA, ABDOU et le petit prince ADEM.

A la mémoire de ma grand-mère KHEIRA Allah yerhamha,

Tu m'accompagnes toujours ; je ne t'ai jamais oublié, et je ne pourrai jamais t'oublier ; ta trace est gravée dans mon âme.

A ma grand-mère adoré BEKHTA,

Qu'Allah t'accorde une longue vie inchallah

A Mes chères sœurs :

IKRAM,

J'espère que ce qui nous unit va s'approfondir d'avantage, car tu es la compagne et la sœur sans qui je n' imagine pas vivre mes doux moments, ou mes larmes coulant sans m'appuyer sur son épaule pour me soutenir et me fortifier.

Je ne peux pas te dire ce que je ressens quand tu es à mes côtés mais ta présence est beaucoup plus profonde que ce que je peux dire, tu resteras ma première durable conversation avec les inconnus.

Mon amie quel est le sens de la vie si tu n'y es pas ; tu resteras l'ami qui ne se répétera jamais.

ILHAM, 98...

Je t'ai toujours dit je t'aime parce que tu n'es pas comme les autres, la pureté est ta robe et la gentillesse est ton titre, t'as le cœur blanc pur, innocent comme un bébé
Que dieu te garde pour moi et te rende heureuse.

AMIRA

Honnêtement, j'ai très peu d'amis .et ils sont tous exceptionnels, et puis il y a toi, qui l'est encore bien plus que les autres.

Tu es tellement compréhensive et encourageante ; t'as une vision particulière des sujets et c'est ce qui te rend spéciale.

Tu as sans doute le plus beau cœur que j'ai côtoyé dans ma vie et ça fait de moi la plus chanceuse.

Merci infiniment de me soutenir dans tous mes cas .j'espère être à la hauteur de notre amitié, continue d'être toi-même.

A Ma chère cousine FATIHA et ma voisine MERIEM.

Mes tantes surtout OUM EL KHEIR et BEKHTA.

Mes oncles surtout mon oncle BOUALEM.

Au nom de Dieu le clément et le miséricordieux louange à Allah le tout puissant

Je dédie ce travail à tous ceux que j'aime ;

A ma chère mère,

A mon cher père,

Pour l'amour, l'affection, l'éducation, le soutien et l'encouragement que j'ai reçus et que je reçois toujours de vous. Que Dieu vous garde pour moi et me donne l'opportunité de vous rendre le bien Inchallah.

A mes chers frères Ibrahim et Ismail. Pour leur soutien et pour tous les bons moments passés, présents et à venir. Je serai toujours là pour vous.

A mes très chers grands parents, Puisse le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.

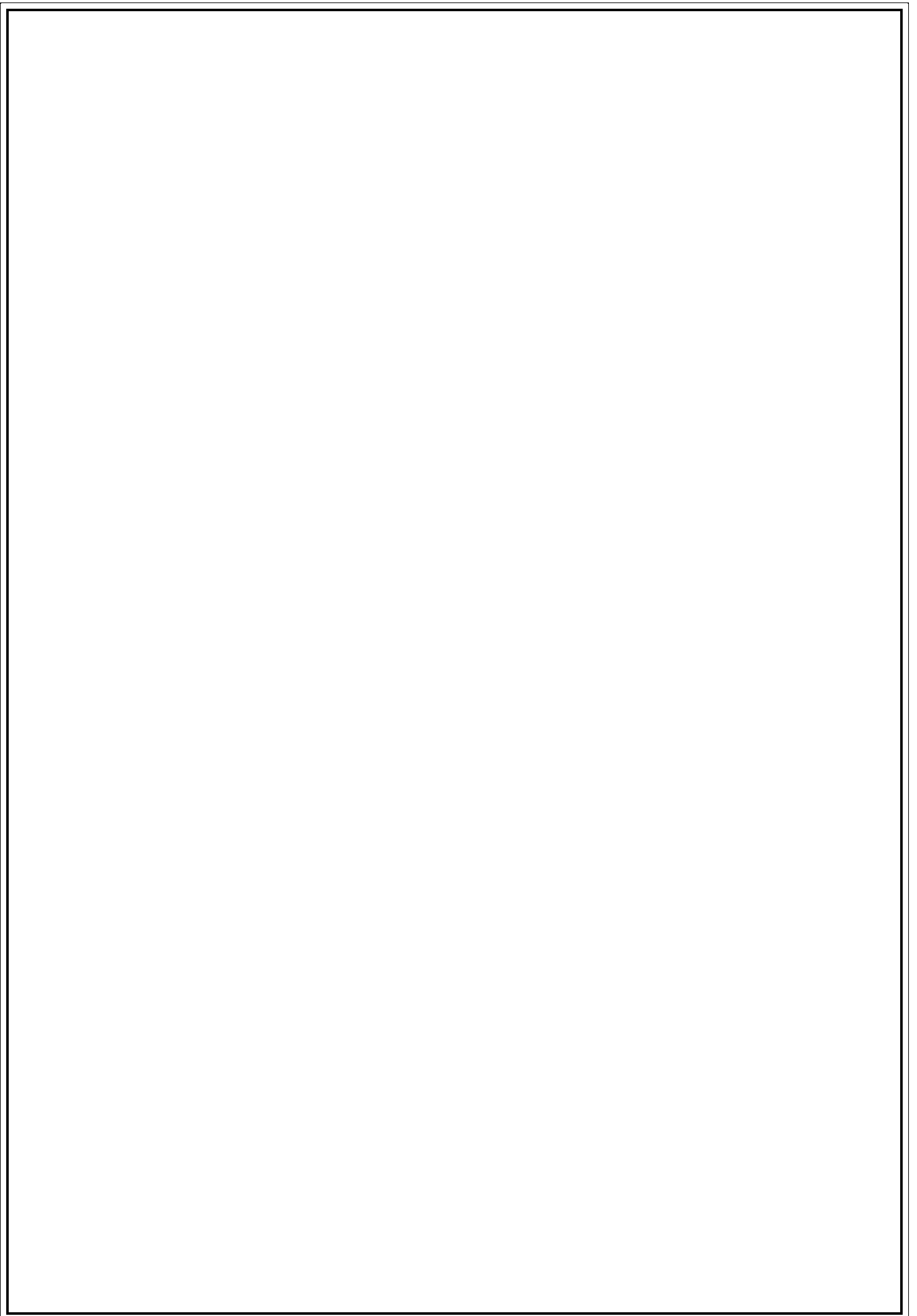
A mes chères tantes, Nassima et Lamia.

A mes très chères amies et collègues Sanaa, Meriem, Safia et Akila les docteurs en pharmacie et à ma très chère amie Halima Docteur en médecine.

A tous les membres de la famille Obeidi, pour leur soutien, leur amour durant toute ces années.

A mon binôme, pour sa collaboration fructueuse, son aide dans la réalisation de ce mémoire.

A tous les malades cancéreux, combattant pour la vie.



Liste des tableaux :

Tableau 01 : Différences entre anticorps monoclonaux et inhibiteurs pharmacologiques.

Tableau 02 : illustration pharmaceutique résumé de trastuzumab.

Tableau 03 : illustration pharmaceutique résumé d' Afatinib.

Tableau 05 : illustration pharmaceutique résumé de Géftinib.

Tableau 06 : illustration pharmaceutique résumé d'Alectinib.

Tableau 07 : illustration pharmaceutique résumé de Bévacizumab.

Tableau 08 : illustration pharmaceutique résumé de Cabozantinib.

Tableau 09 : illustration pharmaceutique résumé de Cétuximab.

Tableau 10 : illustration pharmaceutique résumé de Crizotinib.

Tableau 11 : illustration pharmaceutique résumé de Dasatinib.

Tableau 12 : illustration pharmaceutique résumé de Bortézomib.

Tableau 13 : illustration pharmaceutique résumé de Ponatinib.

Tableau 14 : illustration pharmaceutique résumé de Sunitinib.

Tableau 15 : illustration pharmaceutique résumé de Sorafénib.

Tableau 16 : illustration pharmaceutique résumé de Régorafénib.

Tableau 17 : illustration pharmaceutique résumé de Pazopanib.

Tableau 18 : illustration pharmaceutique résumé de Rituximab.

Tableau 19 : illustration pharmaceutique résumé de Tramétinib.

Tableau 20 : classement des affections vasculaires de Sunitinib selon la fréquence .

Tableau 21 : classement des affections cardiaques de Sunitinib selon la fréquence.

Tableau 22 : classement des affections vasculaires de sorafénib selon la fréquence.

Tableau 23 : classement des affections cardiaques de sorafénib selon la fréquence.

Tableau 24 : classement des affections vasculaires de Régorafénib selon la fréquence.

Tableau 25 : classement des affections vasculaires de Pazopanib selon la fréquence.

Tableau 26 : Répartition des sujets cancéreux selon leurs ATC familiaux et pathologiques (du 2019 au 2021).

Tableau 27 : Tranche d'âge des patients cancéreux les plus traités par la thérapie et font une cardiotoxicité dans deux étude.

Tableau 28 : la prévalence des cancers les plus fréquents dans deux études déférentes.

La liste des figures :

Figure 01 : les principales causes de mortalité dans le monde.

Figure 02 : Éléments clés de l'oncogénèse.

Figure 03 : Classes thérapeutiques actuellement autorisées ou en développement avancé présentées Par localisation.

Figure 04 : Illustration des marqueurs de tumeur.

Figure 05 : les différents niveaux de blocage des thérapies ciblées.

Figure 06 : Optimisation biotechnologique de la structure des anticorps monoclonaux.

Figure 07 : ligands des récepteurs HER.

Figure 08 : les inhibiteurs de transduction de signal.

Figure 09 : Mode d'action du Trastuzumab emtansine ou T-DM1.

Figure 10 : mécanisme d'action d'ALECENSA.

Figure 11 : Illustration schématique du mécanisme du Bévacizumab.

Figure 12 : mécanisme d'action de Cabozantinib.

Figure 13 : mécanisme d'action de Cétuximab.

Figure 14 : Mécanisme d'action du Sunitinib dans les cellules endothéliales.

Figure 15 : Mécanisme d'action de Sorafénib.

Figure 16 : Mécanisme d'action de Régorafénib.

Figure 17 : Mécanisme d'action de la Rituximab.

Figure 18 : Mécanisme d'action de Tramétinib.

Figure 19 : résumé de mécanismes de cardiotoxicité de Trastuzumab.

Figure 20 : un exemple d'algorithme de prise en charge des patients présentant une baisse de la FEVG.

Figure 21 : Répartition des sujets cancéreux qui ont pris la thérapie ciblée selon le sexe au niveau de médecine interne CHU Blida (du 2019 au 2021).

Figure 22 : Répartition par tranche d'âge des sujets cancéreux traités par la thérapie ciblée et suivis en médecine interne CHU Blida (du 2019 au 2021).

Figure 23 : Répartition des sujets cancéreux selon leurs ATC pathologiques et familiaux.

Figure 24 : Répartition des sujets cancéreux selon la localisation de leur tumeur

Figure 25 : Répartition des sujets cancéreux traités par la thérapie ciblée en fonction s'ils ont fait une Cardiotoxicité ou pas.

Figure 26 : Répartition des molécules de la thérapie ciblée selon les sujets cancéreux qui leurs prennent.

Figure 27 : Répartition des effets secondaires cardiotoxiques.

Liste des abréviations :

- AC : AntiCorp.
- ADCC: Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity.
- ADN : Acide Désoxy-ribo-Nucléique.
- AKT : protéine kinase B.
- BRAF : une protéine codée par le gène de *BRAF*.
- CBNPC : Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules.
- CCR : Cancer Colo Rectal.
- CHC : Carcinome Hépatocellulaire.
- CHOP : Cytoxan® (cyclophosphamide) Hydroxydoxorubicine® (doxorubicine) Oncovin® (vincristine) Prednisone.
- CRAF : une protéine codée par le gène de *CRAF*.
- CSF-1R: Colony Stimulating Factor 1 Receptor.
- CYP3A4 : Une forme iso-enzyme du Cytochrome P450.
- DDVG : Dysfonction Diaastolique Ventriculaire Gauche.
- EGRF: Epidermal Growth Factor Receptor.
- EP : Embolie Pulmonaire.
- ERK: Extracellular signal Related Kinase.
- FcγR: Immuno-globulin G FC Receptor.
- FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche.
- FGFR: Fibroblast Growth Factor Receptor.
- FLT3: receptor Fms like Tyrosine kinase-3.
- FOLFOX : chimiothérapie contient de l'acide folinique "FOL"+ Fluorouracil (5-FU) "F"+ Oxaliplatin "OX".
- GIST: Gastro Intestinal Stromal Tumor.
- HER: Human Epidermal Growth Factor Receptor.
- HTA : Hypertension Artérielle.
- ICC : Insuffisance Cardiaque Congestive.
- IL2 : InterLeukine 2.
- ITK/ TKI : Inhibiteur de Tyrosine Kinase.
- JAK : Just Another Kinase.
- KIT : Receptor Tyrosine Kinase.
- KRAS: V-Ki-ras2 Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog.
- LB : Lymphocytes B.
- LMC : Leucémie Myéloïde Chronique.
- LNH: Lymphomes Non-Hodgkiniens.
- MEK: Mitogen-activated protein Kinase.
- MRCC: Metastatic Renal Cell Cancer.
- NK: Natural Killer.

- **ORL**: **O**to-**R**hino-**L**aryngologie.
- **PARP**: **P**oly **A**DP **R**ibose **P**olymerase.
- **PDGFR-bêta**: **P**latelet **D**erived **G**rowth **F**actor **R**eceptor **beta**.
- **PNET**: **P**rimitive **N**euro **E**ctodermal **T**umor.
- **RCC** : **R**enal **C**ell **C**arcinoma.
- **RET** : **R**Eceptor **T**yrosine Kinase.
- **SMRP /MSRP** : **M**odulateurs **S**électifs des **R**écepteurs de la **P**rogestérone.
- **TNE** : **T**umeur **N**euro**E**ndocrine.
- **TVP** : **T**hrombose **V**eineuse **P**rofonde.
- **VEGF**: **V**ascular **E**ndothelial **G**rowth **F**actor.
- **VEGFR3**: **V**ascular **E**ndothelial **G**rowth **F**actor **R**eceptors **3**.
- **VO** : **V**oie **O**rale.

Table des matières

Introduction	19
Chapitre I : Généralités sur les thérapies ciblées et la cardiotoxicité	21
I-1 -Thérapie ciblée	22
I-1-1-Définition	22
I-1-1-1- Développement des thérapies moléculaires ciblées	22
I -1-1-2- Les marqueurs de la tumeur	24
I -1-1-2-1- Définition	24
I -1-1-2-2- Les cas d'utilisation	25
I-1-2-Mécanisme d'action	27
I-1-2-1-Le premier mécanisme	27
I-1-2-2- Le deuxième mécanisme	27
I-1-3- Classification des thérapies ciblées	28
I-1-3-1-Classement thérapeutique	28
I-1-3-1-1- Anticorps monoclonaux	28
I-1-3-1-1-1-Anticorps conjugués	28
I-1-3-1-1-2-Anticorps bispécifiques	28
I-1-3-1-2- Les inhibiteurs pharmacologiques	29
I-1-3-2- Classement selon le mécanisme moléculaire ciblé en familles	30
I-1-3-2-1- Les récepteurs de famille HER	30
I-1-3-2-2- La transduction du signal	30
I-1-3-2-3- L'angiogenèse	31
I-1-3-2-4- Molécules ciblant le cycle cellulaire : les « ciclib »	32
I-1-3-2-5- La réparation de l'ADN	32
I-1-3-3-Différences entre anticorps monoclonaux et inhibiteur pharmacologiques	32
I-2- La cardiotoxicité	33
I-2-1-Introduction	33
I-2-2-Définition	33
I-2-3-Types de cardiotoxicité	33

CHAPITRE II : Généralités sur les thérapies ciblées qui font cardiotoxicité.....34

II-1-Trastazumab.....	35
II-1-1-Tableau de présentation.....	35
II-1-2-Mécanisme d'action	35
II-1-3- Indications thérapeutiques	36
II-2-Afatinib.....	37
II-2-1-Tableau de présentation.....	37
II-2-2-Mécanisme d'action	37
II-2-3-Indications thérapeutiques	37
II-3-Erlotinib	38
II-3-1-Tableau de présentation.....	38
II-3-2-Mécanisme d'action	38
II-3-3-Indications thérapeutiques	38
II-4-Géftinib	39
II-4-1-tableau présentative.....	39
II-4-2-Mécanisme d'action	39
II-4-3-Indications thérapeutiques	39
II-5-Alectinib	39
II-5-1-Tableau de présentation.....	39
II-5-2-Mécanisme d'action	39
II-5-3-Indications thérapeutiques	40
II-6-Bévacizumab.....	40
II-6-1-Tableau de présentation.....	40
II-6-2-Mécanisme d'action	40
II-6-3-Indications.....	41
II-7-Cabozantinib.....	42
II-7-1-Tableau de présentation.....	42
II-7-2-Mécanisme d'action	42
II-7-3-Indications thérapeutiques	43
II-8- Cétuximab.....	43
II-8-1-Tableau de présentation	43
II-8-2-Mécanisme d'action	44

II-8-3-Indications	45
II-9- Crizotinib	45
II-9-1-Tableau de présentation	45
II-9-2-Mécanisme d'action	45
II-9-3-Indications	46
II-10- Dasatinib	46
II-10-1-Tableau de présentation	46
II-10-2-Mécanisme d'action	46
II-10-3-Indications	47
II-11-Bortézomib	47
II-11-1- Tableau de présentation	47
II-11-2-Mécanisme d'action	47
II-11-3-Indications	48
II-12-Ponatinib	48
II-12-1-Tableau de présentation	48
II-12-2-Mécanisme d'action	49
II-12-3-Indications thérapeutiques	49
II-13-Sunitinib	49
II-13-1-Tableau de présentation	49
II-13-2-Mécanisme d'action	50
II-13-3-Indications thérapeutiques	50
II-14-Sorafénib	51
II-14-1-Tableau de présentation	51
II-14-2-Mécanisme d'action	51
II-14-3-Indications thérapeutiques	52
II-15-Régorafenib	52
II-15-1-Tableau de présentation	52
II-15-3-Indications thérapeutiques	53
II-16-Pazopanib	54
II-16-1-Tableau de présentation	54
II-16-2-Mécanisme d'action	54
II-16-3-Indications thérapeutiques	54
II-17-Rituximab	55

II-17-1-Tableau de présentation	55
II-17-2-Mécanisme d'action	55
II-17-3-Indications thérapeutiques	56
II-18-Tramétinib	57
II-18-1-Tableau de présentation	57
II-18-2-Mécanisme d'action	57
II-18-3-Indications thérapeutiques	58
CHAPITRE III : Illustration des mécanismes de cardiotoxicité pour chaque thérapie ciblée précédents	59
III-1-Trastuzumab	60
III-2-Afatinib / Erlotinib /Géftinib	61
III-3-Alectinib	62
III-4-Bévacizumab	62
III-5- Cabozantinib	62
III-6- Cétuximab	63
III-7-Crizotinib	63
III-8-Dasatinib	64
III-9-Bortézomib	65
III-10- Ponatinib	66
III-11-Sunitinib	67
III -12-Sorafénib	68
III-13-Régorafénib	69
III-16-Tramétinib	72
CHAPITRE IV : Prise en charge des cardio-toxicités	73
IV-1-Trastuzumab	74
IV-2- Afatinib / erlotinib / Géftinib	75
IV-3-Alectinib	76
IV-6-Cétuximab	76
IV-7-crizotinib	77
IV-8-Dasatinib	77
IV-9-Bortézomib	78
IV-10-Ponatinib	78
IV-11-Sunitinib	78

IV-13-Régorafénib	79
IV-14-Pazopanib	80
IV-15-Rituximab	80
CHAPITRE V : Etude épidémiologique	81
V-1-Introduction	82
V-2-Matériels et méthodes	82
V-2-1-Objectifs de l'étude	82
V-2-1-1-Objectif principal	82
V-2-2-2-Objectifs secondaires	82
V-2-2-Méthodologie	82
V-2-2-1 Type d'étude	82
V-2-2-2-Population à étudier	82
V-2-2-2-1-Les critères d'inclusion	82
V-2-2-2-2-Les critères d'exclusion	83
V-2-2-3-Éthique.....	83
V-2-2-4- Les variables recueillies	83
V-2-2-4-1-Consultation 1.....	83
V-2-2-4-2- Consultation 2.....	83
V-2-2-4-2-Etude des dossiers médicaux.....	83
V-2-3-Matériel : Fiche de renseignement	83
V-3-Interprétation et analyse.....	84
V-3-1- Répartition par cercle relativiste des sujets cancéreux traités par la thérapie ciblée selon le sexe.....	84
V-3-2-Répartition par tranche d'âge des sujets cancéreux qui ont été déjà traité par la thérapie ciblée	84
V-3-3-Répartition des sujets cancéreux selon leurs antécédents familiaux et pathologiques.....	85
V-3-4-Répartition des sujets cancéreux selon la localisation de leur tumeur.....	87
V-3-5-Répartition par cercle relativiste des sujets cancéreux traités par la thérapie ciblée en fonction s'ils ont fait une Cardio- toxicité ou pas	87
V-3-6-Répartition des thérapies ciblées cardiotoxiques utilisées par les sujets cancéreux inclus dans notre étude	88

V-3-7-Répartition des effets secondaires cardiaques induits par l'utilisation des thérapies ciblées chez les patients inclus dans cette étude.....	88
V-5-Discussion	89
V-6-Conclusion	93
CONCLUSION	94
Références	96
Annexe.....	99
Résumé.....	1071
Abstract	10903

Introduction :

Un cancer résulte d'une perturbation profonde et complexe du fonctionnement de certaines cellules, qui se multiplient de manière incontrôlée et anarchique, à tel point qu'elles finissent par envahir l'organe dans lequel elles se trouvent et par envoyer d'autres cellules malades à distance, vers d'autres organes.

C'est l'une parmi des dix principales causes de mortalité en 2019 ; qui ont été responsables de 55 % des 55,4 millions de décès survenus dans le monde.

D'ailleurs, on ne peut pas parler des traitements contre le cancer sans évoquer les effets secondaires marqués de ces derniers (radiothérapie ; chimiothérapie).

Le manque de sélectivité des chimiothérapies cytotoxiques, donc leur toxicité relativement importante, ainsi que l'amélioration des connaissances sur les mécanismes contrôlant la cancérogenèse ont conduit au développement d'une nouvelle stratégie thérapeutique anticancéreuse plus ciblée et théoriquement moins toxique.

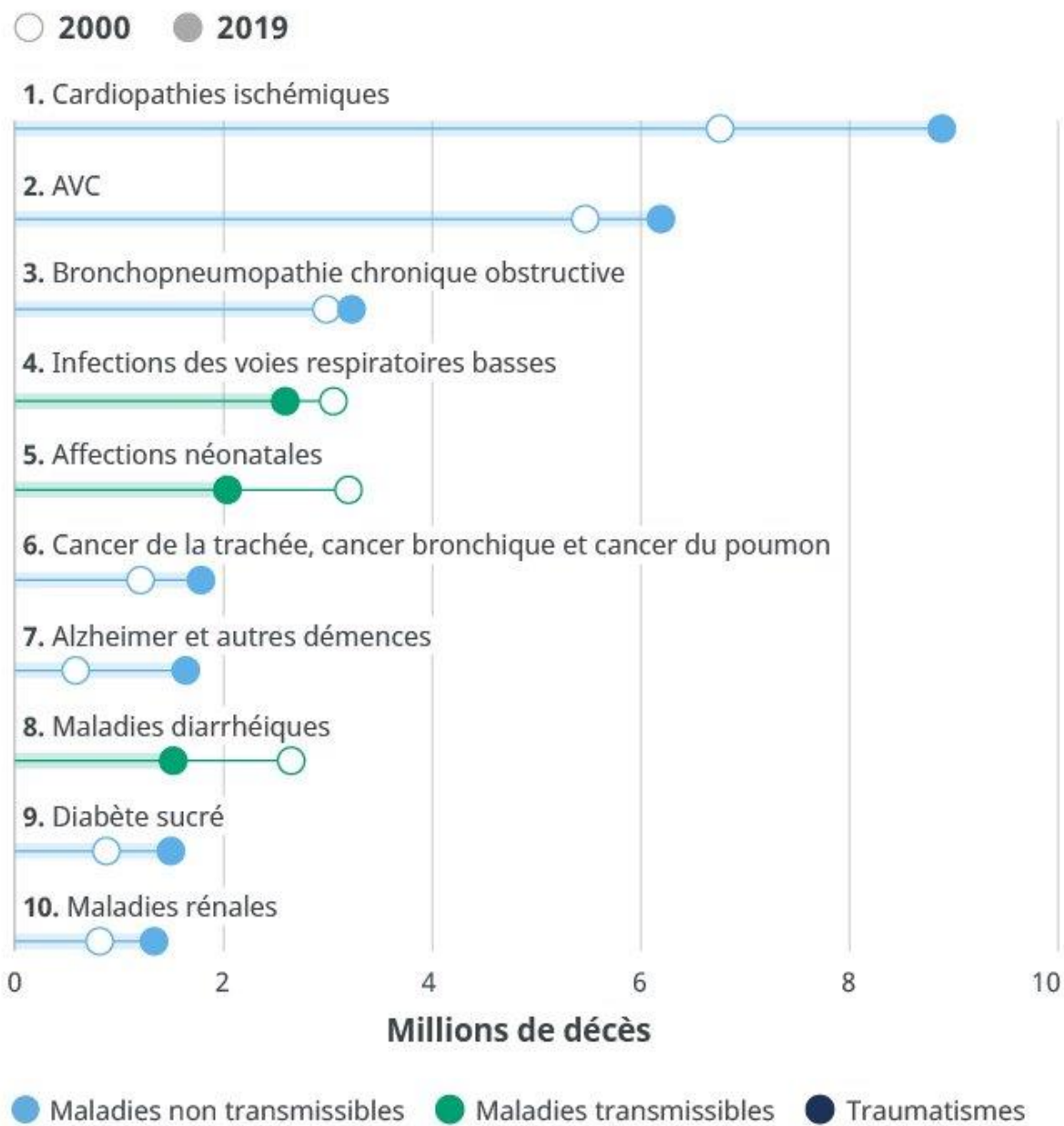
On parle alors de tout traitement dirigé contre une anomalie moléculaire spécifique des cellules cancéreuses, une protéine ou un processus associés à la cancérogenèse qu'est appelé "thérapie ciblée anticancéreuse". Ces traitements ont considérablement amélioré la prise en charge des patients cancéreux, qui peuvent être traités à domicile

L'avènement des thérapies ciblées en oncologie, a entraîné une amélioration de la survie des patients et a réduit les effets secondaires par rapport aux anciens traitements, mais cela ne veut pas dire qu'ils ont complètement disparus.

On marque par exemple les toxicités cardiaques de ces agents anticancéreux ; qui sont de plus en plus reconnues et varient selon la cible thérapeutique visée.

L'objectif de ce travail est tout d'abord de préciser les thérapies ciblées qui causent des atteintes cardiaques chez les sujets cancéreux, en se focalisant sur la nature de chacune d'entre elles, d'en détailler les cardio-complications ; pour finir par la prise en charge de ces événements indésirables cardiaques ; qui sont essentiels à connaître pour le clinicien en charge de patients. [1]

Les principales causes de mortalité dans le monde



Source : Estimations sanitaires mondiales de l'OMS.

Figure 01 : les principales causes de mortalité dans le monde.

Chapitre I :

Généralités sur les thérapies ciblées et la cardiotoxicité

I-1 -Thérapie ciblée :

I-1-1-Définition :

Les thérapies moléculaires ciblées représentent une classe thérapeutique isolée à partir du début des années 2000 au sein des stratégies de traitement des cancers. Le principe général guidant leur développement est d'identifier une altération oncogénique dans les cellules tumorales puis de la cibler spécifiquement.

En effet toute thérapie anticancéreuse est en pratique une thérapie ciblée sur quelque chose. La radiothérapie cible l'acide désoxyribonucléique (ADN), l'adriamycine cible la topo-isomérase II, le tamoxifène avec les récepteurs hormonaux tandis que le bistouri du chirurgien cible la tumeur ! ... [2]

Donc on peut définir les thérapies moléculaires ciblées par des molécules anti-tumorales caractérisées non pas uniquement par une notion de ciblage (ne détruisent que les cellules malades et épargnent au maximum les cellules saines) mais surtout par le fait qu'ils sont capables d'inhiber une voie oncogénique directement impliquée dans la carcinogenèse et/ou la progression des cellules tumorales. Schématiquement, huit altérations cellulaires sont impliquées dans la carcinogenèse : résistance à l'apoptose, immortalisation, capacité d'invasion et pouvoir métastatique, angiogenèse, activation autonome des voies de prolifération, indépendance vis-à-vis des signaux antiprolifératifs, échappement à l'immun-surveillance et anomalies du métabolisme.

Les thérapies moléculaires ciblées visent à bloquer une ou plusieurs de ces caractéristiques retrouvées de façon prépondérante dans une tumeur. (Actuellement, les thérapies moléculaires ciblées les plus avancées dans leur développement sont celles inhibant l'angiogenèse et l'activation des voies de prolifération). [3]

I-1-1-1- Développement des thérapies moléculaires ciblées : S'était initialement focalisé sur les mécanismes de l'oncogenèse impliquant les systèmes récepteurs membranaires/ligands tels que le récepteur C-KIT (tumeurs stromales digestives) ou la famille HER (cancers bronchiques, cancers colorectaux, cancers du sein, cancer des voies aérodigestives) au moyen d'anticorps monoclonaux et/ou d'inhibiteurs de tyrosine kinase.

De multiples cibles potentielles ont été mises en évidence, permettant aux thérapies moléculaires ciblées d'entrer dans les voies intracellulaires (voie PI3 K/AKT/mTOR, régulation épigénétique, ciblage des mécanismes de réparation, protéasome, etc.) essentiellement alors avec des inhibiteurs pharmacologiques.

D'autres approches de thérapies moléculaires ciblées se sont focalisées sur les interactions entre cellules cancéreuses et tissu péri tumoral conduisant à l'émergence de thérapies ciblant la régulation de l'angiogenèse et plus récemment du traitement visant à moduler l'immunité anti tumorale. Cette dernière approche a pris un essor remarquable durant les dernières années,

Chapitre I : Généralités sur les thérapies ciblées et la cardiotoxicité

Les thérapies moléculaires ciblées ont ainsi pu modifier de façon radicale de la prise en charge de certaines localisations tumorales :

- Emergence des traitements efficaces dans des pathologies considérées comme chimio-résistantes et sans recours thérapeutiques satisfaisants au stade métastatique : l'exemple le plus parlant correspond au traitement par imatinib des tumeurs stromales digestives, succès historique et emblématique de la pertinence du développement des thérapies moléculaires; Il est également possible de mentionner le traitement des cancers du rein par les agents anti-angiogéniques puis les inhibiteurs de mTOR ou plus récemment la révolution dans la prise en charge des mélanomes métastatiques avec de nouveaux agents démontrant une activité clinique indiscutable (inhibiteurs de BRAF et de MEK).

- Optimisation des traitements existants dans une pathologie : l'intégration des thérapies moléculaires ciblées dans la stratégie thérapeutique augmente l'efficacité des traitements systémiques antérieurs pour tout ou partie des patients ou permet d'envisager des lignes de traitement supplémentaires, notamment pour les cancers du sein, du poumon non à petites cellules ou colorectaux pour mentionner les pathologies les plus fréquentes.

En pratique, des agents de thérapies moléculaires ciblées sont actuellement intégrés dans la stratégie thérapeutique de nombreuses localisations tumorales ; Il s'agit essentiellement d'indication pour des maladies métastatiques, l'utilisation en situation adjuvante représentant un enjeu de développement majeur.

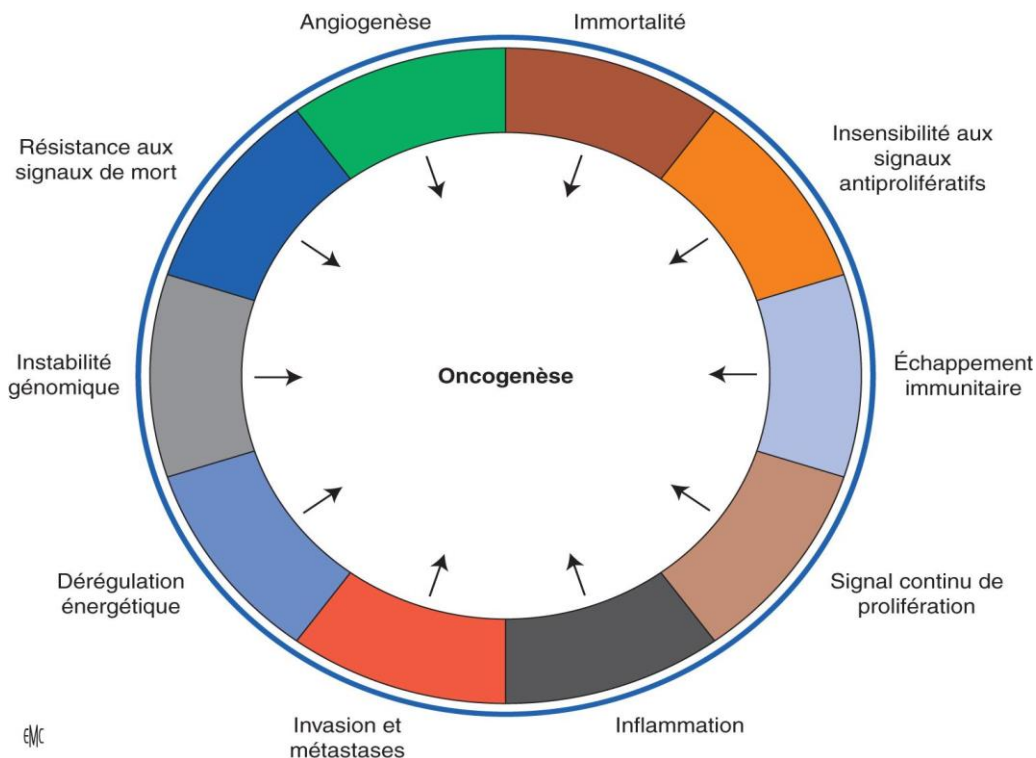


Figure 02 : Éléments clés de l'oncogenèse.

Chapitre I : Généralités sur les thérapies ciblées et la cardiotoxicité

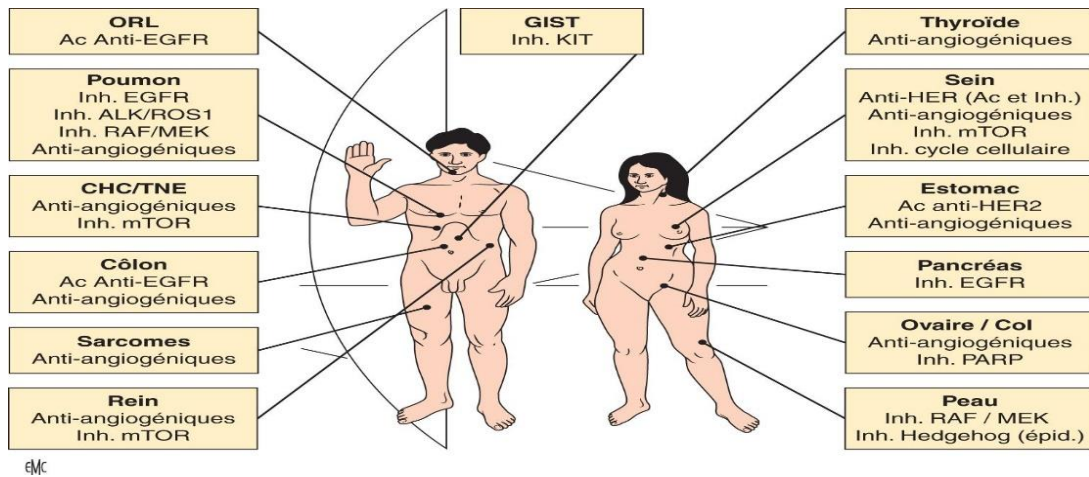


Figure 03 : Classes thérapeutiques actuellement autorisées en développement avancé présentées par localisation (tumeurs solides, hors immunothérapie).

ORL : oto-rhino-laryngologie ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; TNE : tumeur neuroendocrine ; GIST : tumeurs stromales gastro-intestinales ; AC : anticorps ; inh : inhibiteur.

I -1-1-2- Les marqueurs de la tumeur :

Pour savoir si la prescription d'une thérapie ciblée est possible, la première étape consiste à analyser les spécificités biologiques de la tumeur.

I -1-1-2-1- Définition : sont des substances, souvent des protéines, qui sont produites par le tissu cancéreux lui-même ou parfois par le corps en réponse à la croissance du cancer. Certaines de ces substances pouvant être détectées dans le sang, l'urine et les tissus, ces marqueurs peuvent être utilisés, avec d'autres tests et procédures (imagerie médicale...), pour aider à détecter et à diagnostiquer certains types de cancer, à prédire et à surveiller la réponse d'une personne à certains traitements et détecter les récives.

Plus récemment, la définition du marqueur tumoral s'est élargie. De nouveaux types de tests ont été développés pour rechercher des changements dans le matériel génétique (ADN, ARN), plutôt que dans les protéines, chez les patients. Les changements génétiques se sont révélés être associés à certains cancers et peuvent être utilisés comme marqueurs tumoraux pour aider à déterminer le pronostic, guider le traitement ciblé et / ou détecter les cancers le plus tôt possible. De plus, les progrès technologiques ont conduit à des tests qui peuvent évaluer plusieurs marqueurs génétiques ou panels des marqueurs en même temps, fournissant des informations détaillées sur les caractéristiques d'une tumeur. Des exemples de ceux-ci sont inclus, ainsi que des marqueurs tumoraux plus traditionnels, dans le tableau ci-dessous qui donne des exemples des marqueurs tumoraux qui illustrent les modes d'utilisation de ces marqueurs. [3]

Chapitre I : Généralités sur les thérapies ciblées et la cardiotoxicité

Bien qu'un certain nombre de marqueurs tumoraux soient disponibles et se sont avérés cliniquement utiles, d'autres sont disponibles mais peu prescrits car ils sont moins sensibles et / ou spécifiques. D'autres encore sont en cours d'évaluation clinique.

Avec les recherches en cours et à mesure que le domaine continue d'évoluer, il est probable que davantage de marqueurs tumoraux avec une plus grande efficacité arriveront sur le marché dans les années à venir, remplaçant éventuellement ceux qui sont moins utiles. [4]

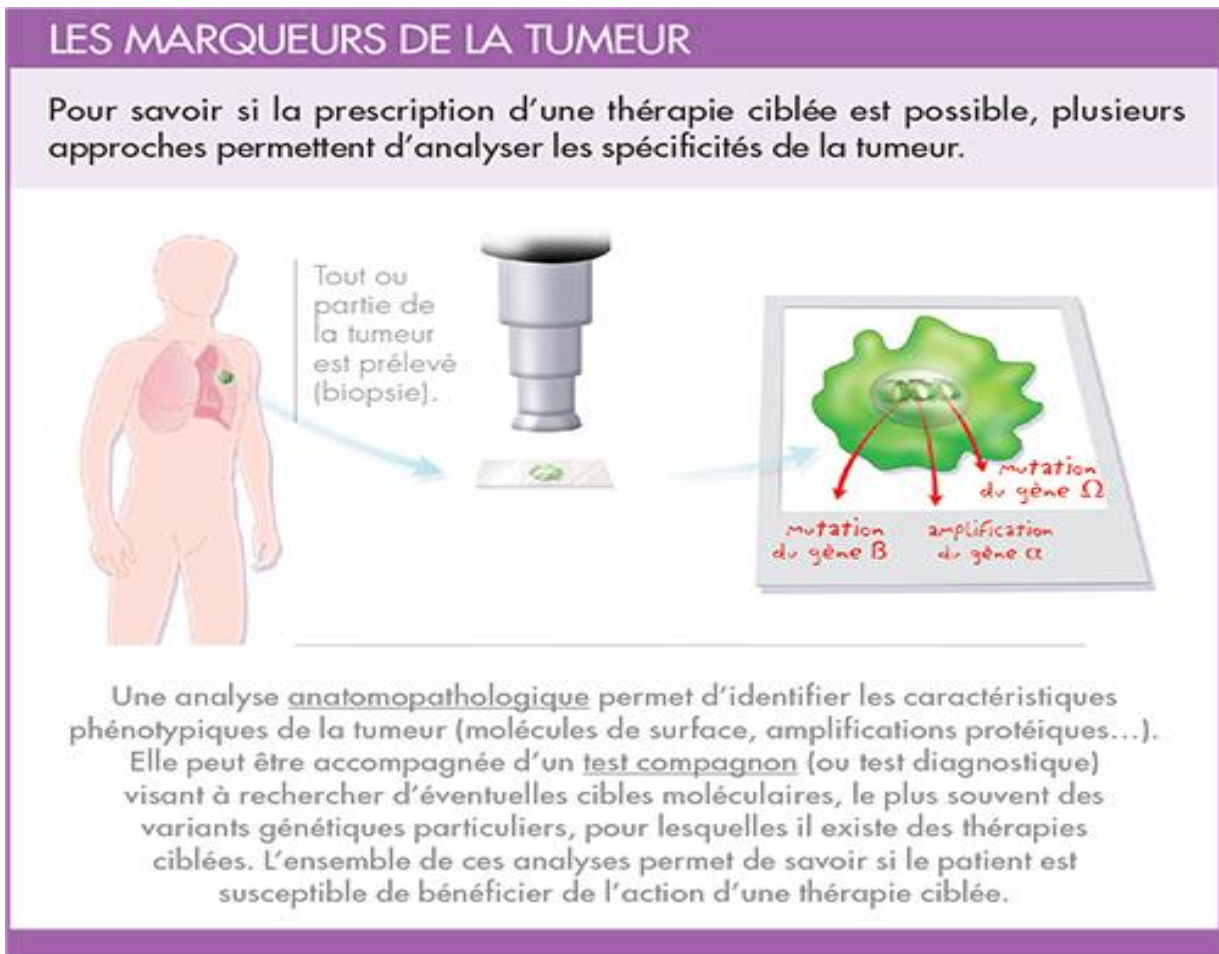


Figure 04 : Illustration des marqueurs de tumeur.

I -1-1-2-2- Les cas d'utilisation :

Les marqueurs tumoraux peuvent être utilisés à des fins diverses. Toutefois, ils ne sont généralement pas utilisés seuls ; selon le type de cancer, ils peuvent être utilisés en conjonction avec une biopsie des tissus ou un examen de la moelle osseuse ou du frottis sanguin, par exemple, et/ou avec d'autres marqueurs tumoraux.

Chapitre I : Généralités sur les thérapies ciblées et la cardiotoxicité

Ils fournissent des informations supplémentaires qui peuvent être utilisées pour aider :

- **Dépistage** : La plupart des marqueurs tumoraux n'étant pas assez sensibles ou spécifiques, ces tests ne conviennent pas au dépistage de la population générale; cependant, quelques-uns peuvent être utilisés pour dépister les personnes à haut risque parce qu'elles ont de solides antécédents familiaux ou des facteurs de risque spécifiques pour un cancer particulier.
- **Aide au diagnostic** : chez une personne qui présente des symptômes, les marqueurs tumoraux peuvent être utilisés pour aider à détecter la présence d'un cancer et à le différencier d'autres affections présentant des symptômes similaires.
- **Evaluation du stade d'avancement de la maladie** : si une personne a un cancer, l'élévation des marqueurs tumoraux peut être utilisée pour aider à déterminer si le cancer s'est propagé (métastasé) à d'autres tissus et organes et dans quelle mesure.
- **Aide au pronostic** : certains marqueurs tumoraux peuvent être utilisés pour aider à déterminer le degré d'agressivité probable d'un cancer.
- **Guider le choix du traitement** : quelques marqueurs tumoraux fournissent des informations sur les traitements qui pourraient être efficaces contre le cancer d'une personne.
- **Surveiller le succès du traitement et détecter les récurrences** : les marqueurs tumoraux peuvent être utilisés pour surveiller l'efficacité du traitement, en particulier dans les cancers avancés. Si le niveau du marqueur baisse, le traitement est efficace ; s'il reste élevé, des ajustements sont nécessaires. (Ces informations doivent toutefois être utilisées avec précaution, car d'autres affections peuvent parfois entraîner une hausse ou une baisse des marqueurs tumoraux). L'une des utilisations les plus importantes des marqueurs tumoraux, en plus de guider le traitement, est de surveiller la récurrence du cancer. Si un marqueur tumoral est élevé avant le traitement, faible après le traitement, puis commence à augmenter avec le temps, il est probable que le cancer réapparaisse. (S'il reste élevé après l'opération, il y a alors des chances que le cancer n'ait pas été entièrement enlevé).

I-1-2-Mécanisme d'action :

Selon les caractéristiques biologiques des cellules qui composent la tumeur, les thérapies ciblées agissent différemment :

I-1-2-1-Le premier mécanisme : (agir sur les cellules tumorales pour bloquer leur prolifération)

Certaines thérapies ciblées sont capables de s'attaquer précisément à ces perturbations. Leur action consiste à bloquer la transmission de certaines informations au sein des cellules qui les conduisent à se diviser et à proliférer de façon anarchique.

Les thérapies ciblées peuvent agir à différents niveaux de la cellule :

- Sur les facteurs de croissance (qui sont des messagers déclenchant la transmission d'informations au sein d'une cellule),
- Sur leurs récepteurs (qui permettent le transfert de l'information à l'intérieur de la cellule).
- Sur des éléments à l'intérieur des cellules.

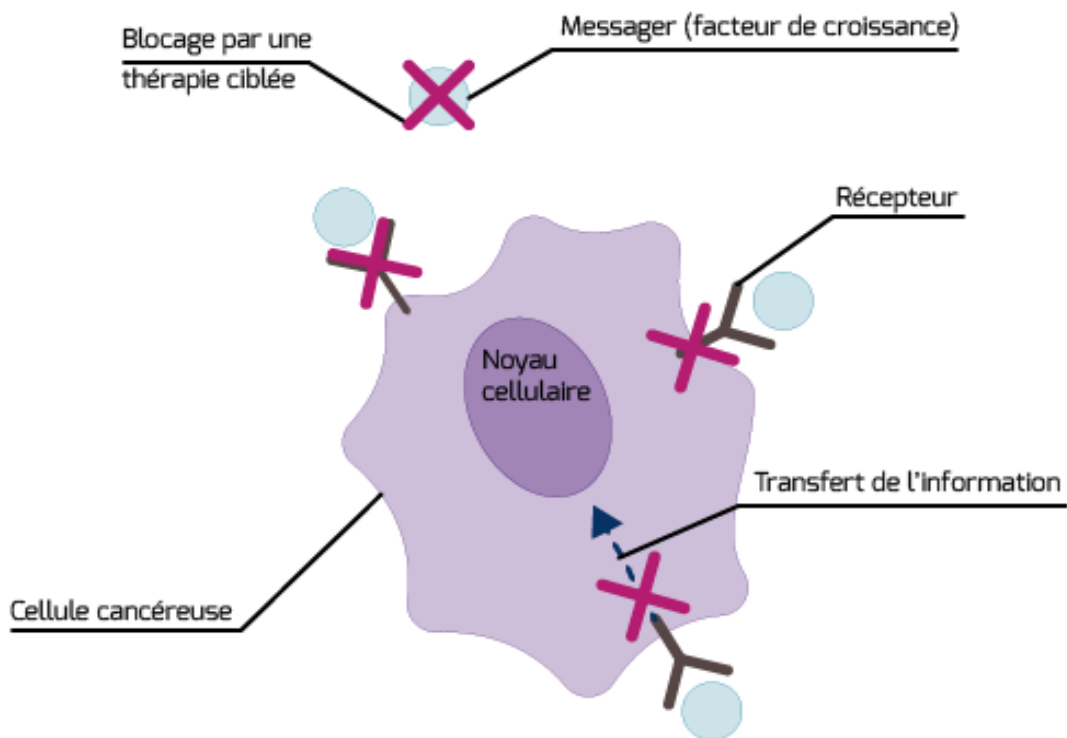


Figure 05 : les différents niveaux de blocage des thérapies ciblées.

I-1-2-2- Le deuxième mécanisme : (empêcher la tumeur de fabriquer de nouveaux vaisseaux sanguins).

Lorsqu'une tumeur atteint une certaine taille, le réseau sanguin déjà existant n'est plus suffisant pour l'alimenter en nutriments et en oxygène. La tumeur va alors mettre en place des nouveaux vaisseaux sanguins, qui diffèrent des vaisseaux normaux,

pour s'assurer une bonne irrigation et permettre sa survie et sa croissance. Il s'agit de la néo-angiogenèse. Ces nouveaux vaisseaux peuvent également servir de porte d'entrée à la diffusion de métastases vers d'autres organes. [5]

Des thérapies ciblées, appelées anti-angiogéniques, ont donc été développées pour empêcher la tumeur de former des nouveaux vaisseaux sanguins et ainsi limiter son développement.

I-1-3- Classification des thérapies ciblées :

I-1-3-1-Classement thérapeutique : deux grandes familles d'agents de thérapies moléculaires ciblées méritent d'être distinguées :

I-1-3-1-1- Anticorps monoclonaux : sont des molécules de grande taille (les « marteaux ») agissant par fixation sur la portion extracellulaire des récepteurs membranaires ou par fixation sur un ligand. Leur dénomination commune internationale (DCI) correspond à un nom se terminant en *-mab* (pour *monoclonal anti body*). Une diminution de la part issue d'immunoglobulines d'origine murine puis l'humanisation complète a permis de limiter le risque de réaction allergique

De nouvelles optimisations biotechnologiques ont été plus récemment mises en œuvre :

I-1-3-1-1-1-Anticorps conjugués : la liaison covalente d'un agent cytotoxique sur un anticorps monoclonal permet la délivrance spécifique de l'agent au niveau des cellules tumorales grâce à la spécificité de l'anticorps (exemple du trastuzumab ciblant HER2).

I-1-3-1-1-2-Anticorps bispécifiques : des fragments Fab ciblant deux récepteurs différents sont fixés l'un à l'autre conduisant à la formation d'une molécule hybride capable de favoriser le rapprochement de deux cellules particulières. Il s'agit en l'occurrence de favoriser l'activation de cellules immunitaires au contact de cellules néoplasiques, s'inscrivant alors dans une stratégie d'immunothérapie spécifique.

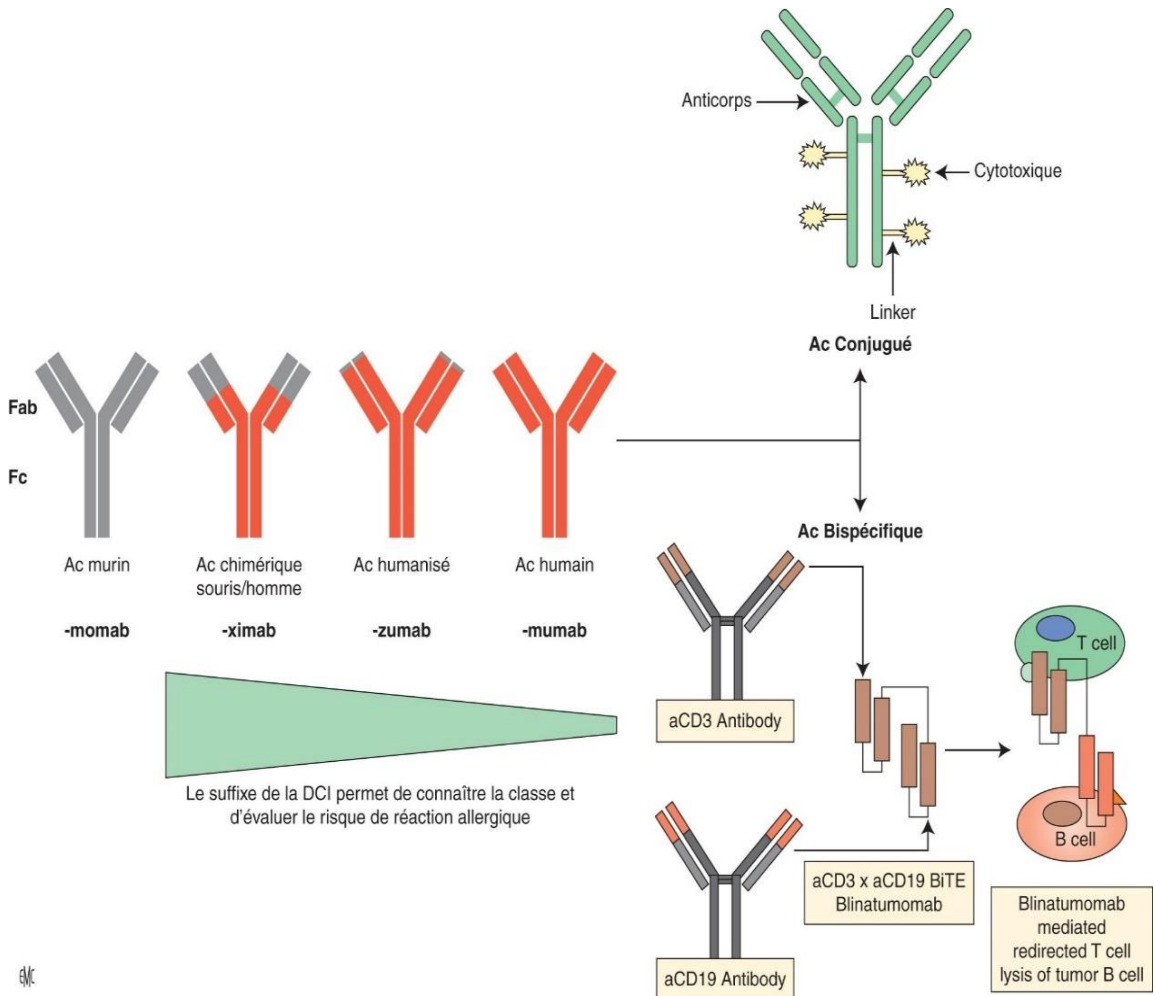


Figure 06 : Optimisation biotechnologique de la structure des anticorps

(AC) monoclonaux.

DCI : dénomination commune internationale.

I-1-3-1-2- Les inhibiteurs pharmacologiques : sont de plus petite taille, et se lient à un site actif des enzymes cibles (les « tournevis »). Leurs noms se terminent par *-ib*. Les inhibiteurs sont jugés sélectifs mais non spécifiques, c'est-à-dire qu'ils peuvent avoir une activité sur plusieurs enzymes cellulaires.

Cette action « multi-cibles » est un avantage potentiel pour l'activité de la molécule (inhibition simultanée de plusieurs voies oncogéniques) mais il existe également un risque de toxicité majorée du fait des dommages collatéraux liés à l'action sur d'autres enzymes cellulaires.

Les inhibiteurs présentent par ailleurs des risques d'interactions médicamenteuses et leur absorption peut être influencée par l'alimentation, ce qui n'est pas le cas avec les anticorps monoclonaux qui sont administrés par voie parentérale.

I-1-3-2- Classement selon le mécanisme moléculaire ciblé en familles :

I-1-3-2-1- Les récepteurs de famille HER : (Humann Epiderme Growth Factor Receptor) est constituée de quatre protéines (HER1, HER2, HER3, HER4) ; ces récepteurs sont impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire.

Leur surexpression dans les tissus tumoraux est corrélée à un mauvais pronostic dans de nombreuses formes de cancers.

L'activité thérapeutique passe par le blocage des signaux de transduction.

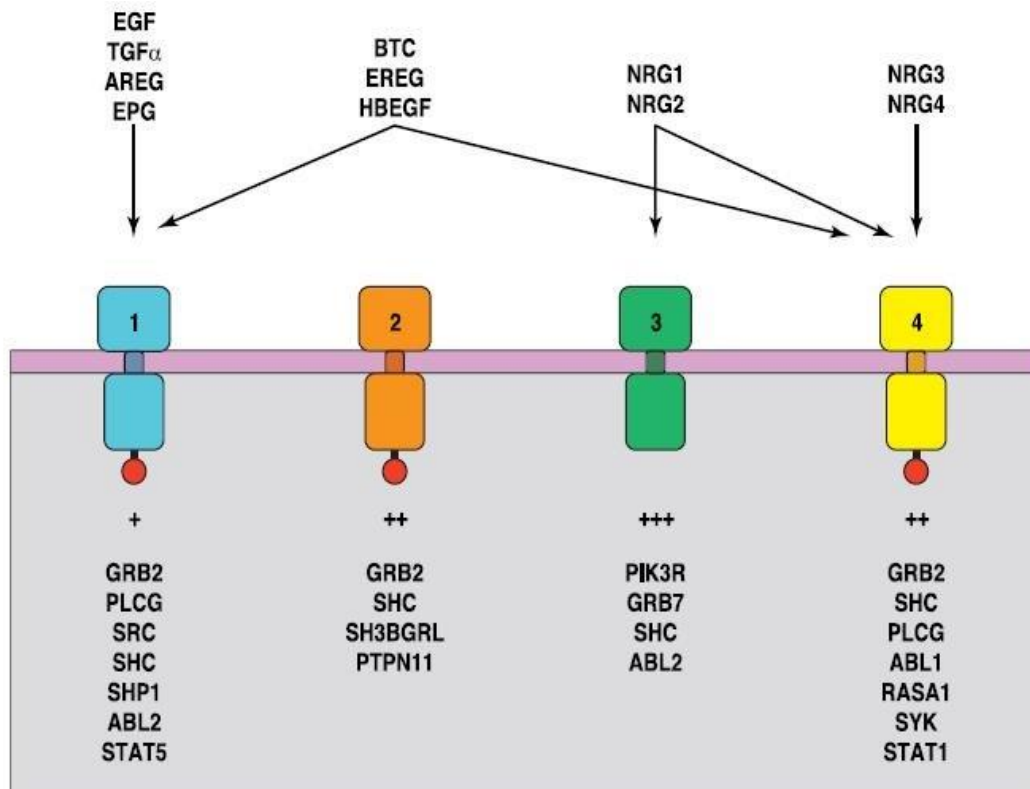


Figure 07 : ligands des récepteurs HER.

I-1-3-2-2- La transduction du signal :

Par définition, les inhibiteurs de la transduction du signal ciblent un messenger intracellulaire. Toutes ces molécules sont administrées par voie orale, avec un spectre de toxicité souvent large et dépendant de la cible thérapeutique mais aussi spécifique à chacune des molécules au sein des familles d'inhibiteurs de la transduction du signal ou inhibiteur de tyrosine kinase. On peut distinguer les familles suivantes :

- Les molécules agissant directement sur Ras.
- Les molécules agissant sur la voie PI3K/PTEN/AKT/mTOR.
- Autres voies moléculaires Toutes ces molécules sont administrées par voie orale.

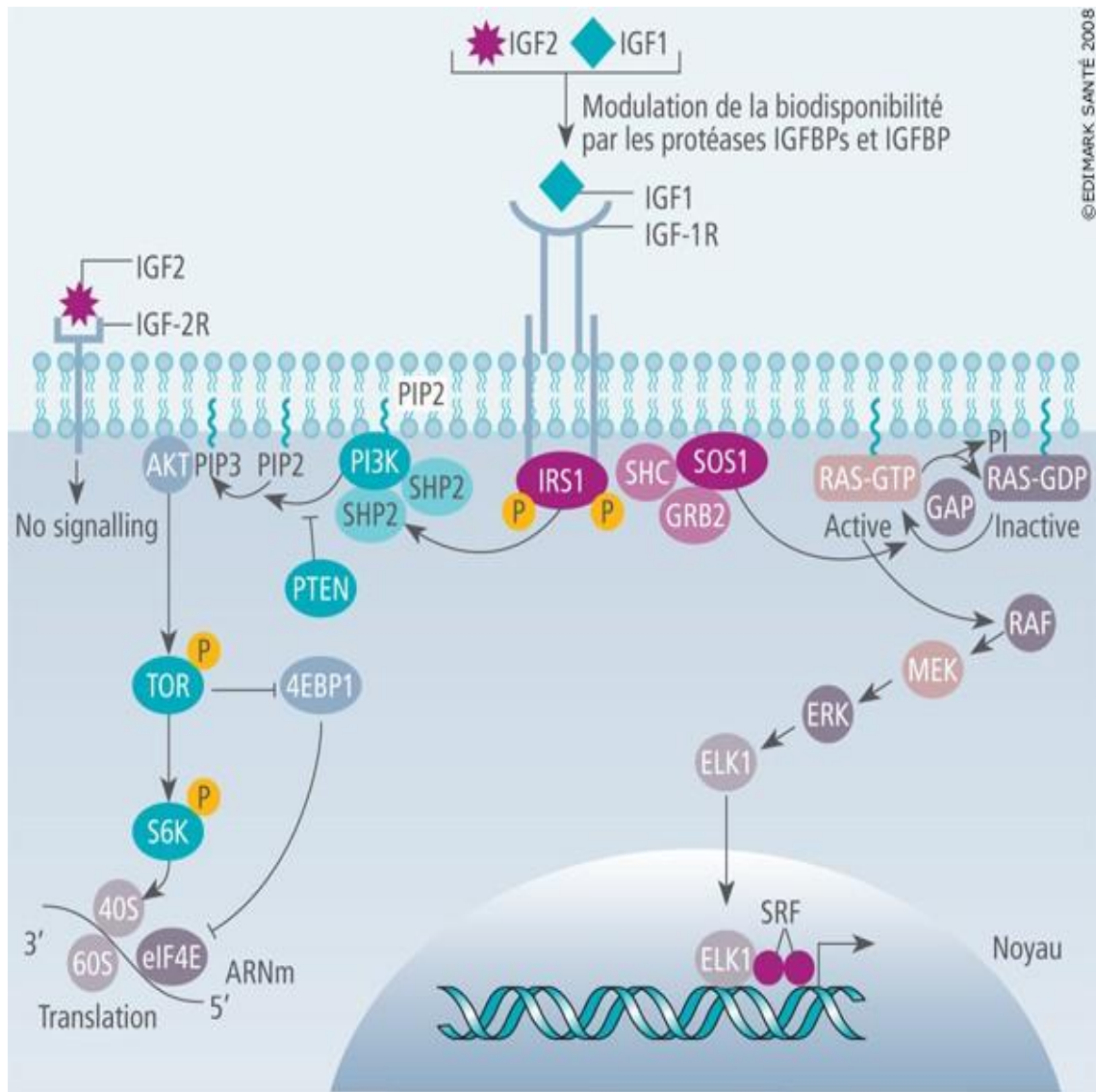


Figure 08 : les inhibiteurs de transduction de signal.

I-1-3-2-3- L'angiogenèse :

L'angiogenèse est la formation de vaisseaux sanguins à partir des vaisseaux préexistants. De ce fait, elle soutient la croissance tumorale et facilite le processus métastatique. C'est donc une cible intéressante dans la stratégie de lutte contre le cancer. Elle est régulée par un équilibre complexe entre divers facteurs naturels, parmi lesquels le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor), apparaît comme un élément clé de l'angiogenèse.

Dans la plupart des cas, les agents anti-angiogéniques n'agissent pas directement sur les cellules tumorales mais sur une population cellulaire normale : les cellules endothéliales constitutives des vaisseaux sanguins. Ils n'éradiquent pas la tumeur mais en contrôlent sa croissance. Ces agents sont la plupart du temps utilisés en association

Chapitre I : Généralités sur les thérapies ciblées et la cardiotoxicité

avec une chimiothérapie classique ou en relais pour stabiliser une maladie résiduelle minimale, voire en traitement de maintenance. A noter que dans certains types tumoraux, comme dans le cancer du rein, les voies de signalisation de l'angiogenèse participent à la croissance tumorale indépendamment de l'action sur l'environnement péri tumoral.

I-1-3-2-4- Molécules ciblant le cycle cellulaire : les « ciclib »

Le cycle cellulaire est constitué de plusieurs phases de croissance dans lesquelles la cellule grossit et duplique son matériel génétique et d'une phase où celle-ci se divise pour donner naissance à deux cellules filles. Les « ciclib » : palbociclib, abemaciclib et ribociclib, via l'inhibition des cdk 4/6, molécules clés du cycle cellulaire, empêchent la duplication du matériel génétique et donc la multiplication des cellules tumorales.

I-1-3-2-5- La réparation de l'ADN :

Les inhibiteurs de PARP sont une classe moléculaire de développement récent. Leur fonction est d'inhiber un des mécanismes de réparation de l'ADN. Or, certaines tumeurs présentent des défauts de réparation de leur ADN. L'introduction d'une seconde défaillance du système de réparation de l'ADN du fait de l'exposition à un inhibiteur de PARP va entraîner une mort cellulaire. Ces traitements sont largement prescrit dans le cancer de l'ovaire chez des patientes présentant une mutation de BRCA ou encore chez des patientes présentant des stigmates d'un défaut de la réparation de l'ADN (phénotype HRD) que l'on peut distinguer en réalisant une étude de l'ADN des cellules tumorales.

I-1-3-3-Différences entre anticorps monoclonaux et inhibiteur pharmacologiques :

P.O : voie orale (per os) ; **IV** : voie intraveineuse ; **SC** : voie sous-cutanée

Tableau 01 : Différences entre anticorps monoclonaux et inhibiteurs pharmacologiques

Caractéristiques	Anticorps monoclonal	Inhibiteur pharmacologique
Ciblage	Spécifique	Sélectif
Voie d'administration	IV. ou SC	P.O
Demi-vie	Longue	Courte
Influence de l'effet de passage hépatique	Non	Oui

Caractéristiques	Anticorps monoclonal	Inhibiteur pharmacologique
Risque d'interactions médicamenteuses	Non	Oui
Activité « multi-cibles » envisageable	Non	Oui
Capacité de ciblage d'un ligand	Oui	Non

I-2- La cardiotoxicité :

I-2-1-Introduction :

Les complications cardiaques peuvent être secondaires à une dysfonction ou une nécrose des myocytes et mener à l'insuffisance cardiaque congestive, à un vaso-spasme induisant une ischémie myocardique, à des arythmies suite à une fibrose interstitielle sur les voies de conduction ou indirectement à l'hypertension artérielle ou à la dyslipidémie.

Le type, l'incidence et la sévérité des effets secondaires cardiovasculaires varient selon les substances, la modalité thérapeutique utilisée, les doses de médicaments, l'âge du patient, ainsi que la présence de facteurs de risque ou de maladies cardiovasculaires préexistantes.

I-2-2-Définition :

La cardiotoxicité est une forme de toxicité spécifique au muscle cardiaque. Elle se manifeste par l'apparition d'un dysfonctionnement électro physiologique du cœur ou d'une lésion musculaire, le cœur devenant plus faible et n'étant plus aussi efficace pour pomper et donc faire circuler le sang ; c'est le fait de substances appelées cardio-toxines

Scientifiquement c'est une chute de plus de 10 points de la FEVG avec FEVG < 53 % reconstrôlée à 2-3 semaines d'intervalle.

I-2-3-Types de cardiotoxicité : sont de la cardiomyopathie dilatée avec un risque d'insuffisance cardiaque, mais également l'ischémie myocardique, les risques thromboemboliques, l'hypertension artérielle et enfin les risques rythmiques avec trouble de la conduction et allongement du QT. [6]

CHAPITRE II :

Généralités sur les thérapies
ciblées qui font cardiotoxicité

II-1-Trastazumab :

II-1-1-Tableau de présentation :

Tableau 02 : illustration pharmaceutique résumé de trastuzumab.

DCI	Trastuzumab
Nom commercial	HERCEPTIN®
Classe pharmaco thérapeutique	anticorps monoclonal classe IgG1
Classe selon la cible	Les récepteurs de la famille HER
Forme galénique	poudre pour solution à diluer pour perfusion Solution injectable.
voie d'administration	IV / SC
La dose	150mg / 600 mg dans 5 ml de solution

II-1-2-Mécanisme d'action :

Se lie au domaine IV du domaine extracellulaire de HER2 et déclenche ses actions de suppression des tumeurs par le biais de multiples mécanismes, y compris l'activation de la cytotoxique à médiation cellulaire dépendante des anticorps, l'inhibition du clivage du domaine extracellulaire HER2, la perturbation de l'homodimérisation et de l'hétéro-dimérisation du récepteur HER2, l'abrogation de l'oncogène signalisation cellulaire et régulation négative de l'angiogenèse et des voies de réparation de l'ADN .

La connaissance des mécanismes anti tumoraux du trastuzumab est en constante évolution, grâce à une meilleure compréhension des voies de signalisation associées à HER2, et de nombreux aspects des mécanismes d'action doivent encore être clarifiés.

L'accumulation des données suggère que contrairement aux inhibiteurs de la tyrosine kinase ou au Cétuximab, un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), le trastuzumab augmente l'activité tyrosine kinase de HER2 et induit la phosphorylation de HER2 et EGFR au niveau de la tyrosine 1248 (Y1248) et de la tyrosine 845 (Y845), respectivement, dans les cellules cancéreuses du sein HER2-positives. La phosphorylation améliorée de HER2 à Y1248 augmente l'interaction de HER2 avec la kinase non-réceptrice Csk-homologue qui régule négativement l'activité de signalisation HER2, conduisant à l'inhibition de la croissance des cellules cancéreuses du sein. Les données cliniques suggèrent que le statut de la phosphorylation de HER2 à Y1248 est en corrélation avec la réponse au traitement par trastuzumab dans des contextes néo adjuvants, en accord avec les résultats obtenus à partir du modèle cellulaire. [7]

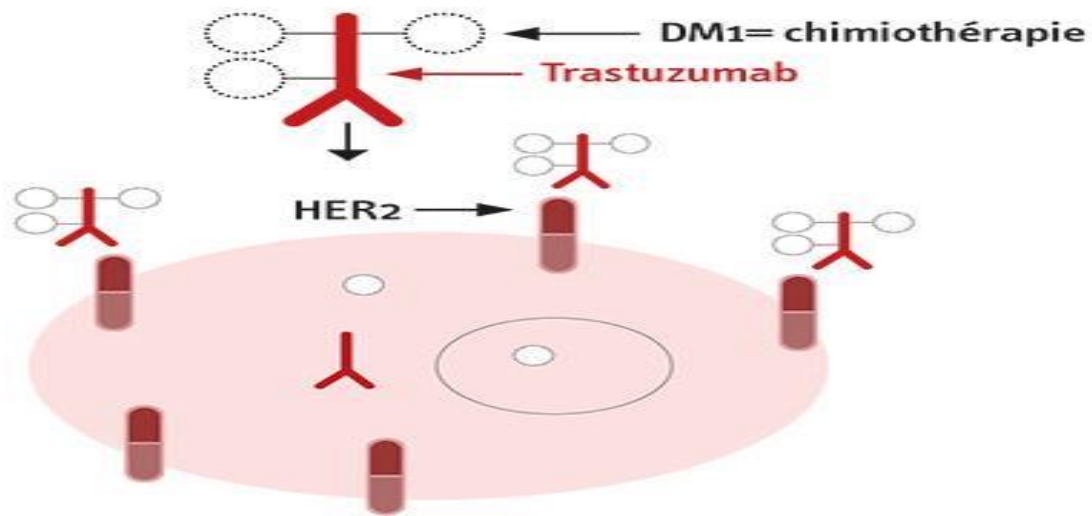


Figure 09 : Mode d'action du trastuzumab emtansine ou T-DM1

II-1-3- Indications thérapeutiques :

- **Cancer du sein.**
- **Cancer du sein métastatique :** pour les patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif :
 - En monothérapie : chez les patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique ; Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas.
 - En association avec le paclitaxel : chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé.
 - En association avec le docétaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
 - En association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab.
- **Cancer du sein précoce :** Herceptin est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif :
 - Après chirurgie, chimiothérapie (néo-adjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée)
 - Après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel.
 - En association à une chimiothérapie adjuvante associant le docétaxel et le carboplatine.

Chapitre II : Généralités sur les thérapies ciblées qui font cardio-toxicité

- En association à une chimiothérapie néo-adjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec Herceptin, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre.

- **Cancer gastrique métastatique** : pour le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif, en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cis platine, chez les patients adultes n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique. [8]

II-2-Afatinib :

II-2-1-Tableau de présentation :

Tableau 03 : illustration pharmaceutique résumé d'Afatinib.

DCI	Afatinib
Nom commercial	GIOTRIF
Classe pharmaco thérapeutique	Inhibiteur pharmacologique
Classe selon la cible	Inhibiteur de l'activité tyrosine kinase (ITK) du récepteur EGFR
Forme galénique	comprimés pelliculés
voie d'administration	Voie orale (VO)
La dose	40 mg

II-2-2-Mécanisme d'action :

C'est un inhibiteur irréversible de la famille ErbB, agissant sur l'EGFR (HER 1, ErbB1), ErbB2 (HER2) et ErbB4 (HER4).

L'attachement covalent aux résidus cystéine dans le domaine catalytique de l'EGFR, HER2 et ErbB4 inhibe l'activité tyrosine kinase (TKI) de ces récepteurs, diminuant l'auto et la transphorylation entre les dimères ErbB, et bloquant ainsi l'activité des voies de signalisation en aval liées à la croissance et à l'apoptose suppression ; cela a entraîné une réduction de la taille de la tumeur dans les modèles précliniques. [9]

II-2-3-Indications thérapeutiques :

- Patients adultes naïfs de TKI anti EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR.

- Patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde, localement avancé ou métastatique, progressant sous ou après chimiothérapie à base de platine.

II-3-Erlotinib :

II-3-1-Tableau de présentation :

Tableau 04 : illustration pharmaceutique résumé d'Erlotinib.

DCI	Erlotinib
Nom commercial	TARCEVA
Classe pharmaco thérapeutique	Inhibiteur pharmacologique
Classe selon la cible	Inhibiteur de l'activité tyrosine kinase (ITK) du récepteur EGFR
Forme galénique	comprimés pelliculés
voie d'administration	Voie orale (VO)
La dose	100 mg

II-3-2-Mécanisme d'action : est un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 1 ((EGFR) également connu comme HER1).

C'est un puissant inhibiteur de la phosphorylation intracellulaire de l'EGFR. L'EGFR est exprimé à la surface de cellules normales et cancéreuses. Dans des modèles non cliniques, l'inhibition de la phosphotyrosine de l'EGFR résulte en un arrêt de la prolifération et / ou à une mort cellulaire.

Des mutations de l'EGFR peuvent conduire à une activation constitutive des voies de signalisation anti-apoptotique et de la prolifération ; la puissante efficacité de l'erlotinib sur le blocage de la signalisation médiée par EGFR dans ces tumeurs arborant des mutations positives de l'EGFR est attribuée à la liaison étroite de l'erlotinib au site de liaison de l'ATP dans le domaine de la kinase mutée de l'EGFR. En raison du blocage en aval de la signalisation, la prolifération des cellules est arrêtée, et la mort cellulaire est induite par la voie intrinsèque de l'apoptose. La régression de la tumeur est observée dans des modèles de souris où l'expression de ces mutations activatrices de l'EGFR est renforcée. [10]

II-3-3-Indications thérapeutiques : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) :

-En première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques de ce type de cancer chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR.

-Egalement indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie ; Chez les patients avec des tumeurs sans mutations activatrices de l'EGFR.

- Cancer du pancréas : en association à la gemcitabine. [11]

II-4-Géftinib :

II-4-1-tableau présentative :

Tableau 05 : illustration pharmaceutique résumé de Géftinib.

DCI	Géftinib
Nom commercial	IRESSA
Classe pharmaco thérapeutique	Inhibiteur pharmacologique
Classe selon la cible	Inhibiteur de l'activité tyrosine kinase (ITK) du récepteur EGFR
Forme galénique	comprimés pelliculés
voie d'administration	Voie orale (VO)
La dose	250 mg

II-4-2-Mécanisme d'action : est une petite molécule inhibitrice sélective de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique et est un traitement efficace pour les patients ayant une tumeur avec mutations activatrices de la tyrosine kinase de l'EGFR quel que soit la ligne de traitement. Aucune activité clinique significative n'a été montrée chez les patients ayant une tumeur sans mutation de l'EGFR. [12]

II-4-3-Indications thérapeutiques : indiqué en monothérapie chez les adultes dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK. [13]

II-5-Alectinib :

II-5-1-Tableau de présentation :

Tableau 06 : illustration pharmaceutique résumé d'Alectinib.

DCI	Alectinib
Nom commercial	ALECENSA
Classe pharmaco thérapeutique	Inhibiteur pharmacologique
Classe selon la cible	Inhibiteur de (ITK) du récepteur ALK
Forme galénique	Gélule
voie d'administration	Voie orale (VO)
La dose	150 mg

II-5-2-Mécanisme d'action : L'Alectinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase qui bloque l'activité de la protéine produite par le gène ALK muté, un processus qui peut empêcher la croissance et la propagation des cellules NSCLC.

L'Alectinib cible également la protéine RET, un récepteur de la tyrosine kinase qui a un rôle dans la croissance et la différenciation cellulaire. RET est une cible thérapeutique potentielle dans le NSCLC avancé. [14]

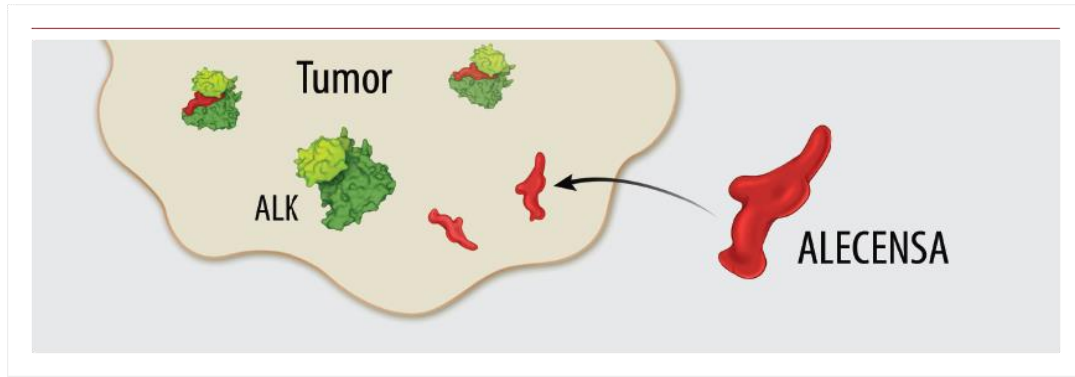


Figure09 : mécanisme d'action d'Alecensa.

II-5-3-Indications thérapeutiques :

- En monothérapie, en première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastique lymphoma kinase (ALK-positif).
- En monothérapie dans le traitement du CBNPC avancé ALK-positif chez les patients adultes préalablement traités par Crizotinib.

II-6-Bévacizumab :

II-6-1-Tableau de présentation :

Tableau 07 : illustration pharmaceutique résumé de Bévacizumab.

DCI	Bévacizumab
Nom commercial	AVASTIN
Classe pharmaco-thérapeutique	Anticorps monoclonaux
Classe selon la cible	Inhibiteur des récepteurs de l'angiogenèse VEGF
Forme galénique	Solution à diluer pour perfusion
voie d'administration	IV
La dose	25 mg/ml

II-6-2-Mécanisme d'action :

Le Bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé (provenant initialement de la souris) qui cible le VEGF-A, une iso forme de VEGF qui stimule la prolifération des cellules endothéliales et la migration subséquente.

Le Bévacizumab se lie spécifiquement à la protéine VEGF-A, inhibant ainsi le processus d'angiogenèse. Des études ont montré que les agents anti-VEGF entraînent une régression des micro-vaisseaux existants, une normalisation des vaisseaux matures survivants et une inhibition de la croissance des vaisseaux et de la néo vascularisation.

Le maintien de l'inhibition du ligand VEGF peut empêcher la croissance tumorale et peut entraîner un rétrécissement de la tumeur avec le temps. [15]

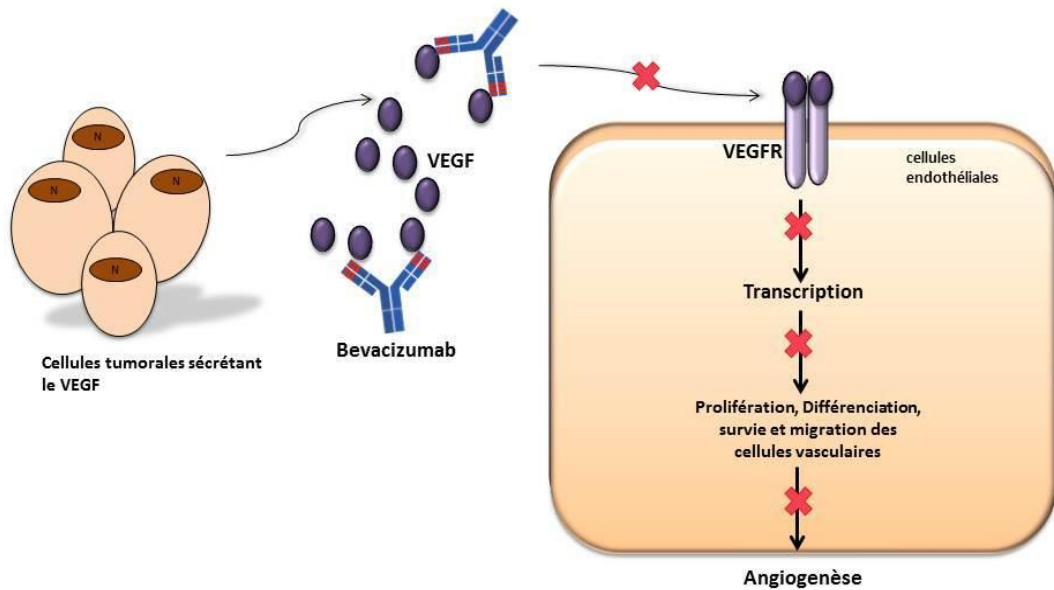


Figure 10 : Illustration schématique du mécanisme du Bévacizumab.

II-6-3-Indications :

Le Bévacizumab reste le traitement anti-angiogénétique le plus largement caractérisé. Initialement approuvé pour le traitement du cancer colorectal métastatique en association avec la chimiothérapie, ses indications incluent : le cancer du sein métastatique, le cancer du poumon non à petites cellules, le glioblastome, le carcinome rénal, le cancer de l'ovaire et le cancer du col de l'utérus.

Cette revue donne un aperçu de l'expérience clinique et des enseignements tirés depuis l'approbation initiale du Bévacizumab, et souligne comment ces connaissances ont conduit à l'étude de nouvelles thérapies combinées.

Au cours des 15 dernières années, notre compréhension du rôle du VEGF dans le microenvironnement tumoral a évolué. Nous savons maintenant que le VEGF joue non seulement un rôle majeur dans le contrôle de la formation des vaisseaux sanguins, mais module également l'immunosuppression induite par la tumeur. Ces propriétés immunomodulatrices du Bévacizumab ont ouvert de nouvelles perspectives pour des approches de thérapie combinée, qui sont étudiées dans des essais cliniques. Plus précisément, l'association du Bévacizumab et de l'immunothérapie anticancéreuse a récemment été approuvée dans le cancer du poumon non à petites cellules et un bénéfice

Chapitre II : Généralités sur les thérapies ciblées qui font cardio-toxicité

clinique a également été démontré pour le traitement du carcinome hépatocellulaire. Cependant, malgré une enquête intense, des bio-marqueurs fiables et validés qui permettraient une utilisation plus personnalisée du Bévacicumab restent insaisissables. Dans l'ensemble, le Bévacicumab devrait rester un agent clé dans le traitement du cancer, à la fois en raison de son efficacité établie dans des indications approuvées et de sa promesse en tant que partenaire dans de nouveaux traitements combinés ciblés. [16]

II-7-Cabozantinib :

II-7-1-Tableau de présentation :

Tableau 08 : illustration pharmaceutique résumé de Cabozantinib.

DCI	Cabozantinib
Nom commercial	CABOMETYX
Classe pharmaco thérapeutique	Inhibiteur pharmacologique
Classe selon la cible	Inhibiteur de l'activité tyrosine kinase (ITK)
Forme galénique	comprimés pelliculés
voie d'administration	Voie orale (VO)
La dose	20 mg

II-7-2-Mécanisme d'action :

Le Cabozantinib est un inhibiteur oral multiple des récepteurs de la tyrosine kinase (ITK) : VEGFR2, c-MET et RET. L'inhibition du VEGFR et du c-MET diminue la résistance de l'inhibiteur du VEGFR via l'axe c-MET.

Le Cabozantinib améliore la survie sans progression (SSP) dans le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) progressif métastatique : 4 mois dans le groupe placebo et 11,2 mois dans le groupe Cabozantinib ($P < 0,001$) dans tous les sous-groupes de patients, y compris ceux avec ou sans ITK et RET antérieurs statut de mutation.

Il a aussi augmenté la survie globale (OS) par rapport à l'évérolimus chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé qui ont progressé après un précédent traitement par VEGFR ITK : 21,4 mois dans le groupe Cabozantinib et 16,5 mois dans le groupe évérolimus ($P < 0,0003$). [17]

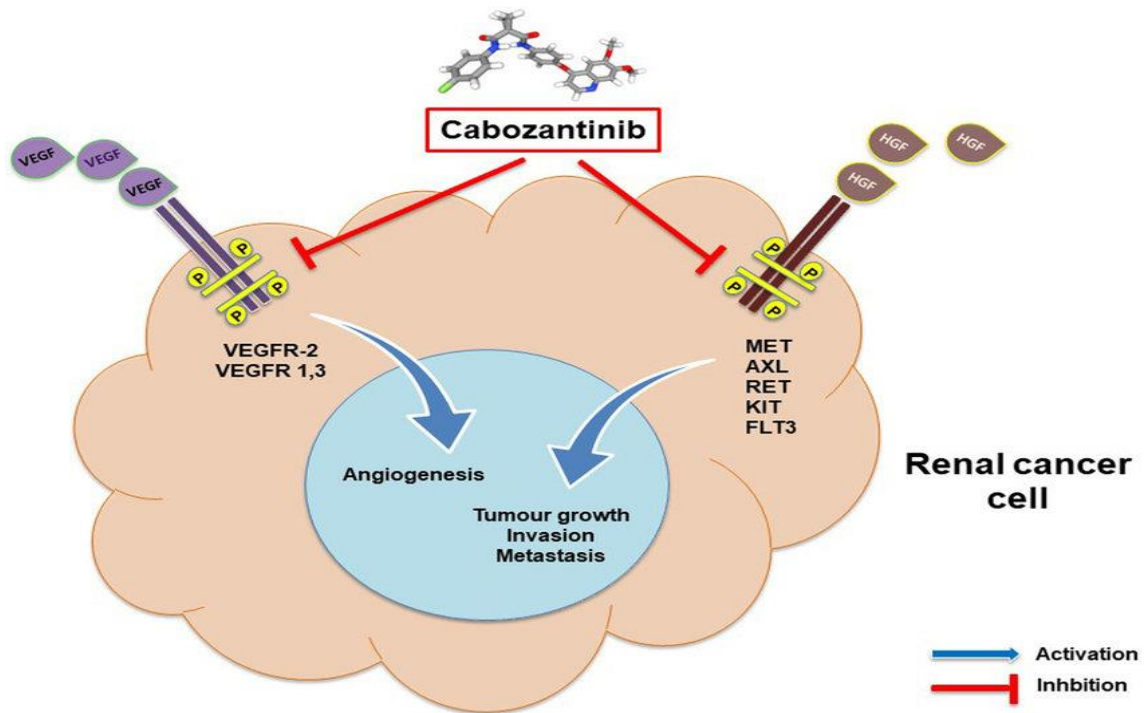


Figure 11 : mécanisme d'action de Cabozantinib.

II-7-3-Indications thérapeutiques :

- Carcinome à cellules rénales (CCR) :
 - Chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement.
 - Chez les patients adultes après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).
- Carcinome hépatocellulaire (CHC) : en monothérapie chez les patients adultes traités antérieurement par le sorafénib. [18]

II-8- Cétuximab :

II-8-1-Tableau de présentation :

Tableau 09 : illustration pharmaceutique résumé de Cétuximab.

DCI	Cétuximab
Nom commercial	ERBITUX
Classe pharmaco thérapeutique	Anticorps monoclonaux
Classe selon la cible	Inhibiteur du récepteur EGFR
Forme galénique	solution pour perfusion
voie d'administration	IV
La dose	5mg/ml

II-8-2-Mécanisme d'action :

Le Cétuximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 spécifiquement dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).

Les voies de signalisation de l'EGFR sont impliquées dans le contrôle de la survie cellulaire, de la progression du cycle cellulaire, de l'angiogenèse, de la migration et de l'invasion cellulaires et du potentiel métastatique des cellules.

Le Cétuximab se lie à l'EGFR avec une affinité qui est approximativement 5 à 10 fois supérieure à celle des ligands endogènes. Le Cétuximab bloque la liaison des ligands endogènes de l'EGFR aboutissant à une inhibition de la fonction du récepteur. De plus, il induit l'internalisation de l'EGFR, ce qui peut entraîner une régulation négative de l'EGFR.

Le Cétuximab recrute également les cellules immunes effectrices cytotoxiques contre les cellules tumorales exprimant l'EGFR (cyto-toxicité médiée par les cellules dépendantes des anticorps - ADCC).

Le Cétuximab ne se lie pas aux autres récepteurs de la famille HER (facteur de croissance épidermique humain).

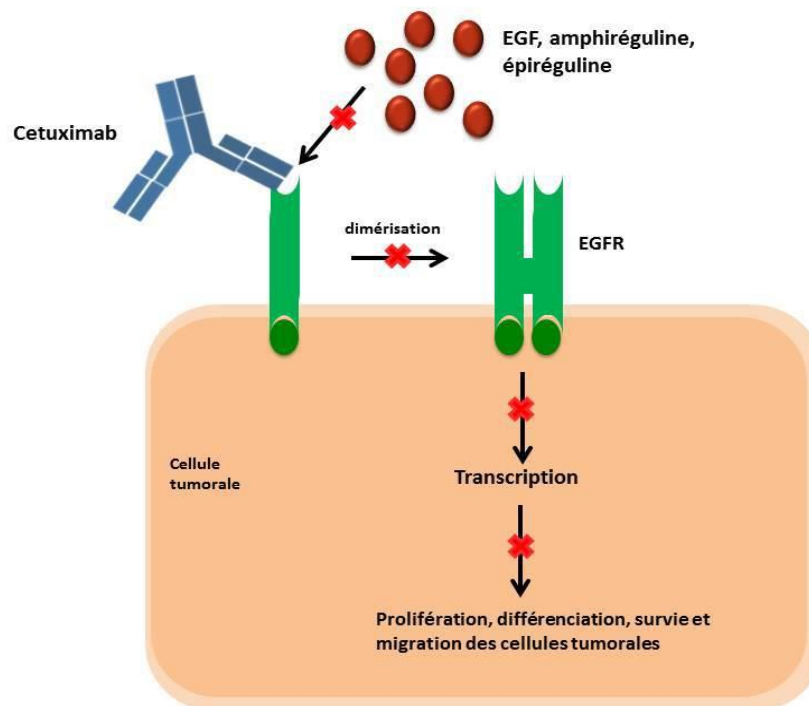


Figure 12 : mécanisme d'action de Cétuximab

II-8-3-Indications :

Erbix est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) :

- En association avec une chimiothérapie à base d'irinotecan.
- En association au FOLFOX, en 1 ère ligne.
- En monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan.

Erbix est indiqué dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou :

- En association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée.
- En association avec la chimiothérapie à base de sels de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique.

II-9- Crizotinib :

II-9-1-Tableau de présentation :

Tableau 10 : illustration pharmaceutique résumé de Crizotinib.

DCI	Crizotinib
Nom commercial	XALKORI
Classe pharmaco thérapeutique	Inhibiteur Pharmacologique
Classe selon la cible	Inhibiteur de l'activité tyrosine kinase (ITK)
Forme galénique	gélule
voie d'administration	IV
La dose	200/250 mg

II-9-2-Mécanisme d'action :

Le Crizotinib est un inhibiteur des récepteurs tyrosine kinases, notamment ALK, HGFR, c-Met et Récepteur d'Origine Nantais (RON).

Les translocations peuvent affecter le gène ALK, entraînant l'expression de protéines de fusion oncogènes. La formation de protéines de fusion ALK entraîne l'activation et la dérégulation de l'expression et de la signalisation du gène, ce qui peut contribuer à augmenter la prolifération cellulaire et la survie dans les tumeurs exprimant ces protéines.

Le Crizotinib démontre une inhibition dépendante de la concentration de la phosphorylation d'ALK et de c-Met dans des tests cellulaires utilisant des lignées cellulaires tumorales, et démontre également une activité anti tumorale chez les souris

Chapitre II : Généralités sur les thérapies ciblées qui font cardio-toxicité

porteuses de xénogreffes tumorales qui expriment les protéines de fusion EML4 ou NPM-ALK ou c-Met.

Le Crizotinib est un inhibiteur de tyrosine kinase multi-cibles à petites molécules, qui avait été développé à l'origine comme inhibiteur du facteur de croissance de transition épithéliale mésenchymateuse (c-MET) ; c'est également un puissant inhibiteur de la phosphorylation d'ALK et de la transduction du signal. Cette inhibition est associée à l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1-S et à l'induction de l'apoptose dans les cellules positives in vitro et in vivo.

Le Crizotinib inhibe également le récepteur tyrosine kinase apparenté à ROS1. [19]

II-9-3-Indications :

XALKORI est indiqué en monothérapie :

- En première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK) positif et avancé.
- Dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé.
- Dans le traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ROS1 positif et avancé. [20]

II-10- Dasatinib :

II-10-1-Tableau de présentation :

Tableau 11 : illustration pharmaceutique résumé de Dasatinib.

DCI	Dasatinib
Nom commercial	SPRYCEL
Classe pharmaco thérapeutique	Inhibiteur Pharmacologique
Classe selon la cible	Inhibiteur de l'activité tyrosine kinase (ITK)
Forme galénique	comprimé pelliculé
voie d'administration	VO
La dose	100 mg

II-10-2-Mécanisme d'action :

- In vitro ;

Dasatinib est un inhibiteur de courte durée d'action disponible par voie orale de plusieurs tyrosines kinases.

Il a été conçu pour inhiber l'ABL et le SRC, mais a également une activité dans plusieurs autres kinases, notamment les kinases des récepteurs c-KIT, PDGFR- α ,

Chapitre II : Généralités sur les thérapies ciblées qui font cardio-toxicité

PDGFR- β et de l'éphrine. Le Dasatinib est un inhibiteur très puissant de la BCR-ABL (gène de fusion qui se présente dans l'ensemble des leucémies myéloïdes chroniques).

- In vivo ;
Sur des modèles murins, Dasatinib a empêché la progression de la LMC de la phase chronique à la phase blastique et a prolongé la survie des souris porteuses de lignées cellulaires de LMC humaines de multiples origines dont le système nerveux central. [21]

II-10-3-Indications :

SPRYCEL est indiqué chez des patients adultes atteints de :

- Leucémie myéloïde chronique (LMC) à Chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée.
- LMC en phase chronique, accélérée ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib.
- Leucémie aiguë lympho blastique (LAL) et de LMC en phase blastique lymphoïde Ph+ en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur.

SPRYCEL est indiqué chez les patients pédiatriques atteints de:

- LMC Ph+ en phase chronique (LMC Ph+ PC) nouvellement diagnostiquée ou LMC Ph+ PC en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib.
- LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée en association à une chimiothérapie. [22]

II-11-Bortézomib :

II-11-1- Tableau de présentation :

Tableau 12 : illustration pharmaceutique résumé de Bortézomib.

DCI	Bortézomib
Nom commercial	VELCADE
Classe pharmaco thérapeutique	Inhibiteur Pharmacologique
Classe selon la cible	Inhibiteur de protéasome.
Forme galénique	poudre pour solution injectable
voie d'administration	IV
La dose	3.5mg

II-11-2-Mécanisme d'action :

Le Bortézomib est un inhibiteur du protéasome. Il est spécifiquement conçu pour inhiber l'activité chymotrypsine-like du protéasome 26S des cellules des mammifères (Le protéasome 26S est un large complexe protéique qui dégrade les protéines sur lesquelles est fixée l'ubiquitine ; La voie ubiquitine - protéasome joue un

Chapitre II : Généralités sur les thérapies ciblées qui font cardio-toxicité

rôle essentiel dans la régulation du renouvellement des protéines spécifiques, maintenant ainsi l'homéostasie à l'intérieur des cellules) ; L'inhibition du protéasome 26S empêche cette protéolyse ciblée et affecte de multiples cascades de signaux à l'intérieur de la cellule, entraînant finalement la mort de la cellule cancéreuse.

Le Bortézomib inhibe très sélectivement le protéasome ; il n'exerce aucune inhibition sur une large variété de récepteurs et de protéases sélectionnées, et il est plus de 1 500 fois plus sélectif pour le protéasome que pour l'enzyme présentant l'affinité la plus proche. La cinétique de l'inhibition du protéasome a été évaluée in vitro, et il a été montré que le Bortézomib se dissociait du protéasome avec un t_{1/2} de 20 minutes, démontrant ainsi que cette inhibition est réversible.

L'inhibition du protéasome par le Bortézomib affecte les cellules cancéreuses de nombreuses façons, incluant, mais de manière non limitative, l'altération des protéines régulatrices, qui contrôlent la progression du cycle cellulaire et l'activation du facteur nucléaire kappa B (NF-KB).

Le Bortézomib entraîne une réduction de la croissance tumorale in vivo dans de nombreux modèles précliniques de tumeurs, dont le myélome multiple. [23]

II-11-3-Indications :

- VELCADE est indiqué en association au melphalan et à la prednisone pour le traitement des patients atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de moelle osseuse.
- VELCADE est indiqué en monothérapie pour le traitement du myélome multiple en progression chez des patients ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et qui ont déjà bénéficié ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse. [24]

II-12-Ponatinib :

II-12-1-Tableau de présentation :

Tableau 13 : illustration pharmaceutique résumé de Ponatinib.

DCI	Ponatinib
Nom commercial	ICLUSIG
Classe pharmaco thérapeutique	Inhibiteur Pharmacologique
Classe selon la cible	Inhibiteur de l'activité tyrosine kinase (ITK).
Forme galénique	comprimé pelliculé
voie d'administration	VO

II-12-2-Mécanisme d'action :

Le ponatinib est un pan-inhibiteur puissant de la protéine BCR-ABL. Il possède des éléments structuraux, notamment une triple liaison carbone-carbone, qui lui confère une forte affinité de liaison à la fois à la protéine BCR-ABL native et aux formes mutantes de l'ABL-kinase.

Le ponatinib a entraîné une réduction de la tumeur et prolongé la survie de souris porteuses de tumeurs exprimant BCR-ABL native ou le mutant ABL T315I. [25]

II-12-3-Indications thérapeutiques :

Iclusig est indiqué chez les patients adultes atteints de :

- Leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique, qui présentent une résistance au Dasatinib ou au nilotinib ; une intolérance au Dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui expriment la mutation T315I.

- Ou de leucémie aiguë lympho-blastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+), qui présentent une résistance au Dasatinib ; une intolérance au Dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui expriment la mutation T315I. [26]

II-13-Sunitinib :

II-13-1-Tableau de présentation :

Tableau 14 : illustration pharmaceutique résumé de Sunitinib.

DCI	Sunitinib
Nom commercial	SUTENT®
Classe pharmaco thérapeutique	Inhibiteur Pharmacologique
Classe selon la cible	Inhibiteur de l'activité tyrosine kinase (ITK)
Forme galénique	gélule
voie d'administration	VO
La dose	12,5 mg

II-13-2-Mécanisme d'action :

Le Sunitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) multi-cibles par voie orale à faible poids moléculaire, qui inhibe les récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDG Fra et PDGFR bêta), et les récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3), du récepteur du facteur de cellule souche (c-KIT), du récepteur Fms like apparentée à la tyrosine kinase 3 (FLT3) et), du récepteur du facteur stimulant la formation de colonies (CSF-1R) et du récepteur du facteur neurotrophique de la lignée gliale (RET).

L'inhibition simultanée de ces voies réduit la vascularisation tumorale et provoque l'apoptose des cellules cancéreuses, induisant un rétrécissement tumoral. [27]

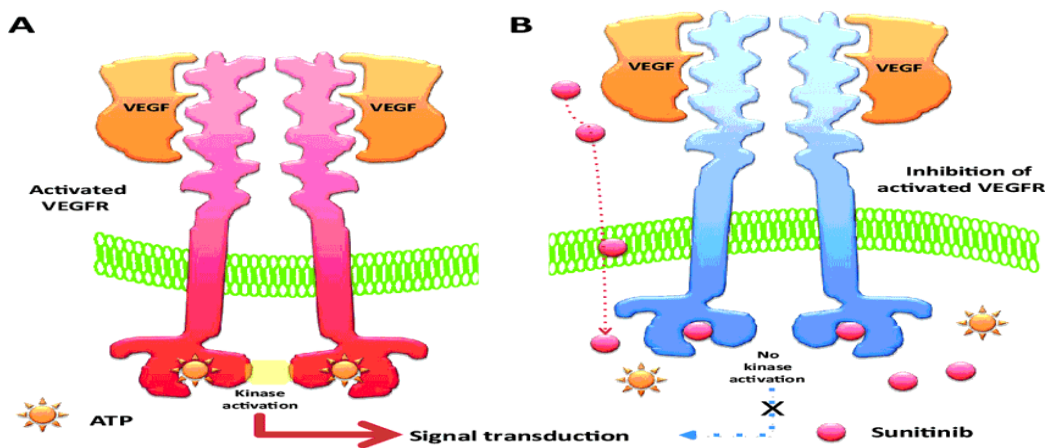


Figure 13 : Mécanisme d'action du Sunitinib dans les cellules endothéliales

II-13-3-Indications thérapeutiques :

- Le Sunitinib est indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non ré sécables et/ou métastatiques chez l'adulte, après échec d'un traitement par le mésilate d'Imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.
- est indiqué aussi dans le traitement des cancers du rein avancés/métastatiques (MRCC) chez l'adulte
- indiqué dans le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (pNET) bien différenciées en progression, non ré sécables ou métastatiques chez l'adulte. [28]

II-14-Sorafénib :

II-14-1-Tableau de présentation :

Tableau 15 : illustration pharmaceutique résumé de Sorafénib.

DCI	Sorafénib
Nom commercial	Nexavar®
Classe pharmaco thérapeutique	Inhibiteur Pharmacologique
Classe selon la cible	Inhibiteur de protéine kinase (tyrosine kinase)
Forme galénique	Comprimé pelliculé
voie d'administration	VO
La dose	200 mg

II-14-2-Mécanisme d'action :

Le sorafénib est un inhibiteur multi kinase ayant démontré in vitro et in vivo des propriétés à la fois antiprolifératives et anti-angiogéniques, ça veut dire :

- il diminue la prolifération des cellules tumorales in vitro, par inhibition de la croissance tumorale d'un large spectre de xénogreffes tumorales humaines chez la souris a thymique, accompagnée d'une diminution de l'angiogénèse tumorale.
- et inhibe l'activité des cibles présentes dans les cellules tumorales (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, et FLT-3) et la vascularisation tumorale (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR-bêta). [29]

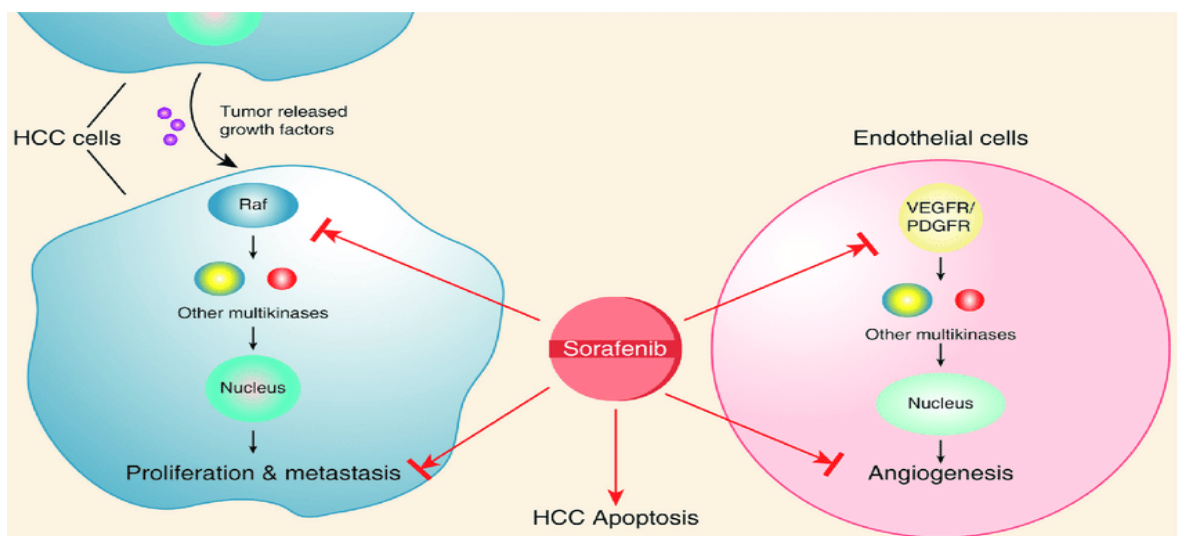


Figure 14 : Mécanisme d'action de Sorafénib.

II-14-3-Indications thérapeutiques :

Nexavar® est indiqué dans le traitement du :

- Carcinome hépatocellulaire
- Carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 (IL2) ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.
- Carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif. [30]

II-15-Régorafenib :

II-15-1-Tableau de présentation :

Tableau 16 : illustration pharmaceutique résumé de Régorafénib.

DCI	Régorafénib
Nom commercial	STIVARGA®
Classe pharmaco thérapeutique	Inhibiteur Pharmacologique
Classe selon la cible	Inhibiteur de protéine kinase (tyrosine kinases)
Forme galénique	Comprimé pelliculé
voie d'administration	VO
La dose	40mg

II-15-2-Mécanisme d'action :

Le Régorafénib est un agent antinéoplasique oral de désactivation tumorale qui inhibe de façon importante de multiples protéines kinases, y compris celles impliquées dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, TIE2), l'oncogenèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E), les métastases (VEGFR3, PDGFR, FGFR) et l'immunité tumorale (CSF1R).

En particulier, il considère comme un facteur oncogène majeur dans le traitement de certaines tumeurs, il inhibe la protéine KIT mutée, et bloque ainsi la prolifération des cellules tumorales.

Dans les études précliniques, le Régorafénib réduit les taux de macrophages associés aux tumeurs et a montré des effets anti-métastatiques in vivo. [31]

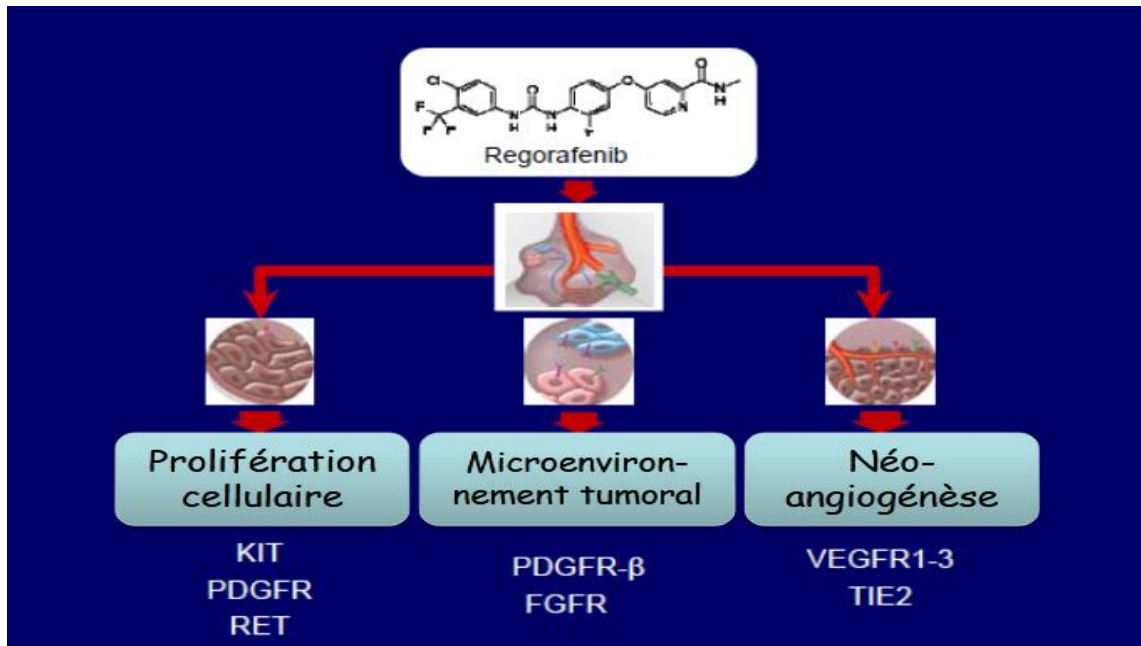


Figure 15 : Mécanisme d'action de Régorafénib.

II-15-3-Indications thérapeutiques :

STIVARGA® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints :

- d'un cancer colorectal (CCR) métastatique qui ont été traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluor pyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR
- de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non ré sécables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par Imatinib et Sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements.
- d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) qui ont été traités antérieurement par Sorafénib. [32]

II-16-Pazopanib :

II-16-1-Tableau de présentation :

Tableau 17 : illustration pharmaceutique résumé de pazopanib.

DCI	Pazopanib
Nom commercial	VOTRIENT®
Classe pharmaco thérapeutique	Inhibiteur Pharmacologique
Classe selon la cible	Inhibiteur de protéine kinase (tyrosine kinases)
Forme galénique	Comprimé pelliculé
voie d'administration	VO
La dose	400mg

II-16-2-Mécanisme d'action :

Le Pazopanib est un inhibiteur de protéine tyrosine-kinase puissant, visant plusieurs cibles :

- des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR1, VEGFR2, et VEGFR3)
- des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR alpha et PDGFR bêta)
- le récepteur du facteur de cellule souche (c-KIT)

In vitro le Pazopanib a inhibé, de façon dose-dépendante, l'autophosphorylation induite par la liaison avec leurs ligands, des récepteurs du VEGFR2, du c-KIT et du PDGFR bêta dans les cellules.

In vivo, le Pazopanib a inhibé la phosphorylation du VEGFR2 induite par le VEGF dans les poumons de souris, l'angiogenèse de plusieurs modèles animaux, et la croissance de multiples greffes tumorales humaines chez la souris. [33]

II-16-3-Indications thérapeutiques :

- Cancer du rein avancé RCC :

VOTRIENT est indiqué chez l'adulte en traitement de 1ère ligne des Cancers du Rein avancés (RCC) et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie.

Chapitre II : Généralités sur les thérapies ciblées qui font cardio-toxicité

- Sarcome des tissus mous STS :

VOTRIENT est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de Sarcome des Tissus Mous avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement adjuvant. [34]

II-17-Rituximab :

II-17-1-Tableau de présentation :

Tableau 18 : illustration pharmaceutique résumé de Rituximab.

DCI	Rituximab
Nom commercial	MABTHERA®
Classe pharmaco thérapeutique	Anticorps monoclonaux
Classe selon la cible	l'antigène transmembranaire CD20 des LB
Forme galénique	Solution à diluer pour perfusion
voie d'administration	IV
La dose	1400mg/11,7ml

II-17-2-Mécanisme d'action :

Le Rituximab est un anticorps anti-CD20 (récepteur associé au BCR) est utilisé dans les lymphomes folliculaires sur exprimant le CD20, et dans les polyarthrites rhumatoïdes Révères ou résistantes au méthotrexate ou à au moins un anti-TNF.

Il permet la mort cellulaire via 3 voies immunologiques :

- La fixation de l'AcM sur le CD20 active le complément pour former un complexe d'attaque membranaire ce qui provoque la lyse de la cellule par mécanisme de CDC.
- La liaison du Rituximab aux LCB permet l'interaction avec les cellules NK via le FcγRIII ce qui provoque la mort par ADCC.
- Le FC du Rituximab permet de recruter des macrophages via le FcγR et ceci aboutit à la mort cellulaire par apoptose et ADCC. [35]

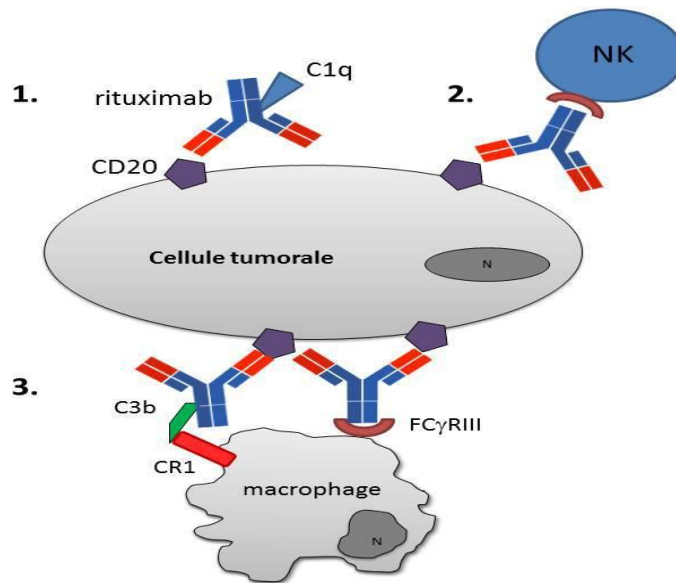


Figure 16 : Mécanisme d'action de la Rituximab

II-17-3-Indications thérapeutiques : Le Rituximab est indiqué chez l'adulte dans les cas suivants :

- Lymphomes non hodgkiniens (LNH) :
 - ❖ En association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.
 - ❖ En traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction.
 - ❖ En monothérapie pour le traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.
 - ❖ En association à une chimiothérapie CHOP pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.
- Leucémie lymphoïde chronique (LLC) :
 - ❖ en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires.
- Polyarthrite rhumatoïde .
- Granulomatose et poly angéite microscopique . [36]

II-18-Tramétinib :

II-18-1-Tableau de présentation :

Tableau 19 : illustration pharmaceutique résumé de Tramétinib.

DCI	Tramétinib
Nom commercial	MEKINIST®
Classe pharmaco thérapeutique	Inhibiteur pharmacologique
Classe selon la cible	Inhibiteur de protéine kinase activée par mitogène
Forme galénique	Comprimé pelliculé
voie d'administration	VO
La dose	2 mg

II-18-2-Mécanisme d'action :

Le Tramétinib est un inhibiteur allostérique, réversible et hautement sélectif de l'activation du signal régulé par MEK1 et MEK2 et de l'activité des kinases.

MEKINIST® inhibe l'activation de MEK par BRAF et inhibe l'activité de la kinase MEK ainsi que la prolifération de lignées cellulaires de mélanome exprimant la mutation BRAF V600 et a démontré des effets anti-tumoraux dans les modèles animaux porteurs d'un mélanome avec une mutation BRAF V600. [37]

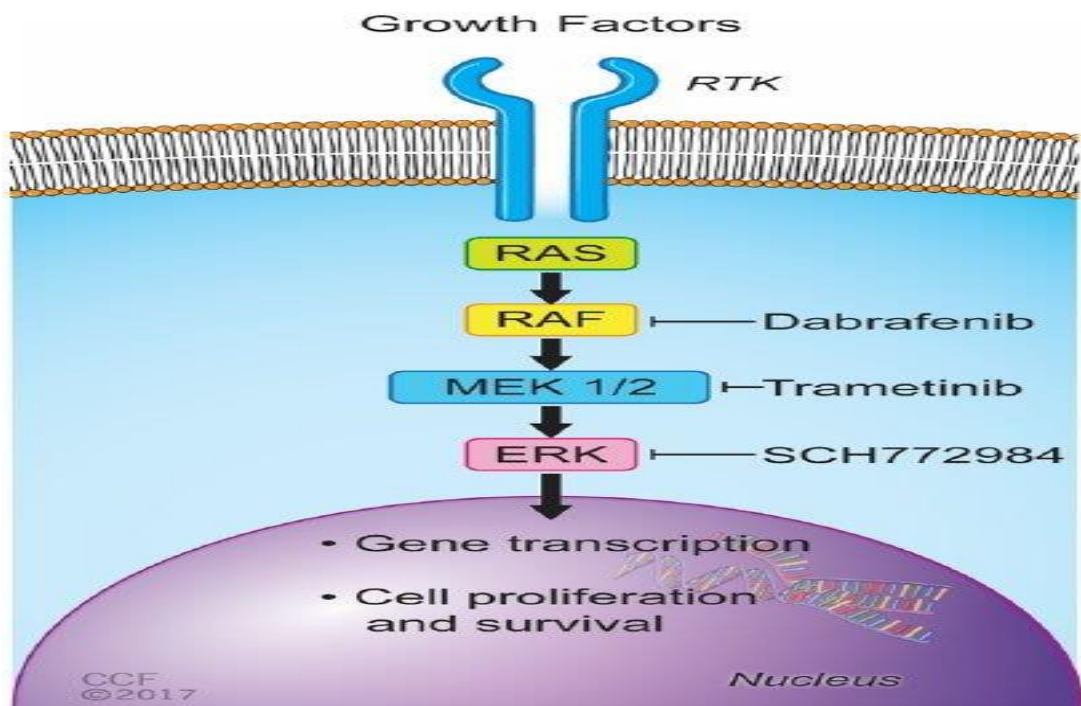


Figure 17 : Mécanisme d'action de Tramétinib.

II-18-3-Indications thérapeutiques :

- Mélanome :

Le Tramétinib est indiqué en monothérapie ou en association au Dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

- Cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC). [38]

CHAPITRE III :

Illustration des mécanismes
de cardiotoxicité pour chaque
thérapie ciblée précédents

CHAPITRE III : Illustration des mécanismes de cardiotoxicité pour chaque thérapie ciblée précédents

III-1-Trastuzumab :

Malgré des efforts considérables pour découvrir les aspects moléculaires de la cardiotoxicité induite par le trastuzumab, ses mécanismes restent mal compris ; mais peut impliquer une diminution de la clairance des espèces réactives de l'oxygène dans les myocytes cardiaques. Aux États-Unis, le trastuzumab porte un avertissement encadré de la FDA concernant l'insuffisance cardiaque infra-clinique et clinique.

Selon l'étiquette du produit, une diminution de la FEVG d'au moins 10 % a été observée chez jusqu'à 22 % des patients, bien que certaines études aient rapporté une incidence pouvant atteindre 44 %.

Les dysfonctionnements cardiaques induits par le trastuzumab ont été considérés comme moins sévères et largement réversibles car le cardio-myocyte primaire n'a pas montré de modifications de l'ultrastructure associées à une cardiotoxicité induite par l'anthracycline, et aucune lésion myocytaire primaire n'est survenue chez les patients traités par trastuzumab.

Des préoccupations ont été soulevées concernant les risques cardiovasculaires immédiats et à long terme associés au traitement par trastuzumab et la nécessité d'un suivi cardiaque plus long des patients ont été soulignée.

Une enquête in vivo a montré que le trastuzumab provoquait des alternances ultra-structurales dans les tissus cardiaques de souris détectées par microscopie électronique ; Cela suggère que le trastuzumab pourrait produire un effet durable sur la structure des myocytes, remettant ainsi en question le concept de réversibilité de la cardiotoxicité induite par le trastuzumab.

Il est intéressant de noter que les souris traitées au trastuzumab avaient des taux sériques significativement élevés de chaîne légère de myosine cardiaque, ce qui pourrait être évalué comme un bio-marqueur potentiel de la cardiotoxicité induite par le trastuzumab chez l'homme.

De plus, le traitement au trastuzumab a également modifié de manière significative les profils d'expression des gènes nécessaires aux fonctions cardiaques et mitochondriales et à la réparation de l'ADN.

Une enquête récente a confirmé le lien direct entre la signalisation HER2 altérée et la cardiotoxicité induite par le trastuzumab et a montré que le trastuzumab dérégule la signalisation HER2 et supprime l'autophagie dans les cardiomyocytes pour déclencher l'accumulation d'espèces réactives toxiques de l'oxygène (ROS) dans les cardiomyocytes humains.

Le trastuzumab perturbe la signalisation HER en induisant la phosphorylation de HER1 et HER2 à 845 et 1248 sites, respectivement, et active la cascade de signalisation Erk / mTOR / Ulk 1 inhibitrice de l'autophagie, compromettant ainsi la

CHAPITRE III : Illustration des mécanismes de cardiotoxicité pour chaque thérapie ciblée précédents

capacité du cardio-myocyte à recycler les substrats cellulaires toxiques provoquant la cardiotoxicité. [39]

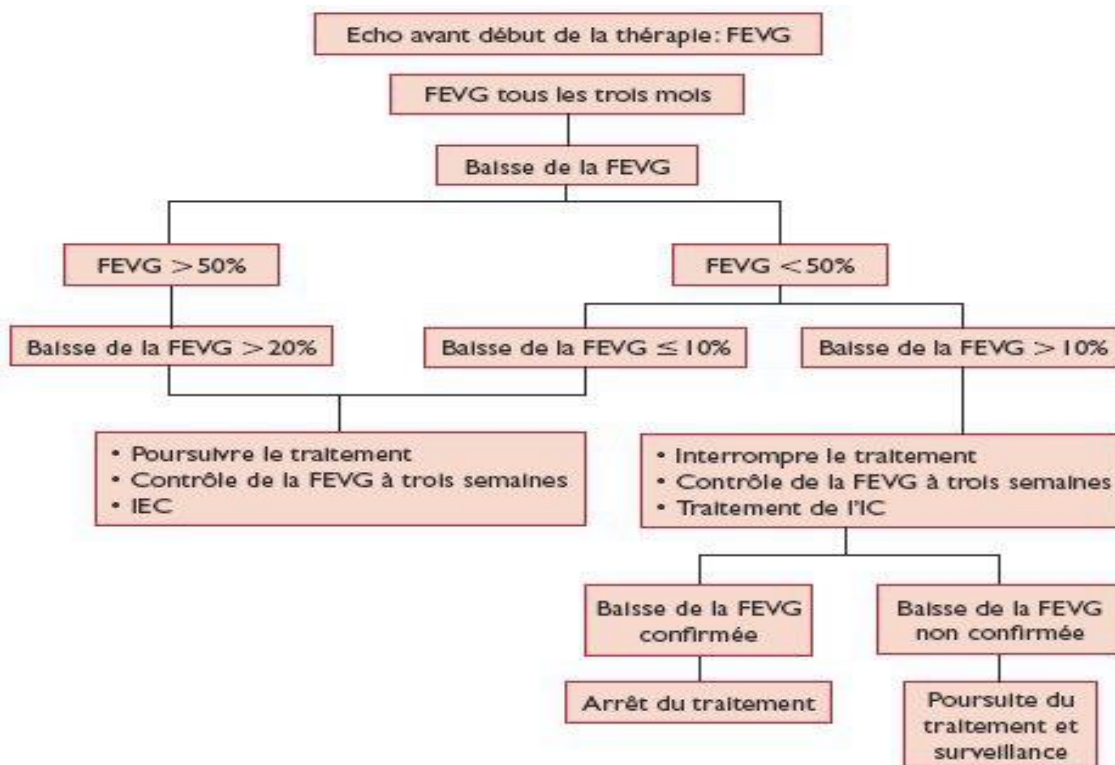


Figure 18 : résumé de mécanismes de cardiotoxicité de trastuzumab. [40]

III-2-Afatinib / Erlotinib /Géftinib :

Une dysfonction ventriculaire gauche a été associée à l'inhibition de HER2. Les données des essais cliniques disponibles ne suggèrent pas que ces médicaments entraînent un effet indésirable sur la contractilité cardiaque.

Chez les patients avec des facteurs de risque cardiaque et ceux qui présentent des pathologies susceptibles de modifier la FEVG, une surveillance cardiaque, y compris la mesure de la FEVG avant et pendant le traitement, doit être envisagée ; et pour les patients qui développent des signes/symptômes cardiaques significatifs pendant le traitement, une surveillance cardiaque, y compris la mesure de la FEVG, doit être envisagée.

Chez les patients ayant une fraction d'éjection inférieure à la limite inférieure de la normale de l'établissement, une consultation en cardiologie ainsi que l'interruption ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés.

Des facteurs de risque cardiovasculaires ou une cardiopathie préexistante sont des facteurs aggravants de cette potentielle toxicité cardiovasculaire ; Chez les patients

CHAPITRE III : Illustration des mécanismes de cardiotoxicité pour chaque thérapie ciblée précédents

à haut risque (sujets de plus de 75 ans, patients porteurs d'une maladie cardiovasculaire avérée ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaires ou ayant des antécédents cardiovasculaires, patients avec un ECG initial anormal, patients ayant déjà reçu des molécules potentiellement cardiotoxiques). [41]

III-3-Alectinib :

L'Alectinib peut provoquer une décélération marquée du rythme cardiaque. Si vous êtes atteint d'une maladie cardiaque caractérisée par un ralentissement du rythme cardiaque comme l'insuffisance cardiaque congestive, le syndrome du sinus malade ou certains types d'arythmie ou de bloc cardiaque, discutez avec votre médecin de la façon dont ce médicament pourrait influencer sur votre affection, de l'influence de votre affection sur l'administration et l'efficacité de ce médicament, et de la pertinence d'une surveillance médicale spécifique.

Si vous subissez des signes attribuables à un ralentissement du rythme cardiaque comme des étourdissements, une sensation de tête légère ou un évanouissement, communiquez avec votre médecin dès que possible.

III-4-Bévacizumab :

Les inhibiteurs de l'angiogenèse ciblant la voie de signalisation (VSP) du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) ont été des ajouts importants dans le traitement de divers cancers, en particulier le carcinome à cellules rénales et le cancer colorectal.

Le Bévacizumab, le premier VSP à recevoir l'approbation de la FDA en 2004, ciblant toutes les isoformes circulantes du VEGF-A, est devenu l'un des médicaments les plus vendus de tous les temps. La deuxième vague d'inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK), qui ciblent le site intracellulaire des récepteurs kinases du VEGF, a commencé avec l'approbation du sorafénib en 2005 et du Sunitinib en 2006.

Une insuffisance cardiaque a ensuite été notée chez 2 à 4 % des patients sous Bévacizumab et chez 3 à 8 % des patients sous VSP-TKI. Le fait même que l'anticorps monoclonal à cible unique Bévacizumab puisse induire une cardiotoxicité soutient un rôle pathomécanique pour le VSP et le postulat de la nature « vasculaire » de la cardiotoxicité des inhibiteurs de VSP. [42]

III-5- Cabozantinib :

- **Pression artérielle élevée :** le Cabozantinib peut provoquer une élévation de la pression artérielle à des niveaux susceptibles de compromettre la vie. Si votre tension artérielle est élevée, vous devriez bien la faire maîtriser avant de commencer à prendre le Cabozantinib. Si votre pression artérielle n'est pas maîtrisée pendant que vous prenez le Cabozantinib, votre médecin pourrait devoir vous demander d'arrêter de prendre ce médicament

CHAPITRE III : Illustration des mécanismes de cardiotoxicité pour chaque thérapie ciblée précédents

- **Ralentissement du rythme cardiaque** : ce médicament peut ralentir le rythme cardiaque. Si votre pouls est lent ou si vous ressentez des symptômes attribuables à un ralentissement du rythme cardiaque comme de la fatigue, des étourdissements ou de la confusion, communiquez avec votre médecin.
- **Anévrismes et dissections artérielles** : l'utilisation d'inhibiteurs des voies du VEGF chez les patients souffrant ou non d'hypertension peut favoriser la formation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles. Avant l'instauration de Cabozantinib, ce risque doit être soigneusement pris en considération chez les patients présentant des facteurs de risque tels que l'hypertension ou des antécédents d'anévrisme. [43]

III-6- Cétuximab :

Une fréquence accrue des événements cardiovasculaires sévères et parfois fatals, ainsi que des décès survenant sous traitement, a été observée lors du traitement du cancer du poumon non à petites cellules, du carcinome épidermoïde de la tête et du cou et du carcinome colorectal. Lors de certaines études, une association de ces effets avec un âge ≥ 65 ans ou l'indice de performance a été observée. Lors de la prescription de Cétuximab, le statut cardiovasculaire et l'indice de performance du patient, ainsi que l'administration concomitante de composés cardiotoxiques tels que les fluoropyrimidines, doivent être pris en compte. [44]

III-7-Crizotinib :

- **Allongement de l'intervalle QT** :

Des allongements de l'intervalle QTc ont été observés chez les patients traités par Crizotinib dans les études cliniques ; pouvant conduire à une augmentation du risque de tachyarythmies ventriculaires (par ex torsade de pointes) ou de mort subite.

Les bénéfices et les risques potentiels du Crizotinib doivent être pris en compte avant de commencer le traitement chez les patients qui présentent une bradycardie préexistante ainsi que des antécédents ou une prédisposition à l'allongement de l'intervalle QTc, qui prennent des anti-arythmiques ou d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ; ainsi que chez les patients présentant des maladies cardiaques préexistantes et/ou des perturbations électrolytiques.

- **Bradycardie** :

Une bradycardie symptomatique (par ex, syncope, étourdissements, hypotension) peut survenir chez les patients recevant du Crizotinib.

L'effet total du Crizotinib sur le ralentissement de la fréquence cardiaque peut s'observer plusieurs semaines après le début du traitement.

L'association de Crizotinib et d'autres agents bradycardisants (par ex, bêtabloquants, antagonistes calciques non-dihydropyridiniques tels que le vérapamil et

CHAPITRE III : Illustration des mécanismes de cardiotoxicité pour chaque thérapie ciblée précédents

le diltiazem, clonidine, digoxine) doit être évitée dans la mesure du possible en raison du risque accru de bradycardie symptomatique

- **Insuffisance cardiaque :**

L'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque (dyspnée, œdème, rapide prise de poids due à une rétention d'eau) chez les patients recevant du Crizotinib, et présentant ou non des affections cardiaques préexistantes doit être surveillée. [45]

III-8-Dasatinib :

Le mécanisme sous-jacent de la cardiotoxicité induite par le Dasatinib est encore insaisissable, des études récentes ont montré que la nécro ptose et l'apoptose participent au développement de la toxicité multiple.

D'abord que le Dasatinib pourrait induire directement la mort des cardiomyocytes, ce type de mort des cardiomyocytes était médiée par la voie de la nécrose plutôt que par l'apoptose, la nécro ptose déclenchée par le Dasatinib dépendait de la protéine intracellulaire plutôt que sécrétée de la boîte de groupe 1 à haute mobilité (HMGB1). Collectivement, notre étude a révélé que la cardiotoxicité induite par le Dasatinib agissait via les principaux cardiomyocytes sur la nécro ptose induite par HMGB1. [46]

Le Dasatinib a induit des lésions myocytaires soit après un traitement bref qui imitait la situation clinique, soit plus puissamment après un traitement continu, il a légèrement induit l'apoptose dans les myocytes.

Le traitement au Dasatinib a réduit les taux de pERK dans les myocytes, probablement par inhibition de RAF, que le Dasatinib inhibe fortement. Ainsi, l'inhibition de la voie pro-survie RAF/MEK/ERK dans le cœur peut être, en partie, un mécanisme par lequel le Dasatinib induit une toxicité cardiovasculaire. [47]

Dasatinib était principalement lié à une incidence de rétention d'eau, d'œdème, d'allongement de l'intervalle QT et d'hypertension pulmonaire dans les études cliniques, il est théorisé que cela est dû à une combinaison de liaison de kinase hors cible et de liaison sur cible de Bcr-Abl, et moins probablement, d'apoptose induite par les mitochondries. [48]

Des effets indésirables cardiaques tels qu'insuffisance cardiaque congestive, épanchement péricardique, arythmie, palpitations, allongement de l'intervalle QT et infarctus du myocarde (y compris d'issue fatale) ont été rapportés chez les patients traités par Dasatinib.

Les effets indésirables cardiaques étaient plus fréquents chez les patients présentant des facteurs de risque ou des antécédents de maladie cardiaque ; les patients présentant des facteurs de risque (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète)

CHAPITRE III : Illustration des mécanismes de cardiotoxicité pour chaque thérapie ciblée précédents

ou des antécédents de maladie cardiaque (par exemple, intervention coronaire percutanée antérieure, maladie documentée des artères coronaires) doivent être étroitement surveillés pour des signes ou symptômes cliniques indiquant un dysfonctionnement cardiaque tels que douleurs de poitrine, essoufflement et diaphorèse.

III-9-Bortézomib :

La pathogenèse de la cardiotoxicité liée au Bortézomib est actuellement inconnue, de multiples mécanismes distincts pourraient être impliqués dans la pathogenèse de la cardiotoxicité, le Bortézomib est connu pour aggraver les cardiopathies ischémiques, la présence d'une activité réduite du protéasome est associée à un taux accru d'apoptose dans les cellules musculaires lisses, entraînant une instabilité de la plaque athéroscléreuse due à l'affaiblissement de la coiffe fibreuse et à l'élargissement du noyau nécrotique . [49]

Cela provoque une propension accrue de la plaque d'athérosclérose à se rompre, entraînant des complications ischémiques. Des expériences de culture cellulaire ont démontré que le Bortézomib provoque des anomalies structurelles importantes dans les mitochondries des cardiomyocytes, entraînant une diminution de la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP) et une contractilité cardiaque réduite. [50]

Ainsi, le traitement par Bortézomib peut entraîner un dysfonctionnement contractile ventriculaire gauche important.

On note un développement aigu de l'insuffisance cardiaque a été associé au traitement par le Bortézomib. [51]

- **Hypotension :**

Le traitement par VELCADE est fréquemment associé à une hypotension orthostatique. La plupart de ces effets indésirables sont de sévérité légère à modérée, et peuvent être observés à tout moment au cours du traitement.

Les patients développant une hypotension orthostatique sous VELCADE ne présentaient pas de signes d'hypotension orthostatique avant le traitement par VELCADE. Un traitement de l'hypotension orthostatique a été instauré chez la plupart des patients.

Une minorité de patients ayant une hypotension orthostatique ont présenté des syncopes. L'hypotension orthostatique n'était pas liée à l'injection en bolus de VELCADE. Le mécanisme de cet effet est inconnu, bien qu'une composante puisse être due à une atteinte du système nerveux autonome.

- **Insuffisance cardiaque :**

L'installation aiguë ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive et/ou une poussée de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche a ont été rapportées durant le traitement par le Bortézomib.

CHAPITRE III : Illustration des mécanismes de cardiotoxicité pour chaque thérapie ciblée précédents

Une rétention hydrique peut être un facteur favorisant l'apparition de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque ; Les patients ayant des facteurs de risque cardiaque ou une cardiopathie existante doivent être étroitement surveillés.

III-10- Ponatinib :

Le Ponatinib comme l'inhibiteur de tyrosine kinase approuvé par la FDA l'agent le plus cardiotoxique parmi l'ensemble de la famille des TKI approuvés par la FDA.

En effet, le Ponatinib est la seule option thérapeutique pour les patients atteints de LMC présentant une mutation T315I, cette revue se concentre sur les risques cardiovasculaires et les mécanismes associés aux ITK de la LMC avec un accent particulier sur la cardiotoxicité du Ponatinib.

Le Ponatinib exerce principalement sa cardiotoxicité via un effet hors cible sur les voies de signalisation de pro survie des cardiomyocytes, AKT et la kinase régulée par le signal extracellulaire (ERK) et induit l'apoptose des cardiomyocytes entraînant un dysfonctionnement cardiaque.

- **Hypertension :**

L'hypertension peut majorer le risque de survenue d'événements thrombotiques artériels, y compris une sténose de l'artère rénale. Au cours du traitement par Iclusig, la tension artérielle doit être surveillée et prise en charge lors de chaque consultation. L'hypertension doit être traitée jusqu'à normalisation.

- **Anévrismes et dissections artérielles :**

L'utilisation d'inhibiteurs des voies du VEGF chez les patients souffrant ou non d'hypertension peut favoriser la formation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles.

Avant l'instauration d'Iclusig, ce risque doit être soigneusement pris en considération chez les patients présentant des facteurs de risque tels que l'hypertension ou des antécédents d'anévrisme.

- **Insuffisance cardiaque congestive :**

Une insuffisance cardiaque grave et fatale ou une dysfonction ventriculaire gauche sont survenues chez des patients traités par Iclusig, incluant des événements liés à des événements vasculaires occlusifs antérieurs.

Les patients doivent être surveillés afin de déceler d'éventuels signes ou symptômes évocateurs d'une insuffisance cardiaque et traités selon le tableau clinique, y compris par l'arrêt d'Iclusig. L'arrêt du Ponatinib doit être envisagé chez les patients qui développent une insuffisance cardiaque grave. [52]

CHAPITRE III : Illustration des mécanismes de cardiotoxicité pour chaque thérapie ciblée précédents

III-11-Sunitinib :

Le Sunitinib est un inhibiteur anticancéreux de la tyrosine kinase associé à des effets indésirables cardiotoxiques sévères.

L'effet cardiaque du traitement par Sunitinib (1 μ M) a été mesuré par l'évaluation de l'hémodynamique et de la taille de l'infarctus, l'effet cytotoxique du Sunitinib (0,1 - 10 μ M) et sur les cellules HL60 (une lignée cellulaire de leucémie myéloïde aiguë humaine 60) a été évalué en utilisant la technique de dosage du bromure de méthylthiazolyldiphényl-tétrazolium (MTT). [53]

Le traitement par Sunitinib a augmenté la taille de l'infarctus et diminué la pression développée du ventricule gauche et la fréquence cardiaque.

L'utilisation clinique de la Sunitinib est souvent limitée par des complications cardiovasculaires qui se traduisent par :

- ❖ Une hypertension (pression artérielle systolique [SBP] + 28,33 \pm 5,00 mm Hg), elle est marquée comme sévère lorsque la pression systolique > 200 mm Hg ou pression diastolique > 110 mm Hg.
- ❖ Un dysfonctionnement ventriculaire gauche (réductions absolues de la fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] d'au moins 10 %). [54]
- ❖ Une insuffisance cardiaque congestive.
- ❖ Dans les cardiomyocytes H9c2, Sunitinib réduit la viabilité cellulaire (IC50 4,07 M) et inhibe la voie AMPK/mTOR/autophagie (p < 0,05), et il a causé des lésions mitochondriales et l'apoptose des cardiomyocytes chez la souris et le rat en culture, lors des études des mécanismes potentiels des effets cardiaques associés au Sunitinib. [55]

Globalement, on résume les effets secondaires cardiaques associées au Sunitinib par :

✓ Affections vasculaires :

Tableau 20 : classement des affections vasculaires de Sunitinib selon la fréquence.

Très fréquents	✓ Hypertension Artérielle
Fréquents	✓ Thrombose veineuse profonde ✓ Bouffée de chaleur et bouffée vasomotrice
Peu fréquents	✓ Hémorragie tumorale
Indéterminé	✓ Anévrismes et dissections aortiques

CHAPITRE III : Illustration des mécanismes de cardiotoxicité pour chaque thérapie ciblée précédents

✓ Affections cardiaques :

Tableau 21 : classement des affections cardiaques de Sunitinib selon la fréquence.

Très fréquents	✓ Ischémie myocardique ✓ Fraction d'éjection ventriculaire diminuée
Peu fréquents	✓ Insuffisance cardiaque congestive ICC ✓ Infarctus du myocarde (Angor stable ou sévère) ✓ Allongement de QT sur l'électro gramme de plus de 500 ms ✓ Epanchement péricardique
Rares	✓ Insuffisance ventriculaire gauche ✓ Torsade de pointes

III -12-Sorafénib :

Il a été rapporté que le sorafénib induit une cardiotoxicité sévère, qui se manifeste par :

- ❖ Le sorafénib a significativement réduit la pression ventriculaire gauche, la fréquence cardiaque dp/dt max et dp/dt min (indices de contractilité et de relaxation myocardiques, respectivement). [56]
- ❖ Il a prolongé les périodes systolique et diastolique, ce prolongement se traduit par une hypertension artérielle d'intensité légère à modérée, survenait en début de traitement et répondait à un traitement standard par des antihypertenseurs.
- ❖ Le sorafénib provoquait des arythmies ventriculaires et un dysfonctionnement ventriculaire gauche, qui étaient atténués par l'antioxydant N-(2-mercaptopropionyl) -glycine (MPG). [57]
- ❖ La cardiotoxicité du sorafénib résulte de la nécrose des myocytes plutôt que d'un effet direct sur la fonction des myocytes, les myocytes survivants subissent une hypertrophie pathologique. [58]
- ❖ Le sorafénib comporte un risque d'allongement de l'intervalle QT et d'infarctus du myocarde, les mécanismes proposés pour ces effets secondaires comprennent l'inhibition des protéines, le récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, les canaux potassiques hERG et la voie de pro-survie RAF/MERK/ERK. [59]

CHAPITRE III : Illustration des mécanismes de cardiotoxicité pour chaque thérapie ciblée précédents

Donc, on résume la cardiotoxicité mentionnée précédemment par :

✓ Affections vasculaires :

Tableau 22 : classement des affections vasculaires de sorafénib selon la fréquence.

Très fréquents	✓ Hypertension artérielle. ✓ Hémorragie.
Fréquents	✓ bouffés vasomotrices.

✓ Affections cardiaques :

Tableau 23 : classement des affections cardiaques de sorafénib selon la fréquence.

Fréquents	✓ Insuffisance cardiaque congestive ✓ Ischémie myocardique ✓ Infarctus du myocarde
Rares	✓ Allongement du QT

✓ **Ischémie myocardique** : se traduit par :

- Une douleur thoracique, typiquement à type d'angine de poitrine ou par un tableau d'insuffisance cardiaque.
- Correspond à un défaut d'oxygénation du muscle cardiaque.
- Elle peut se traduire aussi parfois par un infarctus du myocarde silencieux, découvert par exemple lors d'un électrocardiogramme.

✓ **Insuffisance cardiaque congestive ICC** :

Elle survient lorsque le cœur ne peut plus pomper le sang normalement, par conséquent ; il n'y a plus suffisamment de sang pour fournir l'oxygène et des nutriments aux organes du corps, et elle entraîne principalement deux problèmes (dysfonction diastolique et systolique).

III-13-Régorafénib :

Le Régorafénib peut induire une cardiotoxicité potentiellement mortelle, notamment : une hypertension artérielle et une ischémie/infarctus cardiaque.

De façon rare l'HTA peut se compliquer de leuco-encéphalopathie postérieure (HTA, céphalée, confusion, vomissement, troubles visuels, convulsions) ce syndrome grave est le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement

CHAPITRE III : Illustration des mécanismes de cardiotoxicité pour chaque thérapie ciblée précédents

Le dysfonctionnement mitochondrial est l'une des principales causes de maladies cardiaques car les cellules cardiaques ont fortement besoin d'ATP pour leur contractilité, par conséquent, nous avons cherché à étudier les mécanismes moléculaires des effets indésirables cardiaques induits par le Régorafénib en utilisant le modèle cellulaire H9c2 en nous concentrant sur les mitochondries, les cellules ont été traitées avec 0-20 M de Régorafénib pendant 48 et 72 h, selon nos résultats, le Régorafénib inhibe la prolifération cellulaire et diminue la teneur en ATP des cellules en fonction du temps d'exposition et de la concentration.

Donc, la cardiotoxicité induite par le RGF peut être associée à des dommages mitochondriaux dans les cellules cardiaques.

Globalement, on répartit la cardiotoxicité citée précédemment par :

✓ Affections vasculaires :

Tableau 24 : classement des affections vasculaires de Régorafénib selon la fréquence.

Très fréquents	✓ Hypertension artérielle ✓ Hémorragie
Peu Fréquents	✓ crise hypertensive aigue

✓ Affections cardiaques : parmi les on cite :

- ❖ Arythmies cardiaques graves.
- ❖ Fibrillations ventriculaires.
- ❖ Extrasystole supraventriculaire et ventriculaire.

Régorafénib peut réduire la fréquence cardiaque, la prudence s'impose chez les sujets dont la fréquence cardiaque est basse au départ (60 battements par minutes), qui ont des antécédents de syncope ou d'arythmie, ou qui souffrent de syndrome de dysfonctionnement sinusal, de bloc sino-auriculaire, de bloc auriculo-ventriculaire, de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive. [60]

III-14-Pazopanib :

Le pazopanib peut provoquer une cardiotoxicité telle que :

- ❖ Une insuffisance cardiaque qui se traduit par diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche à 25 %. [61]
- ❖ Le pazopanib a un large profil de toxicité cardiovasculaire chez les patients naïfs de traitement avec une réponse hypertensive rapide et frappante. [62]

CHAPITRE III : Illustration des mécanismes de cardiotoxicité pour chaque thérapie ciblée précédents

On site les effets indésirables de type Cardiaque associées à l'administration de Pazopanib par :

✓ Affections vasculaires :

Tableau 25 : classement des affections vasculaires de pazopanib selon la fréquence.

Très fréquents	✓ Hypertension artérielle
Fréquents	✓ Événements thromboemboliques veineux ✓ Bouffée de chaleur et bouffée vasomotrice
Peu fréquents	✓ Hémorragie et crises hypertensives

Les évènements thromboemboliques veineux ont été observés chez les patients traités par Pazopanib sont causées par la formation d'un caillot, ou thrombus, dans la circulation sanguine. Ses deux formes principales sont la thrombose veineuse profonde (TVP) ou phlébite et sa complication majeure, l'embolie pulmonaire (EP) ; suivis d'une bouffée de chaleur qui s'étend à tout le corps, particulièrement à la poitrine, au visage, au cou et à la tête. Elles peuvent s'accompagner d'une rougeur, de transpiration et se terminer par des frissons.

✓ Affections cardiaques :

Au cours des études contrôlées par placebo, l'incidence globale des affections cardiaques a été plus élevée chez les patients traités par Pazopanib, qui se manifeste par :

- ❖ Une bradycardie qui se caractérise par un rythme cardiaque trop lent, donc le cœur bat à moins de 50 pulsations par minute, par conséquent le patient peut avoir la tête qui tourne, se sentir fatigué, essoufflé et parfois même, perdre connaissance.

III-15-Rituximab :

✓ Affections vasculaires :

Au cours des études, l'incidence globale des effets indésirables vasculaires a été plus élevée chez les patients traités par le Rituximab ; parmi les on cite :

- ❖ Hypotension orthostatique qui se manifeste par une chute de la pression artérielle systolique d'au moins 20mmHg, cette chute résulte d'un défaut d'adaptation posturale de la pression artérielle lors du passage en position debout, défaut d'adaptation qui entraîne une ischémie cérébrale.
- ❖ Et une hypertension artérielle qui se définit comme un effet secondaire majeur des thérapies ciblés. [63]

CHAPITRE III : Illustration des mécanismes de cardiotoxicité pour chaque thérapie ciblée précédents

✓ Affections cardiaques :

Rares	✓ Angine de poitrine ✓ Fibrillation auriculaire ✓ Infarctus du myocarde
-------	---

III-16-Tramétinib :

On note des épreuves sur plusieurs types d'atteinte cardiaque induite par le traitement de Tramétinib ; notamment :

- ❖ Une insuffisance cardiaque systolique aiguë potentiellement mortelle. [64]
- ❖ **Hypertension artérielle** : Des augmentations de la pression artérielle associées au Tramétinib en monothérapie et en association au Dabrafenib, ont été rapportées chez des patients ayant ou non des antécédents d'hypertension artérielle.
- ❖ **Diminution de la FEVG et Dysfonction ventriculaire gauche** : a été rapportée chez des patients traités par Tramétinib en monothérapie ou en association au Dabrafenib.
- ❖ **La dysfonction diastolique ventriculaire gauche (DDVG)** : représente l'anomalie cardiaque la plus fréquente, elle est associée à différents troubles métaboliques ainsi qu'à l'obésité, tout étant un fort prédicteur d'événements cardiovasculaires ; D'ailleurs, la présence d'une DDVG est la cause d'environ la moitié des cas d'insuffisance cardiaque, notamment d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservé. [65]

CHAPITRE IV :

Prise en charge des cardio- toxicités

IV-1-Trastuzumab :

Une évaluation écho-cardio-graphique de routine est universellement recommandée avant d'initier un traitement par trastuzumab ; Les facteurs de risque cardiaque tels que l'hypertension et le tabagisme doivent également être notés.

Le rôle de l'échocardiographie de dépistage chez les patients asymptomatiques pendant le traitement est incertain. Une alternative raisonnable, basée sur des lignes directrices, consiste à obtenir une échocardiographie au départ, à la fin du traitement et 6 à 12 mois après le traitement. [66]

En pratique clinique, les patients asymptomatiques recevant des anthracyclines, par exemple la doxorubicine ou présentant des facteurs de risque cardiaque de base, subissent souvent une échocardiographie tous les 2 à 3 mois. Les patients atteints d'une maladie métastatique recevant un traitement indéfini peuvent également subir une échocardiographie de routine. [67]

Les patients symptomatiques doivent recevoir immédiatement une échocardiographie, des tests de bio-marqueurs cardiaques et être orientés vers un cardiologue. Le trastuzumab doit être arrêté si la FEVG est inférieure à 50 % et est diminuée de plus de 10 % par rapport à la valeur initiale, ou si la FEVG est diminuée de plus de 16 % par rapport à la valeur initiale. Dans certains cas, le trastuzumab peut être redémarré s'il existe une récupération documentée de la FEVG.

Lorsqu'il est ajouté à une chimiothérapie cytotoxique, le trastuzumab peut encore augmenter le risque de neutropénie, d'infections et d'anémie. Le trastuzumab ne doit pas être utilisé en association avec le belimumab en raison d'un risque accru de neutropénie et d'infection.

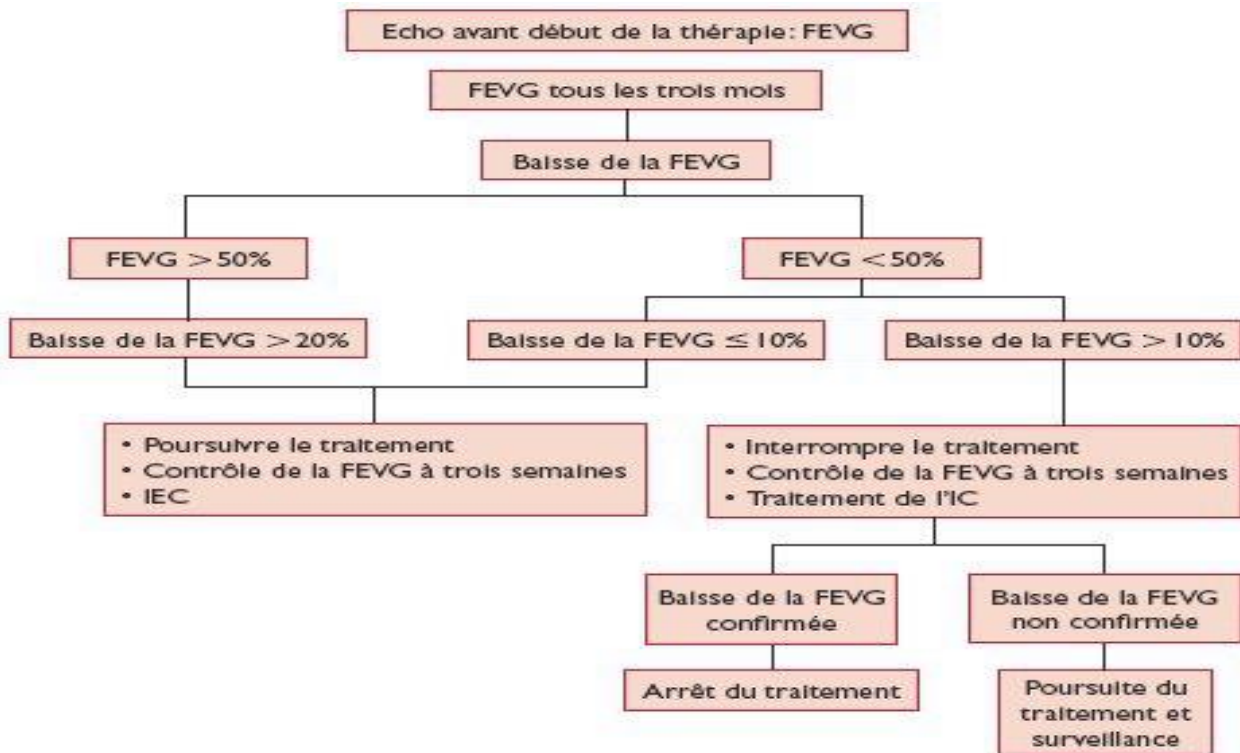


Figure 19 : un exemple d'algorithme de prise en charge des patients présentant une baisse de la FEVG.

IV-2- Afatinib / erlotinib / Géftinib :

Il n'est pas recommandé de suivi systématique de la FEVG chez les patients ne présentant pas de facteurs de risque cardiovasculaires, hormis une vigilance vis-à-vis de la survenue de signes évocateurs d'une insuffisance cardiaque.

Chez les patients ayant une cardiopathie sous-jacente (FEVG < 50 %) et recevant l'Afatinib, il est recommandé que la fréquence du suivi qui leur est habituellement proposé par leur cardiologue soit plus rapprochée en début de traitement (risque plus élevé d'altération de la FEVG à ce moment).

Il est recommandé de réaliser un bilan cardiaque et une échographie cardiaque 1 mois après l'instauration puis tous les 3 mois pendant la première année. Au-delà de la première année, un suivi cardiologique moins fréquent peut être discuté.

Un dosage de la troponine à visée de détection précoce d'une dysfonction systolique du ventricule gauche se discute au cas par cas. Une troponine élevée nécessite qu'une évaluation cardiologique soit réalisée sans délai.

IV-3-Alectinib :

En cas de bradycardie symptomatique ; La fréquence cardiaque et la pression artérielle doivent être surveillées.

- Une adaptation de la posologie n'est pas nécessaire en cas de bradycardie asymptomatique.
- Si les patients présentent une bradycardie symptomatique ou des événements menaçant le pronostic vital, l'utilisation de traitements concomitants favorisant la bradycardie et de traitements antihypertenseurs doit être évaluée et le traitement par Alecensa peut être adapté.

IV-4-Bévacizumab :

- La survenue d'un accident thromboembolique impose l'arrêt définitif du traitement.
- Toute hypertension artérielle préexistante doit être efficacement contrôlée avant l'instauration du traitement par Avastin. Aucune information n'est disponible quant à l'effet d'Avastin chez les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée à l'instauration du traitement. La surveillance de la pression artérielle est recommandée au cours du traitement.
 - ✓ Hypertension artérielle a généralement été bien contrôlée avec des antihypertenseurs oraux comme des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des diurétiques et des inhibiteurs calciques. Elle a rarement conduit à un arrêt du traitement par Avastin ou à une hospitalisation.

IV-5-Cabozantinib :

- Le traitement par le Cabozantinib doit être arrêté chez les patients qui développent un infarctus aigu du myocarde ou toute autre complication thromboembolique cliniquement significative.
- Le Cabozantinib doit être arrêté en cas d'hypertension sévère et persistante, malgré le traitement anti hypertensif et la réduction de la dose de Cabozantinib. En cas de crise hypertensive avérée, le traitement par Cabozantinib doit être arrêté.
- Une surveillance régulière de l'ECG et des électrolytes (calcémie, kaliémie et magnésémie) doit être envisagée.

IV-6-Cétuximab :

Lors de la prescription de Cétuximab, le statut cardiovasculaire et l'indice de performance du patient, ainsi que l'administration concomitante de composés cardiotoxiques tels que les fluoropyrimidines, doivent être pris en compte.

IV-7-crizotinib :

Le Crizotinib doit être administré avec prudence chez ces patients et une surveillance périodique des électrocardiogrammes (ECG), des électrolytes et de la fonction rénale est nécessaire. Lors de l'administration de Crizotinib, un ECG et un dosage des électrolytes (par ex, calcium, magnésium, potassium) doivent être réalisés dans un délai le plus court possible avant la première administration, et une surveillance périodique avec des ECG et dosages des électrolytes est recommandée, tout particulièrement en début de traitement en cas de vomissements, de diarrhée, de déshydratation ou de fonction rénale altérée.; Si nécessaire, les taux d'électrolytes doivent être corrigés ;

*Si un allongement supérieur ou égal à 60 msec par rapport à la valeur initiale est observé mais que l'intervalle QTc reste inférieur à 500 msec, le traitement par Crizotinib doit être interrompu et l'avis d'un cardiologue doit être sollicité.

*Si un allongement de l'intervalle QTc supérieur ou égal à 500 msec est observé, l'avis d'un cardiologue doit être immédiatement sollicité. Pour les patients qui développent un allongement de l'intervalle QTc.

- La fréquence cardiaque et la tension artérielle doivent être surveillées régulièrement. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas de bradycardie asymptomatique.
- Des mesures adaptées telles qu'une interruption du traitement, une diminution des doses ou un arrêt du traitement, selon le cas, doivent être envisagées, si de tels symptômes sont observés. [68]

IV-8-Dasatinib :

Avant d'initier un traitement par Dasatinib, les signes ou symptômes de maladie cardio-pulmonaire sous-jacente doit être recherchée ; Une échographie cardiaque doit être effectuée à l'initiation du traitement chez tout patient qui présente des symptômes de maladie cardiaque et doit être envisagée chez les patients ayant des facteurs de risque de maladie pulmonaire ou cardiaque.

Conformément aux recommandations de prise en charge des effets indésirables extra-hématologiques, la dose de Dasatinib doit être réduite ou le traitement interrompu pendant cette évaluation ; Si aucune explication n'est trouvée, ou s'il n'y a aucune amélioration après réduction de dose ou arrêt du traitement, le diagnostic d'HTAP doit être envisagé. L'approche diagnostique doit suivre les recommandations. Si l'HTAP est confirmée, le traitement par Dasatinib doit être arrêté définitivement.

Dasatinib doit être administré avec précaution chez les patients présentant ou susceptibles de développer un allongement de l'intervalle QTc. Cela inclut les patients présentant une hypokaliémie ou un hypomagnésémie, les patients présentant un syndrome d'allongement congénital du QT, les patients traités par des médicaments anti-arythmiques ou d'autres médicaments susceptibles d'entraîner un allongement de

l'intervalle QT et les patients ayant reçu des doses cumulatives d'anthracyclines élevées ; L'hypo-kaliémie / l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant administration de Dasatinib.

Il est conseillé aux médecins d'arrêter l'administration de Dasatinib et d'envisager la nécessité d'un traitement alternatif spécifique à la LMC en cas d'insuffisance cardiaque.

IV-9-Bortézomib :

Comme les complications cardiaques sont rarement rapportées comme effets secondaires du Bortézomib, le traitement de cet événement indésirable fait encore l'objet de débats. Selon la notice américaine du Bortézomib, les patients présentant des facteurs de risque ou une maladie cardiaque existante doivent être étroitement surveillés lors de la prescription de Bortézomib.

Dans plusieurs rapports de cas de patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, les concentrations de peptide natriurétique pro-cerveau (pro-BNP) se sont révélées élevées, tandis que les enzymes cardiaques, telles que la créatinine phosphokinase et la troponine I, n'augmentent pas de manière significative

Par conséquent, on ignore encore si le pro-BNP ou les enzymes cardiaques pourraient être utilisés pour surveiller la cardiotoxicité associée au Bortézomib. D'autres études sont encore nécessaires pour résoudre ce problème. [69]

IV-10-Ponatinib :

Nous avons montré que le Ponatinib a significativement augmenté la cardiotoxicité in vivo et in vitro par rapport aux autres ITK de la LMC approuvés par la FDA. Surtout, nous avons identifié les voies AKT et ERK comme cibles clés du Ponatinib, et démontrons que l'inhibition de ces voies médiee probablement, au moins en partie, la cardiotoxicité associée à cet agent.

De plus, cette étude suggère que l'asciminib peut être une option de traitement plus sûre que le Ponatinib pour les patients atteints de LMC porteurs de la mutation « garde-port » T315I. Enfin, nos résultats suggèrent fortement la nécessité d'un dépistage préclinique plus complet de la cardiotoxicité pour les nouveaux agents oncologiques en utilisant une combinaison de modèles in vitro et in vivo. [70]

IV-11-Sunitinib :

L'hypertension doit être dépistée et si nécessaire traitée de façon appropriée, une interruption temporaire du traitement est recommandée chez les patients atteints d'hypertension sévère non contrôlée médicalement.

Surveillance stricte est recommandée chez les patients présentant des signes cliniques et symptômes d'ICC et il fallait faire un bilan cardiovasculaire avant traitement, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque cardiaques et/ou des antécédents de maladie coronarienne.

Le Sunitinib devra être utilisé avec précaution chez les patients ayant déjà présenté un allongement de l'intervalle QT, ainsi que chez ceux qui prennent des anti-arythmiques, ou des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT ou présentant une pathologie cardiaque préexistante, une bradycardie ou des troubles électrolytiques. L'administration concomitante de Sunitinib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 devra être limitée en raison de la possible augmentation des concentrations plasmatiques de Sunitinib. [71]

IV-12-Sorafénib :

En cas d'hypertension sévère ou persistante, ou de crise hypertensive malgré l'instauration d'un traitement antihypertenseur, un arrêt définitif du traitement par Sorafénib doit être envisagé.

Un arrêt temporaire ou définitif du traitement par sorafénib doit être envisagé chez les patients développant une ischémie cardiaque et/ou un infarctus du myocarde.

Les patients traités par certains anti-arythmiques ou d'autres médicaments qui allongent l'espace QT ainsi que les patients présentant des troubles du bilan électrolytique tels qu'une hypokaliémie, une hypocalcémie ou une hypomagnésémie ; Lors de l'utilisation du Sorafénib chez ces patients, une surveillance régulière de l'électrocardiogramme et du bilan électrolytique (magnésium, potassium, calcium) doit être envisagée. [72]

IV-13-Régorafénib :

Les numérations sanguines et les paramètres de coagulation doivent être surveillés chez les patients ayant un risque hémorragique et chez ceux qui sont traités par anticoagulants ; ou par d'autres médicaments concomitants augmentant le risque hémorragique.

En cas d'hémorragie sévère nécessitant une intervention médicale en urgence, l'arrêt définitif de Stivarga doit être envisagé.

La pression artérielle doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par Régorafénib. Il est recommandé de surveiller la pression artérielle et de traiter l'hypertension conformément à la pratique médicale standard. En cas d'hypertension sévère ou persistante en dépit d'une prise en charge médicale adéquate, le traitement doit être temporairement interrompu et/ou la dose doit être réduite à la discrétion du médecin. [73]

Les signes et symptômes cliniques d'ischémie myocardique doivent être surveillés chez les patients présentant des antécédents de cardiopathie ischémique, en cas d'apparition d'une ischémie cardiaque et/ou d'un infarctus, il est recommandé d'interrompre le traitement par Régorafénib jusqu'à la résolution des troubles. [74]

IV-14-Pazopanib :

La pression artérielle doit être surveillée et rapidement prise en charge à la fois par un traitement antihypertenseur et par une modification de la dose de Pazopanib.

Le traitement par Pazopanib doit être arrêté en cas de crise hypertensive avérée ou d'hypertension sévère et persistante malgré un traitement antihypertenseur et la réduction des doses de Pazopanib.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter d'éventuels signes ou symptômes cliniques d'une insuffisance cardiaque congestive, un contrôle de la FEVG à l'initiation du traitement, puis périodiquement, est recommandé chez les patients à risque de dysfonctionnement cardiaque . [75]

Chez les patients ayant une maladie cardiaque préexistante significative, sous pazopanib, la surveillance par des électrocardiogrammes avant traitement et régulièrement, et le maintien des électrolytes (par ex : calcium, magnésium, potassium) dans les valeurs normales sont recommandés. [76]

IV-15-Rituximab :

Les patients présentant des antécédents de pathologies cardiaques et/ou ayant reçu une chimiothérapie cardiotoxique doivent être étroitement surveillés.

L'éventualité d'une hypotension pendant l'administration de Rituximab doit faire envisager l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion. [77]

IV-16-Tramétinib :

Chez tous les patients, la FEVG doit être évaluée avant l'instauration du traitement, un mois après l'instauration du traitement, puis environ tous les 3 mois durant tout le traitement, et il fallait d'effectuer une échocardiographie avant le début d traitement pour évaluer la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

La pression artérielle doit être mesurée à l'instauration du traitement et surveillée pendant le traitement par Tramétinib, et prise en charge par un traitement standard du contrôle de l'hypertension artérielle, si nécessaire. [78]

CHAPITRE V :

Etude épidémiologique

V-1-Introduction :

Depuis les années 2000, de nouvelles thérapies ont révolutionné la prise en charge de nombreux cancers : on les appelle les thérapies ciblées, ces traitements ont pour particularité de « cibler » des anomalies moléculaires caractéristiques à la cellule cancéreuse, tentant ainsi de limiter les effets indésirables nombreux que l'on connaissait aux anciennes molécules.

Ces thérapies ciblées, en ciblant le plus souvent les mécanismes nécessaires à la survie des cellules ou à la néo angiogenèse, sont parfois impliquées dans des voies de signalisation également en jeu dans des organes sains, elles peuvent être administrées seules ou en association avec d'autres traitements anti-cancéreux. [79]

La partie pratique de ce mémoire dépend d'une étude de la Cardiotoxicité induite par les thérapies ciblées chez les sujets cancéreux suivis en Médecine Interne CHU Blida.

Nous avons fait ce travail au niveau du service médecine interne cardiologie sous la supervision du professeur Bachir Cherif ; en collaboration avec le service d'oncologie médicale CHU Franz Fanon Blida sous l'aide de l'oncologue Docteur Idir.

V-2-Matériels et méthodes :

V-2-1-Objectifs de l'étude :

V-2-1-1-Objectif principal :

- ✓ Identifier la cardiotoxicité induite par la thérapie ciblée chez les sujets cancéreux.

V-2-2-2-Objectif secondaire :

- ✓ Mettre au point d'autres effets secondaires associés aux thérapies ciblées.

V-2-2-Méthodologie :

V-2-2-1 Type d'étude :

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive qui s'est déroulée entre 25 février 2021 et 15 juin 2021 au sein du service médecine interne cardiologie et ainsi qu'au service d'oncologie médicale CHU Franz Fanon Blida.

V-2-2-2-Population à étudier :

Les sujets cancéreux traités par la thérapie ciblée et suivis en médecine interne CHU Blida.

V-2-2-2-1-Les critères d'inclusion : tous les patients qui ont un cancer et sous thérapie ciblée au sein du service d'oncologie à Franz Fanon ayant fait une cardiotoxicité.

V-2-2-2-2-Les critères d'exclusion :

- Les patients qui n'ont pas un cancer.
- Les patients qui ont un cancer mais ne sont pas traités par des thérapies ciblées.
- Les patients qui n'ont pas une cardiotoxicité après un traitement par la thérapie ciblée.

V-2-2-3-Éthique :

On a eu l'accord verbal préalable des patients pour participer à cette étude.

V-2-2-4- Les variables recueillies :

V-2-2-4-1-Consultation 1 :

C'est une consultation avant le traitement par thérapie ciblée, elle est faite soit par le professeur BACHIR CHERIF, soit par les médecins résidents au service de Médecine interne. Elle a pour but de ne permettre de distinguer entre les effets secondaires du traitement et les antécédents pathologiques des patients.

V-2-2-4-2- Consultation 2 :

C'est la consultation après le traitement par thérapie ciblée, faite également au service de Médecine interne à l'aide d'un questionnaire standardisé comportant deux parties :

- La 1ère partie : contient les données générales et socio-économiques : Age, le sexe, la commune, la profession, antécédents médicaux, les facteurs liés à l'hygiène de vie, les habitudes toxiques et l'activité physique.
- La 2ème partie : comporte les données cliniques qui nous permettent d'évaluer l'état clinique du cancer de patient et les effets secondaires du traitement.

Ces informations seront enregistrées et analysés à l'aide du logiciel Microsoft Excel.

V-2-2-4-2-Etude des dossiers médicaux :

Nous avons sélectionné les noms des patients ayant reçu une thérapie ciblée, puis nous nous sommes rendus au service d'Oncologie médicale afin d'analyser la suite des données, et de recueillir les informations manquantes trouvées dans la fiche technique cardio-oncologie.

V-2-3-Matériel : Fiche de renseignement :

Nous avons établi une fiche de renseignement nous permettant de collecter les données cliniques des patients, et d'établir un suivi pour le deuxième contrôle cardiaque au niveau du service Médecine Interne-Cardiologie afin de savoir s'ils ont fait, ou non, une Cardiotoxicité. (Annexe)

V-3-Interprétation et analyse :

V-3-1- Répartition par cercle relativiste des sujets cancéreux qui traités par une thérapie ciblée selon le sexe :

Parmi les 15 patients inclus dans notre étude, on retrouve 14 femmes (93%) et un seul homme (7%) qui sont pris en charge par thérapie ciblée.

- ✓ Le sexe ratio H/F est de 0,08.

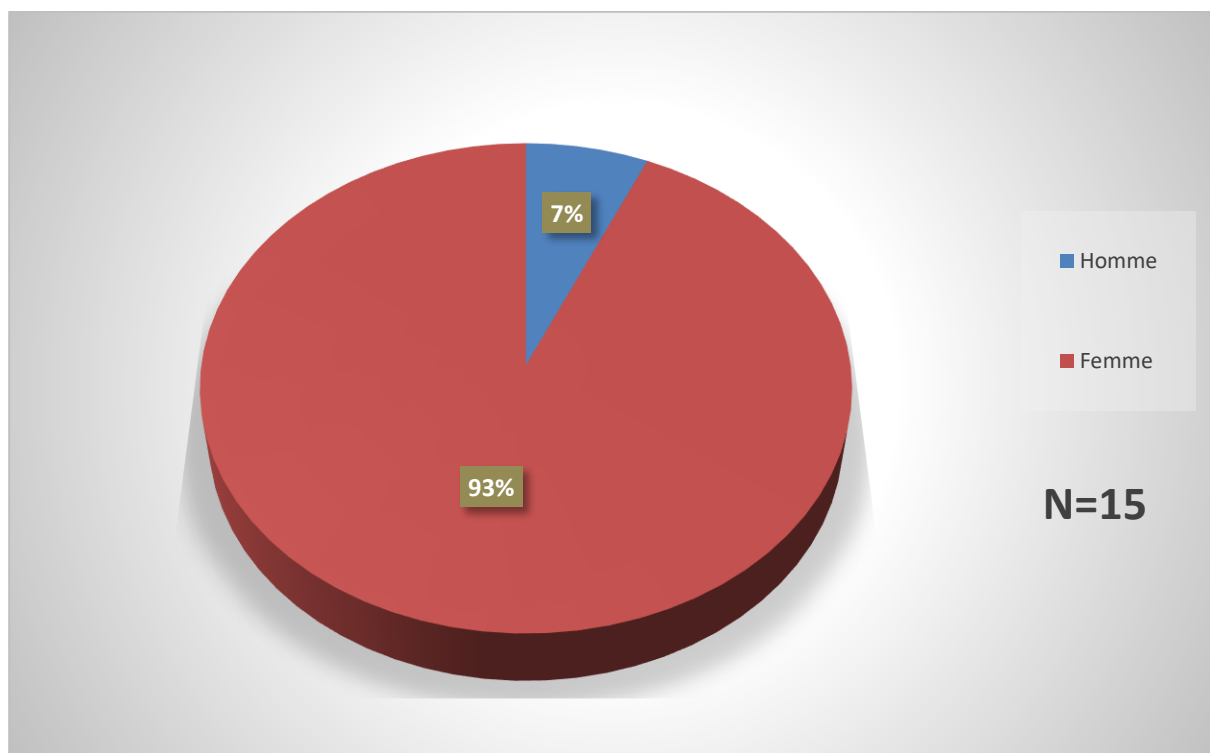


Figure 21 : Répartition des sujets cancéreux qui ont pris la thérapie ciblée selon le sexe au niveau de Médecine Interne CHU Blida (du 2019 au 2021).

V-3-2-Répartition par tranche d'âge des sujets cancéreux qui ont déjà été traités par la thérapie ciblée :

- ✓ L'âge moyen de la population étudiée était de 52,6 ans.
- ✓ Les extrêmes de l'âge vont de 33 ans aux 73 ans.
- ✓ Les patients dont l'âge appartient à l'intervalle [53-63 ans] sont les plus traités par la thérapie ciblée.

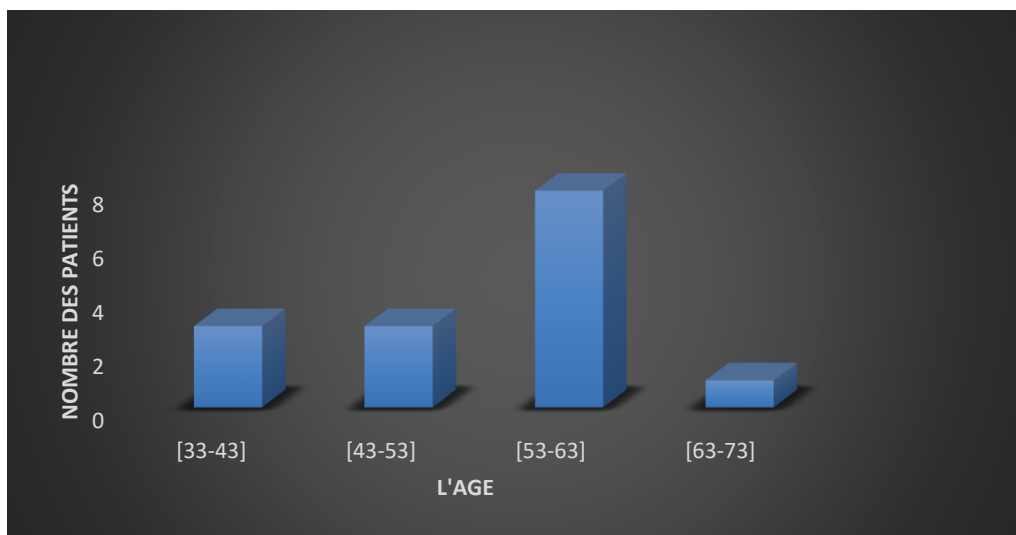


Figure 22 : Répartition par tranche d'âge des sujets cancéreux traités par la thérapie ciblée et suivis en Médecine Interne CHU Blida (du 2019 au 2021).

V-3-3-Répartition des sujets cancéreux selon leurs antécédents familiaux et pathologiques :

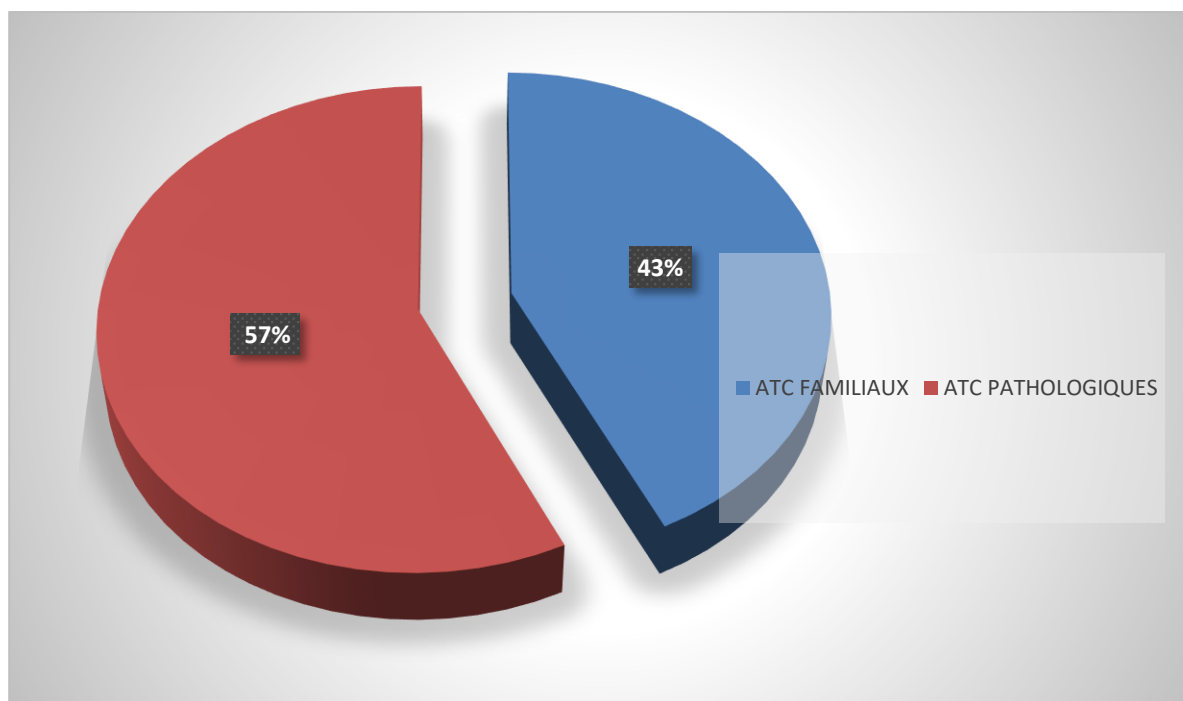


Figure 23 : Répartition des sujets cancéreux selon leurs ATC pathologiques et familiaux.

CHAPITRE V : Etude épidémiologique

Tableau 26 : Répartition des sujets cancéreux selon leurs ATC familiaux et pathologiques (du 2019 au 2021).

Les patients	Les Antécédents familiaux	Les Antécédents Pathologiques
Patient N°1	2 sœurs décédées à cause du néo du sein +du colon	Psychiatrique (dépression)
Patient N°2	/	HTA sous traitement
Patient N°3	/	HTA + Hypercholestérolémie
Patient N°4	Sa mère décédée par hémopathie maligne	Thyroïdite
Patient N°5	/	/
Patient N°6	sœur avec néoplasie du colon	/
Patient N°7	/	Epilepsie
Patient N°8	Tante paternelle néo-utérine	/
Patient N°9	/	Tuberculose traité en 2009
Patient N°10	Mère néoplasie du colon en cours	HTA
Patient N°11	Néo pulmonaire chez son frère récemment découvert	Hypothyroïdie sous lévothyrox depuis 2012
Patient N°12	/	/
Patient N°13	/	/
Patient N°14	/	/
Patient N°15	/	HTA

V-3-4-Répartition des sujets cancéreux selon la localisation de leur tumeur :

À la suite de notre analyse des dossiers des patients, nous avons remarqué une prédominance majeure d'atteinte par le cancer du sein ; soit gauche soit droit, (77 % au totale) par rapport aux autres types de cancers.

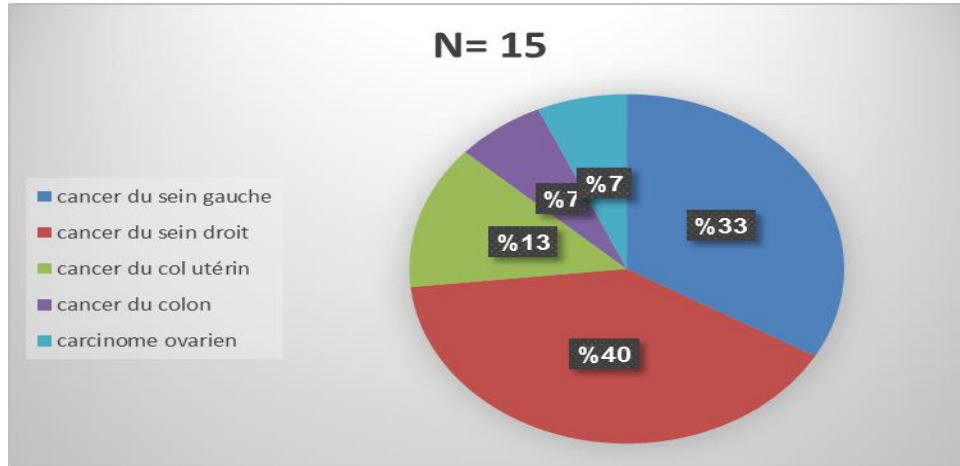


Figure 24 : Répartition des sujets cancéreux selon la localisation de leur tumeur

V-3-5-Répartition par cercle relativiste des sujets cancéreux traités par la thérapie ciblée selon s'ils ont fait ou non une Cardio- toxicité :

D'après les résultats obtenus, on note la présence d'une Cardiotoxicité chez 53% des patients ayant pris de une thérapie ciblée.

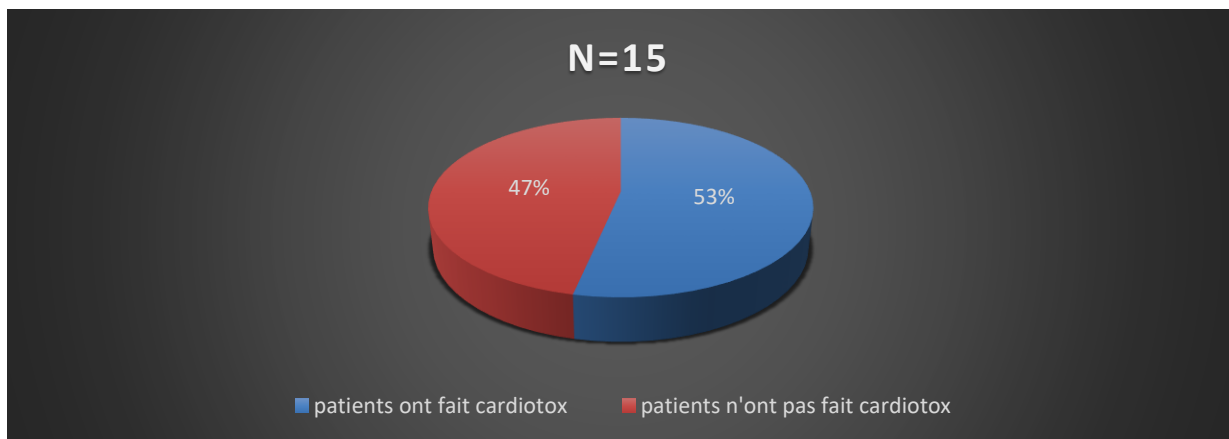


Figure 25 : Répartition des sujets cancéreux traités par une thérapie ciblée selon s'ils ont fait ou non une Cardio-toxicité.

V-3-6-Répartition des thérapies ciblées cardiotoxiques utilisées par les sujets cancéreux inclus dans notre étude :

D'après les résultats obtenus, on note une prédominance de l'utilisation de la molécule du **TRASTUZUMAB** par les sujets cancéreux dans le traitement de leur cancer, par rapport aux autres molécules.

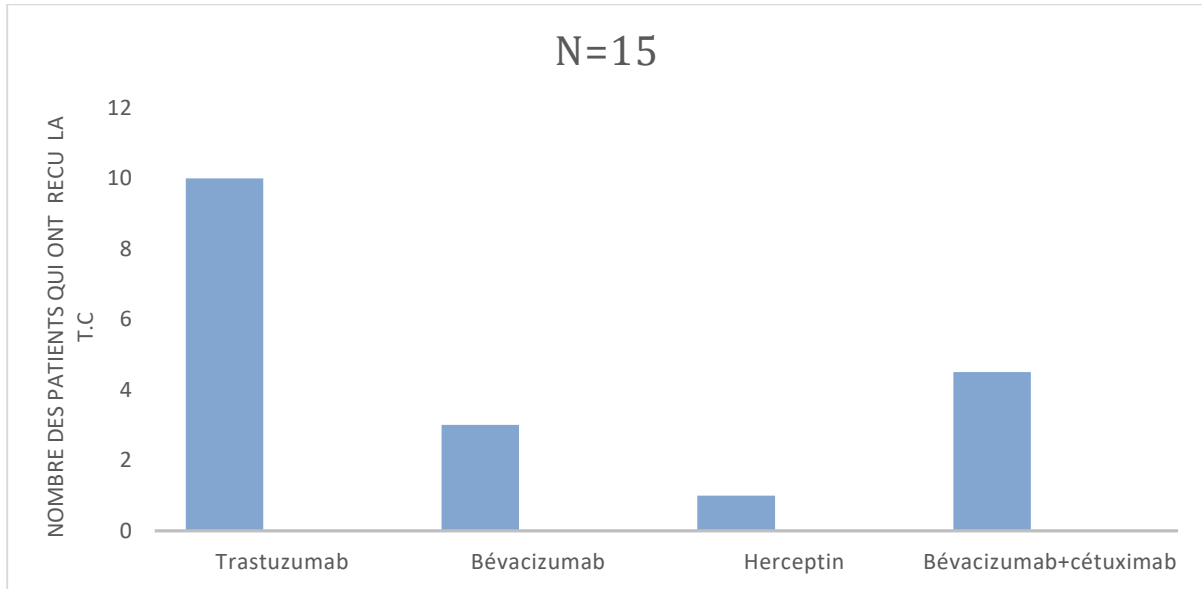


Figure 26 : Répartition des molécules de la thérapie ciblée selon les patients cancéreux qui les prennent.

V-3-7-Répartition des effets secondaires cardiaques induits par l'utilisation des thérapies ciblées chez les patients inclus dans cette étude :

Parmi les 15 patients qui ont pris une thérapie ciblée, on note, après leur contrôle cardiaque au sein du service Médecine Interne-Cardiologie, 8 patients qui ont fait une Cardio-toxicité de type différent.

Pour mieux préciser, on note :

- ✓ Un patient a fait un épanchement péricardique.
- ✓ Un patient a fait des troubles rythmiques qui se traduisent par une diminution de la fonction systolique.
- ✓ Un patient a fait une insuffisance cardiaque gauche stade 2.
- ✓ Deux patients ont fait une insuffisance cardiaque qui s'est manifesté par une diminution de FEV (70%→61%) pour l'un, et pour l'autre une diminution de 20 points.
- ✓ Un patient a fait un allongement du QT.
- ✓ Deux patients ont fait une hypertension artérielle.

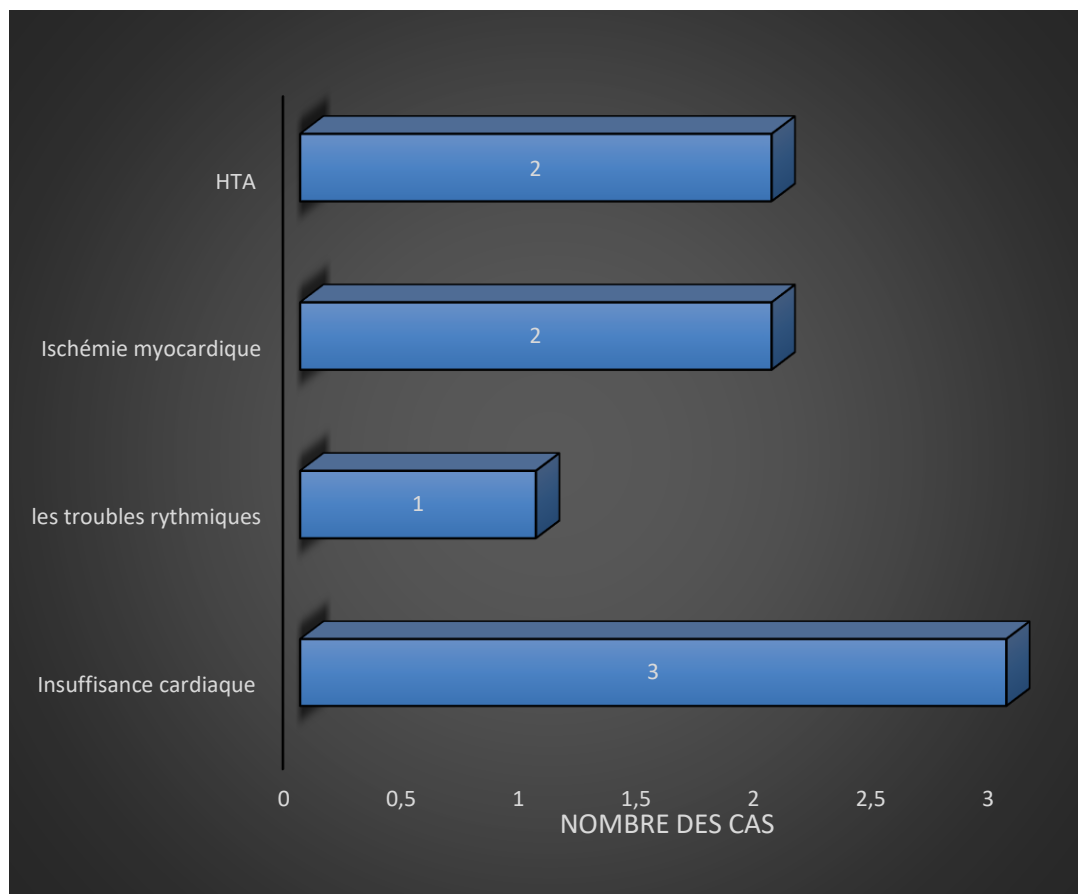


Figure 27 : Répartition des effets secondaires cardiotoxiques.

V-5-Discussion :

La détection et la gestion précoce de la cardiotoxicité liée aux thérapies ciblées seront extrêmement importantes afin de réduire la morbidité et la mortalité. L'évaluation prétraitement avec un électrocardiogramme de surface, une échocardiographie, des antécédents cardiaques et un examen complet des médicaments concomitants, sont la base actuelle du traitement par thérapie ciblée.

Nous visons à passer en revue les implications cardiovasculaires et les cardiotoxicités associées aux agents chimio-thérapeutiques basés sur des cibles moléculaires, avec un accent particulier sur l'hypertension, la dysfonction cardiaque et l'allongement de l'intervalle QT. Leur implication, mécanisme et gestion sont discutés lorsque cela est possible.

Notre travail consiste en une étude épidémiologique effectuée au niveau du service Médecine Interne-Cardiologie en collaboration avec le service d'Oncologie Médicale du CHU Franz Fanon Blida, c'est une étude rétrospective sur une période allant du 2019 au 2021 sur des patients cancéreux et ayant fait un traitement par la thérapie ciblée. Le recrutement des patients consentants à se soumettre aux obligations rigoureuses de l'étude s'est fait entre le 25 février 2021 et le 18 mars 2021.

CHAPITRE V : Etude épidémiologique

Notre objectif est d'identifier la cardiotoxicité induite par les thérapies ciblées chez les sujets cancéreux. Cette étude épidémiologique est la première en Algérie, cependant ; il est important de noter que ce traitement est peu utilisé au sein des hôpitaux de notre pays.

Dans notre population d'étude (15 patients), la grande majorité des patients recrutés sont des femmes qui se représentent 93% de la totalité de notre échantillon, comparativement avec l'étude faite en France Septembre 2016 aux CHU Pontchaillou-Rennes, sur l'incidence de l'hypertension artérielle chez les patients traités par thérapies ciblées par voie orale selon la classification oncologique du CTCAE à 3 mois de traitement, parmi les 117 patients inclus dans cette étude, les hommes représentent 53% et les femmes 47%. [80]

Tableau 27 : Tranche d'âge des patients cancéreux les plus traités par la thérapie et font une cardiotoxicité dans deux étude.

Etudes Auteurs	Pays	Tranche d'âge Années
L.Belaid Vigneau 2016	France	D'au moins 18 ans
Notre étude 2021	Algérie Blida	[53-63 ans]

Dans notre étude, les patients dont l'âge appartient à l'intervalle [53-63 ans] (l'âge moyen était de 52,6 ans) sont les plus traités par la thérapie ciblée, comparativement avec l'étude faite en France Septembre 2016, ou les patients inclus dans leur étude été âgée d'au moins 18 ans (l'âge moyen 62 +/- 13 ans). [80]

Tableau 28 : la prévalence des cancers les plus fréquents dans deux études déférentes.

Etudes Auteurs	Pays	Echantillon	Les cancers les plus fréquents
L.Belaid Vigneau 2016 CHU Pontchaillou Rennes,	France	117	Rein 31%, carcinome hépatocellulaire 23% ; sein 16% et mélanome 15%.
Notre étude 2021 (la 1 ère en Algérie)	Algérie Blida	15	Cancer du sein 73%, cancer du col utérin 13%, cancer du côlon 7%, carcinome ovarien 7%.

La prédominance du sexe féminin se reporte à l'atteinte majeur par cancer du sein ,73 % au total, par rapport aux autres types de cancers. Alors que dans l'étude comparative, le cancer du sein se représente 16% seulement des cancers traités [80], cela reflète par la présence d'une minorité de femmes incluses dans cette étude.

Ces deux travaux ont inclus des personnes ayant des antécédents pathologiques et familiaux :

- ❖ Dans notre étude on note 43% des patients qui ont des ATC Familiaux, et 57% présentent des ATC pathologiques.
- ❖ Dans l'étude comparative [80], les antécédents pathologiques sont : 37% d'HTA, 17% d'insuffisance rénale chronique, 21% de néphrectomie, 13% de diabète.

L'utilisation du Trastuzumab est majeur dans l'Algérie par un taux de plus de 65 % par rapport aux autres thérapies ciblées ce qui explique nos difficultés à trouver des patients ayant pris un traitement autre que Trastuzumab (2/15 patients traités par Bévacicumab contre 10/15 traités par Trastuzumab). Alors que dans l'étude de l'incidence de l'HTA chez les patients traités par thérapie ciblée en France 2016, les molécules les plus utilisées : Sorafénib 26%, Sunitinib 21%, et Evérolimus 21%. [80]

D'après les résultats obtenus dans notre étude, on la présence d'une Cardiotoxicité chez 53% des sujets ayant pris une thérapie ciblée, contre 47% n'ayant pas fait une de Cardiotoxicité.

CHAPITRE V : Etude épidémiologique

Cette cardiotoxicité se traduit par :

- ✓ Un patient a été fait un épanchement péricardique.
- ✓ Un patient a été fait des troubles rythmiques qui se traduisent par une diminution de la fonction systolique.
- ✓ Un patient a été fait une insuffisance cardiaque gauche stade 2.
- ✓ Deux patients ont été fait une insuffisance cardiaque qui se manifeste par une diminution de FEV (70%→61%) pour l'un et pour l'autre une diminution de 20 points.
- ✓ Un patient a été fait un allongement du QT.
- ✓ Deux patients ont été fait une hypertension artérielle.

Comparativement avec une autre étude qui se déroule sur la survenue d'une insuffisance cardiaque congestive ICC chez les sujets traités par Sunitinib/Sorafénib en Europe 2015, on note une ICC ou une insuffisance ventriculaire gauche a été diagnostiquée chez 1,2 % des patients (N= 312) ayant reçu du Sunitinib. Et une ICC a été rapportée comme un effet indésirable chez 1,9 % des patients traités par le sorafénib (N=2 276). [81]

Donc en conclusion à cette discussion qui se compare entre notre étude et deux autres études faite en Europe, on note les mêmes effets secondaires de types cardiaques induits par les molécules de la thérapie ciblée dans les trois études. À noter que notre étude a été faite avec un nombre très limités de patients et au sein d'un seul hôpital.

Les limites de notre étude :

- ❖ La période de notre étude est relativement courte, vu que notre mémoire est réalisé sur une durée limitée ne dépassant pas 06 mois, ce travail devrait être réalisé sur une durée plus étendue afin de pouvoir recruter un échantillon de patients plus important.
- ❖ Les chances de trouver des patients ayant fait une cardiotoxicité après avoir finir leur dose de thérapie ciblée est relativement réduit.

V-6-Conclusion :

Cette étude nous a permis d'étudier et d'identifier les thérapies ciblées qui entraînent une cardiotoxicité chez les sujets cancéreux.

On a noté une augmentation croissante de l'utilisation des thérapies ciblées en Algérie. Ces thérapies présentent une grande variété d'effets secondaires mais peu de toxicité grave (cardiotoxicité). D'autant plus que cette thérapie ciblée est sous-utilisée au niveau du service anti-cancéreux de Blida, elle est généralement associée avec la chimiothérapie pour traiter différentes tumeurs.

De là, nous concluons que notre étude épidémiologique était limitée par le temps et l'espace ; sachant que nous l'avons fait au niveau d'un seul hôpital (CHU Franz Fanon) avec un nombre très limitée de patients (15 patients) et ce nombre n'est pas suffisant pour évaluer la cardiotoxicité induite par les thérapies ciblées.

Des études plus poussées et plus élargies doivent être réalisées afin de nous donner des résultats plus précis et concluants.

CONCLUSION :

Au cours des deux dernières décennies, le pronostic des patients atteints de cancers n'a cessé de s'améliorer, en grande partie du fait d'avancées thérapeutiques majeures. A côté de la chimiothérapie classique, l'émergence de thérapies ciblées inhibant spécifiquement certaines voies de signalisation cellulaires, dont leur avantage notable est la préservation des cellules saines de notre organisme qui ne sont pas détruites, elles sont utilisées seules ou en association, constitue une révolution dans la prise en charge de ces patients.

Cependant, ces améliorations sont à contrebalancer avec les effets indésirables, parfois graves, qui peuvent survenir tout au long du traitement de la maladie cancéreuse, mais aussi à plus long terme. Parmi eux, les événements cardiovasculaires représentent une des complications les plus préoccupantes.

L'identification des facteurs de risque cardiovasculaires standards ainsi que des éléments liés à une cardiotoxicité potentielle du traitement oncologique est importante pour optimiser le rapport bénéfice/risque du traitement.

L'impact d'une cardiotoxicité sur la qualité de vie des patients et sur l'attitude thérapeutique n'est pas toujours évident ; La prise en charge doit tenir compte du type de maladie oncologique et de son pronostic, du type de traitement, des doses administrées, de l'importance du traitement pour le pronostic oncologique et des comorbidités du patient.

Donc l'objectif de notre recherche, qui était la première dans notre pays, est de présenter les principales cardiotoxicités induites par l'utilisation des thérapies ciblées chez les sujets cancéreux, sachant que cette étude a été faite avec un nombre très limité de patients.

La fréquence de ces cardiotoxicités et leurs impacts sur le pronostic global des patients en ont fait une préoccupation majeure en cardiologie, jusqu'à l'émergence d'une nouvelle spécialité : l'oncocardologie.

Les patients recevant de la thérapie ciblée, sont une population à risque de complications cardiovasculaires, donc il fallait un suivi cardiologique respectif durant le traitement anticancéreux et ainsi après le traitement, pour prévenir les complications à long terme, et les dépister précocement.

Enfin, le traitement des FRCV, la détection précoce de la dysfonction cardiaque et l'adaptation du traitement oncologique vont permettre chez certains patients d'éviter des complications pouvant altérer leur qualité de vie, voire leur pronostic vital. Ceci est d'autant plus important chez les patients dont le traitement est à visée curative.

Références Bibliographiques

Références

- 1- organisation mondiale de la santé 09/12/2020.
- 2- Wilkowsky, S. Vignot et C. Traité de médecine AKOS .Elsevier Masson SAS. 2019
- 3- Perlemuter, Léon. Guide de thérapeutique Perlemuter. ELSEVIER / MASSON, 2019.
- 4-Marqueurs tumoraux. LAB TESTS ONLINE .01/08/2020.
- 5-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>
- 6 -Nelson-Veniard, Marie. Cardiotoxicité des chimiothérapies chez l'enfant : type, dépistage et prévention. 08/07/2015. Page 10
- 7-Namboodiri AM, Pandey JP. Differential inhibition of trastuzumab- and Cétuximab-induced cytotoxicity of cancer cells by immunoglobulin G1 expressing different GM allotypes. Clin Exp Immunol. 2011 Dec; 166(3):361-5
- 8- Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delaloge S, Ferrero JM, Verrill M, Colomer R, Vieira C, Werner TL, Douthwaite H, Bradley D, Waldron-Lynch M, Kiermaier A, Eng-Wong J, Dang C., BERENICE Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. Ann Oncol. 2018 Mar 01;29(3):646-653
- 9-Pilar Diz Tain, Ana Lopez Gonzalez, Andrés Garcia-Palomo .Med Clin (Barc) .Avr 2016; 146 Suppl 1:7c-11- 10.1016/S0025-7753(16)30257-3.
- 10- Ahmed A Abdelgalil , Hamad M Al-Kahtani , Fahad I Al-Jenoobi , Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol. 2020;45:93-117.doi: 10.1016/bs.podrm.2019.10.004. Epub 2019 Dec 6.
- 11 -Josh J Carlson Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2009 Oct;9(5):409-16. doi: 10.1586/erp.09.49
- 12 -Justyna Rawluk , Cornelius F Waller , Recent Results Cancer Res. 2018; 211:235-246.doi: 10.1007/978-3-319-91442-8_16.
- 13- Janette Greenhalgh , Adrian Bagust , Angela Boland , Kerry Dwan , Sophie Beale , Juliet Hockenhull , Christine Proudlove , Yenal Dundar , Marty Richardson , Rumona Dickson , Anna Mullard , Ernie Marshall , Health Technol Assess. 2015 Jun; 19(47):1-134.doi: 10.3310/hta19470.

- 14- Loretta Fala March 2016, Vol 9, Seventh Annual Payers' Guide - *Payers' Guide*
- 15-S.K. Mukherji . American Journal of Neuroradiology February 2010, 31 (2) 235-236; DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1987>
- 16- Josep Garcia , Herbert I Hurwitz , Alan B Sandler , David Miles , Robert L Coleman , Regula Deurloo , Olivier L Chinot .Cancer Treat Rev . 2020 Jun;86:102017. doi:10.1016/j.ctrv.2020.102017. Epub 2020 Mar 26.
- 17-Valérie Cochin , Marine Gross-Goupil , Alain Ravaud , Yann Godbert , Sylvestre Le Moulec Bull Cancer. 2017 May;104(5):393-401. doi: 10.1016/j.bulcan.2017.03.013. Epub 2017 May
- 18- Valérie Cochin 1, Marine Gross-Goupil 2, Alain Ravaud 3, Yann Godbert 4, Sylvestre Le Moulec Bull Cancer. 2017 May;104(5):393-401. doi: 10.1016/j.bulcan.2017.03.013. Epub 2017 May
- 19- Arvind Sahu, Kumar Prabhash, Vanita Noronha, Amit Joshi, and Saral Desai South Asian J Cancer. 2013 Apr-Jun; 2(2): 91–97.doi: 10.4103/2278-330X.110506
- 20- Arvind Sahu, Kumar Prabhash, Vanita Noronha, Amit Joshi, and Saral Desai South Asian J Cancer. 2013 Apr-Jun; 2(2): 91–97.doi: 10.4103/2278-330X.110506
- 21- Lindauer M, Hochhaus A.Recent Results Cancer Res. 2018; 212:29-68. Doi: 10.1007/978-3-319-91439-8_2.PMID: 30069624
- 22-McCafferty EH, Dhillon S, Deeks ED.Paediatr Drugs. 2018 Dec; 20(6):593-600. doi: 10.1007/s40272-018-0319-8.PMID: 30465234
- 23-Tan CRC, Abdul-Majeed S, Cael B, Barta SK.Clin Pharmacokinet. 2019 Feb;58(2):157-168. Doi: 10.1007/s40262-018-0679-9.PMID: 29802543
- 24 -Zhang S, Kulkarni AA, Xu B, Chu H, Kourelis T, Go RS, Wang ML, Bachanova V, Wang Y.Blood Cancer J. 2020 Mar 6;10(3):33. doi: 10.1038/s41408-020-0298-1.PMID: 32144237
- 25 -Saussele S, Haverkamp W, Lang F, Koschmieder S, Kiani A, Jentsch-Ullrich K, Stegelmann F, Pfeifer H, La Rosée P, Goekbuget N, Rieger C, Waller CF, Franke GN, le Coutre P, Kirchmair R, Junghanss C.Acta Haematol. 2020;143(3):217-231. Doi: 10.1159/000501927. Epub 2019 Oct. 7. PMID: 31590170
- 26- Curr Cancer Drug Targets. 2018; 18(9):847-856. doi: 10.2174/1568009617666171002142659.PMID: 28969556
- 27- Ferrari SM, Centanni M, Virili C, Miccoli M, Ferrari P, Ruffilli I, Ragusa F, Antonelli A, Fallahi P. Curr Med Chem.2019;26(6):963-972.doi: 10.2174/0929867324666171006165942.PMID: 28990511 Review

28 - Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, Venugopal B, Kollmannsberger C, Negrier S, Uemura M, Lee JL, Vasiliev A, Miller WH Jr, Gurney H, Schmidinger M, Larkin J, Atkins MB, Bedke J, Alekseev B, Wang J, Mariani M, Robbins PB, Chudnovsky A, Fowst C, Hariharan S, Huang B, di Pietro A, Choueiri TK. *N Engl J Med.* 2019 Mar 21;380(12):1103-1115. doi: 10.1056/NEJMoa1816047. Epub 2019 Feb 16.

29. Coventon J. *J Bone Oncol.* 2017. PMID: 28828294

30-Wei L, Lee D, Law CT, Zhang MS, Shen J, Chin DW, Zhang A, Tsang FH, Wong CL, Ng IO, Wong CC, Wong CM. *Nat Commun.* 2019 Oct 15;10(1):4681. doi: 10.1038/s41467-019-12606-7.

31- Grothey A, Prager G, Yoshino T. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2019 Aug; 17 Suppl 12(8):1-19. PMID: 32720931 Review.

32-Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, Kojima T, Kawazoe A, Asayama M, Yoshii T, Kotani D, Tamura H, Mikamoto Y, Hirano N, Wakabayashi M, Nomura S, Sato A, Kuwata T, Togashi Y, Nishikawa H, Shitara K. *J Clin Oncol.* 2020 Jun 20; 38(18):2053-2061. Doi: 10.1200/JCO.19.03296. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32343640

33-Miyamoto S, Kakutani S, Sato Y, Hanashi A, Kinoshita Y, Ishikawa A. *Jpn J Clin Oncol.* 2018 Jun 1; 48(6):503-513. Doi: 10.1093/jjco/hyy053. PMID: 29684209 Review.

34-Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarbá JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 20; 28(6):1061-8. Doi: 10.1200/JCO.2009.23.9764. Epub 2010 Jan 25. PMID: 20100962

35-Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, Wenger M, Maloney DG. *Adv Ther.* 2017 Oct;34(10):2232-2273. Doi: 10.1007/s12325-017-0612-x. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28983798

36-Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, Wenger M, Maloney DG. *Adv Ther.* 2017 Oct; 34(10):2232-2273. Doi: 10.1007/s12325-017-0612-x. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28983798

37-Zeiser R, Andrlová H, Meiss F. *Recent Results Cancer Res.* 2018;211:91-100. doi: 10.1007/978-3-319-91442-8_7. PMID: 30069762 Review.

38-Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Schadendorf D, Lesimple T, Plummer R, Ji R, Zhang P, Mookerjee B, Legos J, Kefford R, Dummer R, Kirkwood JM. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9;377(19):1813-1823. doi: 10.1056/NEJMoa1708539. Epub 2017 Sep 10. PMID: 28891408

39-Farolfi A, Melegari E, Aquilina M, Scarpi E, Ibrahim T, Maltoni R, Sarti S, Ceconetto L, Pietri E, Ferrario C, Fedeli A, Faedi M, Nanni O, Frassinetti GL, Amadori

D, Rocca A. Trastuzumab-induced cardiotoxicity in early breast cancer patients: a retrospective study of possible risk and protective factors. *Heart*. 2013 May;99(9):634-9

40-Trastuzumab-mediated cardiotoxicity: current understanding, challenges, and frontiers . Oxford University Press.2018

41- FINZI Jonathan, MOREL Daphné . MÉDICAMENTS CIBLANT EGFR : ERLOTINIB, GÉFITINIB, 03/2014.14

42-Rhian M Touyz 1, Joerg Herrmann ; *NPJ Precis Oncol*. 2018 May 8;2:13. doi: 10.1038/s41698-018-0056-z. eCollection 2018

43-<https://ressourcessante.salutbonjour.ca/drug/getdrug/cabometyx-20-mg-tablet>

44-Xue-Miao Tang, , Hao Chen, , Yu Liu, , Bin-Lian Huang, , Xiu-Quan Zhang, , Jian-Mei Yuan, , and Xia He . *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan; 96(3): e5946. Published online 2017 Jan 20. doi: 10.1097/MD.0000000000005946

45-Arvind Sahu, Kumar Prabhash, Vanita Noronha, Amit Joshi, and Saral Desai *South Asian J Cancer*. 2013 Apr-Jun; 2(2): 91–97.doi: 10.4103/2278-330X.110506

46-Xu Z, Jin Y, Yan H, Gao Z, Xu B, Yang B, He Q, Shi Q, Luo P. *Toxicol Lett*. 2018 Oct 15;296:39-47. Doi: 10.1016/j.toxlet.2018.08.003. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30086328

47-Hasinoff BB, Patel D.*Cardiovasc Toxicol*. 2020 Aug; 20(4):380-389. Doi: 10.1007/s12012-020-09565-7.PMID: 32124237

48-Chaar M, Kamta J, Ait-Oudhia S.*Onco Targets Ther*. 2018 Sep 25; 11:6227-6237. Doi: 10.2147/OTT.S170138. ECollection 2018.PMID: 30288058

49-Versari D, Herrmann J, Gossl M, Mannheim D, Sattler K, et al. (2006) Dysregulation of the ubiquitin-proteasome system in human carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26: 2132–2139. , Jancso G, Cserepes B, Gasz B, Benko L, Ferencz A, et al. (2005) Effect of acetylsalicylic acid on nuclear factor-kappaB activation and on late preconditioning against infarction in the myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 46: 295–301.

50-Nowis D, Maczewski M, Mackiewicz U, Kujawa M, Ratajska A, et al. (2010) Cardiotoxicity of the anticancer therapeutic agent Bortézomib. *Am J Pathol* 176: 2658–2668

51-Voortman J, Giaccone G. Severe reversible cardiac failure after Bortézomib treatment combined with chemotherapy in a non-small cell lung cancer patient: A case report. *BMC Cancer*. 2006;6(1):129.

52-Singh AP, Umbarkar P, Tousif S, Lal H.*Int J Cardiol*. 2020 Oct 1; 316:214-221. Doi: 10.1016/j.ijcard.2020.05.077. Epub 2020 May 27.PMID: 32470534 / Singh

AP, Glennon MS, Umbarkar P, Gupte M, Galindo CL, Zhang Q, Force T, Becker JR, Lal H. *Cardiovasc Res.* 2019 Apr 15;115(5):966-977. Doi: 10.1093/cvr/cvz006.PMID: 30629146

53-Sandhu H, Cooper S, Hussain A, Mee C, Maddock H. *Eur J Pharmacol.* 2017 Nov 5; 814:95-105. Doi: 10.1016/j.ejphar.2017.08.011. Epub 2017 Aug 12. PMID: 28811127

54-Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, Woulfe K, Pravda E, Cassiola F, Desai J, George S, Morgan JA, Harris DM, Ismail NS, Chen JH, Schoen FJ, Van den Abbeele AD, Demetri GD, Force T, Chen MH. *Lancet.* 2007 Dec 15;370(9604):2011-9. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61865-0.PMID: 18083403

55-Yang Y, Li N, Chen T, Zhang C, Liu L, Qi Y, Bu P. *Pharm Biol.* 2019 Dec;57(1):625-631. doi: 10.1080/13880209.2019.1657905.PMID: 31545912

56-Abdelgalil AA, Mohamed OY, Ahamad SR, Al-Jenoobi FI. *Eur J Pharmacol.* 2020 Sep 5; 882:173229. Doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173229. Epub 2020 Jun 4.PMID: 32505666

57-Ma W, Liu M, Liang F, Zhao L, Gao C, Jiang X, Zhang X, Zhan H, Hu H, Zhao Z. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020 Feb;126(2):166-180. Doi: 10.1111/bcpt.13318. Epub 2019 Oct 7.PMID: 31483925

58- Kawabata M, Umemoto N, Shimada Y, Nishimura Y, Zhang B, Kuroyanagi J, Miyabe M, Tanaka T. *Toxicol Sci.* 2015 Feb;143(2):374-84. Doi: 10.1093/toxsci/kfu235. Epub 2014 Nov 3.PMID: 25370841

59-Chaar M, Kamta J, Ait-Oudhia S. *Onco Targets Ther.* 2018 Sep 25; 11:6227-6237. Doi: 10.2147/OTT.S170138. ECollection 2018.PMID: 30288058

60-Boran T, Akyildiz AG, Jannuzzi AT, Alpertunga B. *Toxicol Lett.* 2021 Jan 1; 336:39-49. Doi: 10.1016/j.toxlet.2020.11.003. Epub 2020 Nov 7.PMID: 33166663

61-Karaağaç M, Eryılmaz MK. *J Oncol Pharm Pract.* 2020 Apr;26(3):768-774. Doi: 10.1177/1078155219875797. Epub 2019 Sep 23.PMID: 31547750

62- Pinkhas D, Ho T, Smith S. *Cardiooncology.* 2017; 3:5. Doi: 10.1186/s40959-017-0024-8. Epub 2017 Jun 30.PMID: 29497565

63-Fridrik MA, Jaeger U, Petzer A, Willenbacher W, Keil F, Lang A, Andel J, Burgstaller S, Krieger O, Oberaigner W, Sihorsch K, Greil R. *Eur J Cancer.* 2016 May; 58:112-21. Doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.004. Epub 2016 Mar 15.PMID: 26990931

64-Tseng D, Mason XL, Neilan TG, Sullivan RJ. *Oncologist.* 2016 Sep; 21(9):1136-7. Doi: 10.1634/theoncologist.2016-0080. Epub 2016 Jul 7.PMID: 27388234

65-Tan J, Lau KM, Ross L, Kinneally J, Banks M, Pelecanos A, Young A. *Nutr Diet*. 2021 Jun 22. Doi: 10.1111/1747-0080.12681. Online ahead of print. PMID: 34159690

66-Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhães A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014 Sep;27(9):911-39.

67-Davis CC, Zelnak A, Eley JW, Goldstein DA, Switchenko JM, McKibbin T. Clinical Utility of Routine Cardiac Monitoring in Breast Cancer Patients Receiving Trastuzumab. *Ann Pharmacother*. 2016 Sep;50(9):712-7

68-Arvind Sahu, Kumar Prabhash, Vanita Noronha, Amit Joshi, and Saral Desai *South Asian J Cancer*. 2013 Apr-Jun; 2(2): 91–97. doi: 10.4103/2278-330X.110506

69-Gupta A, Pandey A, Sethi S (2012) Bortezomib-induced congestive cardiac failure in a patient with multiple myeloma. *Cardiovasc Toxicol* 12: 184–187./ Bockorny M, Chakravarty S, Schulman P, Bockorny B, Bona R (2012) Severe heart failure after Bortezomib treatment in a patient with multiple myeloma: a case report and review of the literature. *Acta Haematol* 128: 244–247.

70-Kehat I, Davis J, Tiburcy M, Accornero F, Saba-El-Leil MK, Maillet M, York AJ, Lorenz JN, Zimmermann WH, Meloche S, Molkentin JD.. Extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 regulate the balance between eccentric and concentric cardiac growth. *Circ Res* 2011; 108:176–183.

71-Bæk Møller N, Budolfson C, Grimm D, Krüger M, Infanger M, Wehland M, E Magnusson N. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 23;20(19):4712. Doi: 10.3390/ijms20194712. PMID: 31547602

72-Wei L, Lee D, Law CT, Zhang MS, Shen J, Chin DW, Zhang A, Tsang FH, Wong CL, Ng IO, Wong CC, Wong CM. *Nat Commun*. 2019 Oct 15; 10(1):4681. Doi: 10.1038/s41467-019-12606-7. PMID: 31615983

73- Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, Hohenberger P, Leahy M, von Mehren M, Joensuu H, Badalamenti G, Blackstein M, Le Cesne A, Schöffski P, Maki RG, Bauer S, Nguyen BB, Xu J, Nishida T, Chung J, Kappeler C, Kuss I, Laurent D, Casali PG; GRID study investigators. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):295-302. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)61857-1. Epub 2012 Nov 22. PMID: 23177515

74- Lyseng-Williamson KA. *BioDrugs*. 2013 Oct; 27(5):525-31. Doi: 10.1007/s40259-013-0061-2.

75-Justice CN, Derbala MH, Baich TM, Kempton AN, Guo AS, Ho TH, Smith SA.J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2018 Sep; 23(5):387-398. Doi: 10.1177/1074248418769612. Epub 2018 Apr 29.

76-Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, Schöffski P, Aglietta M, Staddon AP, Beppu Y, Le Cesne A, Gelderblom H, Judson IR, Araki N, Ouali M, Marreaud S, Hodge R, Dewji MR, Coens C, Demetri GD, Fletcher CD, Dei Tos AP, Hohenberger P; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; PALETTE study group. Lancet. 2012 May 19;379(9829):1879-86. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)60651-5. Epub 2012 May 16.PMID: 22595799

77-Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, Steiner UC, Vultaggio A, Matucci A, Crowley C, Boyman O. Front Immunol. 2019 Sep 6; 10:1990. Doi: 10.3389/fimmu.2019.01990. ECollection 2019.PMID: 31555262

78- Zeiser R, Andrlová H, Meiss F.Recent Results Cancer Res. 2018;211:91-100. Doi: 10.1007/978-3-319-91442-8_7.PMID: 30069762

79- Jennifer CAUTELA*, Aix-Marseille University, AP-HM, University Mediterranean Center of Cardio-Oncology (MEDI-CO center)

80- L.Belaid Vigneau CHU Pontchaillou, Rennes, France. Nephro.2016.07.136

81 - <https://www.bcb.fr/>

Annexe

Annexe : Fiche d'anamnèse des Patients Ayant Traités Par Les Thérapies Ciblées CHU BLIDA

Fiche technique (Anamnèse médicale)

1/Informations personnels

Nom et Prénom du patient (e) :

Date de naissance : (Age : ans)

Poids : / Sexe : F : M :

Histoire familiale : Marié (e) : Célibataire : Divorcé (e) :

Profession actuelle :

2 Antécédents :

A/Antécédents physiologiques :

Les mauvaises habitudes : Tabac : / Toxicomanie : / Ethylisme :

Les épisodes de la vie génitale :

- Le cycle mensuel : régulier : / irrégulier :
- Le nombre de grossesse : / Le nombre d'avortement :
- Les médicaments ou drogues utilisés durant la grossesse (alcool tabac) :
- La durée d'allaitement :
- La ménopause :

B/Antécédents pathologiques :

- Les maladies chroniques :
- Les interventions chirurgicales :
- Hospitalisation : Oui : Non : La cause :

C/Antécédents familiaux :

- Maladies héréditaires :
- Artériopathie des membres : / Coronaropathie : / AVC :
- Maladie cardiovasculaires athéromateuses

3/ Histoire chronologique de la maladie (Cancer) :

- Le type de tumeur : bénigne : / Maligne :
- La localisation de la tumeur :
- La date d'apparition :
- Stade :

4/Le traitement anticancéreux utilisés :

- Chimiothérapie : Oui : Non : Durée :
 - Radiothérapie : Oui : Non : Durée :
 - Thérapie ciblées : Oui : Non : Durée :
1. Médicament utilisé :
 2. La voie d'administration : VO : / IM : / IV :
 3. Le lieu du traitement : HDJ :
- Hormonothérapie : Oui : Non : Durée :

5/ Les effets secondaires associés au traitement anticancéreux :

- Insuffisance cardiaque : Gauche / Droite / Congestive
- Les troubles rythmiques : Tachycardie : / Bradycardie : / Arythmie :
- L'ischémie myocardique : / HTA :
- Douleurs thoraciques : / Fatigue :
- Anémie : / Leucopénie :
- Poids : Prise : / Perte :

Résumé :

Introduction :

L'amélioration de la survie des patients cancéreux par l'utilisation des thérapies ciblées, a fait apparaître de nouveaux profils de toxicité cardiovasculaire.

Type d'étude :

Étude épidémiologique descriptive qui s'est déroulée entre 25 février 2021 et 15 juin 2021. Sachant que cette étude était la première en Algérie.

Objectif :

- ✓ Identifier la cardiotoxicité induite par la thérapie ciblée chez les sujets cancéreux.

Méthodes :

Nous avons procédé cette étude au niveau du service Médecine Interne-Cardiologie et en collaboration avec le service d'oncologie médicale CHU Franz Fanon Blida, ce travail a été fait auprès des patients cancéreux qui ont été traités par la thérapie ciblée, d'abord avant de commencer leur traitement anticancéreux par la thérapie ciblée ; ils ont été fait une consultation cardiologique au niveau du service médecine interne, puis après le traitement ; ils ont refait une deuxième consultation cardiologique, pour avoir si ils ayant fait une cardiotoxicité ou pas.

On a fait cette étude par l'analyse des dossiers médicaux des patients cancéreux, en particulier la fiche technique cardio-oncologie pour évaluer la cardiotoxicité des thérapies ciblées. On a trouvé 15 patients qui ont été pris de la thérapie ciblée.

Résultats :

Sur les 15 patients, 14(93%) étaient les femmes et un seul homme (7%) qui ont été pris de la thérapie ciblée avec un sex ratio H/F=0,08 ; l'âge moyenne de la population étudiée était de 52,6 ans.

On note 43% des patients qui ont déjà des antécédents familiaux, et 57% qui possèdent des antécédents pathologiques ; et on a remarqué une prédominance majeure d'atteinte par cancer de sein ; soit gauche soit droit (77 % au totale) par rapport aux autres types de cancers.

D'après les résultats obtenus, on note une prédominance de l'utilisation de la molécule du **TRASTUZUMAB** par les sujets cancéreux dans le traitement de leur cancer, par rapport aux autres molécules.

On note la présence d'une cardiotoxicité chez 53% des sujets traités par la thérapie ciblée, et pour les 47% des sujets qui nous restent, ils n'ont pas fait une Cardiotoxicité.

Parmi les 15 patients inclus dans notre, on note après leur deuxième contrôle cardiaque au sein du service médecine interne cardiologie, 8 patients qui ont été fait une Cardiotoxicité de type différent.

Pour mieux préciser, on note :

- ✓ Un patient a été fait un épanchement péricardique.
- ✓ Un patient a été fait des troubles rythmiques qui se traduisent par une diminution de la fonction systolique.
- ✓ Un patient a été fait une insuffisance cardiaque gauche stade 2.
- ✓ Deux patients ont été fait une insuffisance cardiaque qui se manifeste par une diminution de FEV (70%→61%) pour l'un et pour l'autre une diminution de 20 points.
- ✓ Un patient a été fait un allongement du QT.
- ✓ Deux patients ont été fait une hypertension artérielle.

Conclusion :

Les patients recevant de la thérapie ciblée, sont une population à risque de complications cardiovasculaires, donc il fallait un suivi cardiologique respectif durant le traitement anticancéreux et ainsi après le traitement, pour prévenir les complications à long terme, et les dépister précocement.

Mots clés : Cardiotoxicité ; thérapie ciblée, cancer, cardiovasculaire.

Abstract :**Introduction :**

Improved survival of cancer patients through the use of targeted therapies has led to new patterns of cardiovascular toxicity.

Type of study:

Descriptive epidemiological study that took place between 25 February 2021 and 15 June 2021. Knowing that this study was the first in Algeria.

Objective:

- ✓ Identify targeted therapy-induced cardiotoxicity in cancer patients.

Methods:

We conducted this study at the internal cardiology medicine department and in collaboration with the medical oncology department CHU Franz Fanon Blida, this work was done with cancer patients who were treated with targeted therapy, first before starting their cancer treatment with targeted therapy; they were given a cardiological consultation at the internal medicine service level and then after treatment; they did a second cardiac check-up, to see if they had cardiotoxicity or not.

This study was done by analyzing the medical records of cancer patients, particularly the cardio-oncology datasheet to assess the cardiotoxicity of targeted therapies. We found 15 patients who were taken from targeted therapy.

Results:

Of the 15 patients, 14 (93%) were women and only one man (7%) who were taken from targeted therapy with a sex ratio H/F=0.08; the average age of the study population was 52.6 years.

There are 43% of patients who already have a family history, and 57% who have a pathological history; and there has been a major prevalence of breast cancer; either left or right (77% in total) compared to other types of cancer.

Based on the results obtained, there is a predominance of the use of the TRASTUZUMAB molecule by cancer patients in the treatment of their cancer, compared to other molecules.

Cardiotoxicity was observed in 53% of the subjects treated by the targeted therapy, and for the remaining 47% of the subjects, they did not do Cardiotoxicity.

Among the 15 patients included in our study, we note after their second cardiac check in the internal cardiology medicine department, 8 patients who were made a different type of Cardiotoxicity.

To be more precise, we note:

- ✓ One patient had a pericardial effusion.
- ✓ A patient has been made of rhythmic disorders that result in a decrease in systolic function.
- ✓ One patient was left heart failure stage 2.
- ✓ Two patients have had heart failure, which shows a decrease in FEV (70%→61%) for one and for the other a decrease of 20 points.
- ✓ One patient was given a QT extension.
- ✓ Two patients had high blood pressure.

Conclusion:

Targeted therapy patients are a population at risk of cardiovascular complications, so it took a respective cardiological follow-up during cancer treatment and so after treatment, to prevent long-term complications, and to screen them early.

Keywords: Cardiotoxicity; targeted therapy, cancer, cardiovascular.

مقدمة:

قد أدى استخدام العلاجات الموجهة الى تحسين نسبة بقاء مرضى السرطان على قيد الحياة، مما نتج عنه ظهور أنماط جديدة من مضاعفات القلب.

نوع الدراسة:

دراسة وبائية وصفية أجريت في الفترة من 25 فيفري 2021 إلى 15 جوان 2021. وقد كانت هذه الدراسة أول دراسة في الجزائر.

الهدف:

✓ تحديد الاثار الجانبية على القلب الناجمة عن العلاج المستهدف عند مرضى السرطان.

الأساليب:

قمنا بهذه الدراسة على مستوى جناح طب القلب الداخلي بالتعاون مع جناح الأورام الطبية على مستوى المستشفى الجامعي فرانس فانون. تم القيام بهذا العمل مع مرضى السرطان الذين تم علاجهم من خلال العلاج الموجه، أولا وقبل أن يبدأ علاجهم من السرطان بالعلاج المستهدف تم إجراء فحص القلب على مستوى جناح الطب الداخلي ، وبعد العلاج قاموا بعمل فحص ثاني للقلب لمعرفة وجود اثار جانبية على القلب من عدمها .

وقد أجريت هذه الدراسة عن طريق تحليل السجلات الطبية لمرضى السرطان ولا سيما عن طريق ورقة بيانات لتقييم السمية القلبية للعلاجات المستهدفة. وقد جدنا 15 مريضا تلقوا العلاج المستهدف.

النتائج:

ومن بين المرضى البالغ عددهم 15 شخصا كان 14 (93 في المائة) من النساء ورجل واحد (7 في المائة) ممن تلقوا العلاج المستهدف بنسبة، $H/F = 0.08$ وبلغ متوسط عمر السكان الذين شملتهم الدراسة 52،6 سنة.

43 في المائة من المرضى لديهم سوابق أسرية و57 في المائة ممن لديهم تاريخ مرضي. وقد لاحظنا انتشار كبير للإصابة بسرطان الثدي. إما الأيسر أو الأيمن (77 في المائة من المجموع) مقارنة بأنواع أخرى من السرطان.

وتشير النتائج إلى أن الأشخاص المصابين بالسرطان يستخدمون جزيئات TRUSTZUMAB في علاج سرطانهم مقارنة بالجزيئات الأخرى.

نلاحظ وجود السمية القلبية في 53% من الأشخاص الذين عولجوا بالعلاج الموجه المستهدف، وبالنسبة للـ 47% المتبقية من الأشخاص، لم يكن لديهم سمية قلبية.

من بين 15 مريضاً مدرجاً في دراستنا، نلاحظ بعد فحص القلب الثاني في قسم طب القلب الداخلي، 8 مرضى يعانون من نوع مختلف من السمية القلبية.

لنكون أكثر دقة، نلاحظ:

✓ كان لدى مريض واحد انصباب التامور.

- ✓ عانى المريض من اضطرابات في النظم تؤدي إلى انخفاض في الوظيفة الانقباضية.
- ✓ كان المريض يعاني من المرحلة الثانية من قصور القلب الأيسر.
- ✓ كان لدى مريضان قصور في القلب يتجلى في انخفاض في FEV₁ (70% -61%) (لأحدهما ولآخر انخفاض بمقدار 20 نقطة).
- ✓ تم إعطاء مريض إطالة QT.
- ✓ عانى اثنان من المرضى من ارتفاع ضغط الدم.

استنتاج:

المرضى الذين يتلقون العلاج الموجه هم فئة سكانية معرضة لخطر الإصابة بمضاعفات القلب والأوعية الدموية، لذلك كانت هناك حاجة إلى متابعة قلبية خاصة أثناء العلاج المضاد للسرطان وبعد العلاج، لمنع المضاعفات طويلة المدى واكتشافها مبكرًا.

الكلمات الرئيسية: السمية القلبية. العلاج الموجه. السرطان. الأوعية الدموية القلبية .