

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

UNIVERSITE SAAD DAHLEB DE BLIDA.



Faculté de médecine.

Département de pharmacie.

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie.

THÈME :

**Toxicité cardiaque des anthracyclines chez les patients suivis en oncologie
CHU BLIDA**

Présenté par :

BOUKHALFI Bouchra

EL ARBI RABAH Sara

BAKHOUCHE Nada

Devant le jury composé de :

-Présidente: Pr BEN AZIZ O, Maître de conférences A (MCA) en pharmacie galénique.

-Examinatrice: Dr BENNOUAR S, Maître assistante en biochimie.

-Examineur: Pr TALEB.A, Maître de conférences A (MCA) en médecine interne.

-Encadreur: Pr BACHIR CHERIF A, Maître de conférences A (MCA) en médecine interne, Chef de service de médecine interne et de cardiologie.

Année universitaire: 2020/2021.

Session Septembre 2021

Remerciements

Nous prions Allah le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté, la patience et le savoir-faire pour accomplir ce travail qui va nous permettre d'exercer le noble métier de pharmacien en toute bonne conscience et loyauté.

Nous tiendrons à remercier notre encadreur **Pr. A.BACHIR CHERIF** d'avoir proposé ce thème intéressant.

Nous tiendrons à remercier **Dr. S.BENNOUAR** pour son aide, ses efforts et ses conseils durant ce travail.

Nous tiendrons à remercier **Pr. O.BEN AZIZ** pour son aide et sa disponibilité durant ce travail.

Nous remercions **Ayoub BELLAMECHE** pour sa générosité et son aide durant la réalisation de ce travail.

Nous remercions **Nasreddine BELBEKRI** pour son aide durant la réalisation de ce travail.

Nous remercions **Rami NEZLI** pour son aide durant la réalisation de ce travail.

Nous tiendrons à remercier les Membres du jury:

Pr O.BENAZIZ qui nous a fait l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements et notre profond respect.

Pr A.TALEB et Dr S.BENNOUAR, vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect.

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

Dédicaces:

Avec reconnaissance, je dédie ce mémoire à :

*Les êtres les plus chers à moi, mes très chers parents **Hassina** et **M. Abdelkrim**, pour leur amour, leur affection, leur confiance, leur compréhension, leurs conseils, leur encouragement et leur soutien indispensable, ce travail est le résultat de vos efforts, vos sacrifices immenses et votre patience sans fin que vous ne cessez de manifester pour nous. Que Dieu le tout puissant vous accorde une longue vie, une bonne santé et un bonheur infini.*

Aucune dédicace ne saurait exprimer mes profonds sentiments et mon amour éternel, je vous aime.

*A ma chère sœur **Zahra** pour ton amour, ton soutien, tes conseils, tu es mon exemple de courage.*

*A mon cher petit frère **Mehdi** pour son amour et affection.*

*A mon cher petit neveu **Djawed**, tu seras toujours mon rayon de soleil.*

*A mon beau-frère **Thabet** et à sa famille.*

*A mes tantes **Nacera** et **Hassina**, merci pour votre aide et encouragement durant mon cursus.*

*A ma tante **Faiza** et son mari, pour leur amour et bienveillance.*

*Mes oncles **Mourad** et **Abdelhakim**.*

*Ma chère tata **Zahia** pour sa bonté et son aide.*

*A mes sœurs de cœur **Sarah** et **Khaoula**, merci d'être présentes à mes côtés, vous n'avez jamais cessé de me soutenir, je vous adore.*

*Ma meilleure amie **Nada** tu es mon pilier, tu étais toujours là pour me soutenir durant toutes les épreuves difficiles, ta place restera à jamais irremplaçable dans mon cœur.*

*Mes meilleures amies **Rayane**, **Imene** et **Ihcene** pour tous les moments agréables qu'on a passé ensemble, vous êtes la source de mon sourire et de ma motivation.*

Mes meilleurs amis:

***Abdelmoumene**, pour ta bienveillance et ton encouragement pendant toutes ces années d'amitié.*

***Abdelghani**, merci d'être une personne qui ne se lasse pas d'écouter mes problèmes qui parfois sont dramatiques.*

***Youcef**, merci de croire en moi.*

*Mes amis **Aymen** et **Fady** pour l'encouragement, le soutien et la motivation.*

*A mon cher ami **Ayoub** pour sa générosité et son aide continu durant la réalisation de ce mémoire.*

*A **Dr. Bennouar** pour son aide, son soutien et ses conseils durant tout ce travail.*

*A mon binôme **Bouchra**, pour ton soutien continu et encouragement, pour ta perfection durant la réalisation de notre travail, je n'oublierai jamais les bons moments passés ensemble, tu es la meilleure.*

Sara.

Dédicaces:

*C'est avec une immense fierté et joie que je dédie ce travail
A mes chers parents **Sonia et Abdelwahab**, merci de m'avoir toujours laissé
libre de mes choix dans mes études mais également dans tous les autres
domaines. Merci pour votre amour inconditionnel. Vous vous êtes toujours
sacrifiés pour nous et vous nous avez offert une enfance remplie de joies. Vous
nous avez également toujours encouragé à donner le meilleur de nous-même. Je
vous dédie donc cette thèse.*

*A ma très chère sœur **Amira**, si être chanceux se résume en une seule chose, ça
serait sans doute de t'avoir comme sœur. Merci d'être toujours là, d'avoir été la
maman, la sœur et la meilleure amie, tu étais, tu es et tu seras à jamais mon
idole.*

*A mes chers frères **Lahcene et Hocine**, mes amours, merci pour votre soutien
moral et physique, merci d'avoir toujours été là, j'ai toujours pu compter sur vous.
Je prie ALLAH le tout puissant pour qu'il vous protège de tout mal.*

*A la prunelle de mes yeux, celui qui me comble d'amour et de joie, mon neveu
Mouadh, sans toi, la vie n'aura aucun sens. Je t'aime plus que tout au monde.*

*A ma grand-mère, ma défunte grand-mère que son âme repose en paix, à tous mes
oncles, tantes et cousins, qu'ALLAH vous bénisse.*

*Aux êtres les plus chères à mes yeux: **Nadjiba, Omar, Rami, Nasreddine, Ali,
Samah, kaisse, Manel, Rayane, Imene, Ihcene, Nada, Lilya,
Sabrina, Amina, Fairouz, Nour El Houda, Youcef et Ayoub**. Merci pour votre
amitié et amour, pour vos encouragements durant mes moments les plus sombres,
pour tous les bons moments inoubliables qu'on a eu, Je vous aime très fort.*

*A tous les membres de '**BlueDot**' Merci pour vos efforts et votre sérieux, Merci
pour vos contributions.*

*Un spécial dédicace à la personne sans laquelle, arriver à ce stade n'aurai pas été
facile, à celle avec qui j'ai partagé des fous-rire mais également des pleurs, celle
avec qui j'ai travaillé pendant des heures, à ma très chère amie, Binôme et sœur
de cœur **Sara EL ARBI RABAH**, surmonter toute cette pression m'aurai été
impossible sans ta présence et ton humour.*

*A mon trinôme **Nada BAKHOUCHE**, merci d'avoir partagé ce travail avec moi,
malgré les hauts et les bas qu'on a rencontrés, je te souhaite tout le bonheur du
monde.*

A tous ceux que je n'ai pas pu mentionner, je vous remercie de tout mon cœur.

Bouchra.

Dédicaces:

C'est avec grand plaisir que je dédie ce modeste travail :

A mes très chère parents ,source de vie d'amour et d'affection , je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours, que dieu leur procure bonne santé et longue vie

A mes chers frères Mohamed Adel Issam et Abderrahmen , source d'espoir et de motivation. , je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès

A mon très cher mari Nassim, qui n'a pas cessé de me conseiller , de m'encourager et de me soutenir tout au long de mes études .

A ma petite fille Nihad, ma source de joie et de bonheur, que dieux la protège.

A mes beaux-parents et particulièrement ma belle-mère Amina qui m'a toujours soutenu , je leur souhaite une longue vie pleine de santé et de bonheur.

A mon beau frère sami et ma belle soeur fella, que dieu les protège et leur offre la chance et le bonheur.

A mes très chères amies Rym Sonia Ikram Imene Nada Rayane Bouchra et Sarah pour tous les moments agréables qu'on a passé ensemble je vous souhaite tout le succès et le bonheur que vous méritiez.

Nada.

TABLE DES MATIÈRES:

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION	1
<i>CHAPITRE I : HISTORIQUE</i>	3
1. L'HISTOIRE DU CANCER	3
2. L'HISTOIRE DU DÉVELOPPEMENT DU TRAITEMENT DE CANCER	5
<i>CHAPITRE II : LE CANCER ET LA CANCÉROGENÈSE</i>	7
1. LE CANCER	7
1.1. Définition	7
1.2. Classification des cancers	7
2. LES ONCOGÈNES	8
2.1. Type de tumeur	9
2.2. Classification des oncogènes	9
3. LES ANTI-ONCOGÈNES	9
4. LA CANCÉROGENÈSE	11
5. LES AGENTS CANCÉRIGÈNES	16
5.1. Classification IARC des agents cancérigènes	16
6. LES ÉTAPES DE L'ONCOGENÈSE -LA CANCÉROGENÈSE	17
6.1. L'initiation	17
6.2. La promotion	18
6.3. La progression	18
<i>CHAPITRE III: LES ANTICANCÉREUX ANTHRACYCLINES</i>	22
1. GÉNÉRALITÉS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCÉREUX	22
1.1. La chirurgie	22
1.2. La radiothérapie	23
1.3. La chimiothérapie	24
1.3.1. Les anticorps monoclonaux	
1.3.2. L'hormonothérapie	
1.3.3. L'immunothérapie	
2. LES ANTHRACYCLINES	27
2.1. Structure moléculaire	28
2.2. Pharmacocinétique des anthracyclines	29
2.2.1. Pharmacocinétique de la doxorubicine	
2.2.2. Pharmacocinétique de l'épirubicine	
2.2.3. Pharmacocinétique de la daunorubicine	
2.2.4. Pharmacocinétique de l'idarubicine	

2.3.	Principaux mécanismes d'action	31
2.4.	Principales indications	35
<i>CHAPITRE IV: LA CARDIOTOXICITÉ DES ANTHRACYCLINES</i>		36
1.	PHYSIOPATHOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUES	36
1.1.	Physiopathologie	36
1.1.1.	Stress oxydant	36
1.1.2.	Inhibition de la topo-isomérase II	38
1.1.3.	Altérations des mitochondries et du métabolisme énergétique	39
1.1.4.	Mort cellulaire induite par les anthracyclines	39
1.2.	Facteurs de risque	40
2.	ASPECT BIOCHIMIQUE	43
3.	ASPECT HISTOLOGIQUE	47
4.	ASPECT CLINIQUE	49
5.	MOYENS D'ÉVALUATION, DÉTECTION ET SURVEILLANCE DE LA CARDIOTOXICITÉ INDUITE PAR LES ANTHRACYCLINES	52
5.1.	Méthodes de détection actuelles	53
5.2.	Détection précoce de la dysfonction ventriculaire gauche	59
6.	PRÉVENTION	60
7.	LES AGENTS PROTECTEURS	63
PARTIE PRATIQUE		
1.	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	62
1.1.	Objectifs principaux	62
2.	PATIENTS ET MÉTHODES	63
2.1.	Type de l'étude	63
2.2.	Population	63
2.2.1.	Critères d'inclusion	63
2.2.2.	Critères d'exclusion	63
2.3.	Méthodes	63
2.3.1.	Recueil des données	63
2.3.2.	Définitions	65
2.4.	Critères de jugement	67
2.5.	Analyse statistique	68
3.	RÉSULTATS	69
3.1.	Description de la population	69
3.1.1.	La population	69
3.1.2.	Données sociodémographiques	69
3.1.2.1.	Répartition des patients en fonction de l'âge	69
3.1.2.2.	Répartition des patient en fonction du sexe	70
3.1.2.3.	Répartition des patients en fonction de l'année de recrutement	71

3.2.	Paramètres anthropométriques	71
3.2.1.	Obésité	71
3.2.2.	Habitudes comportementales	72
3.2.2.1.	La sédentarité	
3.2.2.2.	Le tabagisme	
3.2.3.	Comorbidités métaboliques	73
3.2.3.1.	HTA	
3.2.3.2.	Le diabète	
3.2.3.3.	Dyslipidémie	
3.2.3.4.	Coronaropathie	
3.2.4.	Antécédents familiaux	76
3.2.5.	Caractéristiques cardiométaboliques	79
3.2.5.1.	Pression artérielle systolique	79
3.2.5.2.	Pression artérielle diastolique	79
3.2.5.3.	Fréquence cardiaque	80
3.2.5.4.	Fraction d'éjection	81
3.2.5.5.	Dyspnée initiale	81
3.2.6.	Données biologiques	84
3.3.	Données de diagnostic et thérapeutiques	84
3.3.1.	Type de tumeur	85
3.3.2.	Type de traitement anticancéreux	85
3.3.2.1.	Répartition selon le type d'anthracycline	85
3.3.2.2.	Répartition selon le protocole de chimiothérapie	86
3.3.2.3.	Répartition selon la dose cumulative totale d'anthracyclines	87
3.3.2.4.	Répartition selon l'association chimiothérapie et thérapie ciblée	87
3.4.	Étude analytique	87
3.4.1.	Caractéristiques anthropométriques	88
3.4.2.	Caractéristiques cardiologiques	88
3.4.3.	Caractéristiques biologiques	89
3.5	Incidence de la cardiotoxicité	89
4.	DISCUSSION	94
5.	CONCLUSION	98
BIBLIOGRAPHIE		
ANNEXE		

LISTE DES TABLEAUX:

Partie théorique :

Tableau 1: Présentation des différents types de tumeurs en fonction du tissu d'origine tumorale.	8
Tableau 2: Les différentes classes d'oncogènes.	10
Tableau 3: Classification des agents cancérigènes.	19
Tableau 4: Caractéristiques générales des initiateurs et des promoteurs de néoplasies.	21
Tableau 5: Les différentes chimiothérapies.	25
Tableau 6: Principales indications des anthracyclines.	35
Tableau 7: Les doses toxiques équivalentes d'anthracycline par rapport à la doxorubicine.	36
Tableau 8: Classification du score biopsique de gravité de la cardiotoxicité aux anthracyclines à la BEM (biopsie endomyocardique).	47
Tableau 9: Les différentes classes de la toxicité cardiaque induite par les anthracyclines selon la NYHA.	50
Tableau 10: Différentes études portant sur l'utilisation des agents cardiovasculaires pour la cardioprotection contre les anthracyclines.	60
Tableau 11: Agents protecteurs.	61

Partie pratique:

Tableau 1: Répartition des patients selon la tranche d'âge.	69
Tableau 2: Répartition des patients selon le sexe.	70
Tableau 3: Répartition des patients selon l'année de recrutement.	71
Tableau 4: Répartition des patients selon leurs IMC.	71
Tableau 5: Répartition des patients selon la sédentarité.	72
Tableau 6: Répartition des patients selon la consommation du tabac.	73
Tableau 7: Répartition des patients selon l'HTA.	73
Tableau 8: Répartition des patients selon l'atteinte diabétique.	74
Tableau 9: Répartition des patients selon la dyslipidémie.	75
Tableau 10: Répartition des patients selon les coronaropathies.	75

Tableau 11: Répartition des patientes en fonction des antécédents familiaux des maladies cardiovasculaires.	76
Tableau 12: Caractéristiques sociodémographiques de la cohorte.	78
Tableau 13: Répartition des patients selon leurs PAS.	79
Tableau 14: Répartition des patients selon leurs PAD.	80
Tableau 15: Répartition des patients selon leur FC.	80
Tableau 16: Répartition des patientes selon la FEVG.	81
Tableau 17: Répartition des patients selon le stade de dyspnée.	82
Tableau 18: Caractéristiques cardiologiques de la cohorte lors de la consultation pré-thérapeutique.	83
Tableau 19: Les différentes données biologiques de la cohorte lors de la consultation Pré-CTH.	84
Tableau 20: Répartition des patients selon la localisation de la tumeur.	85
Tableau 21: Répartition des patients selon le type d'anthracycline.	86
Tableau 22: Répartition selon l'association CTH et T.C.	87
Tableau 23: Caractéristiques anthropométriques des patients avant et après CTH.	88
Tableau 24: Caractéristiques cardiologiques des patients pré et post CTH.	89
Tableau 25: Caractéristiques biologiques lors de l'évaluation pré et post-thérapeutique de la cohorte.	90
Tableau 26: Principales caractéristiques des patients qui ont développé une cardiotoxicité post-CTH.	92
Tableau 27: les différentes caractéristiques des patients qui ont développé une cardiotoxicité et de ceux qui n'en ont pas développé.	93

LISTE DES FIGURES:

Partie théorique :

Figure 1: Schéma général de l'organisation tissulaire d'un organe.	8
Figure 2: L'inactivation du gène suppresseur de tumeur.	12
Figure 3: Les étapes de la cancérogenèse.	14
Figure 4: Les caractéristiques acquises des cellules tumorales.	15
Figure 5: Étapes de l'angiogenèse.	16
Figure 6: La différence entre deux stromas dans deux carcinomes thyroïdiens.	17
Figure 7: Immunothérapie passive et active.	27
Figure 8: Les structures moléculaires des principales anthracyclines utilisées en clinique.	29
Figure 9: Principaux métabolites de la doxorubicine.	30
Figure 10: Intercalation des anthracyclines dans la molécule d'ADN.	32
Figure 11 : Action des anthracyclines par l'intermédiaire de la topoisomérase II dans la molécule d'ADN.	33
Figure 12: Une représentation schématique des dommages causés à l'ADN par les ROS.	34
Figure 13: Théorie de métabolites toxiques des anthracyclines.	35
Figure 14: Voies d'induction du stress oxydant par la doxorubicine.	37
Figure 15: Mécanismes de cardiotoxicité induite par la doxorubicine.	38
Figure 16: Modulation des voies de mort cellulaire induite par la doxorubicine.	40
Figure 17: Production de radicaux superoxydes (O_2^-) par réaction enzymatique d'oxydoréduction de la fonction quinone des anthracyclines et formation de peroxytrinitrites (NO_3^-).	45
Figure 18: Altération du métabolisme énergétique du myocarde par la doxorubicine.	46
Figure 19: Altérations ultrastructurales induites par les anthracyclines. A: myocarde normal B: Vacuolisation des cellules myocardiques C: Atteintes des myofibrilles D: Nécrose du myocarde	48
<i>Partie pratique:</i>	
Figure 1: Répartition des patients selon les différentes tranches d'âge.	70
Figure 2: Répartition des patients selon le sexe.	70

Figure 3:La répartition des patients selon l'année de recrutement.	71
Figure 4: La répartition des patients selon l'IMC.	72
Figure 5: La répartition des patients selon la sédentarité.	72
Figure 6: Répartition des patients selon la consommation du tabac.	73
Figure 7: Répartition des patients selon l'HTA.	74
Figure 8: Répartition des patients selon l'atteinte diabétique.	74
Figure 9: La répartition des patients selon la dyslipidémie.	75
Figure 10:Répartition des patients selon les coronaropathies.	76
Figure 11: Répartition des patientes en fonction des antécédents familiaux des maladies cardiovasculaires.	77
Figure 12: Répartition des patients selon leurs PAS.	79
Figure 13: Répartition des patients selon leurs PAD.	80
Figure 14: Répartition des patients selon la FC.	81
Figure 15: Répartition des patients selon le stade de dyspnée.	82
Figure 16: La répartition des patients selon la localisation de la tumeur.	85
Figure 17: Répartition des patients selon le type d'anthracycline.	86
Figure 18: Répartition selon l'association CTH et T.C.	87
Figure 19: Incidence de la cardiotoxicité en fonction du protocole chimiothérapeutique.	91

LISTE DES ABREVIATIONS:

123 I : 123 Iodine

5-FU : 5 fluorouracile

99mTc : 99m Technetium

AC : Anticorps

ADN : Acide désoxyribonucléique

AG : Antigène

AIF : Apoptosis Inducing Factor

ALAT : Alanine-Amino-Transférase

AMPK : AMP-activated protein kinase

APAF-1 : Apoptotic peptidase activating factor 1

ARN : Acide ribonucléique

ASAT: Aspartate-Amino-Transférase

ATCD : Antécédent

av. J.-C : Avant Jésus-Christ

Bax : Régulateur apoptotique

Bcl-XL : B-cell lymphoma-extra large

BEM : Biopsie endomyocardique

BNP : Peptide natriurétique cérébral

Bpm : battements par minute

Ca : Calcium

CDK4 : Kinase dépendante des cyclines 4

Ch : Cholestérol

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CPM : Cyclophosphamide

CT : Cholestérol total

CTH : Chimiothérapie

cTnI : Troponine I cardiaque

cTnT : Troponine T cardiaque

CV : Cardiovasculaire

DCT : Dose cumulative totale

DIVG : Diamètre interne du ventricule gauche
DNR : Daunorubicine
Dox : Doxorubicine
ECG : Electrocardiogramme
ECR : Essais cliniques randomisés
EGF : Epidermal Growth Factor
eNOS : Endothelial Nitric Oxide Synthase
EPI : Epirubicine
ERP : Épaisseur relative de la paroi
ESD : Échocardiographie de stress à la dobutamine
ESWS : End-systolic wall stress
FC: Fréquence cardiaque
FDR: Facteur de risque
FE : Fraction d'éjection
FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche
FGF3 : Fibroblast Growth Factor 3
FR: Fraction de raccourcissement
FS : Fractional shortening (fraction de raccourcissement du ventricule gauche)
GB : Globule blanc
Gly: Glycémie
GTP : Guanosine triphosphate
Hb : Hémoglobine
HDL : High density lipoprotein
HER2 (ErbB2): Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HTA : Hypertension artérielle
IARC ou CIRC : International Agency for Research on Cancer (centre internationale de recherche sur le cancer)
IC : Insuffisance cardiaque
IDA : Idarubicine
IDM : Infarctus du myocarde
IDT : Imagerie Doppler tissulaire
IMC : Indice de masse corporelle

INR : International Normalized Ratio
IRM : Imagerie par résonance magnétique
ITK : Inhibiteur de la tyrosine kinase
IV : Intra-veineuse
IVS : Septum interventriculaire
K⁺ : Kaliémie
LA : Leucémie aiguë
LDL : Low density lipoprotein
LIVDd : Left ventricular internal diameter diastole
LIVDs : Left ventricular internal diameter systole
LVM : Left Ventricular Mass
LVPW : Left ventricular posterior wall
MEC : Matrice extracellulaire
Mg²⁺ : Magnésium
MIBG : Méta-iodobenzylguanidine
MPT : Mitochondrial permeability transition
mTOR : Mechanistic target of rapamycin
MUGA : Angiographie radionucléide à acquisition multiple
NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide sous forme réduite
NF-κB : Nuclear Factor-kappa B
NO : Monoxyde d'azote
NO₃⁻ : Ion nitrate
NT-pro-BNP : Peptide pro-natriurétique cérébral N-terminal
NYHA : New York Heart Association
O₂⁻ : Anion superoxyde
OD : Oreillette droite
OG : Oreillette gauche
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
P : significativité
P53 : Tumor protein 53
PAD: Pression artérielle diastolique
PAS: Pression artérielle systolique

RCP : Réunions de concertation pluridisciplinaire

ROS : Reactive oxygen species

RS : Réticulum sarcoplasmique

SC : Surface corporelle

SGL : Strain longitudinal global

TC : Thérapie ciblée

TG : Triglycéride

TOP 2 : Topo-isomérase 2

TOP I : Topo-isomérase 1

TP: Temps de prothrombine

UV : Ultraviolet

Vcfc : Vitesse corrigée de raccourcissement du ventricule gauche

VG : Ventricule gauche

INTRODUCTION

Introduction:

Avec un pourcentage de décès dépassant les 23%, le cancer représente l'une des principales causes de décès en Algérie. Actuellement environ 50.000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. Le cancer de sein figure en première position avec un taux de 11,7%, suivis par le cancer des poumons avec 11,4%, puis le cancer colorectal à 10% et celui de la prostate à 7,3%.(1)

La chimiothérapie a permis d'améliorer le pronostic, la survie, la qualité de vie des patients atteints du cancer et voir même leur guérison. En plus de leur action anti tumorale importante, les anticancéreux, comme toute autre médicament, ont des effets indésirables et secondaires non négligeables sur les tissus sains. Certaines complications sont communes à la majorité des anticancéreux, alors que d'autres sont spécifiques à une famille, comme les effets indésirables cardiaques qui sont particuliers à quelques médicaments, notamment les anthracyclines.

L'utilisation des anthracyclines dans les protocoles de chimiothérapie a pendant longtemps prouvé son efficacité dans le traitement d'un nombre important de tumeurs tels que les leucémies, les lymphomes et pas mal de tumeurs solides comme le cancer du sein, broncho-pulmonaire, digestif et de la sphère ORL. Toutefois, leur utilisation est limitée par le risque de toxicité cardiaque, qui peut conduire à une IC grave. (2)(3)

Les anthracyclines peuvent causer des troubles du rythme, une toxicité aiguë et un dysfonctionnement chronique du ventricule gauche.

La cardiotoxicité qu'ils causent peut être soit aiguë, subaiguë ou chronique. La cardiotoxicité aiguë est souvent réversible et ne contraint pas à la chimiothérapie, contrairement à la cardiotoxicité tardive qui est un facteur limitant de leur utilisation en thérapie. Cette cardiotoxicité est responsable de l'apparition d'une cardiomyopathie pouvant évoluer vers une IC congestive et irréversible, pouvant engager le pronostic vital même si la tumeur est guérie ou contrôlée. (4)(5)

Quant à la vitesse de progression et d'évolution de la cardiotoxicité, elles sont très variables. Cette variabilité est due à la présence de certains facteurs favorisants. La présence de ces facteurs et leur accumulation est associée à un risque accru de toxicité cardiaque précoce et sévère, d'où l'importance de faire connaissance avec ces facteurs et de surveiller les patients prédisposant étroitement. (6)(7,8)

À l'heure actuelle, l'investissement dans la prévention des complications iatrogènes du traitement du cancer est devenu critique, car il faut non seulement guérir la pathologie cancéreuse, mais aussi minimiser les complications possibles causées par la thérapie anti-tumorale, ce qui est réalisé en se concentrant sur la prévention de la cardiotoxicité et la détection précoce d'une éventuelle cardiotoxicité (y compris à long terme) afin que le traitement puisse être initié dès que possible. Tout cela doit se faire en concertation avec l'équipe d'oncologie afin de déterminer la prise en charge du traitement anticancéreux, notamment en présence de cardiotoxicité, afin de ne pas désactiver prématurément le traitement.

On voit donc l'intérêt du bilan cardiaque initial dont le but est de rechercher un dysfonctionnement myocardique, puis effectuer une CTH par une surveillance régulière pour éviter une cardiotoxicité. Les méthodes de surveillance actuelles peuvent limiter cette toxicité, mais doivent être structurées. L'examen de base pour le suivi des patients asymptomatiques est l'échocardiographie et toutes ses méthodes (mode M ; mode bidimensionnel ; Doppler ; Doppler tissulaire).

Cette cardiotoxicité peut être réduite en changeant le mode d'administration des anthracyclines, en utilisant des agents cardioprotecteurs, ou préférentiellement en utilisant des dérivés de doxorubicine à cardiotoxicité réduite, tels que l'épirubicine ou les anthracyclines liposomales.(9)(10)(11)

En Algérie, bien que le problème soit grave, peu d'études évoquant ce sujet ont été menées. La réalisation de la série d'examens échocardiographiques pendant et après le traitement n'est pas utilisée en pratique courante.

PARTIE
THEORIQUE

CHAPITRE I :

Historique

1. L'histoire du cancer:

Le cancer n'est pas une maladie de notre ère moderne industrialisée, comme certains ont pu le croire à une époque, car son existence remonte à plus de 4000-5000 ans, comme en témoignent les différentes découvertes que l'homme a pu trouver.

La plus ancienne description du cancer humain a été trouvée dans un papyrus égyptien écrit entre 3000 et 1500 avant JC. Il faisait référence à des tumeurs du sein. (2)

Le plus ancien spécimen de cancer humain a été trouvé dans les restes d'un crâne de femme datant de l'âge de bronze (1900-1600 av. J.-C.) Les restes momifiés du squelette des Incas péruviens, datant d'il y a 2400 ans, contenaient des lésions suggérant un mélanome malin, et un cancer a été trouvé dans des os fossilisés et des manuscrits de l'Égypte ancienne.

Le mot "cancer" vient du père de la médecine : Hippocrate, un médecin grec (460-370 BC). Hippocrate a utilisé les mots grecs *carcinos* et *carcinoma* pour décrire des tumeurs, appelant ainsi le cancer "karkinos"(3). Les termes grecs étaient en fait des mots utilisés pour décrire un crabe, auquel Hippocrate pensait qu'une tumeur ressemblait. Bien qu'Hippocrate ait pu nommer la maladie "cancer", il n'a certainement pas été le premier à la découvrir vu que l'histoire du cancer a commencé beaucoup plus tôt.(12)(13)

Le plus ancien cas de cancer documenté au monde remonte à l'Égypte ancienne, en 1500 avant J.-C. Les détails ont été consignés sur du papyrus¹, documentant huit cas de tumeurs survenues au sein. Il était traité par cautérisation, qui détruisait les tissus avec un instrument chaud appelé "l'exercice d'incendie". Il a également été enregistré qu'il n'y avait aucun traitement pour la maladie, seulement un traitement palliatif.

Il existe des preuves que les anciens Égyptiens étaient capables de faire la différence entre les tumeurs malignes et bénignes (5). Selon les inscriptions, les

¹ Le papyrus Edwin Smith est le plus ancien document connu traitant de chirurgie

tumeurs de surface étaient enlevées chirurgicalement de la même manière qu'elles le sont aujourd'hui.

Dans la Grèce antique, on en savait beaucoup moins sur le corps humain que ce que l'on connaît aujourd'hui, bien sûr. Par exemple, Hippocrate croyait que le corps était composé de quatre fluides : le sang, le flegme, la bile jaune et la bile noire. Il croyait qu'un excès de bile noire dans un endroit donné du corps provoquait le cancer. C'est ce que l'on a généralement pensé de la cause du cancer pendant les 1 400 années qui ont suivi². Dans l'Égypte ancienne, on croyait que le cancer était causé par les Dieux.(6)

Les autopsies pratiquées par William Harvey³ en 1628 ont permis d'en apprendre davantage sur l'anatomie et la physiologie humaines. La circulation sanguine a été découverte, ouvrant la voie à de nouvelles recherches sur les maladies. Ce n'est qu'en 1761 que des autopsies ont été pratiquées pour rechercher la cause de la mort des patients malades. Giovanni Morgagni⁴, de Padoue, a été le premier à pratiquer de telles autopsies. (14)

La théorie de la lymphe s'est développée au XVIIe siècle, remplaçant la théorie de la bile noire d'Hippocrate sur la cause du cancer. La découverte du système lymphatique a donné un nouvel éclairage sur ce qui peut causer le cancer. On pensait que des anomalies du système lymphatique en étaient la cause. (7)

Ce n'est qu'à la fin du XIXe siècle que Rudolf Virchow⁵ a reconnu que les cellules, même cancéreuses, dérivent d'autres cellules.

D'autres théories ont fait surface, telles que le cancer causé par un traumatisme, des parasites, et on pensait que le cancer pouvait se propager "comme un liquide". Le chirurgien allemand Karl Thiersch a conclu plus tard que le cancer se propageait par le biais de cellules malignes (8). En 1926, un prix Nobel a été attribué à tort pour la découverte de la cause du cancer de l'estomac,

²Société américaine du cancer. Les premières théories sur les causes du cancer. Mis à jour le 12 juin 2014..

³ Médecin anglais (1578-1657). On lui attribue la découverte et la démonstration de la circulation sanguine générale, dans son ouvrage majeur de *Motu Cordis*

⁴ Médecin italien (1687-1771), considéré comme l'initiateur de l'anatomopathologie moderne

⁵ Médecin pathologiste et homme politique allemand (1821-1902), considéré comme l'un des fondateurs de l'anatomie pathologique moderne

un ver. Le XXe siècle a été le siècle de la plus grande progression de la recherche sur le cancer. On a découvert des recherches sur l'identification des agents cancérigènes, la chimiothérapie, la radiothérapie et de meilleurs moyens de diagnostic.(5) (15)

2. L'histoire du développement du traitement de cancer:

Le médecin grec Galen, qui a pratiqué la médecine à Rome au IIe siècle, est considéré comme le premier oncologue. Lui et Hippocrate considéraient tous deux le cancer du sein comme un effet secondaire de la mélancolie. Galen considérait qu'une personne était incurable, dans la majorité des cas, après un diagnostic de cancer. (12,15)

Le célèbre chirurgien écossais John Hunter (1728-1793) a suggéré que certains cancers pouvaient être guéris par la chirurgie. Si la tumeur n'avait pas envahi les tissus voisins et était "mobile", il a déclaré : "Il n'y a pas d'inconvenance à l'enlever". Au cours du 17e siècle, le chirurgien néerlandais Adrian Helvetius a pratiqué à la fois une lumpectomie et une mastectomie pour le cancer du sein. Il affirmait que l'ablation chirurgicale était une procédure curative. (2,5)

Dans les années 1880 et 1890, William Stewart Halsted a conçu une vaste opération pour le cancer du sein qui consistait à enlever le sein et les muscles sous-jacents, ainsi que les ganglions lymphatiques sous le bras. Il a finalement obtenu un taux de guérison sans précédent de 72 % sur cinq ans pour les patients dont la maladie ne s'était pas propagée aux glandes voisines. La découverte de la technologie des rayons X par Wilhelm Conrad Roentgen en 1896 a conduit à l'utilisation des rayons X, sous forme de radiation, pour le traitement du cancer dès 1899. (16)

Le premier médicament utilisé pour la chimiothérapie du cancer n'a pas été initialement développé pour cet usage. Le gaz moutarde a été utilisé comme agent de guerre chimique durant la 1ère Guerre mondiale et a fait l'objet d'études plus approfondies durant la 2nd Guerre mondiale. Au cours d'une opération militaire pendant la Seconde Guerre mondiale, un grand nombre de militaires ont été accidentellement exposés au gaz moutarde et on a découvert par la suite que leur taux de globules blancs était anormalement bas. On a pensé

qu'un agent qui endommagerait les globules blancs à croissance rapide pourrait avoir un effet similaire sur le cancer. C'est pourquoi, dans les années 1940, plusieurs patients atteints de lymphomes avancés ont reçu le médicament (par voie veineuse, plutôt qu'en respirant le gaz irritant). Il s'est avéré efficace, temporairement, mais il a permis de lancer des recherches sur d'autres substances utilisées pour le traitement du cancer.(2)

Parmi les molécules que l'homme a pu développer: Les anthracyclines sont une famille d'antibiotiques, isolés en 1963 à partir de *Streptomyces peucetius* par Di Marco (Di Marco et al., 1963). La daunorubicine, a été découverte à la même époque par des équipes de scientifiques français et italiens, et a été la première molécule d'anthracycline à avoir été utilisée pour traiter la leucémie et le lymphome (Dubost et al., 1963). Les tout premiers cas de toxicité cardiaques induits par cette molécule ont été enregistrés en 1967, soit 4 ans après leur découverte (Tan et al. 1967). En 1969, une nouvelle molécule d'anthracyclines a été identifiée: l'Adriamycine ou hydroxydaunorubicine, isolée à partir de mutants de cette souche, constitue avec la daunorubicine, la première génération d'anthracyclines. Pour réduire la cardiotoxicité associée à ces médicaments anticancéreux intercalants, on a développé deux autres générations, à savoir l'épirubicine et l'idarubicine (deuxième génération) ou l'amrubicine, à l'instar des composés améliorés bio-technologiquement tels que Caelyx et Myocet (troisième génération) sous forme de liposomes (O'Brien et al., 2004). Le but des molécules de cette nouvelle génération est de cibler parfaitement les tumeurs et de modifier la pharmacocinétique pour limiter l'accumulation au niveau du myocarde. Cependant, les différentes indications thérapeutiques de ces molécules sont toujours limitées et leur coût élevé. Ces analogues ont montré une faible toxicité-cardiaque à la dose équivalente de la première génération. Néanmoins, on les utilise à fortes doses afin de renforcer l'effet anti-cancéreux et donc provoquer des effets secondaires comparables (Conway et al., 2015). À l'heure actuelle, on utilise en clinique 8 molécules d'anthracyclines. Bien que la doxorubicine (Dox) appartienne à la 1ère génération, elle est tout de même essentielle dans le traitement de nombreux cancers. (9)

CHAPITRE II :
LE CANCER ET LA
CANCÉROGENÈSE

1. Le cancer:

1.1. Définition:

C'est une prolifération non contrôlée et anormale des cellules suite à un dommage d'ADN causé par une mutation donc, il est dû à une ou des altérations génétiques qui perturbent l'équilibre entre la stimulation et l'inhibition de la prolifération cellulaire, aboutissant à la formation d'une masse solide appelée tumeur qui se propage rapidement dans les tissus et organes voisins.

L'évolution donc, est complexe surtout en absence de traitement ou un mauvais pronostic qui peut conduire à la mort du sujet touché. (10)(11)

Selon l'OMS :

Le cancer est un terme générique appliqué à un grand groupe de maladies pouvant toucher une partie quelconque de l'organisme. Les autres termes employés sont ceux de tumeurs malignes et de néoplasmes. (3)

L'une des caractéristiques définissant le cancer est l'apparition rapide de cellules anormales dont la croissance s'étend au-delà de leurs limites habituelles et qui peuvent alors envahir des zones voisines de l'organisme et se propager à d'autres organes. Il est fait référence à ce processus sous le terme de dissémination métastatique. Les métastases sont la principale cause de décès par cancer.(3)

1.2. Classification des cancers:

Il existe plusieurs types de cancers classés selon l'histologie (la nature du tissu dans lequel ils se développent): (10,11)

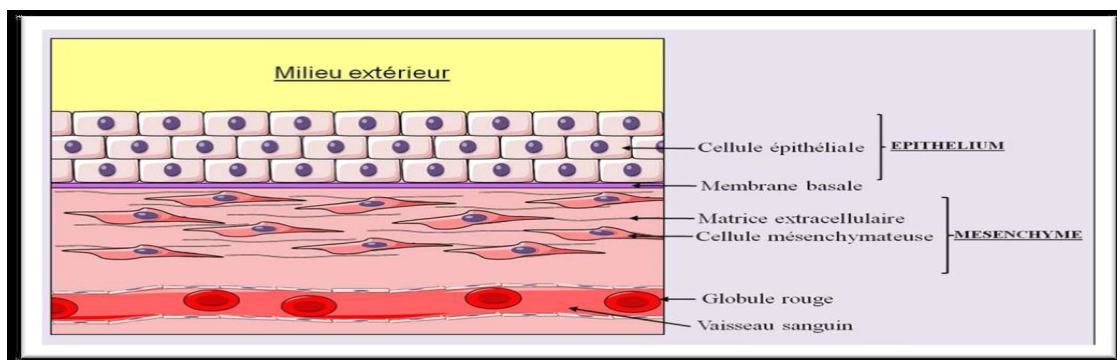


Figure 1 : Schéma général de l'organisation tissulaire d'un organe.

Tableau 1 : Présentation des différents types de tumeurs en fonction du tissu d'origine tumorale.

Types de cancers	Dénomination en fonction du type cellulaire d'origine		Exemples
Cancers « solides »	Carcinomes	Cellules épithéliales	Cancer du sein, poumon, prostate
	Sarcomes	Cellules mésenchymateuses, musculaires, osseuses	Cancer des os, du cartilage
	Cancers Neuroectodermiques	Cellules nerveuses	Tumeurs astrocytaires, méningées
Cancers hématopoïétiques ou « liquides »	Leucémies	Précurseurs des cellules sanguines	Cancer de la moelle osseuse
	Lymphomes	Lymphocytes	Cancer du système lymphatique

2. Les oncogènes:

Parmi les gènes régulant le cycle cellulaire et la prolifération cellulaire on retrouve les proto-oncogènes. Un proto-oncogène est un gène normal qui devient défectueux suite à des mutations, des réarrangements chromosomiques (ex : translocations,..etc) ou des amplifications géniques donnant un oncogène .

Un oncogène va induire la transformation de cellule normale en cellule tumorale, autrement dit la cellule acquiert un phénotype tumoral.

Ces oncogènes fonctionnent de manière autonome et vont coder pour des protéines qui peuvent réguler la prolifération cellulaire normale. Une activité très élevée de ces protéines ou l'acquisition d'une nouvelle fonction va conduire à une prolifération anormale ou non contrôlée de cellules cancéreuses échappant aux mécanismes de régulation de l'organisme donnant une masse tissulaire dite tumeur qui possède les caractères suivants :

- une prolifération cellulaire excessive (qualitativement et quantitativement anormale).
- La prolifération se poursuit même après arrêt du stimulus qui lui a donné naissance.
- Son développement se fait à partir des cellules d'un tissu organisé.

Donc, cette prolifération est biologiquement autonome. (13)(14)

2.1. Type de tumeur:

Il existe deux types de tumeur :

- Tumeur bénigne
- Tumeur maligne ou cancer

la tumeur bénigne est non cancéreuse avec un développement lent et au même endroit, il n'existe pas de récurrence locale après ablation ni de métastases, tandis que la tumeur maligne est d'évolution rapide avec envahissement des tissus voisins, et a tendance à récidiver même après éradication et avec des métastases.

Dans ce cas-là, ces protéines sont appelées oncoprotéines. (10,15)

2.2. Classification des oncogènes:

Les oncogènes sont classés en cinq grandes classes en fonction des oncoprotéines pour lesquelles ils codent:

Tableau 2 : les différentes classes d'oncogènes.

type	exemple	oncogène	les malignités associées
les facteurs de croissance	facteur de croissance des fibroblastes	FGF3	cancer de sein, vessie ou estomac
les récepteurs trans-membranaires des facteurs de croissance	récepteur d'EGF	erbB2	cancer du sein
les protéines G ou des protéines liant le GTP	tyrosine kinase	ABL	leucémie myéloïde chronique, leucémie lymphoïde aiguë
les protéines à activité nucléaire	activateur de transcription	MYC	Le lymphome de Burkitt
les régulateurs du cycle cellulaire	kinase dépendante de la cycline	CDK4	glioblastome , mélanome

3. Les anti-oncogènes:

Il existe des gènes anticancéreux ou des gènes suppresseurs de tumeur dans les cellules. Leur existence a été mentionnée pour la première fois en 1969. Ils empêchent la division cellulaire incontrôlée. S'ils sont introduits dans les cellules cancéreuses, ils ralentissent la prolifération cellulaire. Ils peuvent, à titre d'exemple, privilégier la mort cellulaire programmée ou temporiser le cycle.

L'apoptose ou la mort programmée est un processus complètement régulé, qui peut provoquer la destruction des cellules de manière complètement organisée sans inflammation. Il existe de nombreux stimuli pouvant induire l'apoptose:

- La disparition des facteurs protéiques
- Les effecteurs saturent les récepteurs
- Rayonnement externe à faible dose ...

Quand une cellule donnée se transforme en cellule cancéreuse, elle commence à se diviser dans l'anarchie. Cela peut être le résultat de mutations:

- Les proto-oncogènes, c'est des gènes pouvant favoriser le développement du cancer après une mutation.
- Les anti-oncogènes ou les gènes suppresseurs de tumeurs sont généralement des gènes permettant la prolifération cellulaire.

Les mutations du gène impliqué dans l'apoptose cellulaire jouent un rôle très important dans la carcinogenèse. Ces mutations modifient leur fonction. Ces mutations peuvent être:

- Mutation unique
- Suppression
- Une insertion
- Une anomalie de méthylation du promoteur inhibant la transcription (13,16)

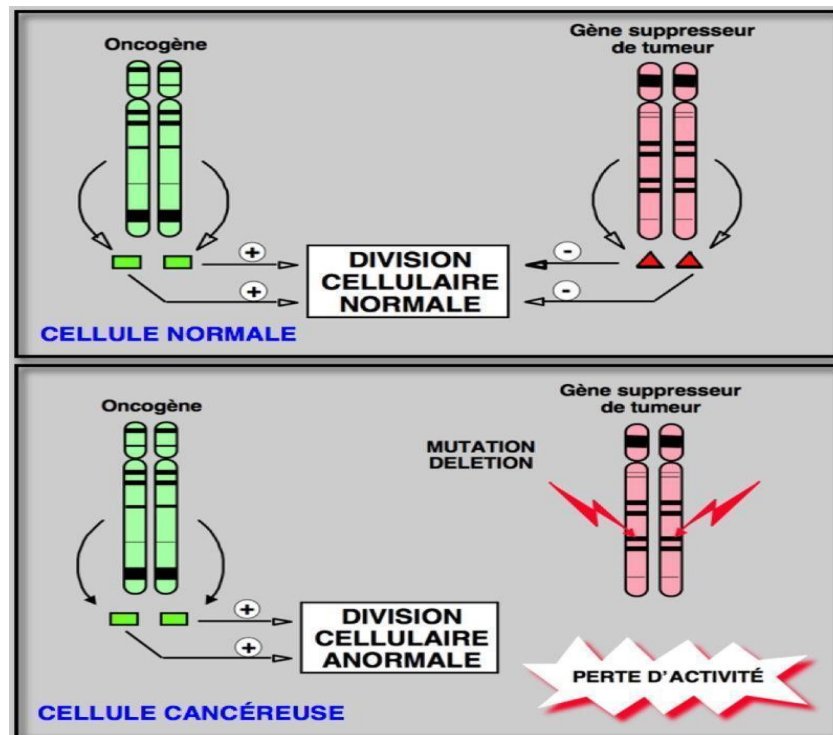


Figure 2: L'inactivation du gène suppresseur de tumeur.

L'espèce humaine possède 23 paires de chromosomes (tous les gènes sont donc présents à un état de deux copies par cellule sauf les cellules germinales, et nous omettons les chromosomes X et Y). Changer la fonction d'un gène suppresseur de tumeur nécessite que les deux copies du gène soient inactives.

4. La cancérogenèse:

Les cellules cancéreuses se développent à partir de cellules saines dans un processus assez complexe, qui est causé par le déséquilibre entre la prolifération cellulaire et l'apoptose (mort cellulaire). Cela conduit à l'accumulation de changements génétiques et donc modifie l'activité de certains gènes spécifiques.

Par conséquent, la transformation néoplasique se produit dans les étapes suivantes:

- Activation des proto-oncogènes provoquée par des changements dans un seul allèle. (gène récessif)
- L'inactivation des anti-oncogènes causée par des changements dans deux allèles (gènes dominants).

-Dysfonctionnement de l'un des points de contrôle du cycle cellulaire.

Ces modifications et changements sont causés ou même déclenchés par des agents cancérogènes (voir titre suivant).(14,17)

L'inactivation des anti-oncogènes se produit en deux étapes principales, une étape somatique responsable des cancers dits sporadiques et une étape germinale responsable des cancers dits héréditaires.

Le stade somatique est causé par des anomalies moléculaires limitées aux cellules cancéreuses. Tandis que dans le stade germinale, le gène agit comme un facteur de prédisposition, responsable d'anomalies moléculaires similaires à celles observées dans les formes somatiques, mais qui sont présentes au niveau des gamètes. Ces anomalies sont observées dans toutes les cellules de l'organisme causant une altération germinale de l'ADN.

Dans les deux cas, l'atteinte du 2nd allèle est toujours de type somatique. Ce qui aboutit à l'émergence d'un clone de cellules transformées.

La cancérogenèse se déroule en trois étapes: l'initiation, la promotion et la prolifération (Ces étapes seront détaillées ultérieurement). (fig 2.3)

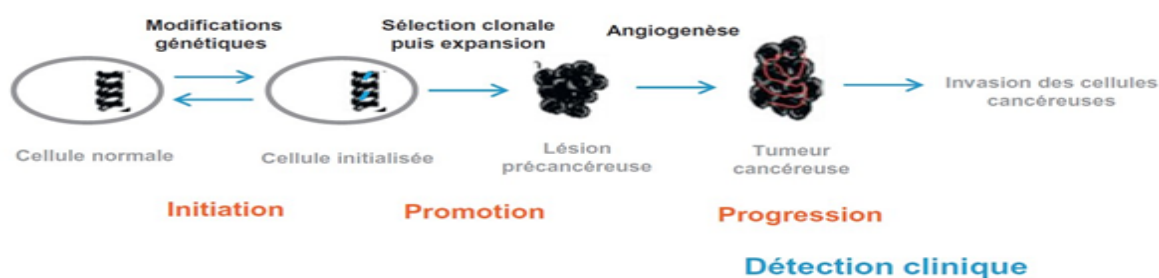


Figure 3: Les étapes de la cancérogenèse.

Il est à noter que les modifications génomiques ayant lieu dans la phase d'initiation et de promotion de la cancérogenèse sont insuffisantes pour la genèse d'un cancer.

La maladie cancéreuse est en effet une perturbation - dans la majorité des cas acquise et transmissible- des mécanismes de contrôle de la prolifération lors

des deux premières phases de la cancérogenèse et également une perturbation de la position des cellules lors de la phase de progression.

Les cellules cancéreuses résultant de ce processus sont caractérisées par une prolifération sans les contraintes fixées par l'homéostasie qui, dans le cas normal, imposent l'arrêt de la prolifération cellulaire.

Phénotypiquement parlant, ces cellules ont les caractéristiques suivantes:

- Absence d'inhibition de contact.
- Indépendance vis-à-vis de l'ancrage.
- Indépendance par rapport aux facteurs de croissance.
- Immortalité.
- Tumorigénicité. (18,19)

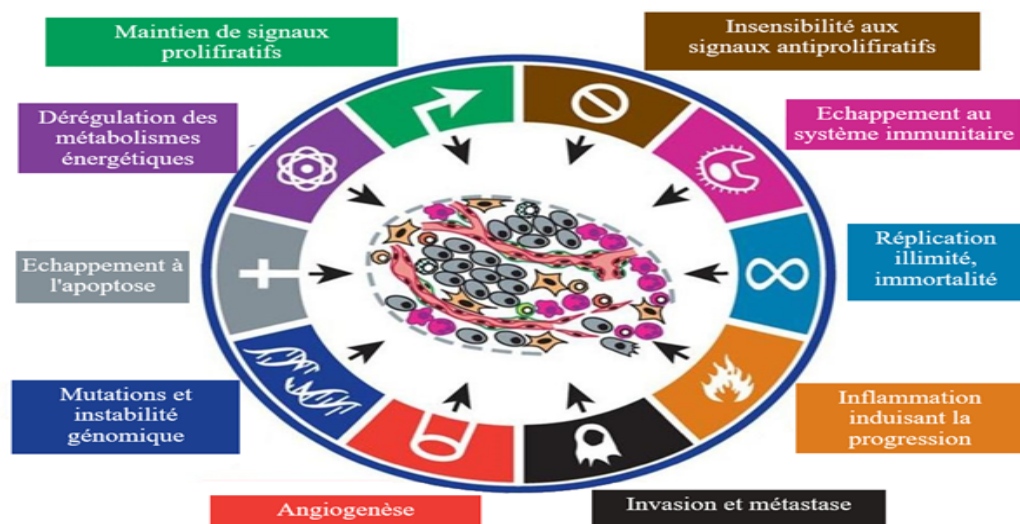


Figure 4: les caractéristiques acquises des cellules tumorales.

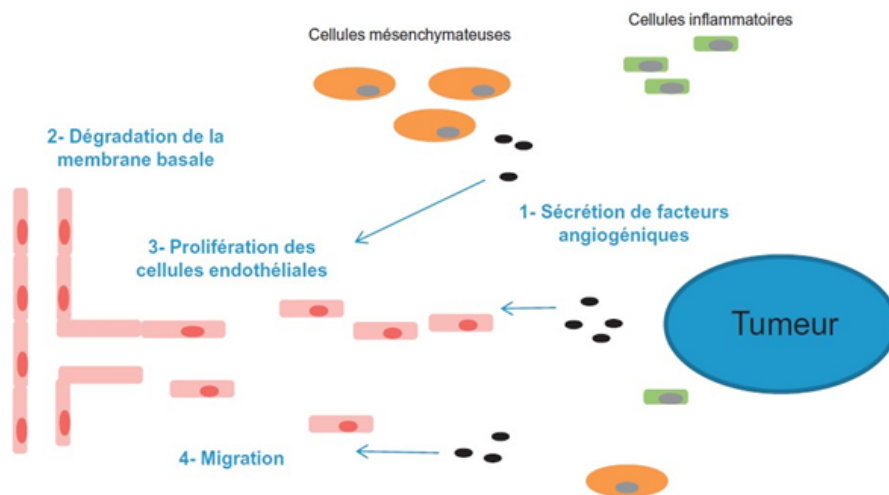
Durant la phase de progression tumorale, la prolifération cellulaire est assez importante, aboutissant à une augmentation de l'instabilité génétique, et donc une prolifération cellulaire anormale, qui dans certains cas est responsable du phénomène de dédifférenciation cellulaire ou un rajeunissement de cellules néoplasiques.

Parmi les marqueurs de dédifférenciation cellulaire on note:

- La présence des anisocaryoses (noyaux de taille anormale)
- Capacité à faire plusieurs mitoses.

- Présence d’anisocytoses (cellules de taille irrégulière)
- Absence des caractères spécifiques des cellules normales (récepteurs hormonaux)
- Perte de l’architecture tissulaire normale.
- Multiplication et empilement de couches cellulaires.

Pour qu’elle puisse proliférer et survivre, la tumeur stimule le processus d’angiogénèse. La prolifération de ces cellules parenchymateuses aboutit à la formation de “stroma réaction”⁶ qui va se développer ultérieurement en cancer. (14,17)



Figures 5 Étapes de la cancérogenèse

⁶ La stroma réaction (tumorale) est caractérisée par tout ce qui existe dans la tumeur mais pas dans les cellules tumorales. Par conséquent, la matrice comprend du tissu conjonctif, des vaisseaux sanguins, des globules blancs et une matrice extracellulaire

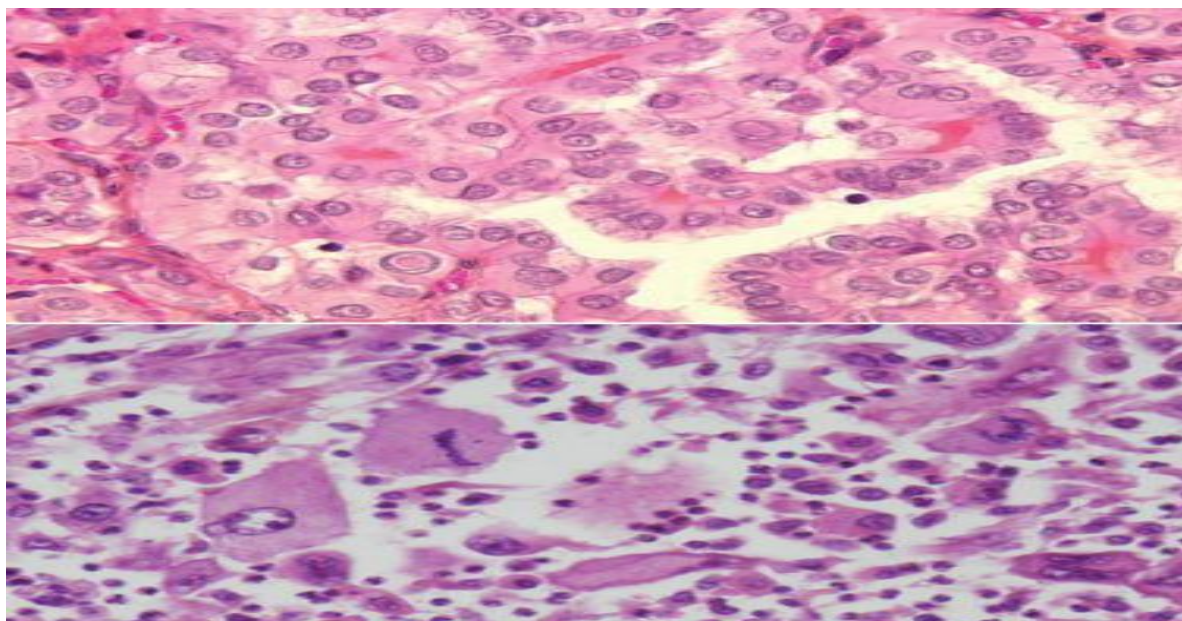


Figure 6: La différence entre deux stromas dans deux carcinomes thyroïdiens.

Dans ces 2 carcinomes thyroïdiens, le stroma est pratiquement absent, réduit à quelques capillaires, dans une variante bien différenciée (en haut), ou particulièrement abondant et riche en polynucléaires dans une variante anaplasique (en bas).

Dans certains cas, l'angiogenèse est insuffisante et se poursuit par la formation de plages de nécrose et calcification au niveau central de la tumeur.

Il est à noter que plus la tumeur est vascularisée, le pronostic est moins bon car la vascularisation abondante d'une tumeur signifie l'existence d'un grand risque de métastase. La richesse vasculaire rend l'exérèse de la tumeur difficile.

Les cellules cancéreuses se disséminent par deux voies: la voie sanguine et lymphatique. (20)(16)

Après avoir atteint le premier relais ganglionnaire par la voie lymphatique, les cellules cancéreuses sont soit détruites, soit restent au repos, soit s'y multiplient et atteignent d'autres relais ganglionnaires et envahissent même la voie vasculaire, pouvant causer une lymphangite carcinomateuse.

Les cellules cancéreuses continuent d'envahir les vaisseaux lymphatiques jusqu'à ce qu'elles envahissent la circulation systémique à travers le canal thoracique, et c'est ainsi que se forment les métastases parenchymateuses.(17)(14)

5. Les agents cancérigènes:

Les cancérogènes sont des produits chimiques qui causent le cancer ou augmentent l'incidence du cancer.

Ces carcinogènes nécessitent une transformation métabolique passant par deux étapes d'activation: activation par les cytochromes P450 puis une étape de conjugaison avec un sulfate, un glucuronate ou un glutathion pour devenir actifs.

Il y a des agents chimiques génotoxiques qui causent des altérations géniques et des agents chimiques non génotoxiques dont leur cytotoxicité induisent une prolifération cellulaire réparatrice donc, en augmentant cette prolifération, ils augmentent la probabilité de lésion d'ADN; il y a également des agents promoteurs qui n'ont pas d'interaction directe avec l'ADN.

A noter que certains cancérogènes comme le tabac et les rayons ultra-violetes ou X sont des agents complets car ils sont à la fois génotoxiques et promoteurs.

Il existe une corrélation entre la dose et la nature de ces agents et le délai entre l'exposition à ces agents et l'apparition du cancer.

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

Il existe quatre possibilités résultant de cette altération du génome par les cancérogènes :

- Réparation normale d'ADN.
- Elimination de la cellule mutante.
- Persistance de lésions.
- Les systèmes de réparation créent une réparation fautive.(14,21)

5.1. Classification IARC des agents cancérigènes:

Le CIRC est l'organisation de recherche sur le cancer de l'OMS. Ses missions sont de faire des recherches sur les causes de cancer chez l'homme, sur les mécanismes de la cancérogenèse et d'élaborer des stratégies scientifiques de lutte contre le cancer.

Le CIRC examine la cancérogénicité éventuelle de produits chimiques, de mélanges complexes de substances, d'expositions professionnelles, d'agents physiques et biologiques et de facteurs comportementaux .

Le CIRC a défini quatre groupes (de 1 à 4) correspondant à des degrés d'indication de cancérogénicité pour l'être humain, le groupe 2 est subdivisé en 2 (2A et 2B). (23)

Tableau 3 : Classification des agents cancérigènes.

le groupe	la classe	exemple	nombre d'agents classés
groupe 1	Agent cancérogène pour l'homme	Amiante, formaldéhyde..	121 agents
groupe 2A	Agent probablement cancérogène pour l'homme	trichloroéthylène	89 agents
groupe 2B	Agent peut-être cancérogène pour l'homme	dichlorométhane	315 agents
groupe 3	Agent inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme	composés du chrome III	497 agents
groupe 4	Agent n'est probablement pas cancérogène pour l'homme	caprolactame	1 agent

6. Les étapes de l'oncogenèse -la cancérogenèse:

La cancérogenèse se déroule en 3 stades importants, qui peuvent durer des années, ces étapes sont: l'initiation, la promotion et enfin la progression. (14)

6.1. L'initiation:

L'initiation est un processus qui se définit comme un changement stable et héréditaire. Cette étape est un processus rapide et irréversible qui aboutit à un événement mutationnel induit par un carcinogène. Les agents chimiques et physiques qui interagissent avec les composants cellulaires à ce stade sont appelés initiateurs ou agents d'initiation. Les agents initiateurs entraînent des

modifications génétiques, y compris des mutations et des délétions. Les agents chimiques cancérogènes qui se lient de manière covalente à l'ADN et forment des produits d'addition qui entraînent des mutations sont des agents initiateurs. Une fois que les cellules initiées sont formées, leur sort a de multiples conséquences potentielles :

(a)-La cellule initiée peut rester dans un état statique: État non divisible.

(b)-La cellule initiée peut posséder des mutations incompatibles avec la viabilité ou la fonction normale et être supprimée par des mécanismes apoptotiques.

(c)-La cellule peut subir une division cellulaire, ce qui entraîne la prolifération de la cellule initiée.(24)(25)

6.2. La promotion:

La deuxième étape du processus de cancérogenèse implique l'expansion clonale sélective des cellules initiées pour produire une lésion prénéoplasique. C'est ce qu'on appelle l'étape de promotion du processus de cancérogenèse. Les agents exogènes et endogènes qui opèrent à ce stade sont appelés promoteurs de tumeurs. Les promoteurs de tumeurs ne sont pas mutagènes et ne sont généralement pas capables d'induire des tumeurs par eux-mêmes; ils agissent plutôt par le biais de plusieurs mécanismes impliquant des modifications de l'expression des gènes qui entraînent une prolifération cellulaire soutenue par l'augmentation de la prolifération cellulaire et/ou l'inhibition de l'apoptose. La promotion est réversible après l'élimination de l'agent promoteur, et les cellules focales peuvent revenir à des seuils de cellules initiées uniques. Les promoteurs de tumeurs présentent généralement des effets spécifiques à un organe, par exemple un promoteur de tumeur du foie, comme le phénobarbital, ne fonctionnera pas comme promoteur de tumeur dans la peau ou d'autres tissus (26) (26)

6.3. La progression:

À ce stade, en raison d'une augmentation de la synthèse d'ADN et de la prolifération cellulaire dans les lésions prénéoplasiques, des événements

génotoxiques supplémentaires peuvent se produire, entraînant d'autres dommages à l'ADN, notamment des aberrations chromosomiques et des translocations. Le stade de progression est irréversible en ce sens que la formation de néoplasmes, qu'ils soient bénins ou malins, se produit. (26)(27) (Tableau 6.3)

Tableau 4 : Caractéristiques générales des initiateurs et des promoteurs de néoplasies.

Initiateurs	Promoteurs
Irréversible	Réversible
Additif	Non-additif
Impossible d'identifier les cellules	Les agents ne peuvent pas être initiés
L'initiation "pure" n'entraîne pas de néoplasie, à moins que le promoteur ne soit appliqué par la suite	Modulé par le régime alimentaire, les hormones, l'environnement et les facteurs connexes
Nombre de cellules initiées dépendant de la dose	Dose seuil mesurable
Pas de dose seuil mesurable	Agents non considérés comme cancérigènes mais co-cancérigènes
Les agents sont considérés comme cancérigènes	Doit être administré après l'initiateur
Doit être administré avant le promoteur	Une exposition prolongée est généralement nécessaire
Une seule exposition peut suffire et production d'électrophile et liaison covalente à l'ADN	Pas de production électrophile et pas de liaison covalente à l'ADN
Agents généralement mutagènes	Agents généralement non mutagènes

CHAPITRE III :
LES ANTICANCÉREUX: LES
ANTHRACYCLINES

1. Généralités sur le traitement anticancéreux:

Le protocole de prise en charge des patients cancéreux est pluridisciplinaire. Au début cette prise en charge était soit chirurgicale ou par chimiothérapie ou radiothérapie. Avec le temps et le développement qu'a connu le monde du traitement anticancéreux, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi par d'autres moyens thérapeutiques à savoir l'immunothérapie, l'hormonothérapie et la thérapie ciblée.

Le traitement anticancéreux est un traitement individualisé et adapté à chaque patient en particulier, il est décidé après une RCP rassemblant différents spécialistes de santé. Le choix du traitement dépend de plusieurs facteurs en rapport avec la tumeur elle-même: type de cancer, stade de la maladie, et d'autres en rapport avec le patient: âge, état général, état physiopathologique, prise de traitement en parallèle, et surtout de son état psychologique. (28)

1.1. La chirurgie:

Elle fut depuis longtemps le traitement de choix et de première intention pour traiter un cancer; néanmoins, sa mise en œuvre nécessite une discussion collégiale pluridisciplinaire.

Le passage à l'acte chirurgical en cas de cancer, nécessite de bien connaître, préalablement, la nature du cancer, de point de vue histologique; et ceci en réalisant des réactions endoscopiques et des biopsies, qui une fois confirment la lésion cancéreuse, on réalise un bilan dit d'extension, qui nous permet de mieux discuter la possibilité d'instaurer un traitement néo-adjuvant.

Il est également très important de connaître les différentes limites du geste chirurgical, qui ne peut pas guérir un cancer micro-métastatique, et qui dans ce cas, nécessite l'instauration d'un traitement adjuvant comme la chimiothérapie.

La résection chirurgicale doit être complète et doit éviter la diffusion des cellules cancéreuses dans les tissus avoisinants durant le geste opératoire.

Un examen anatomopathologique extemporané est indispensable car il permet de savoir si les marges de résection sont en zone saine.

La chirurgie peut avoir plusieurs visées:

- Curative: elle est dite radicale si la tumeur est extraite par une exérèse complète ou conservatrice si la résection de l'organe est limitée. La chirurgie curative comme son nom l'indique, a pour objectif la guérison de la tumeur.

Il est à noter qu'en cas de métastases, la chirurgie peut être curative après un traitement préalable par radiothérapie.

- Palliative: la chirurgie est dite palliative car elle permet une cytoréduction du tumeur, est donc une limitation de la douleur, et permet également d'améliorer le confort du patient et lui préserver un peu d'autonomie.
- De reconstitution: dans ce cas, le but de la chirurgie est la réparation des mutilations et corriger les séquelles du traitement adjacent comme la radiothérapie. (2)(28)

1.2. La radiothérapie:

La radiothérapie est un composant incontournable dans la prise en charge des cancers. Environ $\frac{2}{3}$ des patients en subissent une radiothérapie.

La radiothérapie est un traitement locorégional du cancer qui permet une destruction des cellules cancéreuses par:

- Rayonnements ionisants.
- Minimisation des effets sur les tissus adjacents.
- L'ionisation des atomes provoque la production de radicaux libres par radiolyse des molécules d'eau, et le développement des lésions membranaires et des cassures soit simple ou double brins au niveau de l'ADN.

Comme réponse à ces ionisations, les cellules peuvent soit activer un mécanisme de réparation cellulaire qui peut être soit partiel ou complet, ou bien une mort cellulaire soit par arrêt prolongé des cellules en phase G0 soit par apoptose.

Tout comme la chirurgie, la radiothérapie peut être de visée:

- Curative: dans 65% des cas, elle est dans ce cas soit exclusive, néo-adjuvante, post-opératoire, prophylactique, soit en association avec la chirurgie ou la chimiothérapie.
- Palliative: dans 35% des indications, la radiothérapie est indiquée pour des raisons antalgiques, dé-compressives, hémostatiques, permettant de diminuer la taille de la tumeur et donc améliorer le confort du patient, à forte dose. (29)(30)

1.3. La chimiothérapie:

La chimiothérapie est le traitement systématique des cancers. Elle permet l'élimination des cellules cancéreuses dans l'ensemble de l'organisme.

Elle a initialement été utilisée dans le traitement des cancers solides, des métastases et des tumeurs néoplasiques, les cancers hématologiques: leucémies et lymphomes, soit seule ou en association avec d'autres anticancéreux.

La chimiothérapie repose sur des éléments spécifiques à la biologie tumorale et sur des bases cinétiques offrant des rapports bénéfice/ risque positifs.

La chimiothérapie vise en premier lieu l'élimination des anomalies génétiques⁷ responsables de la croissance des tumeurs malignes et donc, par conséquent, elle va inhiber la progression des cellules cancéreuses à l'intérieur des phases du cycle cellulaire et va également induire la différenciation ou l'apoptose.

La chimiothérapie peut cibler le micro environnement de la tumeur et son adhésion à la MEC, sa vascularisation et son système immunitaire.

La régression cellulaire induite par la chimiothérapie dépend essentiellement de la dose administrée, la durée entre chaque cycle de chimiothérapie et le mode d'administration. Plusieurs chimiothérapies ont une cinétique cyclique: 4 à 5 jours de traitement, suivis par un repos de 21 jours, répété 4 à 6 fois pour une régression tumorale maximale permettant d'éviter la récurrence. (31)

⁷ Les mutations, l'amplification, la translocation d'oncogène et/ ou la délétion ou l'inactivation d'anti-oncogène.

Tableau 5 : les différentes chimiothérapies.

Agents de chimiothérapie	Sous-groupes	Principales molécules	Principales indications	Toxicités
Agents alkylants	Moutardes à l'azote	Cyclophosphamide	Cancer du sein, sarcomes, lymphomes, mélanomes, leucémies et myélomes	Hématologique, digestive, cystite hémorragique, fibrose pulmonaire
		Ifosfamide		
		Phénylalanine moutarde		
	Nitrosourées	Carmustine		
		Lomustine		
Triazènes	Dacarbazine			
Antimétabolites	Analogues de l'acide folique	Méthotrexate	Cancers digestifs, cancers ORL, sarcomes, leucémies et lymphomes	Hématologique, digestive, muqueuse, néphrotoxicité, cardiotoxicité (5FU) , neurotoxicité
	Analogues de la pyrimidine	5Fluorouracile		
		Cytarabine		
		Gemcitabine		
	Analogues de la purine	6Mercaptopurine		
		6Thio-guanine		
Fludarabine				
Poiseau du fuseau mitotique	Alcaloïdes de la pervenche	Vincristine	Leucémies, lymphomes, cancer des testicules, cancer du poumon, cancer du sein	Hématologique, causticité veineuse, alopecie, nerveuses, allergiques, rétention hydrosodés des taxanes, cardiotoxicité (taxanes)
		Vinblastine		
		Navelbine		
	Taxanes	Docétaxel		
		Paclitaxel		
Anthracyclines	/	Doxorubicine	Cancer du sein, lymphomes, leucémies, sarcomes	Hématologique, causticité veineuse, alopecie sévère, cardiotoxicité
		Epirubicine		
		Daunorubicine		
		Mitoxantrone		
		Inhibiteurs Topoisomérase		
Inhibiteur TopII	Topotecan			
	Etoposide			
	Teniposide			
	Dérivé du platine	/	Cisplatine	Cancer des testicules, cancer des ovaires, cancer du poumon, sarcomes, lymphomes, cancer colorectal
Carboplatine				
Oxaliplatine				

Il existe deux grands groupes de chimiothérapies:

Les cytotoxiques: des molécules agissant par blocage de la synthèse, du fonctionnement et de la multiplication cellulaire. Ils sont classés en 6 groupes:

- Les agents alkylants: ils altèrent la fonction cellulaire en formant des liaisons covalentes avec les groupements amino, carboxy et sulfhydryle et phosphate de l'ADN, l'ARN et des protéines.
- Les anti-métabolites: c'est des analogues structuraux des métabolites impliqués dans la synthèse d'ADN et d'ARN, ils agissent par inhibition compétitive des métabolites de l'ADN et l'ARN et des métabolites substrats d'enzymes clé.
- Les anthracyclines: ce sont des antibiotiques intercalants d'ADN. Ils génèrent un stress oxydatif, inhibent la topoisomérase II.

- Les poisons du fuseau mitotique: Ils inhibent la polymérisation et la dépolymérisation du fuseau mitotique (Taxanes) causant une apoptose par voie mitochondriale.
- Inhibiteurs de la topoisomérase: Inhibiteurs de la TOP I et II.
- Dérivé du platine: Ils agissent par formation d'adduits dans l'ADN, causant des dommages d'ADN semblables à ceux causés par les agents alkylants.

les non cytotoxiques: pour les chimiothérapies non cytotoxiques, il existe 3 groupes:

1.3.1. Les Anticorps monoclonaux - thérapie ciblée:

Ils ciblent des protéines impliquées dans le contrôle de la prolifération et la mort cellulaire; les médicaments ciblés disponibles: les ITK et les AC monoclonaux.

1.3.2. L'hormonothérapie:

Elle consiste en l'utilisation d'hormones pour le contrôle du fonctionnement et développement des organes grâce à des récepteurs hormonaux. Cette thérapie est utilisée dans le traitement des cancers hormonodépendants en supprimant l'activité hormonale. (32)

1.3.3. L'immunothérapie:

Cette thérapie a comme but la stimulation des défenses immunitaires contre les cellules cancéreuses qui développent des mécanismes d'échappement aux différents effecteurs de défenses tout en épargnant les cellules saines. L'immunothérapie peut être soit passive par administration directe des effecteurs, soit active par vaccination en administrant des Ags induisant une réponse immunitaire. Les recherches sur l'immunothérapie sont toujours en évolution pour arriver à contourner les mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire que les cellules cancéreuses développent. On peut tout de même associer l'immunothérapie avec la chimiothérapie (Doxorubicine, 5-FU) pour augmenter la présentation antigénique des cellules cancéreuses les rendant ainsi plus vulnérables; ou avec la radiothérapie, qui à faible dose augmente la

sensibilité des cellules cancéreuses aux réponses immunitaires consécutives aux vaccins. (33)

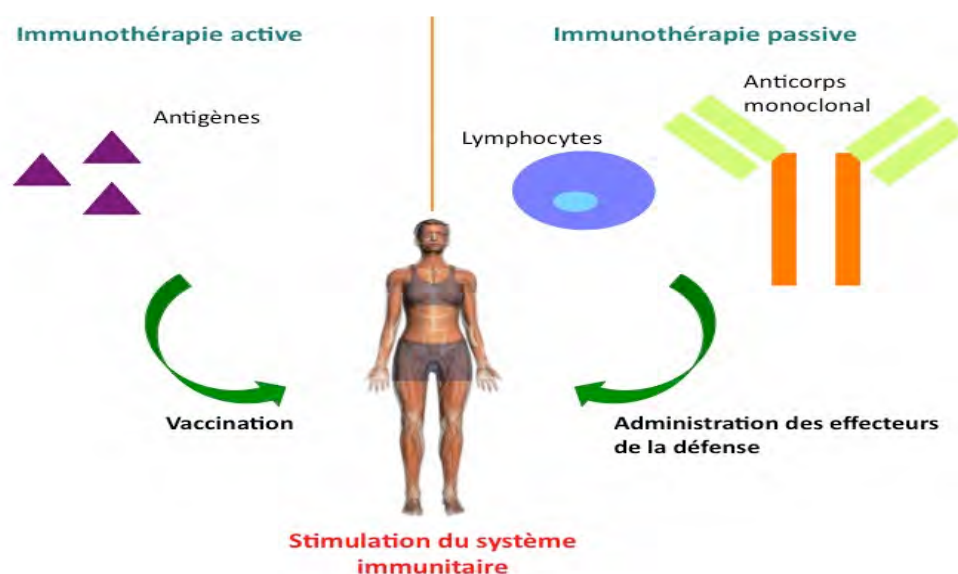


Figure 7 : Immunothérapie passive et active.

2. Les anthracyclines:

Ce sont une famille de médicaments anticancéreux d'origine naturelle de type antibiotique. Ces molécules sont extraites à partir de cultures de différents *Streptomyces* isolés d'échantillons de sol en France et en Italie près de la mer Adriatique, mentionnée par le préfixe "adria" dans la molécule d'adriamycine. Ces molécules sont fluorescentes et de couleur rubis (rouge intense) qui est rappelée par le suffixe "rubicine".

La première molécule d'anthracycline était la daunorubicine, a été isolée en 1963, son action anti-leucémique a été vite constatée. Tandis que son analogue naturel, la doxorubicine, son action s'étend même aux tumeurs solides telles que les sarcomes, elle est considérée comme le chef de file. La daunorubicine et la doxorubicine forment ainsi les anthracyclines de première génération.(34)(35)

Depuis la mise en évidence de la cardiotoxicité en 1967, il y a eu la recherche de nouvelles molécules d'anthracycline présentant une efficacité identique, voire supérieure, tout en étant moins cardiotoxiques à dose équivalente. Parmi ces molécule, l'épirubicine et l'idarubicine qui forment les

anthracyclines de deuxième génération, leur encapsulation dans les liposomes (vésicules lipidiques capables d'envelopper des molécules hydrosolubles) a permis une diminution de leur captage et de leur rétention dans le tissu cardiaque donc, une diminution significative de la cardiotoxicité.

La doxorubicine et l'épirubicine se présentent sous forme de solution pour perfusion ou solution injectable, et sont généralement administrées par voie intraveineuse en bolus c'est-à-dire l'injection de la dose complète assez rapidement pour éviter une éventuelle stomatite, ou répartir la dose sur deux ou trois jours, la dose varie selon le patient.(36)(37)(15)

➤ Les principales anthracyclines utilisées en clinique:

- o Daunorubicine : Cerubidine
- o Doxorubicine : Adriblastine; Rubidex
- o Epirubicine : Farmorubicine; Epirudex; Rubicin; Pirucin
- o Idarubicine : Zavedos

2.1. Structure moléculaire:

Les quatre dérivés d'anthracycline: Doxorubicine (DOX), Daunorubicine (DNR), Epirubicine (EPI) et Idarubicine (IDA) partagent une structure d'aglycone tétracyclique de quatre chaînes de cyclohexane avec une fraction d'amino-sucre qui est la daunosamine au carbone C7 du cycle A; des groupes quinone-hydroquinone adjacents dans les cycles B et C; un substituant méthoxy du carbone C4 dans le cycle D; un groupe carbonyle en C13; et une courte chaîne latérale en 9.

- o La doxorubicine et la daunorubicine se distinguent par leurs chaînes courtes. La doxorubicine a un alcool primaire, tandis que la daunorubicine a un groupe méthyle.
- o L'épirubicine est dérivée de la doxorubicine par épimérisation axiale-à-équatoriale du groupe hydroxyle dans la fraction daunosamine.
- o L'idarubicine est un analogue obtenu à partir de la daunorubicine après élimination du groupe 4-méthoxy du cycle D. (10,15,37)

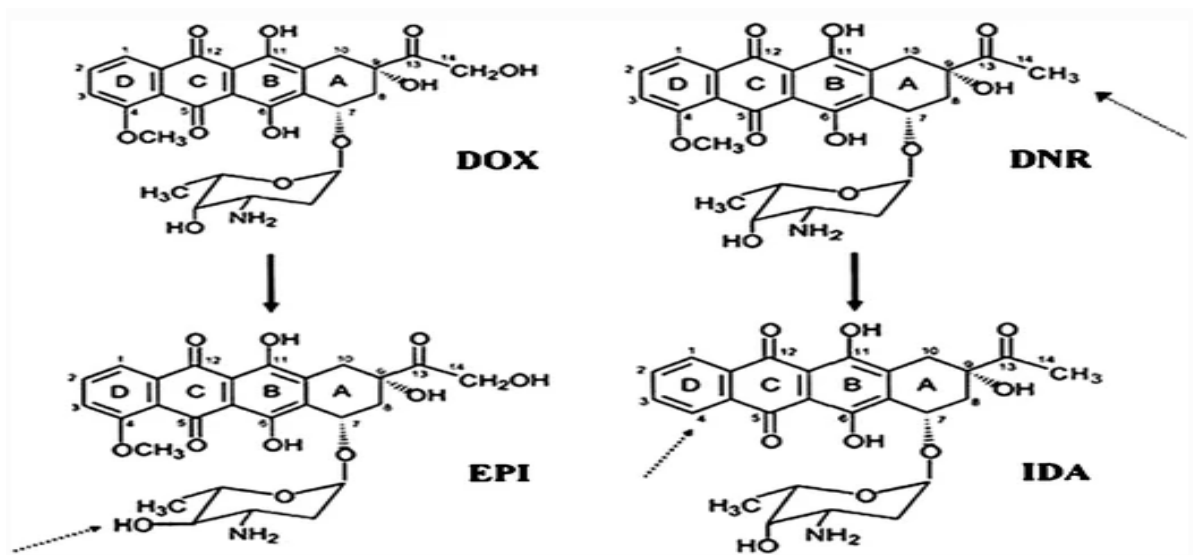


Figure 8 : les structures moléculaires des principales anthracyclines utilisées en clinique

2.2. Pharmacocinétique des anthracyclines:

2.2.1. Pharmacocinétique de la doxorubicine:

Après administration intraveineuse, la doxorubicine quitte rapidement le plasma et se lie fortement aux tissus sous une forme active non métabolisée, cette liaison est de longue durée. Elle se concentre surtout dans le foie, la rate, les reins, les poumons et le cœur.

Sa courbe d'élimination est triphasique avec une phase initiale rapide, d'une demi-vie d'environ 5 mn, suivie d'une deuxième phase d'une demi-vie entre 1h30 et 10h, qui se passe au niveau du foie où le médicament est métabolisé en doxorubicinol qui est un métabolite alcool secondaire issu de la réduction de la fonction cétone en C 13 des anthracyclines et en agly-doxorubicine résultant de la réduction de la liaison O-glycosidique et de la perte de la daunosamine; et une phase terminale lente d'environ 36h où il y a le relâchement du médicament des sites de liaison.

La doxorubicine est principalement éliminée par excrétion biliaire sous forme inchangée et de métabolites (40 à 50 % de la dose administrée est récupérée dans la bile ou les selles en l'espace de 7 jours). L'altération de la fonction hépatique entraîne le ralentissement de l'excrétion et donc, l'augmentation de la rétention

de la doxorubicine et son accumulation dans le plasma et les tissus; l'excrétion urinaire est négligeable d'environ 10% responsable de la coloration rouge des urines.

La doxorubicine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. (10,15,35,37)

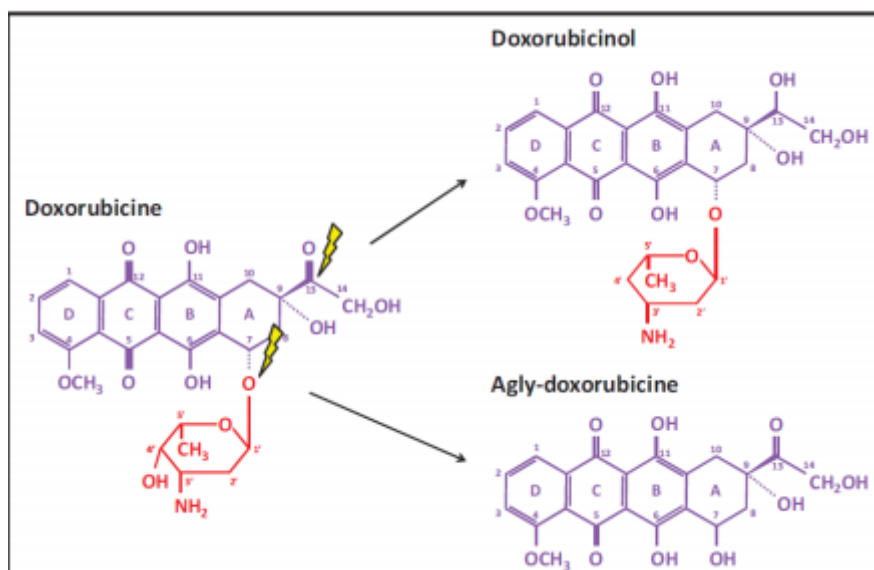


Figure 9 : Principaux métabolites de la doxorubicine.

2.2.2. Pharmacocinétique de l'épirubicine:

Après administration intraveineuse, l'épirubicine est rapidement et largement distribuée dans les tissus. Le taux de liaison de l'épirubicine aux protéines plasmatiques (principalement l'albumine) est d'environ 77 %, quelle que soit la concentration du produit. L'épirubicine semble également être concentrée dans les globules rouges; la concentration dans le sang total est environ le double de la concentration plasmatique.

L'épirubicine est largement et rapidement métabolisée dans le foie et d'autres organes et cellules (y compris les globules rouges). Quatre voies métaboliques principales ont été identifiées:

1. Réduire le groupe cétone en C-13 pour former un dérivé 13(S)-hydroxy qui est l'épirubicinol.
2. Conjugaison du produit inchangé et de l'épirubicinol à l'acide glucuronique.
3. Perte de la partie amino-glucosée par hydrolyse et formation de doxorubicine et de doxorubicinol aglycones.

4. Perte de la partie amino-glucosée par oxydoréduction avec formation du 7-désoxy-doxorubicine aglycone et du 7-désoxy-doxorubicinol aglycone.

Après administration intraveineuse à des patients ayant une fonction hépatique et rénale normale, la réduction plasmatique de l'épirubicine est triphasée, une phase très rapide de demi-vie égale à 5 minutes, une phase intermédiaire de demi-vie égale à environ 1 heure et une phase d'élimination très lente de demi-vie de 20 à 40 heures.

L'épirubicine est éliminée en majeure partie par excrétion biliaire et dans une moindre mesure par excrétion urinaire.

La valeur élevée de la clairance plasmatique totale (60 à 80 l/h) reflète la lente élimination qui est due à la large distribution du produit dans les tissus.

2.2.3. Pharmacocinétique de la daunorubicine:

Suite à l'injection IV, la daunorubicine a une demi-vie plasmatique biphasique, une première phase de 40 mn suivie d'une phase terminale de demi-vie entre 46 et 55h.

Le médicament est métabolisé au niveau du foie.

La daunorubicine est éliminée principalement par voie biliaire, environ 40%; l'excrétion urinaire est faible (10% de la dose administrée en 24h).

2.2.4. Pharmacocinétique de l'idarubicine:

Après l'injection IV chez les patients ayant une fonction hépatique et rénale normale, la demi-vie de son élimination est située entre 11 et 25h.

97% et 94% respectivement d'idarubicine et d'idarubicinol, métabolite actif de l'idarubicine, sont liés aux protéines plasmatiques, puis ils se concentrent dans les cellules nucléées du sang et de la moelle (100 fois de plus que dans le plasma).

L'idarubicine est en majeure partie transformée en un métabolite actif, l'idarubicinol, éliminé par voie biliaire et rénale avec une demi-vie d'élimination plus lente, entre 41 et 69 heures traduite par une valeur extrêmement élevée de

la clairance plasmatique totale (0,7 à 0,9 l/min), cette même valeur suggère l'existence d'un métabolisme extra-hépatique important. (10,15,37)

2.3. Principaux mécanismes d'action:

Il existe plusieurs mécanismes qui conduisent à l'effet cytotoxique global des anthracyclines dont l'intercalation à l'ADN, l'inhibition de la topo-isomérase II et la formation de radicaux libres.

1. Intercalation entre des paires de bases d'ADN:

La structure polyaromatique plane de la molécule d'anthracycline lui permet l'insertion entre deux paires de bases azotées dans le petit sillon de la double hélice d'ADN au niveau de la guanine du côté 5', cette intercalation est stabilisée par la formation des liaisons hydrogènes.

Des interactions électrostatiques entre les groupements phosphate d'ADN et le groupement aminé de la daunosamine conduit à l'inhibition de la réplication et la transcription de l'ADN.

Il y aura formation d'adduit suite à cette intercalation en présence d'une molécule de formaldéhyde, métabolite des acides aminés et de méthylation/déméthylation des protéines et de l'ADN.

Pour la doxorubicine, elle forme un conjugué appelé doxazolidine avec le formaldéhyde, l'association de plusieurs métabolites de doxazolidine forme ainsi un adduit appelé le doxoforme qui induit une apoptose quatre fois plus importante dans les cellules de cancer du côlon ou de leucémie en culture, il est donc, plus efficace que la doxorubicine dans l'activité anti-tumorale car la concentration de formaldéhyde dans les cellules cancéreuses est plus élevée et elle est renforcée en présence d'anthracyclines. (10,15,37)

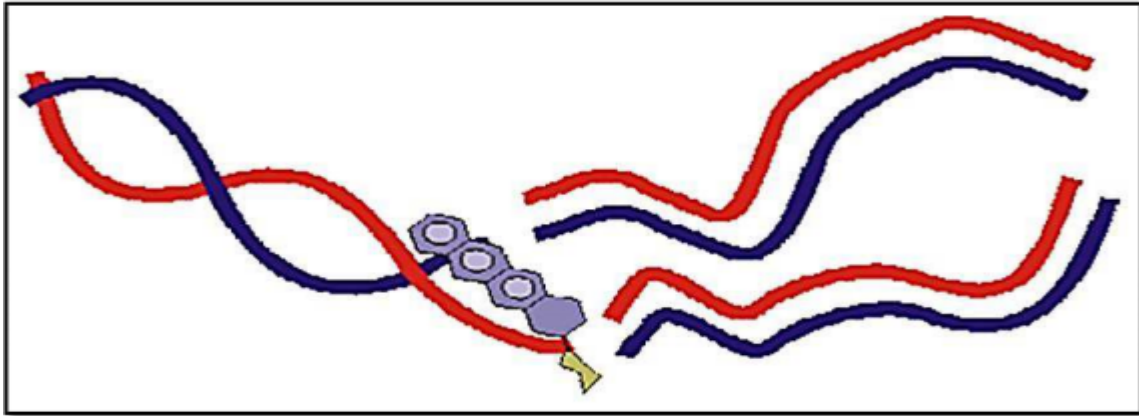


Figure 10 : Intercalation des anthracyclines dans la molécule d'ADN.

2. Inhibition de la Topo-isomérase II:

La modification de structure d'ADN causée par l'intercalation va inhiber l'action de la topo-isomérase II qui est une enzyme nucléaire qui régule l'ADN au cours de ses multiples fonctions (notamment la transcription, la réplication et la recombinaison), et est essentielle à l'intégrité du matériel génétique. La molécule d'anthracycline se lie au complexe ADN-topo-isomérase II appelé complexe de clivage (formé par clivage d'ADN sur 4 paires de base par la TOP II en présence de Mg^{2+}), pour former le complexe ternaire " anthracycline-ADN-topo-isomérase II " conduisant à des dommages d'ADN.

Il existe deux isoformes de la topoisomérase II: la TopII α exprimée dans les cellules prolifératrices et impliquée dans la réplication de l'ADN et la ségrégation chromosomique et la TopII β impliquée dans la transcription et la réparation des cassures de l'ADN.

Il est à noter que certains types de cellules cancéreuses surexpriment la TopII α . Le ciblage de celle-ci par les anthracyclines permet ainsi de diminuer la prolifération des cellules cancéreuses et la croissance tumorale. Néanmoins, les anthracyclines inhibent également la TopII β , exprimée dans le cœur participant ainsi à leurs effets cardiotoxiques. (10,38)

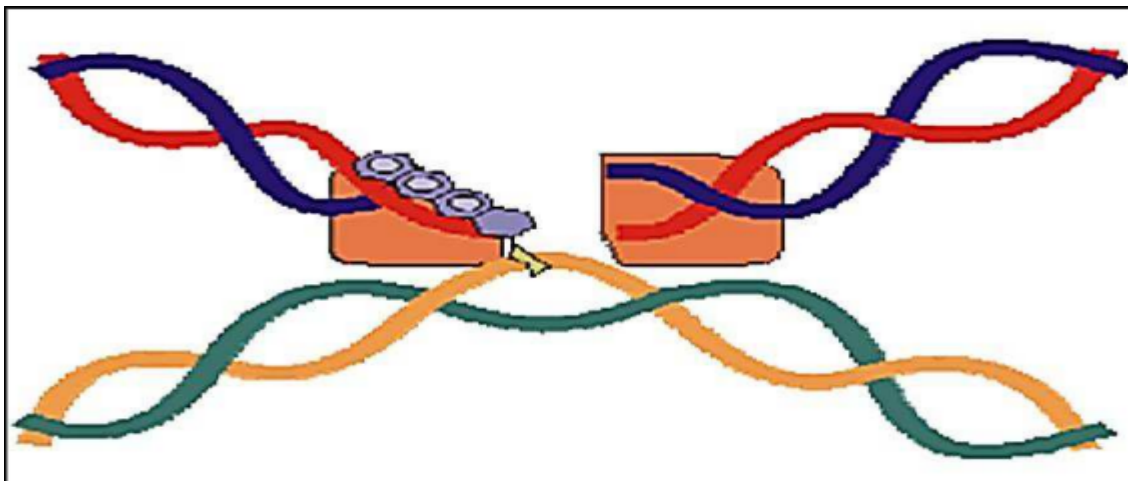


Figure 11 : Action des anthracyclines par l'intermédiaire de la topoisomérase II dans la molécule d'ADN.

3. Formation de radicaux libres:

La fraction quinone des anthracyclines est susceptible de subir une réduction univalente en un radical semiquinone par un certain nombre d'oxydo-réductases cellulaires.

Dans les cellules myocardiques, cela se produit principalement par une voie enzymatique impliquant la NADH déshydrogénase (complexe I) de la chaîne de transport des électrons mitochondriaux. En présence d'oxygène moléculaire, la semiquinone s'auto-oxyde pour générer l'anthracycline mère et un anion superoxyde (O_2^-).

Les niveaux de ROS peuvent également être augmentés par le fer cellulaire libre et la potentialisation du cycle ferreux-ferrique du fer moléculaire. Les complexes anthracycline-fer forment des radicaux toxiques et des espèces azotées réactives, ce qui entraîne un stress nitrosatif accru et un dysfonctionnement mitochondrial, c'est la voie non enzymatique.

C'est le mécanisme le plus important conduisant à des lésions de l'ADN ou à la peroxydation des lipides. (10,39)

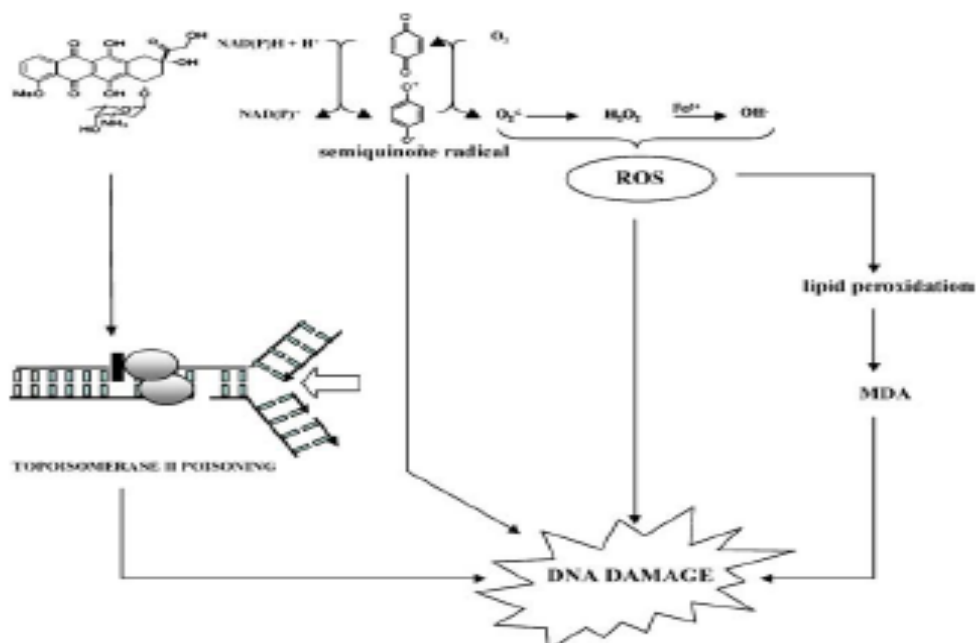


Figure 12 : Une représentation schématique des dommages causés à l'ADN par les ROS.

4. Apoptose:

L'action pro apoptotique des anthracyclines est en partie initiée par les radicaux libres, qui activent la protéine p53 et sa fixation sur l'ADN. La p53 y active la transcription du gène Bax (médiateur pro apoptotique) et inhibe celle du gène Bcl-XL (médiateur anti apoptotique). Bax induit la libération du cytochrome c par la mitochondrie, par ouverture du pore mitochondrial, tandis que Bcl-XL a l'effet inverse. Cette libération du cytochrome c entraîne la formation de l'apoptosome, complexe effecteur comprenant apoptosis activating factor-1 (Apaf-1), cytochrome c et pro-caspase-9. La p53 interagit aussi avec la topoisomérase II, dont elle inhibe la fonction ligase. (10)

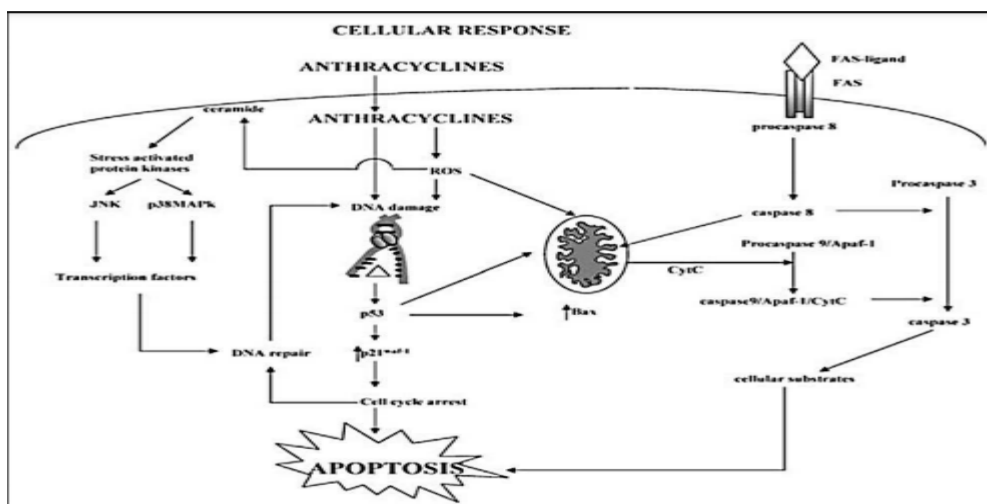


Figure 13 : Théorie de métabolites toxiques des anthracyclines.

2.4. Principales indications:

Tableau 6 : Principales indications des anthracyclines.

Doxorubicine épirubicine	et	Daunorubicine	Idarubicine
Sarcome des os et des parties molles		Leucémie aiguë	Leucémie aiguës myéloblastiques (Induction)
Maladie de Hodgkin		Leucémie myéloïde chronique en transformation aiguë	L.A Lymphoblastique (Rechute)
Lymphome Hodgkinien	non	Lymphome Hodgkinien	
Tumeur de l'enfant		Lymphome non Hodgkinien	
Cancers de poumon			
Leucémie aiguë chronique	et		
Cancer de l'ovaire			
Cancer de l'estomac			

CHAPITRE IV :
LA CARDIOTOXICITÉ DES
ANTHRACYCLINES

1. Physiopathologie et facteurs de risques:

1.1. Physiopathologie:

Les effets cardiotoxiques des anthracyclines ont été reconnus en 1967, lorsque Karnofsky et al. ont observé pour la première fois que les anthracyclines ont été associés à l'insuffisance cardiaque. Elle a été décrite initialement avec la daunorubicine mais elle s'identifie également avec les autres molécules, néanmoins avec incidence différente selon la molécule considérée.

Leur toxicité est irréversible, progressive, cumulative et dose-dépendante, de type 1 qui peut conduire à: l'insuffisance cardiaque (IC), la diminution de la qualité de vie ou la mort.

Les doses cumulatives totales selon les types d'anthracyclines sont résumées dans le tableau ci-dessous: (10,15)

Tableau 7: les doses toxiques équivalentes d'anthracycline par rapport à la doxorubicine.

Anthracycline	Relative cardiotoxicity	Incidence of LVSD / HF
Doxorubicin	1	3-5% at 400 mg/m ²
Epirubicin	0.7	0.9-11.4% at 900 mg/m ²
Idarubicin	0.53	5% at 150 mg/m ²
Liposomal doxorubicin	0.5	2% at 900 mg/m ²

o Mécanisme d'induction de la cardiotoxicité:

Les mécanismes responsables de la cardiotoxicité induite par les anthracyclines semblent être différents de ceux de l'activité anti-tumorale, on a:

1.1.1. Stress oxydant:

Les anthracyclines génèrent un stress oxydatif cellulaire qui pourrait être l'étape la plus importante menant à la mort des cellules myocytaires.

Les anthracyclines s'accumulent dans les mitochondries et l'interaction avec la membrane mitochondriale génère des ROS.

Pour la doxorubicine, elle subit une réduction en un dérivé semi quinone radicalaire par la NADPH réductase mitochondriale ou par la libération d'un électron suite à la liaison de la dox à l'ADN, ce dérivé va soit subir une deuxième réduction soit va revenir à sa forme quinone suite à une réaction d'oxydation catalysée par une NAD(P)H oxydase; ce qui conduit à la formation de radicaux libres.(10)(40)

La formation de radicaux libres superoxydes et super hydroxydes augmente la perméabilité de la membrane mitochondriale. Parce que le myocarde a des enzymes à faible pouvoir catalytique qui décomposent ces radicaux libres, ils s'accumulent et finissent par détruire les mitochondries.

Un autre mécanisme qui induit une augmentation du stress oxydatif est le mécanisme dépendant du fer; les complexes anthracycline-fer peuvent produire des radicaux libres d'oxygène dans le myocarde (réduction du complexe Dox-Fe³⁺ par par la NADH cytochrome P450 réductase en Dox-Fe²⁺), ce qui est considéré comme la principale voie du stress oxydatif et de cardiotoxicité induite par les anthracyclines.(41)(35)(39)

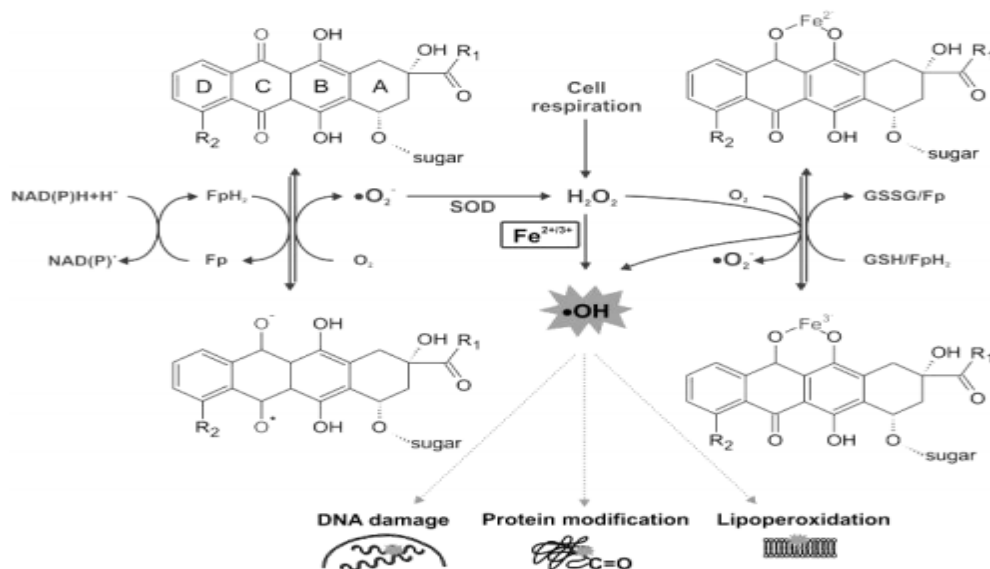


Figure 14 : Voies d'induction du stress oxydatif par la doxorubicine.

Fe: fer; Fp: flavoprotéine; GSH: glutathion réduite; GSSG: glutathion oxydée; H₂O₂: peroxyde d'hydrogène; NAD(P): nicotinamide adenine

dinucleotide (phosphate); $\cdot O_2^-$: radical superoxide ; $\cdot OH$: radical hydroxyle; SOD: superoxide dismutase

1.1.2. Inhibition de la topo-isomérase II:

La doxorubicine perturbe le cycle catalytique normal de la topoisomérase II β (haut), provoquant des cassures double-brin de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Elle modifie en outre le transcriptome, ce qui entraîne une biogénèse mitochondriale défectueuse et une augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ROS). En conséquence, les cardiomyocytes ont présenté une désorganisation et une vacuolisation myofibrillaires.

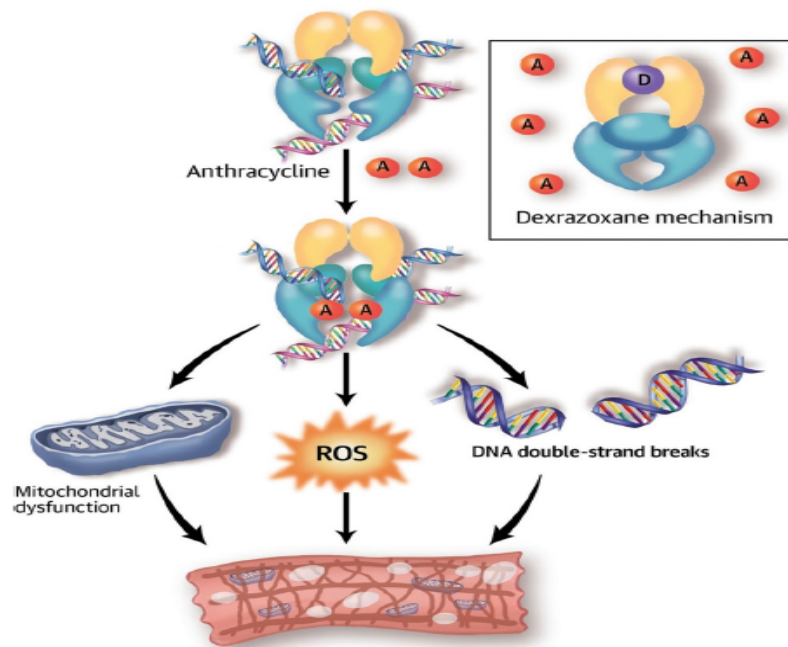


Figure 15 : Mécanismes de cardiotoxicité induite par la doxorubicine.

Dans l'encadré, il a été démontré que le dexrazoxane se liait à topoisomérase II β pour empêcher la liaison des anthracyclines.” Vejpongsa et al “ (10,35)

1.1.3. Altérations des mitochondries et du métabolisme énergétique:

La source principale des ROS est les mitochondries qui représentent 40% du volume des cardiomyocytes.

A différents niveaux, il y a une altération métabolique cardiaque; la doxorubicine provoque des perturbations de la phosphorylation oxydative, notamment en inhibant l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire ainsi que d'autres protéines impliquées dans les voies métaboliques, une diminution de la β -oxydation résultante de l'inhibition de l'activité de l'AMPK, la diminution de l'expression de l'AMPK affecte négativement les transporteurs de glucose, inhibant ainsi une voie de compensation qui stimule la capture du glucose qui suit la perturbation de la phosphorylation oxydative.

Donc, une baisse des réserves énergétiques du cœur est observée. (42,43)(44)

1.1.4. Mort cellulaire induite par les anthracyclines:

L'une des hypothèses les plus valables est que la mort des myocytes se produit à chaque exposition aux anthracyclines.

Différentes voies de mort cellulaire peuvent alors être activées par les anthracyclines: l'apoptose et la nécrose; l'apoptose se produisant à une concentration plus faible et la nécrose à une concentration plus élevée.

- L'apoptose:

La production de ROS induite par l'anthracycline induit la libération du complexe cytochrome c; le cytochrome c interagit avec l'Apaf-1 et la procaspase-9, générant la caspase-9; la caspase-9 active la caspase-3, induisant la fragmentation de l'ADN en apoptose.

Ce changement morphologique (gonflement mitochondrial et contraction de la chromatine) conduit à la formation de corps apoptotiques éliminés par phagocytose. (34,45,46)

- La nécrose:

La nécrose induite par les anthracyclines causée par l'induction d'un stress oxydant et l'accumulation de calcium dans les mitochondries, il résulte donc, la perte de l'intégrité membranaire; et par le gonflement des organites.

Le mécanisme apoptotique et les lésions dues aux radicaux libres mentionnés ci-dessus entraînent des dommages et la destruction des

myocytes. La perte de myocytes entraîne une diminution de la masse du muscle cardiaque. Cela entraîne une diminution des fonctions du ventricule gauche, donc, joue donc un rôle important dans la cardiotoxicité induite par les anthracyclines.(47)

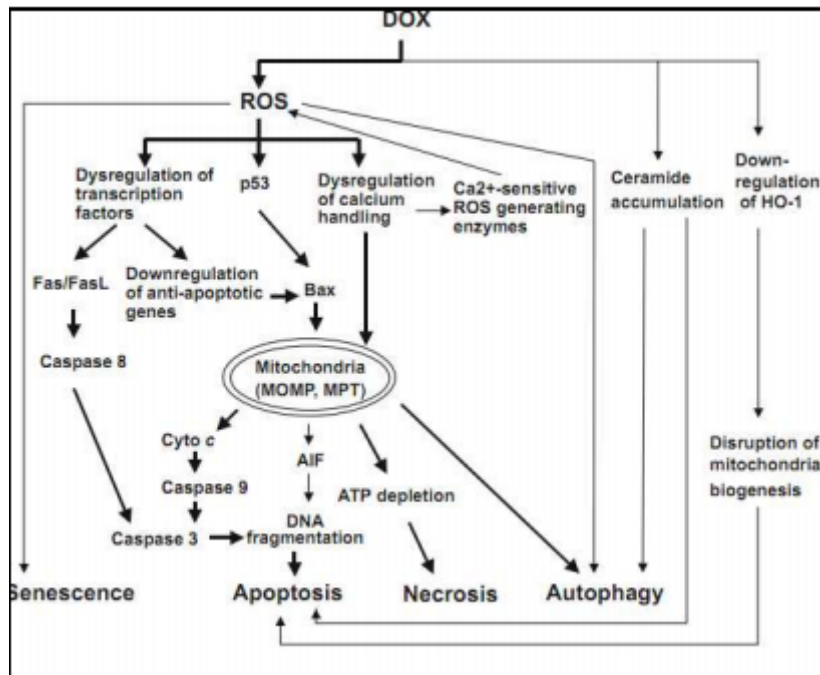


Figure 16: Modulation des voies de mort cellulaire induite par la doxorubicine.

La doxorubicine induit une production massive de ROS. Cette production conduit à un stress oxydant qui induit l'activation des voies intrinsèques et extrinsèques de l'apoptose, de la nécrose, de l'autophagie et de la sénescence des cardiomyocytes.

1.2. Facteurs de risque:

Plusieurs facteurs de risque de cardiotoxicité induite par les anthracyclines ont été identifiés au cours des 20 dernières années. Ces facteurs de risque concernent la cardiotoxicité précoce et tardive induite par les anthracyclines, et non la cardiotoxicité aiguë. La dose cumulée totale d'anthracycline est le facteur de risque le plus connu de cardiotoxicité induite par les anthracyclines et reste le meilleur prédicteur d'un éventuel dysfonctionnement cardiaque. Plusieurs études ont fait état de la relation entre l'augmentation des doses cumulées d'anthracycline et le risque d'insuffisance

cardiaque clinique. Van Dalen et ses collègues ont rapporté un risque huit fois plus élevé d'insuffisance cardiaque induite par les anthracyclines chez les patients traités avec 300 mg/m² ou plus par rapport aux patients traités avec moins de 300 mg/m².

Le risque estimé d'insuffisance cardiaque clinique induite par les anthracyclines a augmenté avec le temps pour atteindre 5,5 % vingt ans après le début du traitement et près de 10 % s'il est traité avec une dose cumulée d'anthracycline de 300 mg/m² ou plus. (41,42,48)

Toutefois, comme indiqué précédemment, il n'existe pas de dose d'anthracyclines absolument sûre, même la plus faible dose cliniquement pertinente peut provoquer un dysfonctionnement cardiaque ultérieur. Bien que les anthracyclines se soient avérées réellement efficaces, la question se pose de savoir si nous pouvons guérir les patients sans anthracyclines pour éviter la cardiotoxicité induite par les anthracyclines. Van Dalen et ses collègues ont montré dans leur étude que les essais cliniques randomisés (ECR) font défaut pour répondre à la question de savoir si les anthracyclines sont vraiment nécessaires dans le traitement de divers types de cancer (infantile).(10,49,50)

- Âge au moment du traitement:

Les patients traités aux anthracyclines à un âge plus jeune sont plus vulnérables à la cardiotoxicité induite par les anthracyclines. Cette différence pourrait être due à l'inhibition de la croissance du myocarde par les anthracyclines, qui serait accentuée chez les jeunes enfants, dont la masse ventriculaire gauche est plus petite. Une autre explication pourrait être que des niveaux plus élevés de doxorubicine dans les tissus et le sang ont été observés chez les jeunes patients en raison de leur pourcentage plus élevé de graisse corporelle.(46)

- Durée du suivi:

Plus la durée du suivi est longue après la fin du traitement aux anthracyclines, plus la prévalence et la gravité des anomalies cardiaques augmentent. Cette augmentation de la cardiotoxicité induite par les

anthracyclines peut être liée à l'émergence de nouveaux cas de cardiotoxicité tardive et à l'aggravation de cardiotoxicité d'apparition précoce. L'importance d'un suivi à long terme est devenue plus claire, avec l'augmentation du nombre de survivants asymptomatiques de cancers infantiles exposés à un risque de dysfonctionnement cardiaque.(9,51)

- Le genre:

Les femmes semblent être plus exposées que les hommes au risque de cardiotoxicité induite par les anthracyclines (risque relatif : 1,9). Bien que le mécanisme de ce phénomène ne soit pas complètement compris, les différences de composition corporelle pourraient jouer un rôle en modifiant la distribution et le métabolisme des anthracyclines. Les anthracyclines sont mal absorbées par les tissus adipeux. Comme les femmes ont plus de graisse corporelle que les hommes par rapport à la surface corporelle et que la clairance de la doxorubicine est réduite en cas d'augmentation de la graisse corporelle, des doses équivalentes d'anthracyclines chez les femmes entraîneront des concentrations plus élevées, pendant plus longtemps. (51,52)

- Facteurs génétiques:

La grande variation entre les individus en matière de cardiotoxicité induite par les anthracyclines suggère une prédisposition génétique. La reconnaissance des marqueurs génomiques et protéomiques de la sensibilité individuelle des patients aux effets cardiotoxiques des anthracyclines pourrait améliorer la sécurité du traitement par anthracycline. Ce sujet n'a pas fait l'objet d'études approfondies. Cependant, les mesures de cardioprotection adaptées aux porteurs de polymorphismes prédisposants ne devraient pas interférer de façon marquée avec l'activité antitumorale des anthracyclines.(53–55)

- Taux d'administration des anthracyclines:

On considère que les concentrations sériques maximales élevées d'anthracycline sont liées à la cardiotoxicité. Les pics de concentration sérique peuvent être modifiés en changeant la vitesse d'administration de l'anthracycline. Une perfusion prolongée a été recommandée pour réduire la cardiotoxicité induite par les anthracyclines. D'autre part, on s'inquiète également du risque potentiel d'une vitesse de perfusion plus longue, comme une exposition plus longue du

myocyte à l'anthracycline qui peut entraîner des lésions myocardiques. Van Dalen et ses collègues ont conclu de leur étude que la durée de perfusion de plus de six heures pourrait réduire la cardiotoxicité, sans que cela ne compromette l'efficacité anti-tumorale. D'autres études n'ont pas fait état d'une diminution de la cardiotoxicité en comparant les taux de perfusion. En conclusion, il est nécessaire de procéder à des essais contrôlés randomisés (ECR) en ce qui concerne les perfusions de plus longue durée chez les patients, tant pour la cardiotoxicité que pour l'effet anti-tumoral. (56)

- Radiothérapie et autres agents chimiothérapeutiques concomitants:

La radiothérapie est souvent utilisée en combinaison avec des schémas de chimiothérapie multi-médicaments dans le traitement des patients atteints de cancer. L'irradiation médiastinale peut aggraver les effets cardiotoxiques des anthracyclines, mais il n'est pas clair si cet effet est additif ou synergique. La cardiotoxicité radio-induite semble être liée à la fibrose progressive des structures cardiovasculaires, qui semble être un mécanisme différent de la perte de myocytes causée par les anthracyclines. Il existe également des rapports selon lesquels la présence concomitante de fortes doses de cyclophosphamide, de bléomycine et de vincristine peut également augmenter la cardiotoxicité induite par les anthracyclines.

- Autres facteurs:

La race noire (risque relatif : 1,7) et la trisomie 21 (risque relatif : 3,4) ont également été décrites comme étant des facteurs de risque pour le développement de la cardiotoxicité induite par les anthracyclines. (57)

Ces facteurs de risque pourraient aider à identifier les patients à risque de développer la cardiotoxicité induite par les anthracyclines.

2. Aspect biochimique:

La meilleure connaissance des mécanismes d'action des anthracyclines a permis de démontrer que l'activité anti tumorale de ces derniers et leur cardiotoxicité ont des cibles intracellulaires différentes.

Le mécanisme principal de cytotoxicité des anthracyclines au niveau des cellules tumorales repose principalement sur l'intercalation d'ADN et l'inhibition de l'enzyme nucléaire TOP II.

Comme la TOP II est très peu exprimée au niveau cardiaque et vu l'importance de la cardiotoxicité engendrée par les anthracyclines on s'est retrouvé devant la nécessité de rechercher d'autres mécanismes d'action, d'où les hypothèses suivantes: (39,45,47,50)

- Hypothèse radicale:

Cette hypothèse a été largement documentée. Elle propose que la production excessive de radicaux libres en association avec une diminution remarquable des défenses antioxydantes sont en partie responsables des atteintes irréversibles des cellules cardiaques. (36,43,58)

- Formation des espèces activées de l'oxygène (ROS):

Les anthracyclines induisent une production accrue des radicaux libres oxygénés, et ce par deux voies possibles.

La 1ere voie est due à leur structure de quinone, qui après réduction catalysée par les flavines reductases donne un dérivé semi quinone radicalaire, ce dernier peut soit subir une réduction donnant un hydroquinone ou revenir à son état initial de quinone en cédant un électron à l'oxygène moléculaire donnant ainsi un radical superoxyde O₂⁻.

La voie de production de ROS possible est la voie faisant intervenir la formation d'un complexe organo-métallique (Anthracycline-fer).

Au niveau intracellulaire, l'ion ferrique Fe³⁺ est libéré de ses réserves: transferrine et ferritine par action des anthracyclines, pour se lier par la suite à 3 molécules de ces derniers, aboutissant ainsi à la formation d'un complexe organo-métallique stable Fe³⁺(Anthracycline)₃. Ce complexe va par la suite subir un cycle interne d'oxydo-réduction donnant un complexe radicalaire Fe²⁺(Anthracycline)₃. Ce dernier peut céder son électron et à l'oxygène moléculaire d'où la formation d'un ROS.

En cas d'absence de métaux lourds (Fer/ Cuivre), les radicaux O_2^- ne sont pas très toxiques car ils sont normalement transformés en H_2O_2 par la superoxyde dismutase (SOD). L' H_2O_2 peut subir une décomposition pour donner de l'eau et l'oxygène moléculaire sous l'action des catalases et glutathion peroxydases (GSH-PX).

Or, les catalases ne sont pas toujours efficaces et le cœur est l'organe le moins pourvu, ce qui explique que le tissu cardiaques dont les défenses antioxydantes sont amoindries par les anthracyclines sont particulièrement sensibles au stress oxydatif engendré par cette dernière. (19)(59)(46)(47)

- Formation des radicaux libres actives de l'azote:

Par interaction entre les espèces radicalaires, les anthracyclines induisent un contexte inflammatoire responsable de la grande production des NO à partir du L-arginine, et ce grâce à l'activation de la forme inductible des macrophages et des cellules vasculaires. La production concomitante de grande quantité d' O_2^- et de NO pouvait induire la formation de peroxynitrite NO_3^- , ce dernier a la capacité de générer le radical OH de façon indépendante de la mise en jeu des processus faisant intervenir le fer. (60)(61)

- Les aspects cytotoxiques des substances oxydées produites par les anthracyclines:

La production des ROS par les anthracyclines au niveau des cellules myocardiques conduit à une peroxydation lipidique ayant comme effet l'altération des fonctions membranaires d'où la perturbation de l'homéostasie calcique. Il s'ensuit une diminution de contractilité myocardique et un défaut de relaxation suite à l'excès de calcium disponible au niveau des myofibrilles. De plus, le stress oxydatif associé induit des lésions mitochondriales ayant comme conséquence une altération des processus de transfert membranaire et une évolution de la cellule vers l'apoptose.

La formation du NO_3^- au niveau des cellules cardiaques a un rôle assez important dans la cardiotoxicité vu son spectre d'action toxique.(18)(62)

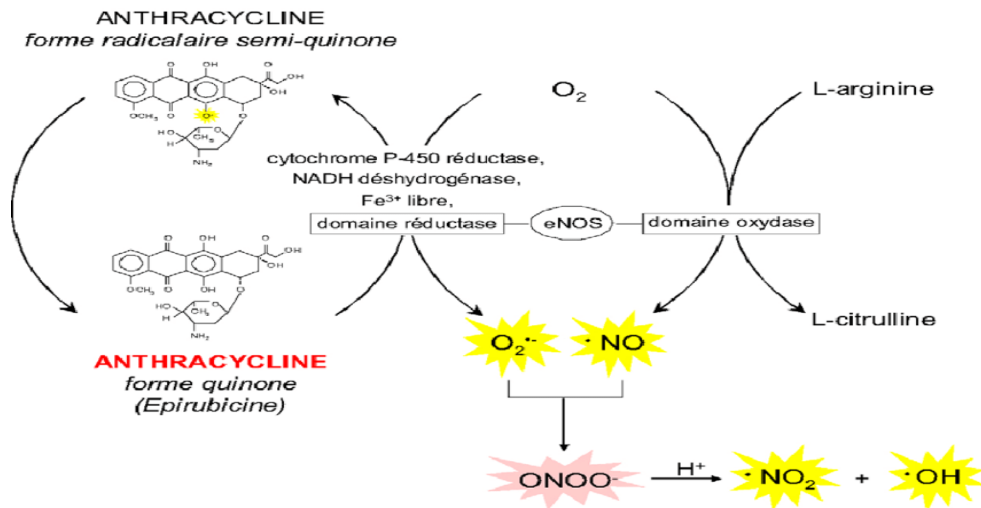


Figure 17: Production de radicaux superoxydes (O₂) par réaction enzymatique d'oxydoréduction de la fonction quinone des anthracyclines et formation de peroxy-nitrites (NO₃⁻).

- Hypothèse des métabolites toxiques résultats du métabolisme:

Les métabolites résultant du métabolisme des anthracyclines peuvent être plus toxiques que leurs précurseurs. Par exemple, l'épirubicinol, métabolite de l'épirubicine formé sous l'action d'enzyme NADPH dépendante au niveau cytosolique a une très forte toxicité cardiaque mais une faible activité anti tumorale par rapport à son précurseur.

Ce métabolite peut inhiber certaines ATPase Ca²⁺ dépendantes au niveau du réticulum sarcoplasmique (RS).

Une fois ces métabolites formés, ils alternent les mouvements ioniques surtout le transfert calcique, par leurs actions membranaires. Donc la cardiotoxicité de ces métabolites sera essentiellement liée à des spécificités cellulaires en relation avec le degré de métabolisme de l'anthracycline.(50)(46)(49)

- Hypothèse de l'apoptose cellulaire induite par les anthracyclines:

L'apoptose cellulaire affecte 1% des myocytes cardiaques 10 semaines après la dernière injection d'anthracyclines, plusieurs études in vivo et in vitro ont montré que les anthracyclines provoquent une perte des cellules cardiaques par apoptose.(39,45)

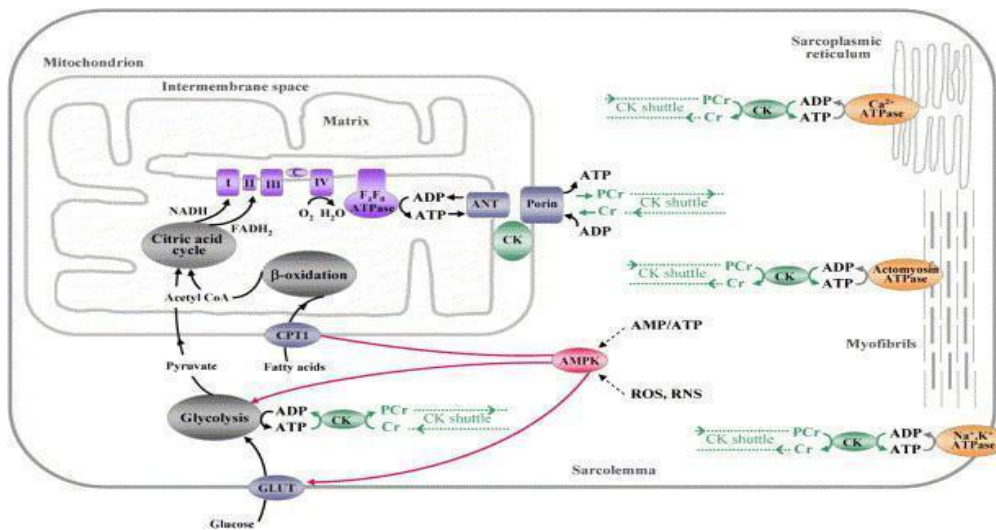


Figure 18: altération du métabolisme énergétique du myocarde par la doxorubicine .

3. Aspect histologique:

Les cardiomyocytes ont toujours été considérées comme les principales cibles cellulaires des effets toxiques des anthracyclines sur le cœur, car leur destruction conduit au développement progressif d'un dysfonctionnement cardiaque. Récemment, cependant, d'autres types de cellules sont identifiées comme des cibles supplémentaires potentielles, telles que les cellules souches cardiaques, les fibroblastes cardiaques et les cellules endothéliales, créant une situation plus compliquée et intéressante dans la pathogenèse de la cardiomyopathie causée par les anthracyclines. Jusqu'à présent, les principaux mécanismes sont le stress oxydatif, les dommages à l'ADN, le vieillissement et la mort cellulaire, qui ont le potentiel d'affecter et de participer à différents types de cellules. (47,63)

Macroscopiquement, on distingue que le cœur endommagé par les anthracyclines est flasque, les ventricules se dilatent souvent et on trouve occasionnellement des caillots sanguins.

Les études histologiques de biopsie endomyocardique des tissus affectés montrent une déformation du réticulum sarcoplasmique, formation de vacuoles, distorsions myofibrillaires, épuisement des myofibrilles et nécrose myocardique.

Il faut souligner que les anthracyclines ont une forte affinité pour certains phospholipides, en particulier cardiolipine. Ce phospholipide existe principalement dans la membrane mitochondriale interne. Les cardiomyocytes sont très riches en mitochondries, donc les anthracyclines s'accumulent en raison de cette affinité.

Souvent associée à une cardiomyopathie dilatée, la cardiotoxicité se produit au moment de l'injection ou quelques heures après l'injection (effet aigu), un an après la fin du traitement (effets chroniques précoces) ou même plusieurs années après la fin du traitement (effets chroniques). (64)(65)(48)

Tableau 8 : Classification du score biopsique de gravité de la cardiotoxicité aux anthracyclines à la BEM (biopsie endomyocardique).

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

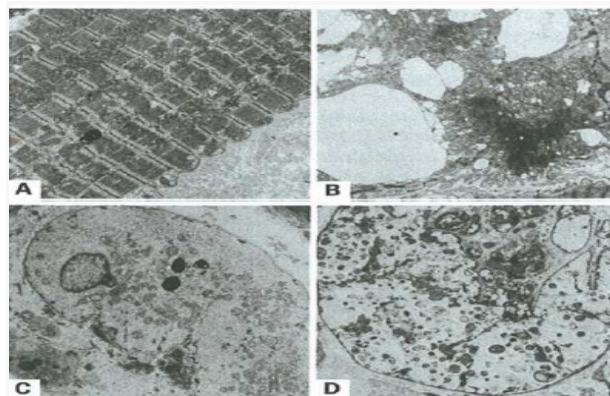


Figure 19: Altérations ultrastructurales induites par les anthracyclines. A: myocarde normal B: Vacuolisation des cellules myocardiques C: Atteintes des myofibrilles D: Nécrose du myocarde

4. Aspect clinique:

La cardiotoxicité induite par les anthracyclines peut, selon la présentation clinique, être classée en trois catégories: (1) cardiotoxicité aiguë, (2) cardiotoxicité à début précoce et (3) cardiotoxicité à début tardif. Elles diffèrent non seulement par le moment de la présentation, mais aussi par les caractéristiques cliniques et leur association avec les facteurs de risque connus pour prédisposer à la cardiotoxicité induite par les anthracyclines.

Les effets cardiotoxiques des anthracyclines sont variables et comprennent des anomalies électrocardiographiques asymptomatiques, une hypotension légère, des arythmies, des myocardites, des péricardites, des infarctus aigus du myocarde et des cardiomyopathies à long terme.(22)(35)(62)(52)

- Cardiotoxicité aiguë:

La cardiotoxicité aiguë induite par les anthracyclines est définie comme une cardiotoxicité pendant ou immédiatement après un traitement par anthracycline. Elle est souvent réversible et l'arrêt de l'anthracycline entraîne généralement une amélioration significative. L'incidence de la cardiotoxicité aiguë est inférieure à 1 %. Les arythmies, l'infarctus du myocarde et le syndrome myocarde-péricardite, qui mettent la vie en danger, sont encore moins fréquents. Des modifications non spécifiques de l'ECG, telles que des modifications de l'onde ST-T, une diminution de l'amplitude du QRS et un allongement de l'intervalle QT ont également été décrites, mais elles causent rarement des problèmes cliniques importants. (52)

- Cardiotoxicité à début précoce:

La cardiotoxicité à début précoce est définie comme une cardiotoxicité survenant dans la première année après la fin du traitement par une anthracycline. Des modifications électrophysiologiques, un dysfonctionnement du ventricule gauche, une diminution de la capacité d'exercice et une insuffisance cardiaque clinique peuvent se développer. Une cardiotoxicité précoce peut persister ou progresser même après l'arrêt du traitement par anthracycline. La majorité des adultes qui développent une cardiotoxicité importante présentent

une cardiomyopathie dilatée. Chez l'enfant, le tableau clinique peut également se présenter sous la forme d'une cardiomyopathie restrictive.

La cardiotoxicité précoce induite par les anthracyclines touche <5% des enfants.
(52)

- Cardiotoxicité tardive:

La cardiotoxicité tardive survient plus d'un an après le traitement par une anthracycline. Avec ce type de cardiotoxicité, il y a une période pendant laquelle aucun dysfonctionnement du ventricule gauche n'est observé, la fonction cardiaque semble normale et le patient est asymptomatique. Après une période de latence, la fonction cardiaque peut commencer à se détériorer et est associée à une perte de myocytes, ce qui entraîne un amincissement de la paroi du ventricule gauche et, dans certains cas, une dilatation progressive du ventricule gauche et une augmentation de la post-charge. Les anomalies échocardiographiques comprennent une diminution du raccourcissement fractionnel du ventricule gauche (FS), une diminution de la masse ventriculaire gauche (LVM), une diminution de l'épaisseur de la paroi et une diminution de la contractilité. Une cardiotoxicité tardive est signalée dans 1 à 5 % des cas d'insuffisance cardiaque clinique et dans 65 % des cas d'insuffisance cardiaque subclinique.(52)(66)(44)(45)

- Cardiotoxicité clinique versus subclinique:

La cardiotoxicité clinique induite par les anthracyclines est définie par la classification de la New York Heart Association (NYHA) pour l'insuffisance cardiaque (tableau 5.3). La définition de l'insuffisance cardiaque subclinique est moins claire, et est le plus souvent basée sur des anomalies échocardiographiques sans symptômes cliniques. Habituellement, la détérioration des paramètres échocardiographiques classiques est utilisée pour déterminer la fréquence de l'insuffisance cardiaque subclinique chez les patients traités par anthracycline. On pense que la cardiotoxicité subclinique est progressive et qu'elle peut évoluer vers une insuffisance cardiaque clinique avec le temps. Cependant, il est extrêmement difficile d'anticiper les patients qui développeront une insuffisance cardiaque clinique. De nombreuses études

montrent que des lésions cardiaques surviennent chez certains patients avec de faibles doses cumulées d'anthracyclines, alors que d'autres patients sont capables de tolérer des doses supérieures à 1000 mg/m². La grande variation entre les individus en matière de cardiotoxicité induite par les anthracyclines suggère une prédisposition génétique.(52)(50)(42)(67)

Tableau 9: les différentes classes de la toxicité cardiaque induite par les anthracyclines selon la NYHA.

Classe (selon NYHA)	Symptômes
1	Aucune limitation de l'activité physique. L'activité physique ordinaire ne provoque pas de fatigue excessive, de palpitations ou de dyspnée (essoufflement).
2	Légère limitation de l'activité physique. Confortable au repos, mais l'activité physique ordinaire entraîne de la fatigue, des palpitations ou de la dyspnée.
3	Limitation marquée de l'activité physique. Confortable au repos, mais une activité moins intense que d'habitude provoque de la fatigue, des palpitations ou de la dyspnée
4	De sévères limitations. Présente des symptômes même au repos. Principalement des patients alités.

5. Moyens d'évaluation, détection et surveillance de la cardiotoxicité induite par les anthracyclines:

Les cardiomyocytes qui ont été endommagés ne peuvent pas être réparés et, par conséquent, les dommages cardiaques induits par les anthracyclines sont irréversibles. La détection précoce de la cardiomyopathie est donc extrêmement importante afin de trouver des mesures préventives ou un traitement. Différentes techniques sont utilisées pour déterminer les lésions cardiaques cliniquement apparentes. La cardiotoxicité subclinique, détectée par des anomalies de la fonction cardiaque, est souvent évidente chez les patients traités par des anthracyclines, bien avant qu'ils ne développent une insuffisance

cardiaque clinique⁸. Une surveillance cardiaque à long terme de tout patient après exposition aux anthracyclines est nécessaire⁹. Le groupe néerlandais d'oncologie infantile, organisé sous le nom de "Projectgroep Later" (plus tard est l'acronyme de "late effects of treatment") a publié des lignes directrices pour le suivi à long terme des survivants de cancer infantile, y compris l'évaluation cardiaque¹⁰. Il n'existe pas de véritable "étalon d'or" pour détecter la cardiotoxicité induite par les anthracyclines, bien que les biopsies endo myocardiques soient parfois considérées comme "l'étalon d'or"¹¹. En outre, aucune des méthodes de détection de la cardiotoxicité induite par les anthracyclines ne s'est avérée être un prédicteur adéquat des résultats cardiaques précoces ou tardifs. Néanmoins, les méthodes standard de surveillance de la cardiotoxicité, c'est-à-dire l'échocardiographie et l'électrocardiographie (ECG), sont utilisées pour déterminer la prise en charge ultérieure des patients souffrant de dysfonctionnement cardiaque. En outre, la majorité des preuves publiées décrivant l'incidence de la cardiotoxicité asymptomatique tardive sont basées sur des données provenant d'études échocardiographiques et Doppler. (22,48,52,63,68)

5.1. Méthodes de détection actuelles:

- Électrocardiographie:

L'ECG représente le support et le complément traditionnel de l'examen physique pour les patients recevant une chimiothérapie cardiotoxique. Cependant, les anomalies de l'ECG sont souvent non spécifiques dans le cadre de la cardiotoxicité induite par les anthracyclines. En cas de cardiotoxicité aiguë induite par les anthracyclines, on observe des modifications non spécifiques du segment ST et de l'onde T ainsi qu'une diminution de la tension QRS et un

⁸ Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline is associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart* 2008, 94:525-33.

⁹ Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, Asselin B, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998, 27:53-68.

¹⁰ Ligne directrice sur le suivi après un cancer de l'enfant plus de 5 ans après le diagnostic. SKION, La Haye. ISBN:9789079691036

¹¹ Raschi E, Vasina V, Ursino MG, Boriani G, Martoni A, De Ponti F. Anticancer drugs and cardiotoxicity: Insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacol Ther* 2010, 125:196-218.

allongement de l'intervalle QT. En cas de cardiotoxicité tardive induite par les anthracyclines, des arythmies potentiellement mortelles peuvent se développer, même plusieurs années après la fin du traitement aux anthracycline. Von Hoff et ses collègues ont montré chez plus de 5000 patients que les modifications électrocardiographiques chez les enfants et les adultes ne montraient pas de relation dose-dépendante (comme les modifications échocardiographiques) et ne permettaient pas de prévoir le développement ultérieur d'une cardiomyopathie. (51) Horacek et ses collègues ont trouvé chez 26 patients adultes atteints de leucémie une corrélation statistiquement significative entre une diminution de la tension QRS, un allongement de l'intervalle QTc et un dysfonctionnement du ventricule gauche (VG) à l'échocardiographie. Une surveillance Holter de vingt heures peut être utile pour détecter les arythmies(36,52,56).

- Échocardiographie :

L'échocardiographie bidimensionnelle en mode B, en mode M et Doppler est la méthode non invasive la plus souvent utilisée pour surveiller la cardiotoxicité induite par les anthracyclines. C'est une méthode solide pour identifier les principales formes de complications cardiaques chez les patients traités par des anthracyclines, à savoir le dysfonctionnement systolique et diastolique du ventricule gauche, la maladie valvulaire, la péricardite et épanchement péricardique et les lésions de l'artère carotide. (36,52)

- Dysfonctionnement du ventricule gauche :

Le dysfonctionnement du ventricule gauche (VG) est le principal intérêt et la principale préoccupation en matière de cardiotoxicité induite par les anthracyclines. Le dysfonctionnement du ventricule gauche peut évoluer vers une insuffisance cardiaque clinique manifeste. De nombreuses études ont fait état d'une diminution de la fonction systolique et diastolique du ventricule gauche en relation avec le traitement par anthracyclines chez les adultes et les enfants atteints de cancer.

Le raccourcissement fractionnel du VG (FS) et la fraction d'éjection (FE) sont les paramètres échocardiographiques de la fonction systolique du VG les plus couramment utilisés. Cependant, ils ne sont pas très sensibles dans la détection précoce de l'insuffisance cardiaque. En outre, ces paramètres dépendent de la

charge. Le stress de la paroi endo systolique (ESWS) et la contractilité, exprimée par la vitesse de raccourcissement des fibres circonférentielles (V_{cfc}), sont considérés comme plus spécifiques. La fonction diastolique du ventricule gauche est souvent évaluée par les vitesses de flux sanguin diastolique précoce (E) et tardive (A, après contraction auriculaire) de la valve mitrale, le rapport E/A, la vitesse de remplissage rapide précoce (E') et par le temps de relaxation isovolumique. La fonction diastolique semble être aussi importante que la fonction systolique dans l'évaluation de la cardiotoxicité induite par les anthracyclines. Karakurt et ses collègues ont montré chez 32 survivants de cancer infantile que la vitesse de pointe du remplissage rapide précoce sur le Doppler tissulaire (E') était significativement plus faible et que le rapport entre la vitesse de pointe précoce du remplissage rapide sur le Doppler à impulsion et les valeurs du Doppler tissulaire (E/E') était plus élevé chez les patients que chez les témoins sains. Le remplissage diastolique peut être altéré pendant et après le traitement aux anthracyclines. D'autres paramètres échocardiographiques permettant d'évaluer les lésions myocardiques dues aux anthracyclines sont les paramètres de dimension du ventricule gauche tels que l'épaisseur du septum interventriculaire (IVS), l'épaisseur de la paroi postérieure du VG (LVPW), le diamètre diastolique et systolique interne du VL (LVIDd et LVIDs). Avec ces paramètres, la masse du VL peut être calculée à l'aide de la formule de Devereux [80]. En cas de cardiotoxicité induite par les anthracyclines, la perte de myocytes peut entraîner une diminution de la SIV, de la masse volumique du sang et une augmentation du diamètre diastolique interne du sang et des DIVG. Le dysfonctionnement systolique et diastolique du VLG peut être considéré comme une insuffisance cardiaque clinique chez jusqu'à 5 % des survivants et une insuffisance cardiaque subclinique chez jusqu'à 65 % d'entre eux. (22,52)

- Maladie valvulaire:

La maladie valvulaire peut se produire après un traitement aux anthracyclines ainsi qu'après une radiothérapie, principalement sous forme de régurgitation valvulaire du côté gauche. Une étude de Mulrooney et ses collègues a montré un risque relatif d'anomalies valvulaires presque cinq fois plus élevé chez les survivants d'un cancer que dans le groupe de contrôle des frères et sœurs, ainsi

qu'une association entre la maladie valvulaire et des doses plus élevées d'anthracyclines. L'incidence cumulée des maladies valvulaires, trente ans après le diagnostic, était de 4 %, et augmentait avec le temps. Une autre étude portant sur les survivants du lymphome de Hodgkin âgés de moins de 41 ans au moment du traitement a révélé un risque sept fois plus élevé d'anomalies valvulaires associées à la radiation du manteau et un risque deux fois plus élevé associé à la thérapie par anthracyclines. Un dysfonctionnement valvulaire a été signalé. La cardiotoxicité induite par l'anthracycline est principalement du côté gauche, la valve aortique et la valve mitrale étant également impliquées. Une des limites de l'échocardiographie est que l'évaluation de la FEVG dépend de la qualité des images obtenues et est sujette à des variations. La force de l'échocardiographie est qu'elle est non invasive et qu'elle donne des informations sur tous les aspects du cœur. (22,69)

- Imagerie Doppler Tissulaire :

L'imagerie Doppler tissulaire (IDT), une technique échocardiographique développée plus récemment, permet une évaluation quantitative des vitesses tissulaires trans myocardiques tout au long du cycle cardiaque. Cette technique échocardiographique permet l'analyse de la fonction ventriculaire régionale, ce qui est important pour la détection précoce d'anomalies locales (c'est-à-dire avant que tout changement ne soit apparent dans les mesures de la fonction globale). L'IDT a également été introduit dans l'évaluation de la cardiotoxicité induite par les anthracyclines. L'une des limites de cette technique TDI est la dépendance des mesures de vitesse par rapport aux segments myocardiques adjacents et aux mouvements cardiaques globaux. Cette limitation peut être surmontée par une technique plus récente, à savoir l'imagerie de déformation et de vitesse de déformation. (46,52)

- Angiographie par radionucléide multiplié au ^{99m}Tc

La méthode standard de détection de la cardiotoxicité dans la prise en charge des patients adultes traités par des agents cardiotoxiques est la mesure en série de la fraction d'éjection par angiographie radionucléide à acquisition multiple (MUGA). La MUGA est une technique semi-invasive qui utilise un radionucléide

injecté par voie intraveineuse (99m Technetium) qui se lie aux érythrocytes. Cette technique permet de visualiser le pool cardiaque à l'aide d'une caméra γ . En raison des radiations ionisantes avec le MUGA, l'échocardiographie a été privilégiée chez les patients pédiatriques. L'exposition aux radiations, en particulier lors d'examens répétés, peut être importante et peut entraver son utilisation pour la surveillance cardiaque à long terme chez les patients. Dans la cardiotoxicité induite par les anthracyclines, la FEVG mesurée par MUGA est corrélée à la sévérité des changements pathologiques observés sur la biopsie endomyocardique. Le MUGA a une très bonne spécificité pour détecter les patients à risque de développer une insuffisance cardiaque clinique. (10,52)

- Imagerie de la déformation myocardique (taux):

L'imagerie du strain myocardique par échocardiographie 2D est une méthode non invasive relativement nouvelle pour évaluer la déformation du myocarde [95]. La déformation est le changement de taille par rapport à la taille initiale, c'est-à-dire la déformation relative. L'imagerie de la déformation myocardique est de plus en plus utilisée dans les études cliniques. (52)

- Biomarqueurs cardiaques:

L'évaluation des biomarqueurs pour la détection de la cardiotoxicité induite par les anthracyclines semble être prometteuse. La libération de troponines cardiaques reflète les dommages causés aux cardiomyocytes et indique une nécrose myocardique. Les peptides natriurétiques sont libérés par le myocarde en réponse à une surcharge de volume et de pression. Ces biomarqueurs se sont révélés sensibles dans la détection du dysfonctionnement du ventricule gauche.(63)(52)

Les peptides natriurétiques sont libérés par le myocarde en réponse à une surcharge de volume et de pression. Ces biomarqueurs se sont révélés sensibles dans la détection de la dysfonction ventriculaire gauche. Plusieurs études menées chez des patients adultes traités par des anthracyclines ont rapporté une corrélation entre les niveaux de divers biomarqueurs, par exemple le peptide natriurétique cérébral (BNP), le peptide pro-natriurétique cérébral N-terminal

(NT-pro-BNP), la troponine T cardiaque (cTnT) et la troponine I cardiaque (cTnI) et anomalies documentées par échocardiographie.

Il est important de souligner que de nombreux paramètres sont susceptibles de faire varier le taux de BNP, comme l'âge, la fonction rénale, l'IMC ou les conditions de charge, elles-mêmes modifiées par le remplissage vasculaire des patients prescrit au cours de nombreuses chimiothérapies. (52,55,63)

- Échocardiographie d'effort:

L'échocardiographie de stress à la dobutamine (ESD) est une autre méthode recommandée pour le suivi à long terme de la cardiotoxicité subclinique. L'échocardiographie d'effort peut être utile pour détecter des dysfonctionnements cardiaques qui n'étaient pas significatifs au repos. L'échocardiographie d'effort à la dobutamine permet d'évaluer la réserve et la fonction cardiaques chez les patients asymptomatiques ayant reçu un traitement aux anthracyclines. Elle s'est avérée plus sensible que l'examen échocardiographique au repos; elle a donc été recommandée pour le suivi à long terme de ces patients. Les résultats de plusieurs études utilisant l'échocardiographie d'effort ont montré que les anomalies préexistantes chez les patients ayant reçu un traitement aux anthracyclines sont soit amplifiées après l'effort avec une perfusion de dobutamine ou un exercice, soit observées uniquement pendant la perfusion de dobutamine.(52,69)

- Scintigraphie à la méta-iodobenzylguanidine marquée à l'I (123I-MIBG):

La MIBG est un analogue de la guanéthidine qui partage la même voie d'absorption, de stockage et de libération que la norépinéphrine. Marqué à la 123 Iodine, cet analogue peut être utilisé pour générer une image scintigraphique des innervations nerveuses sympathiques efférentes du cœur. La dys-innervation sympathique myocardique semble apparaître tôt et avant la détérioration de la FEVG. La captation de 123I-MIBG est souvent exprimée de manière semi quantitative en dessinant des régions d'intérêt sur le myocarde et le médiastin pour le calcul d'un rapport de comptage cœur/médiastin. Plusieurs études ont montré que la captation de MIBG dans le cœur est plus faible chez les patients traités par anthracyclines que chez les patients non traités par anthracyclines, et

que la captation de MIBG diminue de manière dose-dépendante. Ce phénomène est apparu plus tôt que les changements morphologiques et les altérations de la FEVG. Deux mécanismes ont été suggérés pour expliquer la diminution de la captation de MIBG dans un cœur atteint de cardiomyopathie due à la doxorubicine: (1) une diminution de la captation de MIBG due à la destruction du tissu nerveux adrénergique et (2) une altération fonctionnelle des nerfs adrénergiques, telle qu'une hyperexcitation des terminaisons nerveuses en tant que mécanisme compensatoire d'une l'altération de la fonction de la pompe cardiaque. (52)

- IRM cardiaque:

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque est considérée comme la référence pour l'évaluation non invasive de la FEVG dans les troubles myocardiques. L'IRM combinée à l'amélioration tardive du contraste au gadolinium permet de détecter des zones subtiles de myocarde irréversiblement endommagé. Elle a été fréquemment utilisée pour évaluer les changements morphologiques, fonctionnels et métaboliques du cœur. L'IRM cardiaque a été utilisée avec succès pour visualiser le site et l'étendue de l'infarctus du myocarde et de la myocardite aiguë. L'IRM cardiaque chez les patients traités par des anthracyclines n'a pas fait l'objet d'études approfondies. Une étude chez des patients asymptomatiques a montré une légère diminution de la FEVG ainsi que des changements dans le schéma d'amélioration du contraste du myocarde, reflétant les changements myocardiques précoces après le traitement par anthracycline. Une autre étude a montré des résultats similaires chez dix patientes atteintes d'un cancer du sein symptomatique et traitées par le trastuzumab. Cependant, dans le cadre clinique, les coûts élevés des examens répétés et la disponibilité limitée réduisent l'IRM à une option de deuxième ligne qui est d'une grande valeur dans des circonstances particulières. (52,63,70,71)

5.2. Détection précoce de la dysfonction ventriculaire gauche:

1. SGL:

L'utilisation du SLG est actuellement recommandée par la Société européenne d'imagerie cardiovasculaire et la Société américaine d'échocardiographie pour

une détection précoce de la dysfonction ventriculaire gauche infraclinique provoquée par les agents inducteurs de cardiotoxicité de type 1 ou 2 tel que les anthracyclines.

Lorsque le strain basal est disponible (chaque patient étant son propre contrôle), une diminution relative du pourcentage du SLG supérieure à 15% par rapport aux valeurs basales est significative cliniquement et évocatrice d'une dysfonction ventriculaire gauche infraclinique, cependant une diminution inférieure à 8% ne l'est pas. (52,71)

2. Dosage de la troponine:

Le dosage de la troponine est également réalisé pour la détection précoce d'une dysfonction ventriculaire gauche infraclinique chimio-induite. Il est effectué avant chaque cycle de chimiothérapie, puis 24 heures après. Lorsque son taux s'élève, une consultation cardiologique est exigée.

En revanche, lorsqu'il reste négatif, son dosage ultérieur après la fin du traitement n'est pas recommandé.(52,63)

3. Mesure de FEVG:

Il est recommandé d'évaluer la FEVG avant le début d'un traitement par anthracyclines puis en cours de traitement: si la FEVG basale est supérieure à 50%, elle doit être suivie lorsque la dose d'anthracyclines de 300 mg/m² est atteinte et avant chaque cure si la dose cumulée de 450 mg/m² est atteinte ou si la FEVG basale est comprise entre 30% et 50%; à noter qu'il y aura une baisse de FEVG en cas de cardiotoxicité par les anthracyclines.(52,62,63)

6. Prévention:

Réduction de l'effet cardiotoxique direct:

Limitation de la dose maximale d'anthracyclines :

Les directives oncologiques actuelles recommandent de limiter la dose cumulative totale d'anthracyclines à 450-550 mg/ml. Cependant, cela peut limiter l'efficacité du traitement anticancéreux. En outre, il existe une variabilité

significative en termes de tendance à la cardiotoxicité des anthracyclines, ce qui suggère que la variation génétique pourrait moduler le risque. (47)(64,72)

Utilisation d'analogues d'anthracyclines moins cardiotoxiques :

L'épirubicine, l'idarubicine et la mitoxantrone sont des analogues des anthracyclines qui sont moins cardiotoxiques que les anthracyclines classiques. La cardiotoxicité de l'épirubicine se produit après des doses plus élevées de doxorubicine. Cependant, pour obtenir la même réponse clinique, des doses plus élevées doivent être administrées. Dans les études précliniques et les modèles animaux, l'idarubicine et la mitoxantrone ont également montré un profil de cardiotoxicité inférieur à celui de la doxorubicine.(31,72)

Utilisation des anthracyclines liposomales:

Dans le cœur, les liposomes ne peuvent pas sortir de l'espace vasculaire car les capillaires ont des jonctions serrées. Comme la tendance à s'accumuler dans les cellules cardiaques est limitée, cela peut réduire le risque de cardiotoxicité. Au contraire, les liposomes atteignent des concentrations élevées dans le site de la tumeur, laissant le système circulatoire où la croissance de la tumeur endommage les capillaires eux-mêmes. (56,57)

Prévention pharmacologique:

Mesures relatives au mode de vie:

Avant les stratégies pharmacologiques, la prévention primaire commence en effet par des mesures de correction du mode de vie. Comme il existe un lien étroit entre le cancer et le facteur de risque cardiovasculaire, il est essentiel de s'attaquer au tabagisme et aux habitudes sédentaires (qui peuvent conduire à l'obésité, avec un rôle néfaste notamment chez les femmes post ménopausées), ainsi qu'à la consommation élevée d'alcool. Une alimentation saine a été associée à un effet protecteur en termes de rechutes de cancer et de maladies cardiovasculaires, tandis que le tabagisme a un effet néfaste inquiétant. Si une consommation légère à modérée d'alcool a montré un effet protecteur en termes de maladies cardiovasculaires, les résultats en termes de risque de développer une cardiotoxicité sont contradictoires. Il est à noter que plusieurs éléments de

preuve sont apparus concernant le rôle protecteur de l'entraînement physique (et, à terme, de la réadaptation cardiaque) contre la cardiotoxicité.(62)(73)

L'utilisation de la cardioprotection:

L'utilisation de médicaments cardioprotecteurs pour réduire l'effet cardiotoxique direct est une alternative potentielle aux modifications, limitations de dosage ou interruptions du traitement par anthracycline. L'hypothèse selon laquelle les chélateurs du fer pourraient réduire la cardiotoxicité induite par les anthracyclines suggère que le dexrazoxane pourrait être un agent cardioprotecteur cliniquement utile. La doxorubicine est un puissant inhibiteur Top2. Dans le scénario clinique, de nombreuses études ont démontré que le dexrazoxane réduit de manière significative la cardiotoxicité chez les adultes et les enfants: Les patients traités au dexrazoxane présentaient une incidence d'insuffisance cardiaque nettement inférieure à celle des patients non traités. En dehors des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique traitées avec des doses de doxorubicine > 300 mg/mq et malgré les résultats précédents, le dexrazoxane n'est pas utilisé de manière systématique dans la pratique clinique, car il est soupçonné d'interférer avec les effets anti-tumoraux et de provoquer des malignités secondaires. En septembre 2011, le résultat d'une consultation qui recommandait plusieurs restrictions sur l'utilisation du dexrazoxane chez les enfants et les adultes atteints de cancer a été publié. Cependant, plusieurs nouveaux essais sur le rapport bénéfice/risque du dexrazoxane ont été publiés depuis lors. Jusqu'à présent, le dexrazoxane est un cardioprotecteur efficace lorsqu'il est administré avec une chimiothérapie à base d'anthracyclines, mais il n'est pas associé à une réduction de l'efficacité anti-tumorale ou de la survie, ni à un risque accru de malignités secondaires primaires. Il peut être recommandé comme cardioprotecteur, en particulier chez les enfants et les adolescents pour lesquels le développement d'une cardiotoxicité induite par les anthracyclines pourrait avoir un impact pronostique crucial. Ces études ont contribué à la décision du CHMP de supprimer la contre-indication sur le Cardioxane.

Macedo et al. ont récemment publié une revue systématique et une méta-analyse de neuf essais (sept essais randomisés et deux essais rétrospectifs non

randomisés) sur l'efficacité du dexrazoxane chez les patientes atteintes d'un cancer du sein traitées par des anthracyclines (avec ou sans trastuzumab). Bien que la qualité des preuves disponibles reste faible, le dexrazoxane a montré qu'il réduisait le risque d'insuffisance cardiaque et d'événements cardiaques, indépendamment de l'exposition antérieure aux anthracyclines. La réponse oncologique et les taux de survie n'ont pas été affectés par le dexrazoxane.

D'autres agents potentiellement cardioprotecteurs ont été étudiés dans des modèles animaux et de petites études cliniques. Les données préliminaires sont prometteuses, mais elles doivent être ratifiées par des études.(40,58)

L'utilisation des agents cardiovasculaires :

Plusieurs médicaments pour l'insuffisance cardiaque se sont avérés efficaces en termes de cardioprotection contre les anthracyclines. (62)

Tableau 10: différentes études portant sur l'utilisation des agents cardiovasculaires pour la cardioprotection contre les anthracyclines.

Study (year)	Study design/follow-up	N	Cancer type	Drugs	Intervention	Results
BETA-BLOCKERS						
Kalay et al. (86)	RCT/6 months	50	Various	AC	Carvedilol	No LVEF↓
Kaya et al. (87)	RCT/6 months	45	Breast cancer	AC	Nebivolol	No LVEF and NT-proBNP↑
Seicean et al. (88)	Retrospective/5 years	318	Breast cancer	AC,TRZ	Beta-blockers	HF ↓
Pituskin et al. (89)	RCT/12 months	99	Breast cancer	CT+TRZ	Bisoprolol	No LVEF ↓
ACEI						
Cardinale et al. (90)	RCT/12 months	114	Various	HD CT	Enalapril	No LVEF ↓; MACE incidence ↓
Pituskin et al. (89)	RCT/12 months	99	Breast cancer	CT+TRZ	Perindopril	No LVEF ↓
ARB						
Nakamae et al. (91)	RCT/7 days	40	NHL	AC	Valsartan	No LVEDD↑; no BNP and ANP↑; no QT↑
Cadeddu et al. (92)	RCT/18 months	49	Various	AC	Telmisartan	No peak strain rate ↓; no interleukin-6↑
Gulati et al. (93)	RCT/1.5–16 months	120	Breast cancer	AC+Tx+TRZ	Candesartan	No LVEF ↓
ALDOSTERONE ANTAGONISTS						
Akpek et al. (94)	RCT/6 months	83	Breast cancer	AC	Spirolactone	No LVEF↓; no TNI and BNP↑;
ACEI + BETA-BLOCKERS						
Bosh et al. (95)	RCT/6 months	90	Hematological	AC	Enalapril + carvedilol	No LVEF↓; death↓; HF ↓
STATINS						
Acar et al. (96)	RCT/6 months	40	Hematological	AC	Atorvastatin	No LVEF↓
Seicean et al. (97)	Retrospective/5 years	67	Breast cancer	AC	Statins	No HF ↓
Chotenimitkhun et al. (98)	PO	51	Various	AC	Atorvastatin/simvastatin	No LVEF↓

Dans l'ensemble, une récente méta-analyse d'essais cliniques randomisés de patients adultes ayant subi une chimiothérapie et des thérapies cardiovasculaires par rapport à un placebo avec suivi (17 essais, 1 984 patients) a montré des valeurs de FEVG plus élevées (bien qu'avec de légers changements)

au moment du suivi chez les patients cancéreux recevant des thérapies neuro-hormonales.(17)

7. Les agents protecteurs: (38)

Tableau 11: Agents protecteurs.

Agent	Classe ou Action thérapeutique	Mécanisme d'action
Dexrazoxane	chélateur	prévient la formation de radicaux libres, inhibe les topoisomérase, se fixe sur le fer
Amifostine	cytoprotecteur	chélateur des radicaux libres
Probucol	hypolipémiant	stimule la synthèse endogène d'antioxydants
N-acétylcystéine	mucolytique	stimule la synthèse endogène d'antioxydants
Carvedilol	antagoniste β adrénergique	prévient la formation de radicaux libres et la déplétion en antioxydants endogènes
Telmisartan	antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II	prévient la formation de radicaux libres
Vitamines A/C/E	nutriments	antioxydant
Coenzyme Q10	complément alimentaire	antioxydant
Sélénium	oligo-élément	antioxydant
Carnitine	complément alimentaire	antioxydant
Metformine	normoglycémiant	activation de l'AMPK/mTOR
Iloprost	analogue des prostaglandines I2	prévient la formation de radicaux libres, vasodilatateur, antiagrégant

PARTIE PRATIQUE

1. Objectifs de l'étude:

1.1. Objectifs principaux:

Évaluer l'incidence de la cardiotoxicité secondaire aux anthracyclines en fonction de plusieurs paramètres.

Étudier et comparer les facteurs de risque prédisposant à la survenue de cette cardiotoxicité.

2. Patients et méthodes:

2.1. Type de l'étude:

Nous avons mené, entre Janvier 2021 et Mai 2021, une étude prospective au niveau du service de cardiologie et de médecine interne du CHU Frantz Fanon Blida.

2.2. Population:

Notre étude a été menée sur un collectif de 59 patients atteints d'une maladie néoplasique, ayant reçu une chimiothérapie à base d'anthracyclines et admis au niveau du service de médecine interne et de cardiologie du centre hospitalo-universitaire Frantz Fanon entre le 28 Novembre 2019 et le 18 Février 2021.

2.2.1. Critères d'inclusion:

- o Patients > 18 ans.
- o Patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie.
- o Patients avec une fonction cardiaque initiale conservée et une FEVG > 60%.
- o Patients ayant une affection néoplasique ayant une indication de CTH à base d'anthracyclines n'ayant pas de contre-indications aux anthracyclines.

2.2.2. Critères d'exclusion:

- o Patients < 18 ans.
- o patients ayant reçu une chimiothérapie auparavant.
- o patients ayant reçu un protocole thérapeutique n'incluant pas les anthracyclines.
- o Les patients ayant fait une seule consultation pré-CTH.
- o Altération préalable de la FEVG.
- o Les patients n'ayant pas continué le suivi thérapeutique.

2.3. Méthodes:

2.3.1. Recueil des données:

Une fiche technique a été utilisée (annexe 1) englobant:

- ❖ Les données socio-demographiques: L'âge, le sexe.
- ❖ Les données anthropométriques: Le poids, la taille, tour de taille, la surface corporelle calculée comme suit:
$$SC = 0,01667 * Taille^{0,5} * Poids^{0,5}$$
 (La taille en cm ; le poids en kg).
- ❖ L'indice de masse corporelle: calculé par la formule:
$$IMC = Poids / Taille^2$$
 (Le poids en kg ; la taille en m)
- ❖ Habitudes comportementales: Sédentarité, tabagisme.
- ❖ Comorbidité métabolique: HTA, diabète, Dyslipidémie, Coronaropathie, et antécédents familiaux des maladies CV.
- ❖ Caractéristiques cliniques:
Néoplasie actuelle et le protocole thérapeutique.
- ❖ Diagnostic à l'admission:
 - Echocardiographie montrant les différentes anomalies cardiaques.
 - Bilan biologique des différents paramètres notamment ceux des marqueurs cardiaques (TROPONINE et BNP).
- ❖ Protocole chimiothérapeutique selon le type d'anthracycline.
- ❖ Caractéristiques cardiométaboliques:
 - La pression artérielle systolique (PAS).
 - La pression artérielle diastolique (PAD).
 - La fréquence cardiaque (FC).
 - La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG).
 - La fraction de raccourcissement.

❖ Paramètres biologiques:

- Globules blancs
- Hémoglobine
- Plaquettes
- Glycémie
- Taux de prothrombine
- INR (International Normalized Ratio)
- Urée
- Créatinine
- Acide urique
- Kaliémie
- ASAT (Aspartate-Amino-Transfèrease ou SGOT, Sérum Glutamo Oxalo acétate Transfèrease)
- ALAT (Alanine-Amino-Transfèrease ou SGPT, Sérum GlutamoPyruvate Transfèrease)
- Cholestérol total
- HDL
- LDL
- Troponine
- Peptide natriurétique de type B (BNP)

2.3.2. Définitions:

a. Ménopause:

La ménopause est un état physiologique correspondant à l'arrêt des fonctions ovariennes chez la femme n'ayant plus de menstruations ni d'ovulation. Elle a généralement lieu entre 46 et 54 ans.

b. Tabagisme:

Le tabagisme est une toxicomanie, due à l'accoutumance à l'un ou l'autre des produits fabriqués à partir des feuilles de tabac : cigarettes, cigares, tabac à pipe, tabac à priser et à chiquer, etc...

Il multiplie 3 fois le risque d'IDM.

c. Obésité:

Selon l'OMS, l'obésité est définie comme étant une accumulation assez importante de graisse dans l'organisme, pouvant avoir de redoutables conséquences sur l'état général de santé.

C'est une forme évoluée de surpoids ou de surcharge pondérale. L'obésité est diagnostiquée en se basant sur le calcul de l'Indice de Masse Corporelle (IMC):

Si l'IMC est $\geq 30 \Rightarrow$ Obésité

l'IMC est ≥ 25 et $< 30 \Rightarrow$ Surpoids

d. La sédentarité:

La sédentarité désigne le manque d'activité physique entraînant des dépenses énergétiques insuffisantes au quotidien perturbant ainsi le poids corporel, provoquant également une élévation de la tension artérielle, de la glycémie et une modification du profil lipidique.

e. Diabète:

Le diabète est défini par une glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l, mesurée à deux reprises en l'absence de symptômes ou une glycémie > 2 g/l à n'importe quel moment de la journée en présence de symptômes.

f. HTA:

On parle d'une hypertension artérielle si:

PAS est ≥ 140 mmHg au repos, quel que soit la PAD.

PAD est ≥ 90 mmHg, au repos, quel que soit la PAS.

g. Dyslipidémie:

On définit une dyslipidémie comme étant une élévation du cholestérol plasmatique, des TGs ou un taux de HDL-Ch bas, contribuant à l'apparition de l'athérosclérose.

Le principal facteur de risque des maladies cardiovasculaire est le LDL-Ch

Si :

- LDL-Ch > 1,6 g/l (4,1 mmol/l) => Correlation positive au risque des maladies CV.
- HDL-Ch > 0,4 g/l (1mmol/l) => Correlation negative.
- TG > 2,0 g/l n'est pas un FDR, quand l'élévation est indépendante, mais peut le devenir si cette élévation est associée à d'autres éléments.

h. Coronaropathies:

La coronaropathie est une maladie cardiaque qui fait que le flux sanguin vers le myocarde est insuffisant. Cette pathologie est potentiellement délétère. La coronaropathie est également appelée maladie coronarienne.

2.4. Critères de jugement:

Pour juger d'une éventuelle cardiotoxicité chimio induite, on a fixé comme critère de jugement les paramètres suivants:

- ❖ Possible arythmie post CTH :
 - QTc: voir si QTc < 340 ou > 480.
 - Fréquence cardiaque: voir si FC > 100.
- ❖ Evaluation de la fonction systolique:

La fonction systolique a été évaluée par le calcul des fractions d'éjection FE et de raccourcissement FR, tout en comparant les différents diamètres et surfaces télédiastoliques et télé systoliques.

On parle d'une altération systolique si: FEVG < 60%.

Pour classer l'insuffisance cardiaque, on s'est basé sur la mesure de la FEVG d'où l'adoption de la classification suivante:

- L'atteinte est minime si : baisse de la FEVG > 10% mais FE > 50%.

- L'atteinte est modérée si : baisse de la FEVG > 10% avec FE < 50% (les patients dans ce cas sont asymptomatiques).
- l'atteinte est sévère si : baisse de la FEVG > 10 % avec FE < 50% + signes d'IC ou si FEVG < 40 %.

❖ Evaluation de la fonction diastolique:

Les résultats sont en fonction des paramètres de l'écho doppler.

Si FEVG conservée + [E/E' moy > 14, E'sept < 7 cm/s ou E'lat < 10 cm/s, VOG > 34 ml/m²] si :

=> < 50% positifs = fonction diastolique normale.

=> = 50% positifs = Indéterminé.

=> > 50% positifs = Dysfonction diastolique.

❖ Les différentes informations et données échocardiographiques.

2.5. Analyse statistique:

Les données qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage. Tandis que les données quantitatives ont été exprimées par leurs moyennes et écarts-types.

La significativité de l'évolution des paramètres quantitatifs a été testée par le test t de Student pour échantillons appariés.

Une valeur $p < 0.05$ a été retenue comme statistiquement significative.

L'analyse statistique a été effectuée en utilisant le logiciel SPSS, la version 25.0.

3. Résultats:

3.1. Description de la population:

3.1.1. La population:

Durant la période allant du 28 Novembre 2019 au 15 Avril 2021, le service de médecine interne et cardiologie du CHU frantz fanon a reçu 273 patients atteints d'un cancer, dont 59 patients seulement ont reçu une CTH incluant les anthracyclines et ont bénéficié au moins d'une consultation au niveau du service (visite pré-CTH essentiellement).

3.1.2. Données sociodémographiques:

3.1.2.1. Répartition des patients en fonction de l'âge:

Dans notre population:

- La moyenne d'âge de nos patients était de 49 ans [28 ans - 80 ans].
- 49% de nos patients avaient une tranche d'âge entre [41 ans - 54 ans], les patients entre 28 et 41 ans représentent 23,17%, suivi par les patients âgés entre 54 ans et 67 ans avec 21% tandis que les patients appartenant à la tranche d'âge [67 ans - 80 ans] représentaient 5% de notre population.

Tableau 1 : répartition des patients selon la tranche d'âge.

Tranche d'âge	28 - 41	41 - 54	54 - 67	67 - 80
Nombre	14	29	13	3
%	24	49	22	5

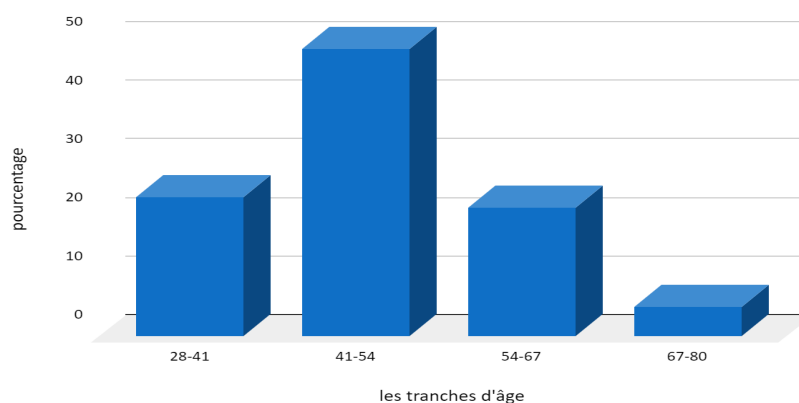


Figure 1: Répartition selon les différentes tranches d'âge.

3.1.2.2. Répartition des patient en fonction du sexe:

La répartition de la population selon le sexe (Tableau2) montre une nette prédominance féminine avec un sex-ratio = 0.2 (H/F).

Tableau2 : Répartition des patients selon le sexe.

	Homme	Femme
Nombre	11	49
%	17	83

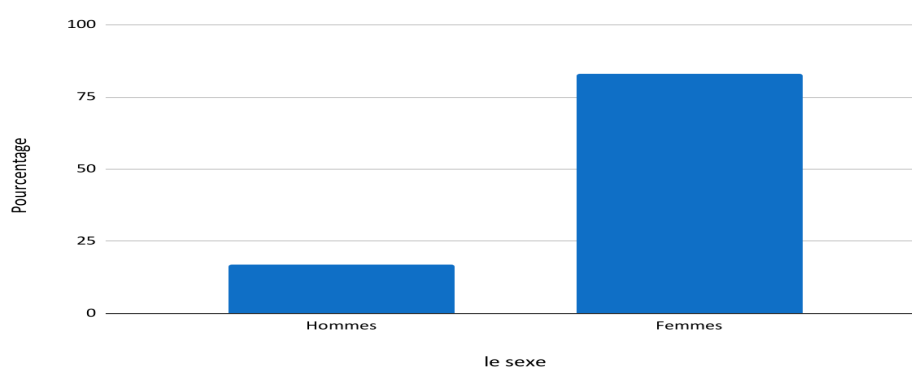


Figure 2: Repartition des patients selon le sexe.

3.1.2.3. Répartition des patients en fonction de l'année de recrutement:

Tableau 3 :Répartition des patients selon l'année de recrutement.

Année de recrutement	Nombre de patients	%
2018	1	2
2019	15	33
2020	26	56
2021	4	9

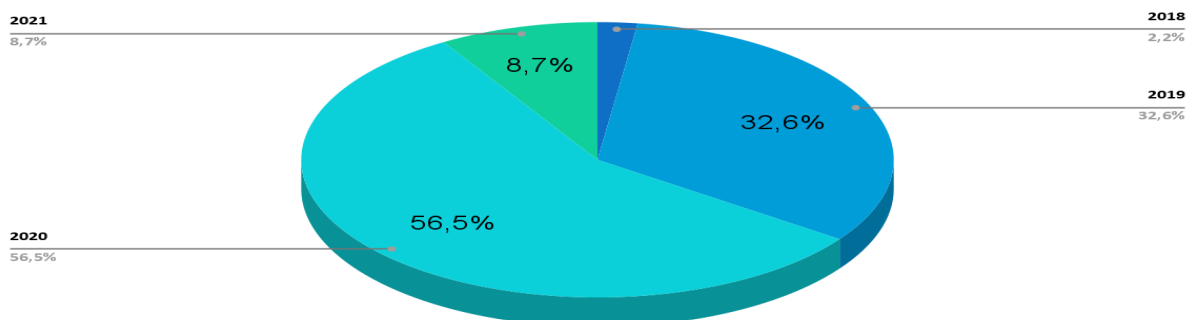


Figure 3 :La répartition des patients selon l'année de recrutement.

3.2. Paramètres anthropométriques:

3.2.1. Obésité:

Dans notre population, 35% de nos patients étaient en surpoids ($IMC \geq 25$ et < 30), alors que 17% des patients étaient obèses.

La moyenne de l'IMC de notre population était de 24,87 kg/m², tandis que l'écart type était de 5,45.

Tableau 4 : Répartition des patients selon leurs IMC.

	Sous-poids	Normale	Surpoids	Obésité	Totale
Nombre	5	22	20	10	57
%	9	39	35	17	100

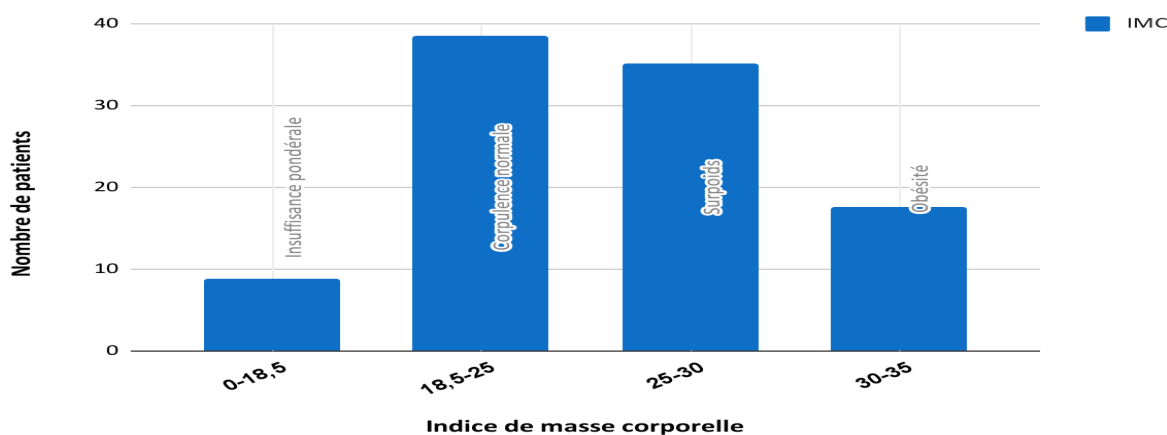


Figure 4 : La répartition des patients selon l'IMC.

3.2.2. Habitudes comportementales:

3.2.2.1. La sédentarité:

Dans notre population, 12% des patients sont sédentaires.

Tableau 5: Répartition des patients selon la sédentarité.

	Sédentaire	Non sédentaire	Totale
Nombre	51	7	58
%	12	88	100

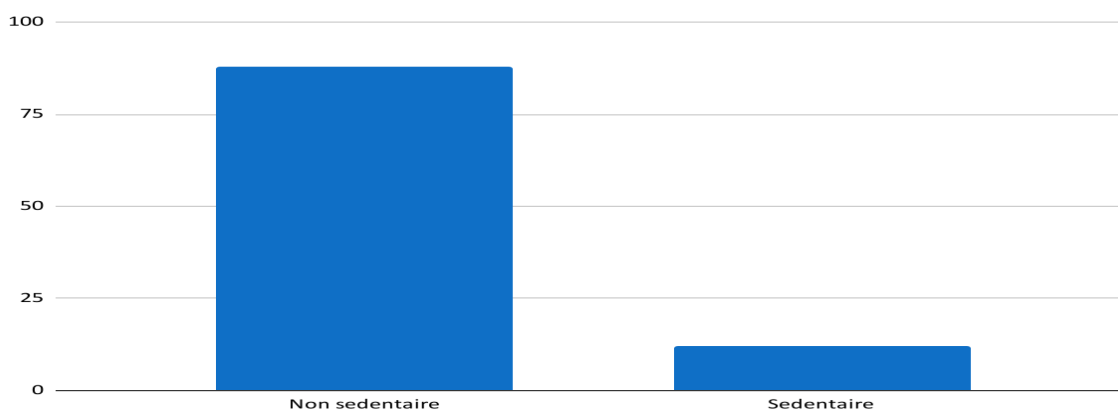


Figure 5: La répartition des patients selon la sédentarité.

3.2.2.2. Le tabagisme:

12% de nos patients étaient tabagiques.

Tableau 6: Répartition des patients selon la consommation du tabac.

	Tabagique	Non tabagique	totale
Nombre	7	52	59
%	12	88	100

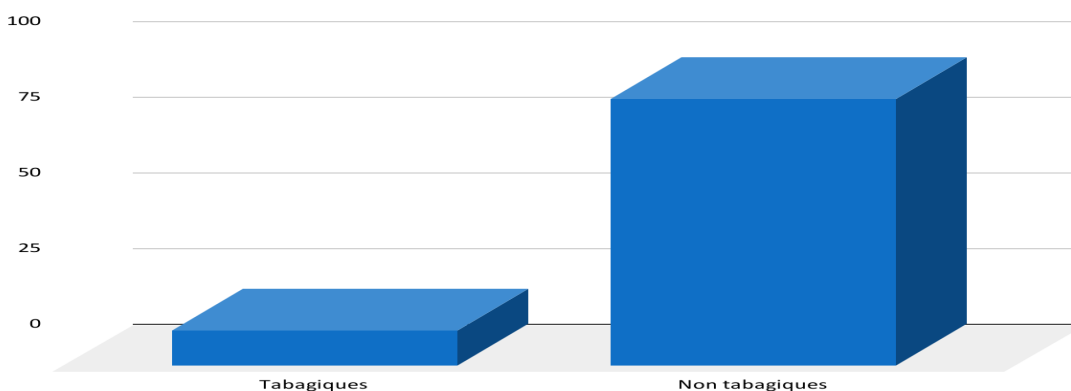


Figure 6: Répartition des patients selon la consommation du tabac.

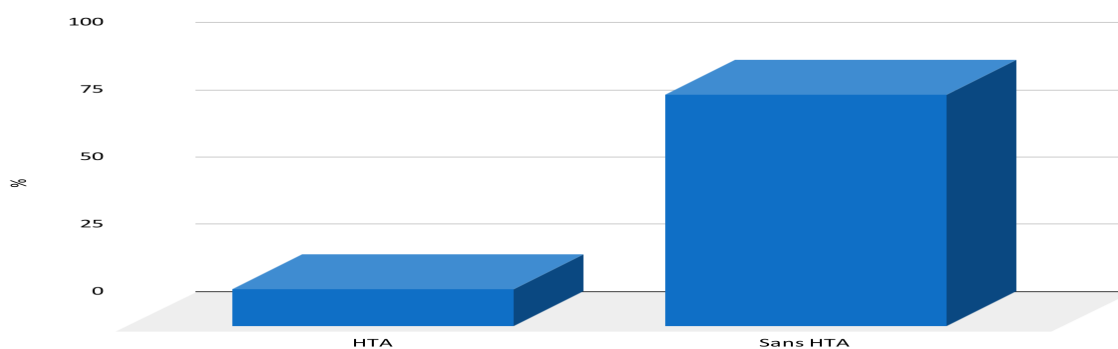
3.2.3. Comorbidités métaboliques

3.2.3.1. HTA:

Dans notre série, 14% de nos patients sont hypertendus (soit 8 patients).

Tableau 7 : Répartition des patients selon l'HTA.

	HTA	Sans HTA	Total
Nombre	8	49	57
%	14	86	100

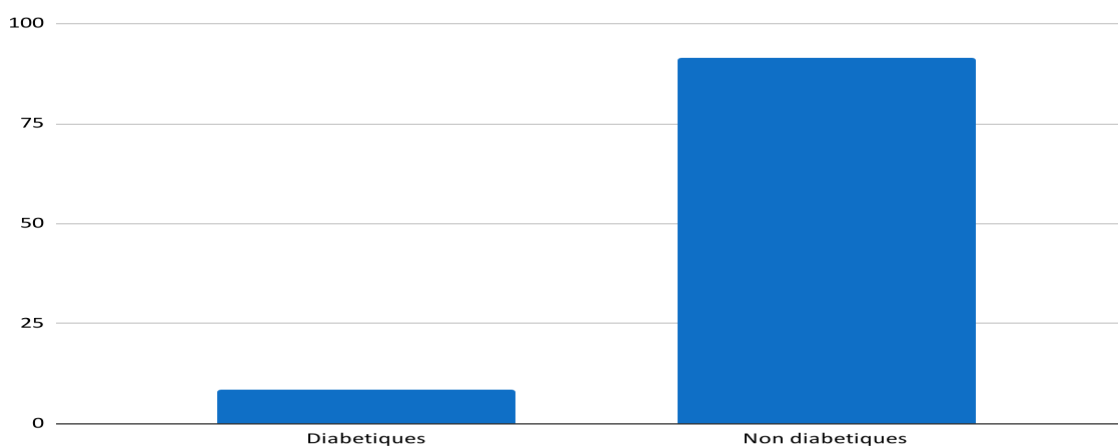
**Figure 7 : Répartition des patients selon l'HTA.**

3.2.3.2. Le diabète:

9 % de nos patients étaient diabétiques.

Tableau 8 : Répartition des patients selon l'atteinte diabétique.

	Diabetique	Non diabetique	Totale
Nombre	5	53	58
%	9	91	100

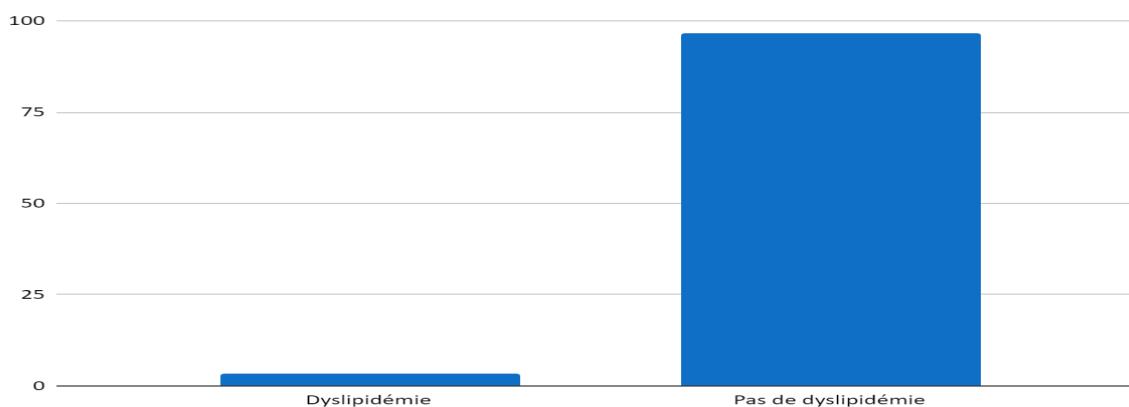
**Figure 8 : Répartition des patients selon l'atteinte diabétique.**

3.2.3.3. Dyslipidémie:

3% des patients avaient une dyslipidémie (soit 2 patients).

Tableau 9: Répartition des patients selon la dyslipidémie.

	Dyslipidémie	Pas de dyslipidémie	Totale
Nombre	2	57	59
%	3.39	96.61	100%

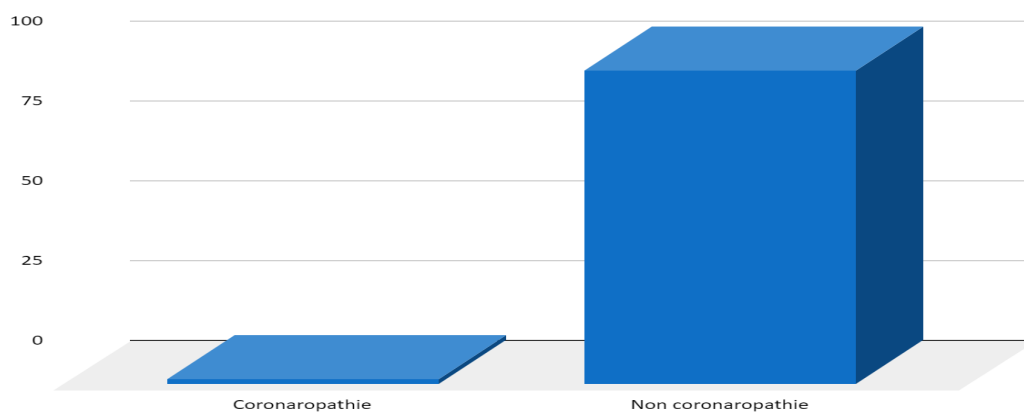
**Figure 9 : La répartition des patients selon la dyslipidémie.**

3.2.3.4. Coronaropathie:

On avait un seul patient avec une maladie coronarienne (soit 1,7% de la population).

Tableau 10 : Répartition des patients selon les coronaropathies.

	Coronaropathie	Pas de coronaropathie	Totale
Nombre	1	58	59
%	1.7	98.3	100%

**Figure 10 : Répartition des patients selon les coronaropathies.**

3.2.4. Antécédents familiaux:

Dans notre étude, on avait six patients avec des antécédents de pathologies cardiovasculaires (soit 10% de la population).

Tableau 11 : Répartition des patientes en fonction des antécédents familiaux des maladies cardiovasculaires.

	ATCD d'une cardiopathie	Pas de cardiopathie	Totale
Nombre	6	53	59
%	10,17	89,83	100%

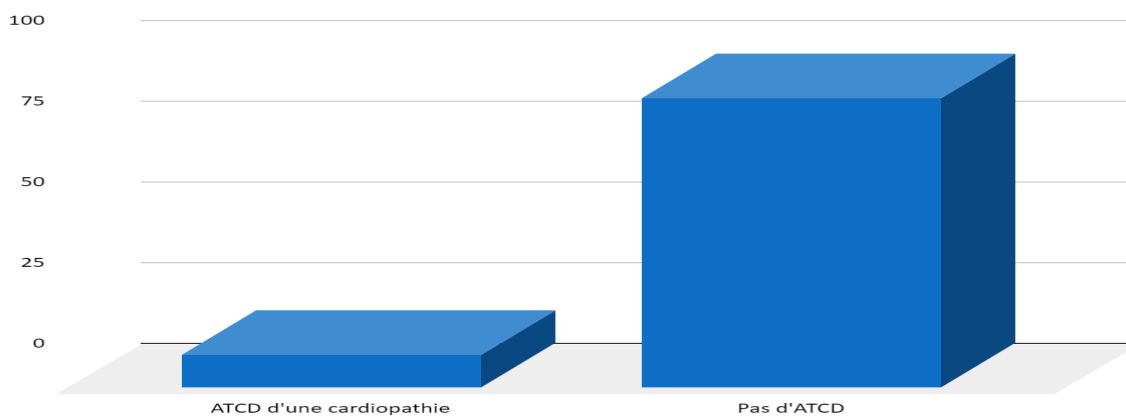


Figure 11: Répartition des patientes en fonction des antécédents familiaux des maladies cardiovasculaires.

Tableau 12 : Caractéristiques sociodémographiques de la cohorte.

Patients (N = 59)	
Age, (min – max) ; moyenne ; écart type	(28 – 80) ; 49 ; 11,077
Sexe féminin, n (%)	49 (83,05%)
Sexe masculin, n (%)	10 (16,95%)
Caractéristiques anthropométriques	
Poids (kg), (min – max) ; moyenne ; écart type	(40 – 102) ; 67.9 ; 13.916
Taille (cm), (min – max) ; moyenne ; écart type	(148 – 194) ; 165.33 ; 9.51
Tour de taille (cm), (min – max) ; moyenne ; écart type	(60 – 120) ; 88.44 ; 13.491
Surface Corporelle (m ²), (min – max) ; moyenne ; écart type	(1.3 – 2.2) ; 1.77 ; 0.209
IMC (kg/m ²), (min – max) ; moyenne ; écart type	(13 – 40) ; 24,87 ; 5.457
Facteurs de risques cardiovasculaires	
0 FDR, n (%)	40 (67.8%)
≥ 2 FDR, n (%)	8 (13.56%)
HTA, n (%)	8 (14.04%)
Diabète, n (%)	5 (8.62%)
Dyslipidémie, n (%)	2 (3.39%)
Coronaropathie, n (%)	1 (1.69%)
Antécédents familiaux des maladies cardiovasculaire, n (%)	6 (10.17%)
Sédentarité, n (%)	7 (12.07%)
Tabac, n (%)	7 (11.86%)

3.2.5. Caractéristiques cardiométaboliques:

3.2.5.1. Pression artérielle systolique:

Dans notre population, la valeur minimale de la pression artérielle systolique était de 94 mmHg, tandis que la valeur maximale était de 186 mmHg. La valeur moyenne de la PAS de notre population était de 132,52 mmHg avec un écart type de 21,565.

On a également constaté que la majorité de nos patients, soit 38%, avaient une PAS normale entre 120 et 139 mmHg, alors que 26% de nos patients avaient une PAS supérieure ou égale à 140 mmHg, alors que 35% avaient une PAS inférieure à 120 mmHg.

Notons que la valeur dominante dans notre cohorte est 137 mmHg.

Tableau 13 : Répartition des patients selon leurs PAS.

	> 120	120 - 139	≥ 140	total
Nombre	20	22	15	57
%	36	38	26	100

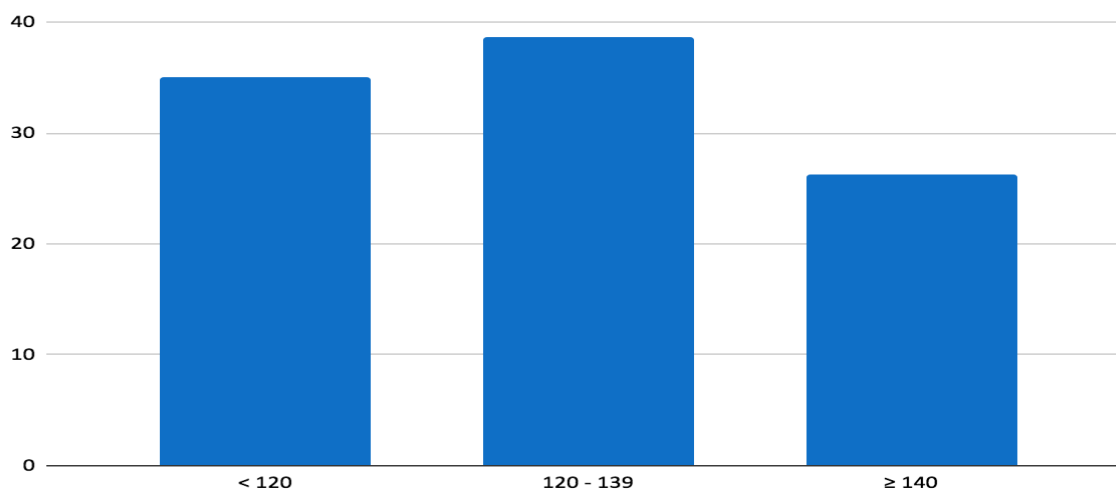


Figure 12: Répartition des patients selon leurs PAS.

3.2.5.2. Pression artérielle diastolique:

Dans notre cohorte, on a enregistré une valeur minimale égale à 59 mmHg et une valeur maximale égale à 106 mmHg.

Pour la répartition de nos patients, on a constaté que la moitié des patients (soit 50%) avaient une pression artérielle diastolique inférieure à 80 mmHg, tandis que 34% avaient une PAD entre 80 et 89 mmHg. Le reste des patients, soit 16% de la cohorte, ont enregistré une PAD supérieure ou égale à 90 mmHg.

La valeur moyenne de la PAD était de 78,6 mmHg avec un écart type de 11,633.

Tableau 14 : Répartition des patients selon leurs PAD.

	<80	80 - 89	≥90	total
Nombre	28	19	9	56
%	50	34	16	100

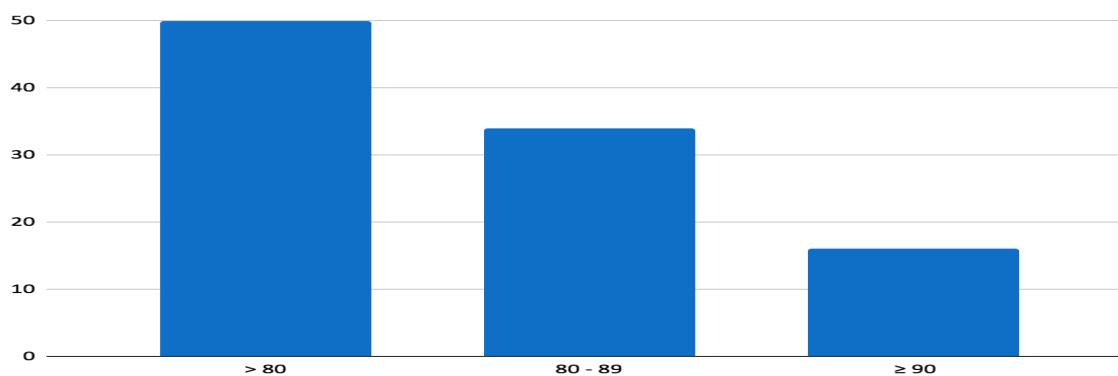


Figure 13: Répartition des patients selon leurs PAD.

3.2.5.3. Fréquence cardiaque:

Dans notre population, on a enregistré un seul patient avec une fréquence cardiaque inférieure à 60 bpm lors de sa première visite avant CTH (Bradycardie), alors que la majorité des patients avaient une FC entre 60 bpm et 100 bpm. Ces derniers représentent 86% de notre population. On a notamment enregistré 7 cas de tachycardie (FC >100 bpm) La moyenne de la FC de notre série était de 82 bpm avec un écart type de 17,06.

Tableau 15 : Répartition des patients selon leur FC.

	<60	60 - 100	> 100	Total
Nombre	1	49	7	57
%	2	86	12	100

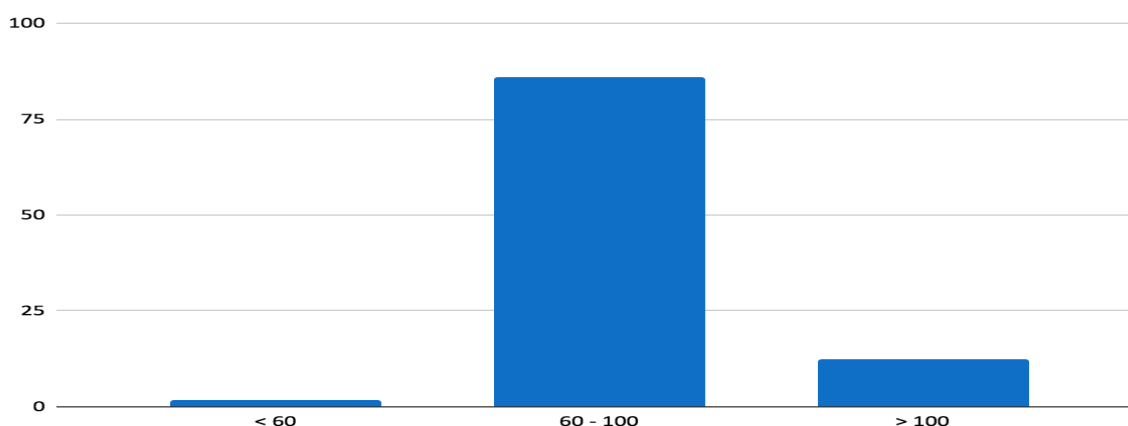


Figure 14: Répartition des patients selon la FC.

3.2.5.4. Fraction d'éjection:

Aucun patient dans notre cohorte n'a enregistré une fraction d'éjection inférieure à 50% au moment de la visite d'évaluation pré-CTH. La valeur minimale était de 57%, tandis que la maximale était de 77%. Avec une moyenne de 66.66% et un écart type de 3,672.

Tableau 16 : Répartition des patientes selon la FEVG.

Paramètre	MIN	MAX	Moyenne	Ecart Type
FE	57	77	66.66	3,672

3.2.5.5. Dyspnée initiale:

- o On a classé la dyspnée selon la NYHA.
- o Lors de l'examen clinique on a trouvé une dyspnée chez 57 patients de notre population, répartis comme suit:
 - ❖ 49 patients avec dyspnée stade 1 de la NYHA soit 86% des patients dyspnéiques.
 - ❖ 07 patients avec dyspnée stade 2 de la NYHA soit 12% des patients dyspnéiques.
 - ❖ 01 patient avec dyspnée stade 3 de la NYHA soit 2% des patients dyspnéiques.
 - ❖ La dyspnée stade 4 de la NYHA n'a été retrouvée chez aucun patient.

Tableau 17 : Répartition des patients selon le stade de dyspnée.

	Dyspnée 1	Dyspnée 2	Dyspnée 3	total
Nombre	49	07	01	57
%	86	12	02	100

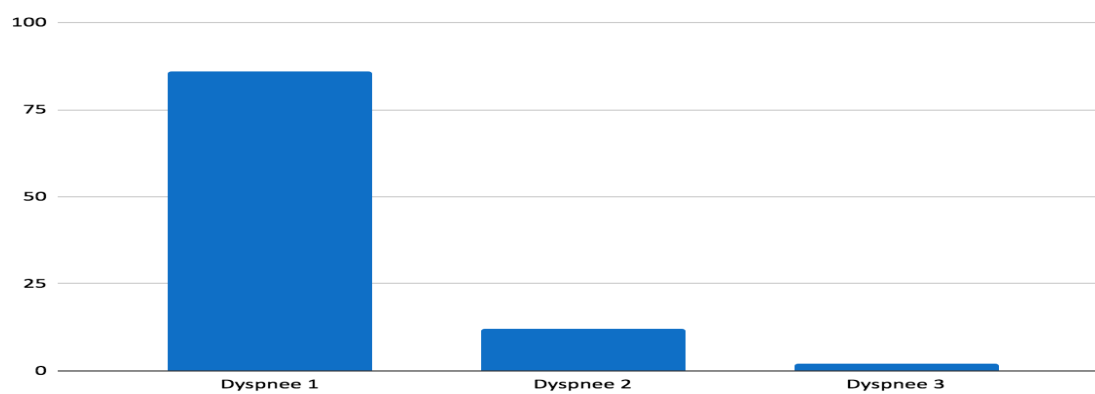
**Figure 15: Répartition des patients selon le stade de dyspnée.**

Tableau 17 : Caractéristiques cardiologiques de la cohorte lors de la consultation pré-thérapeutique.

Patients (N = 57)	
Signes Fonctionnelles	
Dyspnée	
NYHA 1 n (%)	49 (86%)
NYHA 2 n (%)	07 (12%)
NYHA 3 n (%)	01 (02%)
Signes Physiques	
FC (bpm), (min – max) ; moyenne ; écart type	(46 – 142) ; 82 ; 17,06
PAS (mmHg), (min – max) ; moyenne ; écart type	(94 – 181) ; 132,57 ; 21,565
PAD (mmHg), (min – max) ; moyenne ; écart type	(59 – 106) ; 78,6 ; 11,633
Echocardiographie	
FEVG (%), (min – max) ; moyenne ; écart type	(57 – 77) ; 66,666 ; 3,672
QT (min – max) ; moyenne ; écart type	(286 – 465) ; 376,763 ; 43,143
Masse VG, (min – max) ; moyenne ; écart type	(38 – 118) ; 69,357 ; 16,584

3.2.6. Données biologiques:

Les différentes données biologiques de la cohorte sont résumées dans le tableau suivant:

Tableau 18: Les différentes données biologiques de la cohorte lors de la consultation Pré-CTH.

Paramètre	Min	Max	Moyenne	Ecart type
GB (*10³)	2,82	17	7,07	2,58
HB (g/dl)	7,1	15,1	12,33	1,48
PLAQ (*10³)	136	866	304,63	134,63
GLY (g/dl)	0,76	1,63	0,97	0,2
TP	75	100	91,26	8,34
INR	1	1,3	1,05	0,09
URÉE (g/l)	0,1	0,84	0,26	0,14
CRÉAT	4	12	8,75	1,92
AC URIQUE	22,4	87	40,33	18,97
K	3,38	4,8	4,08	0,39
ASAT	10	73	19,25	13,77
ALAT	6	53	19,97	11,62
CT	0,98	2,8	1,77	0,42
HDL	0,32	0,85	0,5	0,11
LDL	0,4	1,83	1,09	0,36

3.3. Données de diagnostic et thérapeutiques:

3.3.1. Type de tumeur:

Dans notre étude, le cancer du sein représentait 78% de l'ensemble des localisations tumorales, avec 29% des cancers du sein droit (soit 18 patientes) et 10% des cancers du sein gauche (soit 6 patientes) et 5% sont des cancer du sein avec métastases (soit 3 patientes).

Les cancers de l'estomac, des tissus mous et les autres localisations représentaient 23% .

Tableau 20: Répartition des patients selon la localisation de la tumeur.

	Sein	estomac	tissus mous	autres	total
Nombre	48	2	2	10	62
%	78	3	3	16	100

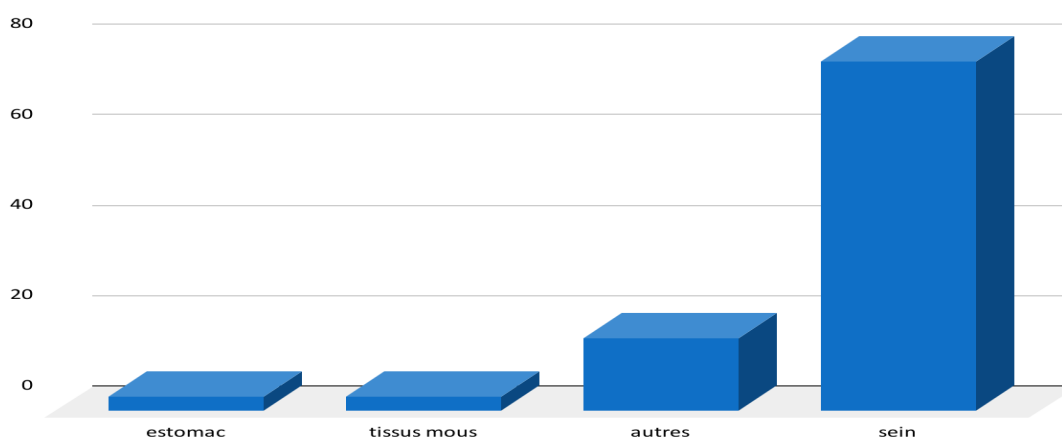


Figure 16 : La répartition des patients selon la localisation de la tumeur.

3.3.2. Type de traitement anticancéreux:

3.3.2.1. Répartition selon le type d'anthracycline:

Dans notre étude on s'est intéressé aux différents types d'anthracyclines utilisés dans le traitement des différents cancers, à savoir: l'épirubicine, la doxorubicine et l'adriamycine.

L'épirubicine est l'anthracycline le plus utilisé chez 62,7% de nos patients, suivi par la doxorubicine utilisée chez 27,1% des patients, tandis que l'adriamycine a été utilisée chez 10,2% de nos patients seulement.

Tableau 21 : Répartition des patients selon le type d'anthracycline.

	Epirubicine	Doxorubicine	Adriamycine	Total
Nombre	37	16	6	59
%	63	27	10	100

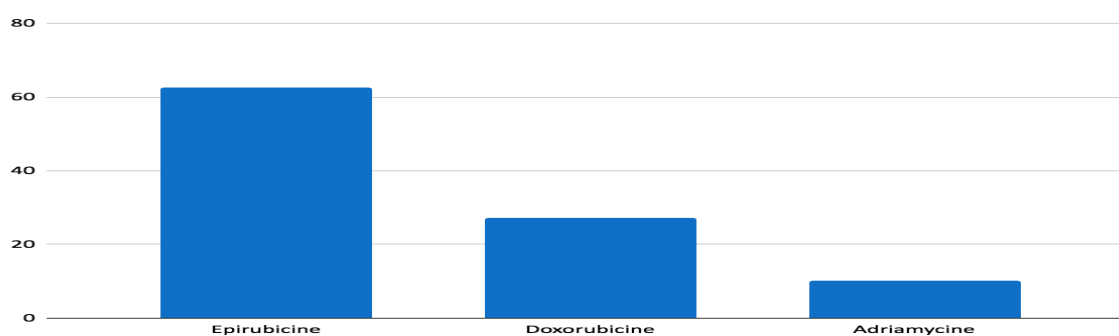


Figure 17: Répartition des patients selon le type d'anthracycline.

3.3.2.2. Répartition selon le protocole de chimiothérapie:

- protocole CTH incluant l'épirubicine:

Protocole CTH	Nombre	%
Epirubicine + cyclophosphamide+docetaxel	31	91
Epirubicine + cyclophosphamide	2	6
Epirubicine + oxaliplatine + capecitabine	1	3

- Protocole CTH incluant la doxorubicine:

Protocole CTH	Nombre	%
Doxorubicine + Cyclophosphamide paclitaxel	7	50
Doxorubicine + cyclophosphamide	6	43
Doxorubicine + sel de platine	1	7

- Protocole CTH incluant l'adriamycine:

Protocole CTH	Nombre	%
Adriamycine + carboplatine	3	50

Adriamycine + Ifosfamide	2	33
Adriamycine + vincristine	1	17

3.3.2.3. Répartition selon la dose cumulative totale d'anthracyclines:

- o La DCT des anthracyclines administrée/cure pour les 3 types était de 186 mg/m². [90 - 570 mg/m²]
- o La DCT de la Doxorubicine administrée / cure était de 140 mg/m² [90 - 330 mg/m²].
- o La DCT de l'Épirubicine administrée / cure était de 207.5mg /m² [150 - 570 mg/m²].
- o La DCT de l'Adriamycine administrée / cure était de 210 mg / m² [90 - 440 mg/m²].

3.2.3.3. Répartition selon l'association chimiothérapie et thérapie ciblée:

31% de nos patients ont reçu une association chimiothérapie et thérapie ciblée (soit 18 patients).

Tableau 22: Répartition selon l'association CTH et T.C.

	CTH + TC	CTH seulement	Total
Nombre	18	41	59
%	31	69	100

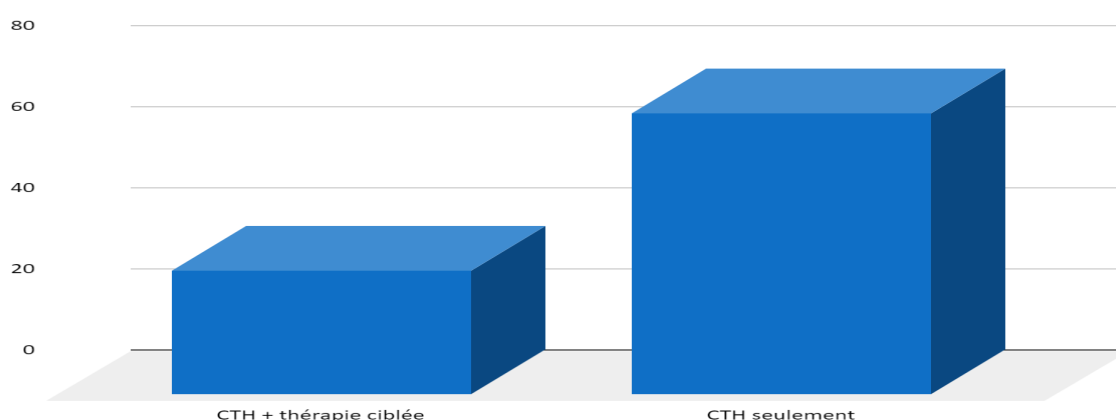


Figure 18 : Répartition selon l'association CTH et T.C.

3.4. Étude analytique:

3.4.1. Caractéristiques anthropométriques:

On n'a pas détecté une différence significative entre la première et la deuxième visite en ce qui concerne les paramètres anthropométriques.

Tableau 23: Caractéristiques anthropométriques des patients avant et après CTH.

Paramètre	Première Visite				Deuxième Visite				P
	Min	Max	Moyenne	ET	Min	Max	Moyenne	ET	
Poids (N = 25)	50	102	69,92	12,52	50	104	70,32	13,15	0,68
Surface Corporelle (N = 12)	1,3	2,2	1,77	0,209	1,49	2,07	1,77	0,197	0,99
Tour de Taille (N = 24)	73	120	91,96	13,41	70	121	92,13	13,70	0,94
IMC (N = 23)	20	40	26,35	4,93	19,5	42,7	26,35	4,83	0,98

3.4.2. Caractéristiques cardiologiques:

En évaluant notre cohorte avant et après CTH, nous avons constaté:

Une légère élévation de la PAD mais qui n'était pas significative $P= 0,09$ (M1 pré-CTH = 76,4, M2 post-CTH=128,04).

On a constaté par contre une élévation remarquable et significative de la fréquence cardiaque $P= 0,002$ allant d'une moyenne égale à 80,5 bpm à une moyenne égale à 90,68 bpm.

Le QT également a connu une légère augmentation, mais qui n'était pas significative (M1= 373, M2= 391,48, $P=0,19$)

Pour la FEVG, on a enregistré dans notre cohorte une diminution significative $P= 0,04$

Tableau 24: Caractéristiques cardiologiques des patients pré et post CTH.

Paramètre	Première Visite				Deuxième Visite				P
	Min	Max	Moyenne	ET	Min	Max	Moyenne	ET	
PAS	94	189	131,27	24,71	106	154	128,04	13,26	0,55
PAD	60	101	76,4	12,02	66	98	81,36	9,56	0,09
FC	60	119	80,5	14,68	68	144	90,68	16,23	0,002
QT	300	435	373	49,39	291	511	391,48	53,34	0,19
FE	60	72	66,08	3,72	56	70	64,17	3,63	0,04
MASSE VG	38	118	69,75	22,38	38	100	66,8	18,12	0,62
OG DIAMÈTRE	22	44	34,95	5,81	22	49	33,53	5,7	0,28
OG SURFACE	9	22	14,95	3,37	10	22	14,62	3,03	0,69
OG VOLUME	12	60	28,24	11,3	17	66	32,65	13,04	0,3
OD SURFACE	8	39	12,74	7,02	6	21	11,05	3,63	0,33
E/A	0,58	1,56	0,98	0,27	0,48	11	0,92	0,22	0,3
E' Sept	4	17	10,56	3,49	2	16	9,26	3,23	0,19
E' Lat	5	19	11,65	3,58	8	20	11,34	3,17	0,9
E' Moy	4	19	7,94	3,56	4	13,5	7,17	2,01	0,34

3.4.3. Caractéristiques biologiques:

Suite à l'évaluation avant et après CTH pour notre cohorte, on a constaté:

- o Une légère diminution dans la moyenne des globules blancs ($M1=6,19 \cdot 10^3$; $M2= 5,75 \cdot 10^3$) mais cette diminution n'est pas significative; de même pour les

plaquettes (M1= 332,11*10³ ; M2= 308,76*10³) et pour l'ASAT (M1= 20,25; M2= 17,75).

- o Une diminution de la moyenne de l'hémoglobine (M1= 12,29 g/dl; M2= 10,94 g/dl) qui est significative (p= 0.03).
- o Une légère augmentation dans la moyenne du TP (M1= 90,16%; M2= 96,33%) qui n'est pas significative; de même pour la moyenne de l'acide urique (M1= 47,4; M2= 50,32).

Tableau 25 : Caractéristiques biologiques lors de l'évaluation pré et post-thérapeutique de la cohorte.

Paramètre	Première Visite				Deuxième Visite				P
	Min	Max	Moyenn e	ET	Min	Max	Moyenn e	ET	
GB (*10 ³)	2,82	8,3	6,19	1,53	2	12,5	5,75	2,61	0,55
HB (g/dl)	7,1	15,1	12,29	1,91	8,5	13,9	10,94	1,59	0,03
PLAQ (*10 ³)	166	866	332,11	176,84	183	460	308,76	95,72	0,63
GLY (g/dl)	0,76	1,33	0,93	0,15	0,78	1,22	0,93	0,12	0,99
TP	75	100	90,16	8,42	82	100	96,33	7,20	0,2
INR	1	1,15	1,07	0,05	1	1,2	1,03	0,08	0,32
URÉE	0,12	0,84	0,29	0,16	0,13	0,38	0,25	0,07	0,35
AC URIQUE	31	80	47,4	20,47	31	80	50,32	19,07	0,82
CREA	5,15	12	7,93	1,90	4,9	10	7,12	1,53	0,16
K	4,21	4,6	4,36	0,21	4,23	4,8	4,43	0,31	0,76
ASAT	10	70	20,25	14,06	4,78	31	17,75	5,93	0,5
ALAT	6	51	18,05	10,82	5	46	17,47	10,03	0,87
CT	1,04	2,72	1,73	0,56	4,12	1,11	2,16	1,12	0,41
HDL	0,37	0,42	0,40	0,02	0,37	0,45	0,41	0,03	0,59
LDL	1,03	1,16	1,10	0,068	1,04	1,16	1,11	0,062	0,85

3.5. Incidence de la cardiotoxicité:

Dans notre cohorte, on a retenu 27 patients de notre population vu qu'ils ont fait deux visites, une avant la CTH et une après CTH.

Parmi eux 12 patients ont développé une cardiotoxicité chimio-induite (44,44%).

Ces 12 patients ont une moyenne d'âge = 54,6 ans avec un écart type égale à 11,69.

Parmi ces 12 patients, 8 ont reçu une chimiothérapie seule, alors que 4 patients ont reçu une CTH + thérapie ciblée.

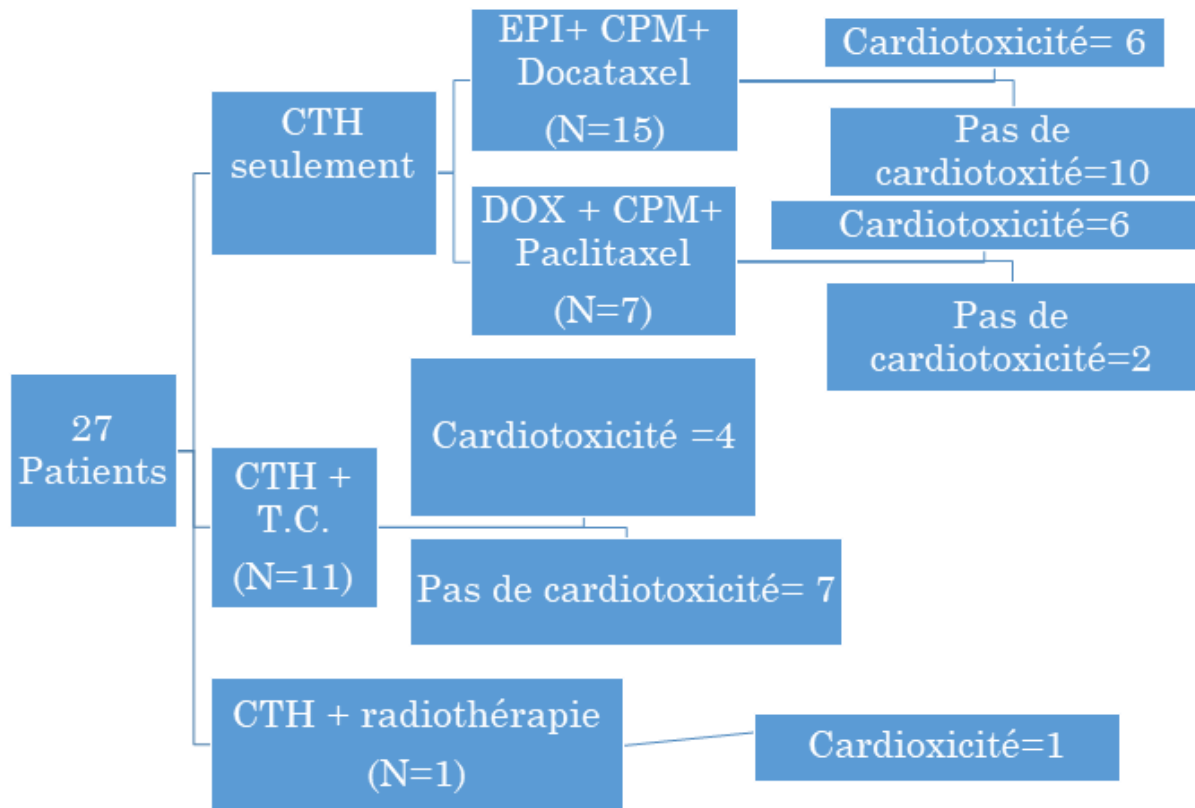


Figure 19 :Incidence de la cardiotoxicité en fonction du protocole chimiothérapeutique.

Tableau 26 : Principales caractéristiques des patients qui ont développé une cardiotoxicité post-CTH.

	Âge	Nbr de FDR CV	IMC initial	IMC post CTH	FEVG initiale	Baisse FEVG	PAS initiale	PAS post CTH	PAD initiale	PAD post CTH	FC initiale	FC post CTH	QT initial	allongement QT	Type d'anthracycline
1	78	3	30	29,7	70	Oui	100	143	60	90	60	92	361	non	DoCT
2	45	0	29	31,9	62	Non	131	106	86	69	119	144	324	oui	ECD + TC
3	53	2	23	24,5	66	Non	127	136	71	72	105	101	300	oui	ECD + TC
4	58	1	26	27	68	Non	160	125	72	86	79	112	350	oui	EC +TC
5	66	3	25	25,1	70	Oui	161	131	80	86	79	89	410	oui	ECD
6	40	0	21	21,1	63	Non	122	125	81	89	78	90	430	oui	DoCP
7	52	0	21	19	70	Non	94	135	60	94	65	78	378	non	DoCP
8	59	1	20	24,8	68	Non	114	111	75	81	67	81	360	non	ECD + TC
9	35	0	21,6	25	70	Non	110	121	75	83	70	93	342	non	DoCP
10	60	1	28	21	70	Non	189	154	101	92	77	73	382	non	ECD
11	54	0	35	26,9	64	Non	164	122	71	72	75	111	313	non	DoCP
12	46	0	22	23	60	Non	109	114	67	68	90	93	464	non	DoCD + RTH
	54,6 (11,6)	X = 25%	24,46 (4,59)	24,57 (4,6)	67,7 (3,67)	Oui = 16,67%	130,8 (29,89)	128,7 (13,75)	76,1 (11,33)	84,2 (9,32)	79,9 (16,99)	95,3 (19,08)	363,7 (48,45)	Oui= 41,6%	

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne (écart type). Les données qualitatives sont exprimées en effectif (pourcentage). X= nombre de patients avec FDR CV ≥ 2 (pourcentage). FDR CV: facteur de risque cardiovasculaire ; IMC: indice de masse corporelle ; FEVG: fraction d'éjection ventriculaire gauche ; PAS: pression artérielle systolique ; PAD: pression artérielle diastolique ; FC: fréquence cardiaque ; QT: la durée électrique de la contraction cardiaque (systole) ; E: Epirubicine; Do: Doxorubicine; C: Cyclophosphamide; D: Docétaxel; P: Paclitaxel; T.C: thérapie ciblée ; RTH: radiothérapie.

Tableau 27 : les différentes caractéristiques des patients qui ont développé une cardiotoxicité et de ceux qui n'en ont pas développé.

Patients (N = 27)	Patientes qui ont développé une cardiotoxicité (N = 12)	Patientes qui n'ont pas développé une cardiotoxicité (N = 15)
Age, (min – max) ; moyenne ; écart type	(35 – 78) ; 54,6 ; 11,69	(32 – 64) ; 49 ; 9,296
Sexe féminin, n (%)	12(100%)	13 (86,67%)
Sexe masculin, n (%)	0(0%)	2 (13,33%)
Caractéristiques anthropométriques		
Surface Corporelle (m ²), (min – max) ; moyenne ; écart type	(1.48 – 2) ; 1.71 ; 0.178	(1,58 – 2,07) ; 1.83 ; 0.126
IMC (kg/m ²), (min – max) ; moyenne ; écart type	(20 – 35) ; 24,57 ; 4.6	(20 – 30,11) ; 25.49 ; 2,91
Facteurs de risques cardiovasculaires		
0 FDR, n (%)	6(50%)	6 (40%)
≥ 2 FDR, n (%)	3(25%)	3 (20%)
HTA, n (%)	2 (16,66%)	3 (20%)
Diabète, n (%)	1 (8,33%)	0 (0%)
Dyslipidémie, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Coronaropathie, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Antécédents familiaux des maladies cardiovasculaire, n (%)	0 (0%)	3 (20%)
Sédentarité, n (%)	2 (16,66%)	1 (6,66%)
Caractéristiques cardiologiques		
Signes Fonctionnelles :		
Dyspnée		
NYHA 1-2, n (%)	12 (100%)	15 (100%)
NYHA 3-4, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Signes Physiques :		
FC (BPM), (min – max) ; moyenne ; écart type	(60 – 119) ; 79,9 ; 16,9	(64 – 100) ; 78,5 ; 12,01

PAS (mmHg), (min – max) ; moyenne ; écart type	(94 – 189) ; 130,8 ; 29,89	(114 – 179) ; 141,69 ; 21,746
PAD (mmHg), (min – max) ; moyenne ; écart type	(60 – 101) ; 76,1 ; 11,33	(63 – 101) ; 79,92 ; 12,711
Echocardiographie :		
FEVG initiale (%), (min – max) ; moyenne ; écart type	(60 – 70) ; 67,7 ; 3,646	(60 – 72) ; 65,46 ; 3,733
QT (min – max) ; moyenne ; écart type	(300 – 464) ; 363,7 ; 48	(314 – 465) ; 387,23 ; 48,041
Masse VG, (min – max) ; moyenne ; écart type	(40 – 118) ; 67.2 ; 22,906	(38 – 105) ; 70,16 ; 19,96
EPR, (min – max) ; moyenne ; écart type	(0,19 – 0.85) ; 0.38 ; 0.188	(0.2 – 0.45) ; 0.29 ; 0.073
Type de traitement anticancéreux administré		
EPI + CPM + Docetaxel n (%)	6 (50%)	10 (66,66%)
DOX+ CPM+ Paclitaxel, n (%)	6 (50%)	2 (13,33%)
CTH + Thérapie ciblée, n (%)	4 (33,33%)	7 (46,66%)
CTH + Radiothérapie, n (%)	1 (8,33%)	0 (70%)
CTH + Hormonothérapie	0 (0%)	1 (6,66%)

4. Discussion:

Les anthracyclines sont des molécules de chimiothérapie très efficaces, ce qui explique leur large utilisation dans le traitement de divers cancers, cependant, elles peuvent être responsables de plusieurs altérations cardiaques tels que les troubles de rythme, le dysfonctionnement chronique du ventricule gauche et même l'insuffisance cardiaque; ces altérations sont dues à l'effet cardiotoxique des anthracyclines. La cardiotoxicité peut être aiguë, subaiguë ou chronique. La connaissance des différents facteurs de risque est plus que nécessaire afin d'assurer une meilleure prise en charge des patients.

Dans cette étude réalisée pour la première fois en Algérie, au niveau du service de médecine interne et de cardiologie du CHU Blida, incluant des patients atteints du cancer, et ayant reçu un traitement chimiothérapeutique à base d'anthracyclines, le faible IMC et l'âge ont été retenus comme facteurs prédictifs, malgré le fait que l'effectif était assez faible et la durée de suivi était courte.

La comparaison des résultats entre les études antérieures n'est pas évidente, vu l'hétérogénéité des critères d'évaluation, ainsi le peu d'études prospectives sur l'évaluation de la FEVG avant et après traitement par les anthracyclines trouvées ou celles évaluant tous les paramètres permettant la détection d'une éventuelle cardiotoxicité post-CTH à base d'anthracyclines.

Néanmoins, un pourcentage non négligeable des patients inclus a développé une baisse de moins de 15% de la FEVG initiale après avoir reçu le traitement chimiothérapeutique soit 58,33 % dont 16,67% ont enregistré une baisse d'au moins 10% de leur FEVG initiale. Cependant, les valeurs de FEVG sont restées supérieures ou égales à la limite inférieure échocardiographique normale (50%).

Ces résultats ne sont pas très éloignés de ceux retrouvés en littérature. En les comparant avec ceux de l'étude réalisée par Édith A. Perez et al, les patients qui ont vu une baisse de leur FEVG de moins de 15% représentaient plus de 50% de la population, suivi par les patients qui n'ont pas enregistré de modification de la FEVG (41,57 % dans cette étude, 43,5% dans l'étude d'Édith A. Perez et al).

Tandis que les patients qui ont eu une baisse de leur FEVG de plus 15 % ou FEVG inférieure à la normale étaient très minoritaires (0% dans cette étude, 5,4% dans l'étude d'Édith A. Perez et al). (74)

Les différences de pourcentage entre les deux études peuvent être expliquées par le nombre de patients différent.

Selon les données de la littérature, les catégories d'âge les plus susceptibles de développer une cardiotoxicité secondaire aux anthracyclines sont < 15 ans et > 70 ans. Certaines études ont également montré que l'âge est un facteur prédictif de la cardiotoxicité des anthracyclines en établissant un lien entre les deux paramètres.

La moyenne d'âge des patients de cette étude qui ont développé une cardiotoxicité secondaire au traitement à base d'anthracyclines était égale à 54,6 ans, tandis que celle de ceux n'ayant pas eu de complications cardiaques était de 49 ans.

Les résultats sont en accord avec la littérature, selon Von Hoff DD et al (75), où l'analyse rétrospective des dossiers de 4018 patients atteints de cancer et traités par la doxorubicine, a montré l'existence d'une corrélation directe entre l'augmentation de l'âge et celle du risque de survenue de cardiotoxicité secondaire à la doxorubicine (anthracycline).

Pour le facteur sexe, 2 patients sur 27 inclus dans cette étude étaient des hommes, qui n'ont pas développé d'anomalies cardiaques remarquables contrairement aux femmes, où 12 patientes sur 25 ont présenté au moins un dysfonctionnement cardiaque après traitement chimiothérapeutique par les anthracyclines.

Il est à noter que les anthracyclines sont très largement utilisées dans le traitement du cancer du sein, touchant principalement les femmes, et le cancer de l'enfant; la majorité des données de la littérature et des études n'ont pas pris le facteur sexe en considération dans l'analyse de l'incidence des cardiotoxicités induites par les anthracyclines.

En analysant les résultats de l'étude menée au CHU Frantz Fanon , les patients ayant développé une cardiotoxicité avaient une corpulence normale (Moyenne des IMCs = 24,57) contrairement aux patients qui n'ont pas eu d'anomalies cardiaques qui étaient légèrement en surpoids (Moyenne des IMCs = 25,49).

Ces résultats sont en accord avec les résultats de l'étude faite par Marion ESCUDIER intitulée: "Cardiotoxicités liées au traitement par les anthracyclines et/ou anti-HER2 des cancers du sein : résultats de la prise en charge standardisée dans un centre de cardio-oncologie", qui a trouvé que les patients ayant développé une cardiotoxicité avaient une moyenne d'IMC = 23 ce qui signifie que les patients avaient une corpulence normale tandis que la moyenne des IMCs des patient qui ne l'ont pas développé était égale à 28 signifiant qu'ils étaient en surpoids. (2)

La légère différence des moyennes entre les deux résultats peut être expliquée par la différence de la taille des deux effectifs.

Une autre étude de la littérature a trouvé un résultat en contraste avec celui de l'étude réalisée au CHU Frantz Fanon (3), où ils ont trouvé que les patients ayant développé une cardiotoxicité induite par les anthracyclines étaient en surpoids (la moyenne des IMCs des patients était supérieur à 27kg/m), alors que ceux qui n'ont pas eu d'altération cardiaque post CTH avaient une moyenne des IMCs < 27 kg/m

Parmi les facteurs analysés durant cette étude, les différentes comorbidités métaboliques, à savoir l'HTA, les dyslipidémies et le diabète, et leur influence dans l'incidence des cardiotoxicités secondaires aux traitements chimiothérapeutiques à base d'anthracyclines. Selon plusieurs études et publications de la littérature, il existe une corrélation positive entre ces facteurs de risque cardiovasculaire et la toxicité cardiaque secondaire aux anthracycline.

Dans cette étude, 1 seul patient était diabétique, 2 patients étaient hypertendus et aucun patient ne souffrant de dyslipidémie. Ces patients diabétique et hypertendus ont développé une cardiotoxicité, mais vu le faible effectif de l'étude, le jugement de l'existence d'une possible corrélation

significative entre l'HTA, le diabète et la dyslipidémie et la survenue de cardiotoxicité n'est pas évidente néanmoins les résultats sont en accord avec la littérature.

Finally, for the influence of the type of anthracyclines, among the 8 patients who received a chemotherapy protocol based on doxorubicin, cardiac anomalies were observed in 6 patients, i.e. 75%. Among them, only one patient received an RTH in association with his treatment. While, among the 16 patients who received a CTH protocol based on epirubicin, only 6 patients registered cardiac anomalies, i.e. 37,5%. Among these 6 patients, 4 received in parallel with their treatment, a targeted therapy. Therefore, the risk of developing a cardiotoxicity after treatment based on doxorubicin is more important than that of epirubicin.

According to the literature, epirubicin, isomer of doxorubicin, has a more favorable tolerance profile than that of doxorubicin, which explains its more widespread use in CTH. (4)

6. Conclusion:

Le cancer est une maladie mondialement répandue, avec des taux de mortalité important dans le monde et notamment en Algérie. Le traitement anticancéreux a permis tout de même d'améliorer le pronostic vital des patients atteints du cancer. Parmi ces traitements, les anthracyclines occupent une place importante dans le traitement adjuvant avec une ambition curatrice. Cependant, ces médicaments ont de considérables effets secondaires pouvant souvent être graves. Parmi ces effets, la cardiotoxicité secondaire aux anthracyclines.

Les anthracyclines, et depuis leurs découvertes, sont des molécules incontournables dans la majorité des protocoles chimio-thérapeutiques, car ils ont permis un progrès considérable dans le traitement et la prise en charge de certains cancers. Cependant, il s'est avéré qu'ils sont cardiotoxiques, en induisant une cardiotoxicité pouvant évoluer vers une IC de très mauvais pronostic. Ces effets cardiotoxiques limitent l'utilisation des anthracyclines et même leur réintroduction dans les protocoles de CTH; d'où l'importance du dépistage précoce des patients susceptibles de développer une toxicité cardiaque.

La prévention de cette cardiotoxicité est nécessaire. Elle est effectuée en se reposant sur différentes stratégies telles que la surveillance cardiologique des patients en évaluant leurs marqueurs cardiologiques comme la FEVG et biologique comme le dosage de la SLG et les protéines natriurétiques ainsi que l'utilisation d'agents cardioprotecteurs pour la protection myocardique.

Dans cette étude incluant une population de patients atteints de différents types de cancers et suivis au niveau du service de médecine interne et de cardiologie du CHU Blida, 44,44% ont enregistré des dysfonctionnements cardiaques secondaires à une cardiotoxicité aux anthracyclines.

Ces résultats sont très encourageants pour mener d'autres études sur un plus grand effectif et une longue durée de suivi, afin d'avoir plus de connaissances sur les différents moyens de prévention et pour assurer un dépistage précoce des patients, ayant comme résultats une meilleure prise en

charge et une amélioration de la qualité de vie de patients mis sous anthracycline.

Bibliographie:

1. La 5eme édition du SICAN 2021 en avril à Alger [Internet]. [cited 2021 Jul 9]. Available from: <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/119990-sican-2021-conference-s-thematiques-et-campagnes-de-consultation-et-de-depistage-sur-le-cancer-au-programme>
2. The American Cancer Society medical and editorial content team. Early History of Cancer.
3. Papavramidou N, Papavramidis T, Demetriou T. Ancient greek and greco-Roman methods in modern surgical treatment of cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010 Mar;17(3):665–7.
4. di Lonardo A, Nasi S, Pulciani S. Cancer: We should not forget the past. *J Cancer*. 2015;6(1):29–39.
5. Faguet GB. A brief history of cancer: Age-old milestones underlying our current knowledge database. *Int J Cancer*. 2015 May 1;136(9):2022–36.
6. Bouquet É, Urbanski G, Lavigne C, Lainé-Cessac P. Les phénomènes de Raynaud d'origine médicamenteuse: analyse des données de la base nationale de pharmacovigilance. *Thérapie*. 2017;72(5):547–54.
7. Histoire de cancer [Internet]. [cited 2021 Jul 9]. Available from: [https://www.news-medical.net/health/Cancer-History-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Cancer-History-(French).aspx)
8. Walter E, Scott M. The life and work of Rudolf Virchow 1821–1902: “Cell theory, thrombosis and the sausage duel.” *J Intensive Care Soc*. 2017 Aug 1;18(3):234–5.
9. Roul G, Cohen C, Lieber A. Cardiopathie aux anthracyclines. *Presse Médicale*. 2009;38(6):987–94.
10. Anthracyclines DES, Chahrazad M, Alouani EL. Etude prospective sur la cardiotoxicité des anthracyclines. 2010;
11. La ETDE, Scientifique R, Nesrine A, Amira B. Anticancéreux naturels. 2017;2016–7.
12. Cancer [Internet]. [cited 2021 Jul 10]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
13. Monier R. Oncogenes and antioncogenes in tumorigenesis. *Reprod Nutr Dev*. 1990;30(3):445–54.
14. Tubiana M. Généralités sur la cancérogenèse. *Comptes Rendus - Biol*. 2008 Feb;331(2):114–25.
15. Sara MC. Filière : Sciences Biologiques Effet protecteur de la propolis de Tizirt sur l' hépatotoxicité , la cardiotoxicité et la néphrotoxicité induites par l' épirubicine . 2019;2018–9.
16. Sherratt JA, Nowak MA. Oncogenes, anti-oncogenes and the immune response to cancer: A mathematical model. *Proc R Soc B Biol Sci*.

- 1992;248(1323):261–71.
17. Botta A. Relations entre génotoxicité , mutagenèse et cancérogénèse. (Ea 1784):9–13.
 18. Pharmacie Clinique Pratique en oncologie. Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie. 2020.
 19. Cushman S. Topics in Medicinal Chemistry. Vol. 17, Biochemical Education. 1989. 53 p.
 20. Salas S, Chibon F. Biology and signaling pathways involved in the oncogenesis of desmoid tumors. *Bull Cancer*. 2020 Mar 1;107(3):346–51.
 21. CANCÉROGÉNÈSE. 1386;283.
 22. Daniela Cardinale MPF, Alessandro Colombo. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy. 2015; Available from: <http://circ.ahajournals.org>
 23. IARC – INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER [Internet]. [cited 2021 Jul 9]. Available from: <https://www.iarc.who.int/>
 24. SCOTT RE, WILLE JJ, WIER ML. Mechanisms for the Initiation and Promotion of Carcinogenesis: A Review and a New Concept. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 1984;59(2):107–17. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)60244-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(12)60244-4)
 25. Gupta PK. Problem Solving Questions in Toxicology: Probl Solving Quest Toxicol. 2020;
 26. Malarkey DE, Hoenerhoff M, Maronpot RR. Carcinogenesis: Mechanisms and Manifestations. [cited 2021 Jul 9]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-415759-0.00005-4>
 27. Bidard FC, Poupon MF. The metastatic process: History, models and recent advances. *Med Sci (Paris)*. 2012;28(1):89–95.
 28. Traitement cancer - Les différents traitement du cancer | Roche [Internet]. [cited 2021 Jul 10]. Available from: <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/traitements-cancer.html>
 29. La chirurgie des cancers - Les traitements [Internet]. [cited 2021 Jul 10]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chirurgie>
 30. Nesslerer JP, Peiffert D, Vogin G, Nickers P. Cancer, radiothérapie et système immunitaire. *Cancer/Radiothérapie*. 2017 Jun 1;21(4):307–15.
 31. Vincent H, Caillet P, Culine S, Paillaud E. Spécificités et recommandations concernant la chimiothérapie chez le sujet âgé: toxicité rénale et cardiaque. *NPG Neurol - Psychiatr - Geriatr* [Internet]. 2011;11(66):250–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.npg.2011.06.006>
 32. Clere N, Faure S. Hormone therapy for cancer. *Actual Pharm*. 2018 Sep 1;57(578):8–11.
 33. Denis H, Davoine C, Bermudez E, Grosjean G, Schwager M, Ifrah N, et al.

- Specific immunotherapies in the treatment of cancers. *Bull Cancer*. 2019 Jan 1;106(1):37–47.
34. Saleh Y, Abdelkarim O, Herzallah K, Abela GS. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment. *Heart Fail Rev*. 2020;
 35. Saleh Y, Abdelkarim O, Herzallah K, Abela GS. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment. [cited 2021 Jul 9]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09968-2>
 36. gMEDICO. Toxicité des anthracyclines. Groupe Méditerranéen de Cardio-Oncologie. 2016;1–4.
 37. VIDAL. 2018.
 38. Ribeiro M. EPAC1: une nouvelle cible thérapeutique pour limiter la cardiotoxicité induite par les Anthracyclines To cite this version : EPAC1 : une nouvelle cible thérapeutique pour limiter la cardiotoxicité induite par les Anthracyclines. 2020;
 39. Mazevet M. Etude de la cardiotoxicité induite par les traitements anticancéreux: Rôle d'Epac dans la cardiotoxicité induite par la Doxorubicine. 2016;303.
 40. Słowik AJ, Jagielski P, Potocki P, Streb J, Ochendusko S, Wysocki P, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity prevention with angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in women with low-risk breast cancer: results of a prospective randomized study.
 41. Elalouani C, Benhmidoun MA, Rida H, AitRaiss M, Derhem N, Elomrani A, et al. Cardiotoxicité à court et à moyen terme des anthracyclines: Étude prospective. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2012;61(4):257–66.
 42. Andrica F-M, Prof A, Valcovici M, Andrica F, Serban C, Dragan S. State of the art paper Cardiotoxicity of anthracycline therapy: current perspectives. *Arch Med Sci*. 2016;12:428–35.
 43. Wojtukiewicz MZ, Omyła J, Kozłowski L, Szynaka B. Cardiotoxicity of anthracycline. *Postpy Hig i Med doświadczalnej*. 2000;54(4):467–85.
 44. Feron O, Patel BA, Nebigil CG, Désaubry L. Updates in Anthracycline-Mediated Cardiotoxicity. 2018; Available from: www.frontiersin.org
 45. McGowan J V, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Malcolm Walker & J, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. 2017;
 46. Neuendorff NR, Loh KP, Mims AS, Christofyllakis K, Soo WK, Bölükbaşı B, et al. Anthracycline-related cardiotoxicity in older patients with acute myeloid leukemia: A Young SIOG review paper. *Blood Adv*. 2020;4(4):762–75.
 47. Murabito A, Hirsch E, Ghigo A. Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Is Mitochondrial Dysfunction the Answer? *Front Cardiovasc Med*. 2020 Mar 12;7.

48. Escudier M. Cardiotoxicités liées au traitement par anthracyclines et / ou anti-HER 2 des cancers du sein : résultats de la prise en charge standardisée dans un centre de cardio-oncologie To cite this version : HAL Id : dumas-01940238. 2018;69.
49. Narezkina A, Nasim K. Anthracycline Cardiotoxicity: One Step Closer to Reversing the Irreversible. *Circ Hear Fail*. 2019;12(3):1–3.
50. Guenancia C, Lefebvre A, Cottin Y, Hospital U, Zeller M, Rochette L, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT Obesity As a Risk Factor for Anthracyclines and Trastuzumab Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016;34:3157–65. Available from: www.jco.org.
51. Kremer LCM, van der Pal HJH, Offringa M, van Dalen EC, Voute PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: A systematic review. *Ann Oncol*. 2002;13(6):819–29.
52. Mavinkurve-Groothuis AM. Anthracycline-induced cardiotoxicity Early detection with new strategies. 2016. 209:23.
53. Petrykey K, Andelfinger GU, Laverdière C, Sinnett D, Krajinovic M. Genetic factors in anthracycline-induced cardiotoxicity in patients treated for pediatric cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020 Oct 2;16(10):865–83.
54. Chaix MA, Parmar N, Kinnear C, Lafreniere-Roula M, Akinrinade O, Yao R, et al. Machine Learning Identifies Clinical and Genetic Factors Associated With Anthracycline Cardiotoxicity in Pediatric Cancer Survivors. *JACC CardioOncology*. 2020;2(5):690–706.
55. Health Sciences Centre: Michael L, Rieder JJ, Kim RB. REVIEW Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br J Clin Pharmacol Br J Clin Pharmacol*. 2016;82:683.
56. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2629–36.
57. O'Brien MM, Taub JW, Chang MN, Massey G V., Stine KC, Raimondi SC, et al. Cardiomyopathy in children with Down syndrome treated for acute myeloid leukemia: A report from the Children's Oncology Group Study POG 9421. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):414–20.
58. Mirela Tuzovic, MD; Eric H. Yang, MD, FACC; Ronald Witteles, MD F. Summary of Clinical Trials for the Prevention and Treatment of Cardiomyopathy Related to Anthracyclines and HER2-Targeted Agents - American College of Cardiology [Internet]. [cited 2021 Jan 21]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/07/30/09/47/summary-of-clinical-trials-for-the-prevention-and-treatment-of-cardiomyopathy-related-to-anthracyclines-and-her2-targeted-agents>

59. Dépister précocement la toxicité cardiaque des anthracyclines - Réalités Cardiologiques [Internet]. [cited 2021 Jul 9]. Available from: <https://www.realites-cardiologiques.com/2020/03/31/depister-precocement-l-a-toxicite-cardiaque-des-anthracyclines/>
60. Saleh Y, Abdelkarim O, Herzallah K, Abela GS. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment. *Heart Fail Rev* 2020 [Internet]. 2020 May 14 [cited 2021 Jul 9];1–15. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10741-020-09968-2>
61. Chung IY, Lee JW, Moon HG, Shin KH, Han W, Son BH, et al. Effect of standard low-dose anthracycline chemotherapy on late congestive heart failure in breast cancer survivors aged between 50 and 59 at diagnosis: A nationwide study. *Breast* [Internet]. 2020;53:125–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.07.006>
62. Melendez G, Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med* | www.frontiersin.org [Internet]. 2020;7:26. Available from: www.frontiersin.org
63. gMEDICO, Botta A, Billard D, Abraham C, Geay JF, Mayeur D, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jul 9];12(2):167–72. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/07/30/09/47/summary-of-clinical-trials-for-the-prevention-and-treatment-of-cardiomyopathy-related-to-anthracyclines-and-her2-targeted-agents>
64. Cai F, Luis MAF, Lin X, Wang M, Cai L, Cen C, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment. *Mol Clin Oncol*. 2019 Jul 1;11(1):15–23.
65. Bansal N, Adams MJ, Ganatra S, Colan SD, Aggarwal S, Steiner R, et al. Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardio-Oncology*. 2019 Dec;5(1).
66. Nicolazzi MA, Carnicelli A, Fuorlo M, Scaldaferrri A, Masetti R, Landolfi R, et al. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(7):2175–85.
67. Classes of Heart Failure | American Heart Association [Internet]. [cited 2021 Jul 11]. Available from: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure>
68. Lenihan DJ, Stevens PL, Massey M, Plana JC, Araujo DM, Fanale MA, et al. The Utility of Point-of-Care Biomarkers to Detect Cardiotoxicity During Anthracycline Chemotherapy: A Feasibility Study. *J Card Fail*. 2016 Jun 1;22(6):433–8.
69. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and

- adolescent cancer: Retrospective analysis of the childhood cancer survivor study cohort. *BMJ*. 2009 Dec 3;339(7736):34.
70. Wassmuth R, Lentzsch S, Erdbruegger U, Schulz-Menger J, Doerken B, Dietz R, et al. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging - A pilot study. *Am Heart J*. 2001;141(6):1007–13.
71. Fallah-Rad N, Lytwyn M, Fang T, Kirkpatrick I, Jassal DS. Delayed contrast enhancement cardiac magnetic resonance imaging in trastuzumab induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10(1).
72. KING ES, Bouquet É, Urbanski G, Lavigne C, Lainé-Cessac P, Chaix MA, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment. *Mol Clin Oncol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jul 9];11(1):15–23. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10741-020-09968-2>
73. Summary of Clinical Trials for the Prevention and Treatment of Cardiomyopathy Related to Anthracyclines and HER2-Targeted Agents - American College of Cardiology [Internet]. [cited 2021 Jul 9]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/07/30/09/47/summary-of-clinical-trials-for-the-prevention-and-treatment-of-cardiomyopathy-related-to-anthracyclines-and-her2-targeted-agent>.
74. Édith A. Perez et al. Effect of Doxorubicin Plus Cyclophosphamide on Left Ventricular Ejection Fraction Patients With Breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 10.1200/JCO.2004.03.516.
75. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710–717.
76. Marion Escudier. Cardiotoxicités liées au traitement par anthracyclines et /ou anti-HER2 des cancers du sein : résultats de la prise en charge standardisée dans un centre de radio-oncologie. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2018. c. dumas-01940238
77. Schaadt B, Kelbaek H. Age and left ventricular ejection fraction identify patients with advanced breast cancer at high risk for development of epirubicin-induced heart failure. *J Nucl Cardiol* 1997 ; 4 : 494-501.
78. SANDOR GG, PUTERMAN M, ROGERS P, CHAN KW, PRITCHARD S. POPOVR. 4'-epi-doxorubicin, a new analogue of doxorubicin : a preliminary overview of preclinical and clinical data. *Cancer Treat Rev* 1983 ; 10 : 1-22

Annexe:**Fiche technique****Informations du patient**

N° d'identification :

Nom et prénom :

Date et lieu de naissance : / /

Sexe :

Situation familiale :

Nombre d'enfants :

Adresse :

Tél :

Nom du médecin traitant:

1-Facteurs de risque liés au patient:

- Tabagisme : oui / non
- Sédentarité oui / non
- Ménopause : oui / non
- Alcoolisme : oui / non
- HTA : oui / non - Type de traitement :
- Diabète : oui / non - Type de traitement :
- Dyslipidémie : oui / non - Type de traitement :
- IDM : oui / non
- AVC : oui / non .
- Autres :

2-Antécédents familiaux : oui / non

si oui : Type :

3-Facteurs de risque cardiotoxique des anthracyclines:

- Type de tumeur :
- Date du diagnostic : / Âge du début de traitement :
- Chirurgie : oui / non
date:
- Antécédents cardiaques : - Type :
- Traitement:
-Durée de traitement:
-Dose administrée/ Jr :

	1ere visite médicale	2eme visite médicale	3eme visite médicale
Classification TNM-stade :			
Traitement anti-cancéreux (protocole / type) :			

- cytotoxique 1: -dose administrée/jr			
- cytotoxique 2 : -dose administrée/jr			
-cytotoxique 3: -dose administrée/jr			
Thérapie ciblée ou/et radiothérapie associée : oui / non si oui, préciser :			

4- Données cliniques:

	1ere visite(pré-CTH)	2eme visite	3eme visite
Poids(kg)			
Taille(cm)			
Tour de taille (cm)			
Surface corporelle (m2)			
IMC			
PAS(mmHG)			
PAD(mmHG)			
FC(bpm)			
RSR			
QTc (ms)			
Fr			

5-Echocardiographie:

	1ere visite (pré-CTH)	2eme visite	3eme visite
FEGV (%)			
Diamètre OG (mm)			
Surface OG (cm ²)			
VOG (mL/m ²)			
Surface OD (cm ²)			
VOD (mL/m ²)			
E/A			
E' septal			
E' lat			
E' moy			

6--Bilan biologique:

	1ere visite(pré-CTH)	2eme visite	3eme visite
GB (*10 ³)			
Hb (g/dl)			
Plaquettes (*10 ³)			
Glycémie			
TP			
INR			
Urée			

Créatinine			
Acide urique			
ASAT			
ALAT			
LDL			
HDL			
Cholestérol			
TG			
K+			
Troponine			
BNP			

Résumé:

Introduction:

Les anthracyclines sont des agents chimiothérapeutiques qui peuvent être utilisés seuls ou en association pour traiter de nombreux cancers chez les enfants et les adultes. Ces médicaments sont potentiellement cardiotoxiques d'où la nécessité d'une surveillance étroite de la fonction cardiaque pendant et après le traitement.

Objectif:

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'incidence de la cardiotoxicité secondaire aux anthracyclines en fonction de plusieurs paramètres et étudier et comparer les facteurs de risque prédisposant à la survenue de cette cardiotoxicité.

Matériel et méthodes:

Il s'agit d'une étude cohorte, prospective, menée, entre Janvier 2021 et Mai 2021, au niveau du service de cardiologie et de médecine interne du CHU Frantz Fanon Blida, incluant 59 malades sous chimiothérapie à base d'anthracycline. Durant cette étude, les paramètres de la fonction cardiaque: FEVG, FC, PAD, PAS et VOG ont été évalués avant et après traitement par les anthracyclines.

Résultats:

Durant cette étude, 44.44% des patients ont développé une complication cardiaque chimio induites. 75% étaient sous doxorubicine, et 37.5% sous epirubicine.

De plus, ces patients étaient tous des femmes et avec un âge moyen de 54.6ans et un IMC plus bas que ceux qui n'ont pas développé de cardiotoxicité.

Conclusion:

La cardiotoxicité secondaire aux anthracyclines est très fréquente, de gravité variable, mais qui peut être prévenue, en imposant plusieurs mesures préventives minutieuses. Une surveillance échocardiographique et biologique avant et après les cures de chimiothérapie est donc indispensable.

Abstract:

Introduction:

Anthracyclines are chemotherapeutic agents that can be used alone or in combination to treat many children and adults' cancers. These drugs have adverse effects on the heart, so close monitoring of cardiac activity during treatment in the months and years following is essential.

Objective:

This study has as an objective to assess the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity and to study the predisposing risk factors.

Methods and material:

A prospective study was conducted between January 2021 and May 2021 in the cardiology and internal medicine department of the CHU Frantz Fanon Blida in 59 patients undergoing anthracycline-based chemotherapy.

During this study, the different cardiac function parameters (LVEF, SBP, DBP, heart rate and left atrium volume) before and after chemotherapy treatment were monitored.

Results:

During this study, 44.44% of the patients developed one of the chemo-induced cardiac abnormalities.

Of the patients treated with doxorubicin, 75% developed abnormalities, whereas only 37.5% developed abnormalities during treatment with epirubicin.

These patients had an average age of 54.6 years, with a 100% female predominance and a low BMI

Conclusion:

Anthracycline-induced cardiotoxicity can be prevented by imposing several careful preventive measures, including echocardiographic and biological monitoring before and after chemotherapy courses.

المخلص:

المقدمة:

تعتبر الانتراسيكلين أحد أنواع الأدوية المستخدمة في العلاج الكيميائي. يمكن استخدامها بمفردها أو مع أدوية أخرى ضمن بروتوكول خاص لعلاج أنواع مختلفة من سرطانات الأطفال والبالغين. تمتلك هذه الأدوية آثارا جانبية معتبرة ومتفاوتة الخطورة على القلب. لهذا فإنه من الضروري مراقبة نشاط القلب مراقبة دقيقة قبل، أثناء وبعد العلاج الكيماوي.

الهدف:

تهدف هذه الدراسة إلى دراسة نسبة تعرض مرضى السرطان الذين يتلقون علاجا كيميائيا أساسه الانتراسيكلين مع تحديد عوامل الخطورة المهيمنة لإصابتهم بسمية القلب الثانوية للانتراسيكلين.

المنهجية والوسائل:

أجريت دراسة استطلاعية في الفترة الممتدة بين جانفي وماي ٢٠٢١ في قسم أمراض القلب والطب الداخلي بالمستشفى الجامعي فرانز فانون بالبلدية، على ٥٩ مريضا يخضعون للعلاج الكيميائي القائم على الأنتراسيكلين لتقييم حدوث سمية القلب ودراسة عوامل الخطر المؤهبة.

خلال هذه الدراسة، تمت مراقبة ومعاينة مختلف مؤشرات الفحص بالصدى قبل وبعد العلاج الكيميائي الخاصة بالوظيفة الانقباضية، متبوعاً بتقييم الوظيفة الانبساطية.

النتائج:

أظهرت نتائج الدراسة أن ٤٤,٤٤٪ من المرضى سجلوا اختلالات في وظائف القلب بعد تلقيهم العلاج الكيميائي المكون من الأنتراسيكلين. من بين المرضى الذين عولجوا بدوكسوروبيسين، سجل ٧٥٪ منهم اختلالات في مؤشراتهم، بينما أصيب ٣٧,٥٪ فقط بعد تلقيهم الإبيروبيسين. كان متوسط عمر هؤلاء المرضى 54.6 سنة، مع نسبة إصابة بلغت ١٠٠٪ عند الإناث. وكذلك مع مؤشر كتلة الجسم المنخفض.

الخاتمة:

يمكن الوقاية من السمية القلبية التي يسببها الأنتراسيكلين عن طريق فرض العديد من التدابير الوقائية الدقيقة، بما في ذلك تخطيط صدى القلب والرصد البيولوجي قبل وبعد دورات العلاج الكيميائي.