

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



FACULTÉ DE MÉDECINE  
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

# ÉTUDE SUR LA CARDIOTOXICITÉ DES MÉDICAMENTS ANTI- CANCÉREUX CHEZ LES PATIENTES ATTEINTES DE CANCER DU SEIN AU CHU BLIDA

Thèse d'exercice de fin d'études

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

Session SEPTEMBRE 2021

Soutenue par :

- BELLAMECHE Ayoub
- BEN MIHOUB Abd El Moumen
- BENTALEB Monsef

Membres du jury :

- Présidente : Pr. O. BENAZIZ ; Professeur en pharmacie galénique.
- Examinatrice : Dr. S. BENNOUAR ; Maître assistante en biochimie.
- Examineur : Pr. A. TALEB ; MCA en médecine interne.
- Encadreur : Pr. A. BACHIR CHERIF ; Professeur en médecine interne, chef du service de médecine interne et de cardiologie.

## **REMERCIEMENTS**

*Après avoir rendu grâce à ALLAH AZA W JAL le tout puissant ; nous voudrions exprimer notre sincère gratitude à :*

*Notre encadreur **Pr. A. BACHIR CHERIF** pour sa collaboration, le temps qu'il a consacré et pour les précieuses informations données et son équipe, **Dr. YOUSSEF SBAA, Dr. DESSGHI** et **Dr. AISSOUB**, notre travail ne serait pas riche sans leurs aides.*

***Dr. BENNOUAR**, maitre assistante en biochimie clinique, pour sa disponibilité, sa rigueur scientifique et son sens d'écoute et d'échange.*

***Pr. BENAZIZ** pour nous avoir accueillis dans leur bureau et nous avoir donné beaucoup d'informations pour les recherches et la bibliographie.*

*Nous tiendrons à remercier chaleureusement les Membres du jury : **Pr. BENAZIZ** qui nous a fait l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements et notre profond respect.*

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

*Nos remerciements s'adressent aussi à tous ceux qui nous ont aidé et encouragé de près ou de loin.*

## Dédicace

*C'est avec un grand plaisir que je dédie ce modeste travail,  
A l'homme qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect, mon cher père **Nasr  
Eddine**.*

*A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais cessé de prier  
pour moi et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureux, mon adorable  
mère **Hamida**.*

*A ma grand-mère **Zineb** à qui je souhaite une bonne santé.*

*A mes chers frères **Housseem** et **Zin Eddine** pour leur soutien moral et physique.*

*A mes chers trinômes **Abd El Moumen** et **Moncef** pour leur confiance en moi,  
leur patience et leur compréhension tout au long de ce mémoire.*

*A mes chères amies : **Rayane, Amel, Anfal, Salima, Zoubida, Bouchra, Sara,  
Nada, Yasmine, Imene** et **Amira**. Merci pour tous les moments agréables et  
difficiles qu'on a partagé.*

*A tous les membres organisateurs de « Language Café Blida 10<sup>th</sup> Edition »  
« LEGENDARY OC TEAM » qui n'ont jamais cessé de me conseiller, de  
m'encourager et de me soutenir. Merci de m'avoir donné la chance de faire partie  
de cette équipe, de profiter de cette expérience.*

*A tous mes amis et mes proches qui ont cru en moi et m'ont soutenu.*

**Ayoub**

## Dédicace

*Je dédie ce travail à ma famille, son amour a fait de moi ce que je suis  
aujourd'hui sans exception et spécialement à mes chers parents et ma grande mère*

***Hadda***

*À l'âme de mon cher ami **Boulesnam Bachir** que nous n'avons pas eu la chance  
de voir obtenir son diplôme de docteur en pharmacie.*

*À tout mes amis qui je les considère comme des frères.*

*À mes grands-pères **Ahmad et Zohra** maternelle et mes oncles*

*À tous les enseignements de département de pharmacie.*

*À mon trinôme de travail*

*À l'équipe de pharmacie **KHELLADI**.*

**Monsef**

## Dédicace

*Je dédie avec fierté ce modeste travail à :*

*Mes chers parents **CHABANE** et **RABEA** je leur remercie énormément pour tous leurs efforts fournis, encouragements, leur soutien et tous les sacrifices qu'ils ont consentis pour me permettre de suivre mes études dans les meilleures conditions possibles.*

*A l'âme de mon cher frère **Mohamed Arezki** qui nous a quitté tôt et nous a laissé un grand vide, qui a toujours été à mes côtés pour me conseiller, m'orienter et m'encourager, avec qui je souhaitais partager cette joie, que dieu l'accueille dans son vaste paradis inchallah.*

*A mes chères sœurs **Feriel**, **Nour Elhouda** et **Malak Nour Elimen** je leur remercie pour leur soutien, amour et tous les moments de joie qu'on a partagé ensemble.*

*A Toute ma famille: oncles, tantes cousins et cousines pour leurs encouragements, Mes amis et collègues et particulièrement à notre groupe « **El pharma ta3na** », **Amel**, **Ayoub**, **Anfal**, **Rayane**, **Salima** et **Zoubida**, avec qui j'ai partagé de bons moments.*

*A mon trinôme **Ayoub BELLAMECHE** et **Monsef BENTALEB** et leurs familles  
Je dédie mon mémoire à toute personne qui m'a aidé, encouragé et soutenu pendant toutes ces années d'étude qui furent denses en apprentissage en émotions et en rencontres, avec des haut et des bas... Au final je ne peux qu'être fier de mon parcours et de ce diplôme.*

**Abd El Moumen**

## **TABLE DES MATIÈRES**

LISTE DES TABLEAUX .....	I
LISTE DES FIGURES .....	III
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	V
INTRODUCTION.....	1

### **PARTIE THEORIQUE**

I. CANCER ET CANCÉROGÉNÈSE.....	4
I.A. DÉFINITION .....	4
I.B. CANCÉROGÉNÈSE .....	4
I.C. ÉPIDÉMIOLOGIE .....	7
II. LES TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX .....	10
II.A. Radiothérapie.....	10
A.1. Principe .....	11
A.2. Posologie: dose, fractionnement, et étalement de la radiothérapie .....	11
A.3. Indications de la radiothérapie .....	12
A.4. La Radiobiologie.....	12
II.B. Chimiothérapie conventionnelle ou « cytotoxique ».....	13
B.1. Généralités.....	13
B.2. Les Antimétabolites.....	15
B.3. Les Agents Alkylants.....	15
B.4. Les Modificateurs de l'ADN.....	16
B.5. Les Poisons du Fuseau .....	16
a. Alcaloïdes de la Pervenche.....	17
b. Les Taxanes.....	17
II.C. Hormonothérapie .....	19
C.1. Généralités.....	19
C.2. Classification.....	20
c. Hormonothérapie Suppressive .....	20
1) Analogues de la LH-RH.....	20
2) Antagoniste de la LH-RH .....	20
3) Anti-Aromatases.....	20
4) Acétate d'Abiratérone .....	20
d. Hormonothérapie Additive .....	20
1) Les Œstrogènes .....	21

2) Les Progestatifs .....	21
3) Les Anti-Androgènes .....	21
4) Les Anti-Estrogènes.....	21
II.D. Immunothérapie.....	22
II.E. Les Thérapies Ciblées.....	23
E.1. Petites molécules de thérapies ciblées .....	23
a. Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase .....	23
b. Inhibiteurs des domaines intracellulaires des récepteurs de la famille EGFR.....	23
c. Les Anti-Angiogéniques .....	24
d. Autres petites molécules inhibitrices .....	24
E.2. Anticorps Monoclonaux .....	25
a. Anticorps Anti-Oncogénique .....	25
b. Anticorps Anti-Immunitaire .....	26
E.3. Autres.....	26
II.F. Les Traitements Combinées .....	27
F.1. Association Chirurgie-Chimiothérapie .....	27
F.2. Association Radiothérapie-Chimiothérapie.....	27
F.3. Polychimiothérapie .....	28
III. CARDIOTOXICITÉ DES TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX .....	29
III.A. Définition de la cardiotoxicité.....	29
III.B. Traitements anticancéreux et cancer du sein.....	29
B.1. Les anthracyclines .....	29
B.2. Les thérapies ciblées anti-HER2.....	29
B.3. L'hormonothérapie.....	29
B.4. La radiothérapie thoracique.....	30
III.C. La cardiotoxicité des traitements anticancéreux.....	30
C.1. La cardiotoxicité de la radiothérapie .....	30
a. Physiopathologie de l'atteinte cardiaque .....	30
1) Atteintes péricardiques .....	30
2) Atteintes myocardiques .....	31
3) Atteintes du tissu conducteur .....	31
4) Atteintes coronariennes .....	31
5) Atteintes valvulaires .....	31

C.2. La cardiotoxicité de la chimiothérapie.....	31
a. Cardiotoxicité des Anthracyclines .....	31
1) Cinétique clinique de la cardiotoxicité de la Doxorubicine.....	32
2) Mécanismes cellulaires de la cardiotoxicité induite par la Doxorubicine .....	33
a) Altérations structurales du tissu cardiaque .....	34
b) Induction d'un stress oxydant .....	35
c) Inhibition de la Topoisomérase II $\beta$ .....	37
d) Altération des voies de signalisation cardiaques .....	38
d.1 - Modulation de la signalisation $\beta$ -adrénergique.....	38
d.2 - Altération de l'homéostasie calcique et du couplage excitation- contraction.....	39
d.3 - Modulation de l'activité des petites protéines G .....	40
e) Atteintes mitochondriales et détresse énergétique du cardiomyocyte 41	
f) Modulation des voies de mort cellulaires.....	42
f.2 - Activation de la nécrose.....	43
f.3 - Modulation de l'autophagie .....	43
g) Autres effets de la Doxorubicine .....	45
g.1 - Altération des cellules cardiaques pro-génitrices .....	45
g.2 - Rôle des miARNs.....	45
3) Cardiotoxicité de l'épirubicine .....	46
b. Les antimétabolites .....	47
1) Physiopathologie de l'atteinte cardiaque.....	47
a) Vasculaire .....	47
b) Thrombotique.....	48
c. Les agents alkylants.....	48
d. Les taxanes :.....	48
1) Physiopathologie de l'atteinte cardiaque.....	48
C.3. Cardiotoxicité de l'hormonothérapie.....	49
a. Antagonistes des récepteurs des œstrogènes .....	49
a.1 - Physiopathologie de l'atteinte cardiaque.....	49
b. Inhibiteurs de l'aromatase.....	49
C.4. Cardiotoxicité de la thérapie ciblée.....	49
a. Cardiotoxicité des anti-HER .....	49

a.1 - Physiopathologie de l'atteinte cardiaque-----	51
b. Cardiotoxicité des anti-tyrosine kinases-----	52
b.1 - Physiopathologie de l'atteinte cardiaque :-----	52
c. Cardiotoxicité des traitements anti-angiogéniques-----	53
c.1 - Physiopathologie de l'atteinte cardiaque :-----	53
C.5. Cardiotoxicité de l'immunothérapie.....	53
a. Cardiotoxicité de l'interféron-----	53
b. Cardiotoxicité de l'interleukine -----	53
III.D. Les facteurs de risque de la cardiotoxicité au cours du traitement anticancéreux.....	54
III.E. Les manifestations cliniques de la cardiotoxicité des anticancéreux .....	55
E.1. Complications cardiaques.....	55
a. Insuffisance cardiaque et cardiomyopathie-----	55
b. Ischémie myocardique -----	56
c. Troubles du rythme et de la conduction cardiaque -----	56
d. Épanchement péricardique-----	56
1) Complications thromboemboliques -----	56
2) Troubles de la régulation tensionnelle -----	56
III.F. Dépistage et traitement .....	57
F.1. Dépistage.....	57
a. Dosage de troponine -----	58
b. Utilisation de la Radiologie-----	58
c. Autres biomarqueurs-----	59
F.2. Traitement et prise en charge.....	59
F.3. Prévention.....	60

## PARTIE PRATIQUE

I. Objectifs .....	66
II. Méthodologie.....	67
II.A. Type et cadre de l'étude .....	67
II.B. Population .....	67
II.C. Méthode de travail .....	67
C.1. Recueil des données.....	67
C.2. Définitions.....	69
C.3. Evolution .....	70

C.4. Analyse statistique .....	71
III. Résultats .....	72
III.A. Analyse descriptive .....	72
A.1. Population .....	72
A.2. Caractéristiques sociodémographiques.....	72
a. Répartition des patients en fonction de l'âge -----	72
b. Ménopause -----	73
A.3. Caractéristiques anthropométriques .....	74
a. Obésité -----	74
A.4. Habitudes comportementales.....	75
a. Sédentarité-----	75
b. Tabac-----	75
A.5. Comorbidités métaboliques .....	76
a. HTA -----	76
b. Diabète -----	77
c. Dyslipidémie-----	78
d. Antécédents familiaux des maladies cardiovasculaire-----	79
A.6. Caractéristiques cardio-métaboliques .....	81
a. Pression artérielle systolique -----	81
b. Pression artérielle diastolique -----	82
c. Fréquence cardiaque -----	83
d. Fraction d'éjection-----	83
A.7. Caractéristiques biologiques .....	85
A.8. Traitements anticancéreux administrés.....	86
III.B. Etude longitudinale .....	87
B.1. Caractéristiques anthropométriques .....	87
B.2. Caractéristiques cardiologiques .....	88
B.3. Caractéristiques biologiques .....	89
B.4. Incidence de la cardiotoxicité .....	90
IV. Discussion .....	93
V. CONCLUSION .....	96
BIBLIOGRAPHIE .....	97
ANNEXES : -----	117

## LISTE DES TABLEAUX

### *Partie théorique :*

Tableau 1 : Incidence et mortalité par le cancer d'après le centre international de recherche sur le cancer (IARC) et Global Cancer Observatory (GLOBACON) 2020 ..... 5

Tableau 2 : Dose cumulative totale des différentes anthracyclines utilisés en clinique ..... 61

### *Partie pratique :*

Tableau 1 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge ..... 72

Tableau 2 : Répartition des patientes selon la ménopause ..... 73

Tableau 3 : Répartition des patientes selon l'IMC ..... 74

Tableau 4 : Répartition des patientes selon la sédentarité ..... 75

Tableau 5 : Prise de tabac dans la population d'étude ..... 75

Tableau 6 : Répartition des patientes selon l'HTA ..... 76

Tableau 7 : Répartition des patientes selon le diabète ..... 77

Tableau 8 : Répartition des patientes selon l'hypercholestérolémie ..... 78

Tableau 10 : Répartition des patientes en fonction des antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires ..... 79

Tableau 11 : Caractéristiques sociodémographiques de la cohorte ..... 80

Tableau 12 : Répartition des patientes selon la PAS ..... 81

Tableau 13 : Répartition des patientes selon la PAD ..... 82

Tableau 14 : Répartition des patientes selon la fréquence cardiaque..... 83

Tableau 15 : Répartition des patientes selon la FEVG ..... 83

Tableau 16 : Caractéristiques cardiologiques de la cohorte lors de la consultation pré-thérapeutique ..... 84

Tableau 17 : Caractéristiques biologiques de la cohorte ..... 85

Tableau 18 : Répartition des patientes selon les différents types de traitements anticancéreux ..... 86

Tableau 19 : Caractéristiques anthropométriques : comparaison de l'évaluation pré et post-thérapeutique ..... 87

Tableau 20 : Caractéristiques cardiologiques : comparaison de l'évaluation pré et post-thérapeutique ..... 88

Tableau 21 : Caractéristiques biologiques lors de l'évaluation pré et post-thérapeutique de la cohorte .....	89
Tableau 22 : Principales caractéristiques des patients ayant présenté une cardiotoxicité au cours du suivi .....	91
Tableau 23 : les différentes caractéristiques, pré-chimiothérapie, des patientes qui ont développé une cardiotoxicité et de ceux qui n'en ont pas développé .....	92

## LISTE DES FIGURES

### *Partie théorique :*

Figure 1 : Les trois étapes de la cancérogenèse .....	1
Figure 2 : Les différentes propriétés acquises des cellules cancéreuses .....	2
Figure 3 : Mécanisme métastatique .....	2
Figure 4 : Étapes de l'angiogenèse tumorale .....	4
Figure 5 : Relation entre phases du cycle cellulaire et principaux médicaments anticancéreux .....	11
Figure 6 : Principaux mécanismes d'action des médicaments anticancéreux .....	11
Figure 7 : Structures chimiques des médicaments cytotoxiques .....	15
Figure 8 : Structures chimiques des médicaments antihormonaux .....	16
Figure 9 : Structure chimique de l'imatinib .....	20
Figure 10 : Vue d'ensemble des effets secondaires induits par la Doxorubicine dans le cardiomyocyte .....	31
Figure 11 : Modifications ultrastructurales induites par la doxorubicine dans les cardiomyocytes .....	32
Figure 12 : Représentation schématique du complexe ternaire DOX/ADN/Top II Bêta .....	34
Figure 13 : Remodelage du système $\beta$ -adrénergique et altération du couplage excitation-contraction induit par la Doxorubicine .....	37
Figure 14 : Structure chimique de l'épirubicine .....	43
Figure 15 : Algorithme de détection d'une cardiotoxicité .....	54
Figure 16 : Dépistage de la cardiotoxicité par mesure du taux de troponine .....	55
Figure 17 : Algorithme d'utilisation du strain longitudinal global pour le dépistage précoce d'une cardiotoxicité.....	56
Figure 18 : outils de diagnostic précoce et traitements .....	57
Figure 19 : Stratégies pour prévenir la cardiotoxicité induite par l'administration d'anthracyclines .....	60

### *Partie pratique :*

Figure 1 : les différents types de taille en selon l'OMS .....	69
Figure 2 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge .....	72
Figure 3 : Représentation des pourcentages des patientes ménopausées .....	73

Figure 4 : Répartition des patients selon l'IMC .....	74
Figure 5 : Répartition des patientes selon la sédentarité .....	75
Figure 6 : Répartition des patientes selon l'HTA .....	76
Figure 7 : Répartition des patientes selon le diabète .....	77
Figure 8 : Répartition des patientes selon l'hypercholestérolémie .....	78
Figure 9 : Représentation des patientes selon les antécédents familiaux de pathologies cardiovasculaire .....	79
Figure 10 : Représentation graphique des patientes selon la PAS .....	81
Figure 11 : Représentation graphique des patientes selon la PAD .....	82
Figure 12 : Représentation graphique des patientes selon la fréquence cardiaque.....	83
Figure 13 : Répartition des patientes selon les différents types de traitements anticancéreux .....	86
Figure 14 : Incidence de la cardiotoxicité en fonction de type de traitement administré .....	90

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

5 FU : 5-Fluoro-Uracile

ABCB8 : ATP Binding Cassette Subfamily B Member 8

ABL : Abelson protooncogene

ACEI : Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor

ADCC: Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

AMPc : Adénosine Monophosphate Cyclique

AMPK : AMP-Activated Protein Kinas

ARA : Antagoniste de Renine Angiotensine

ARB 2 : Angiotensin II Receptor Blockers

ARN : Acide Ribonucléique

ATG : autophagy-related protein

BB : Betabloquant

BCG : Vaccin bilié Calmette-Guérin

BCR : Breakpoint Cluster Region

BNIP3L : Interacting Protein 3 Like

BNP : Peptide natriurétique de type B

BRAF : un gène normal de la cellule (B-Raf proto-oncogène).

cGMP : Cyclic guanosine monophosphate

CRP : Protéine C reactive

CYP : Cytochrome P450

DCT : Dose cumulé totale

DNA : Deoxyribonucleic acid

DOX : Doxorubicine

DPD : Dihydropyrimidine déshydrogénase

ECG : Électrocardiographie

ECM : Matrice Extracellulaire

ECR : Essai Contrôle Randomisé

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor  
ErbB4 : Protéine Trans Membranaire  
FDA : Food and Drug Administration  
FEC : 5flurouracile/Epirubicine/Cyclophosphamide  
FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche  
GATA : Facteur de transcription  
GIST : Gastro Intestinal Stromal Tumor (tumeurs stromales digestives)  
GLI : Glioma Associated Oncogene  
GLOBACON : Global Cancer Observatory  
GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone (hormone de libération des gonadotrophines)  
GRK2 : G-Protein-Coupled Receptor Kinase 2  
Gas : G-Protein Alpha S Subunit  
HBV : Virus de l'hépatite B  
HDAC6 : Histone Désacétylase 6  
HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2  
HPV : Papillomavirus humain  
HTA : Hypertension artérielle  
IARC : International Agency for Research on Cancer (centre international de recherche sur le cancer)  
IC : Insuffisance cardiaque  
ICC : Insuffisance Cardiaque Congestive  
IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion  
IRM : Imagerie par résonance magnétique  
IRP1 : Iron-Responsive Element Binding Protein  
ITK : Inhibiteurs de tyrosine kinase  
JAK : Janus Kinase  
LAL Ph<sup>+</sup> : Leucémie Aiguë Lymphoblastique associée au chromosome de Philadelphie  
LC3II : Microtubule-associated protein  
LDL : lipoprotéines de basse densité

LHRH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone (hormone de libération de la lutéinostimuline)

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

Lpa : Lipoprotéine a

miARNs : Micro-acides ribonucléiques

Mn SOD : Manganese-superoxide dismutase

MPTP : 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine

mTOR : Mechanistic Target of Rapamycin - auparavant Mammalian Target of Rapamycin

MTX : Méthotrexate

MVTE : Maladie veineuse thromboembolique

NADH : Nicotinamide Adénine Dinucleotide

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

NCX : Échangeur Sodium-Calcium

NFE2L2 : Nuclear Factor (Erythroid-Derived 2)-Like 2

NFKb : Nuclear Factor Kb

NK : Natural Killer (cellules tueuses naturelles)

NOS : Espèces Réactives de l'Azote

PAI : Plasminogene activator inhibitor

PDE5 : Phosphodiesterase cGMP-spécifique de type 5

PDGFR : Platelet Derived Growth Factor Receptor

PGC : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator

PI3K : Phosphoinositide 3 Kinase

PKG : Protéine kinase G

PLB : Phospholambane

PlGF : Placental Growth Factor

PP2A : Protéine Phosphatase 2

PTEN : Tensin Homologue Deleted on Chromosome Ten

RAF : Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

RAR : Retinoic Acid Receptor

RHOA : Ras Homolog Gene Family Member A

RIHD : Radiation-Induced Heart Disease  
ROCK : Rho-Associated Protein Kinase  
ROS : Reactive Oxygen Species  
RR : Risque relatif  
RXR : Retinoic x Receptor  
RyRs : Ryanodine Receptors  
SERCA : Sarco / Réticulum Endoplasmique Ca<sup>2+</sup>-ATPase  
SERD : Molécules de dégradation sélective des récepteurs des œstrogènes  
SERM : Modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes  
SLG : Strain longitudinal global  
SOD : Superoxyde Dismutase  
STAT : Signal Transducers and Activators of Transcription  
TFEB : Transcription Factor EB  
TIE-2 : Tyrosine-Protein Kinase Receptor  
TNM : Tumor Node Metastase  
Top II  $\beta$  : Topoisomerase 2-beta  
TS : Thymidylate synthase  
VEGF : Vascular endothelial growth factor  
VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor  
VG : Ventricule gauche

# INTRODUCTION

## **Introduction :**

Le cancer de sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde. Son incidence ne cesse d'augmenter mais la mortalité a considérablement diminué, grâce à la progression des différents traitements anticancéreux.

Les améliorations pertinentes apportées au traitement du cancer ont permis d'améliorer la qualité de vie et d'augmenter le taux de survie de ces patients. Par conséquent, nous avons un plus grand nombre de patients qui subissent les effets secondaires cardiaques de la chimiothérapie. L'ampleur de la cardiotoxicité est variable, selon le type de médicament utilisé, l'association avec d'autres médicaments et la présence de facteurs de risque cardiovasculaire ou d'antécédents de maladie cardiaque.

Cette toxicité cardiaque peut être asymptomatique ou se manifester par une insuffisance cardiaque aiguë ou chronique, un infarctus du myocarde, une arythmie ou une mort cardiaque subite (1).

La toxicité induite par les médicaments anticancéreux peut être divisée en fonction du moment de son apparition :

- Aiguë : apparue au cours d'un traitement anticancéreux.
- Chronique : apparue dans les 12 mois suivant la fin du traitement oncologique.
- Chronique retardée : apparaissant 5 ans après la fin du traitement (1).

La détection précoce des patients prédisposés à développer une cardiotoxicité est essentielle pour réduire la morbidité et la mortalité. Elle facilite également des interventions thérapeutiques plus adaptées. Par conséquent, la collaboration et l'interaction entre la cardiologie et l'oncologie peuvent contribuer à réduire les effets indésirables cardiovasculaires et à améliorer les résultats du traitement des patients atteints de cancer.

A la lumière des données précédentes, il nous a paru pertinent de réaliser une étude rétrospective sur les patientes atteintes de cancer du sein suivie au niveau de service de médecine interne et de cardiologie du CHU Frantz Fanon de Blida, afin de déterminer l'incidence de la cardiotoxicité selon les recommandations chez ces patientes, et identifier les facteurs prédictifs de sa survenue.

PARTIE  
THEORIQUE

# I. CANCER ET CANCÉROGÉNÈSE

## I.A. DÉFINITION

Il n'existe pas de définition simple du mot cancer. Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu normal de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, appelée cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment et de pouvoir former des métastases (2,3).

## I.B. CANCÉROGÉNÈSE

Le processus de la cancérogénèse, ou l'oncogenèse, s'effectue en trois étapes: initiation, promotion et progression (4) (figure 1) au cours de laquelle les cellules cancéreuses acquièrent les propriétés leur permettant de proliférer de manière anarchique et de coloniser d'autres tissus (figure 2). Ces propriétés regroupent notamment les capacités d'indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération (résistance à l'apoptose et à l'élimination par le système immunitaire, un potentiel répliatif illimité), de reprogrammation du métabolisme énergétique et de diffusion métastatique (figure 3) (induction de l'angiogenèse (figure 4), invasion tissulaire)(5,6).

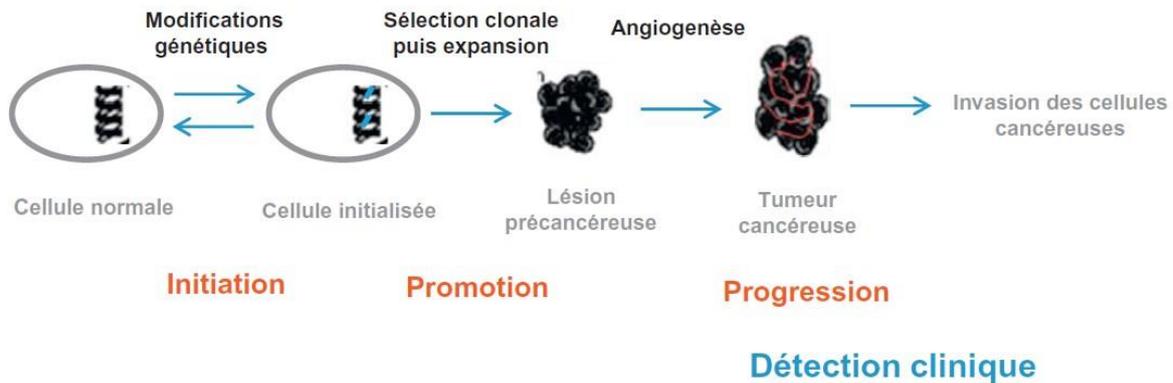


Figure 1 : Les trois étapes de la cancérogénèse(6).

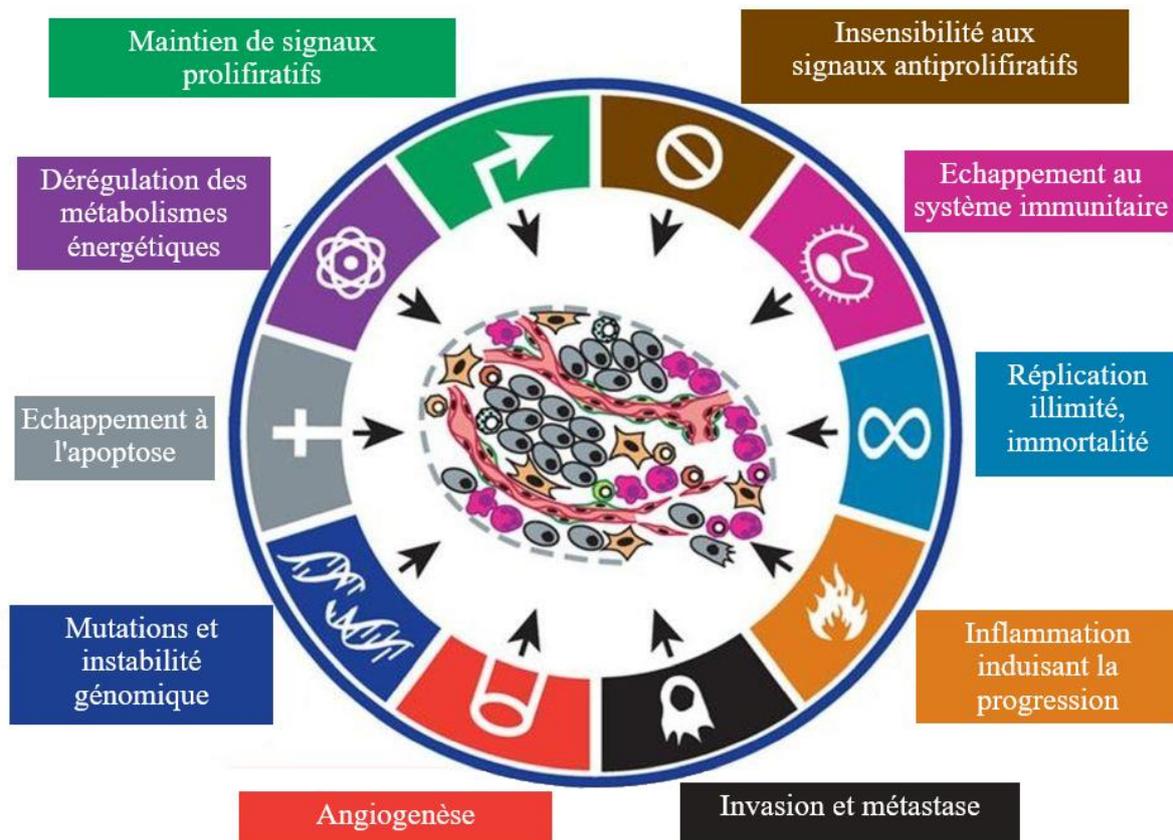


Figure 2 : Les différentes propriétés acquises des cellules cancéreuses(7).

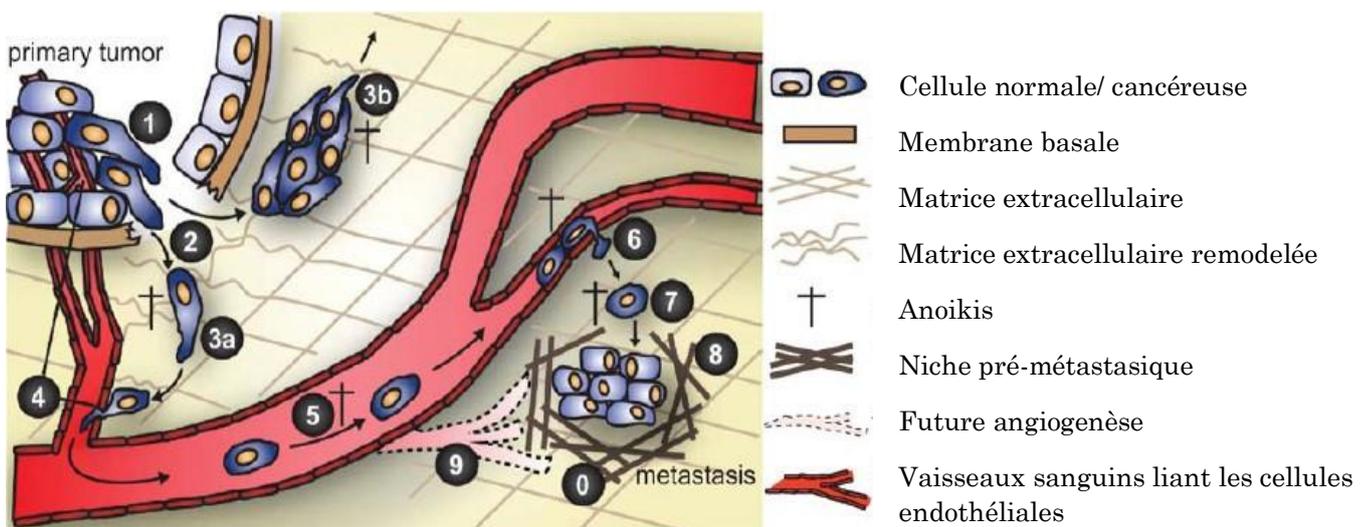


Figure 3 : Mécanisme métastatique (8).

La tumeur primaire va créer, par l'intermédiaire de cellules circulantes, une niche prémétastatique, permettant dans un second temps aux cellules invasives de migrer à cet endroit [0]. Les cellules, au niveau de la tumeur primaire, vont

traverser les barrières mésenchymateuse et épithéliale et acquérir des propriétés invasives [1]. La dégradation et le remodelage de la matrice extracellulaire (ECM) par des protéases vont faciliter l'invasion des cellules tumorales [2]. Les cellules cancéreuses vont passer à travers les tissus soit seules [3a] soit de façon collective [3b]. L'intravasation (passage dans le compartiment intravasculaire) des cellules tumorales au niveau des vaisseaux nouvellement formés à proximité de la tumeur va permettre le passage des cellules dans la circulation [4]. Les cellules transportées par la circulation sanguine vont s'arrêter au niveau d'un capillaire où elles pourront extravaser (sortir du compartiment intravasculaire) [5]. L'arrêt des cellules métastatiques dans la circulation fait appel à des molécules d'adhérence spécifiques notamment les intégrines. Elles vont permettre d'interagir avec l'endothélium vasculaire et de traverser la membrane [6]. Après extravasation, certaines cellules peuvent entrer en dormance quelques années [7]. Quelques cellules disséminées vont proliférer au niveau d'un deuxième site tumoral [8], nécessitant un remodelage de la matrice extracellulaire et un développement d'une néovascularisation, appelé angiogénèse [9].

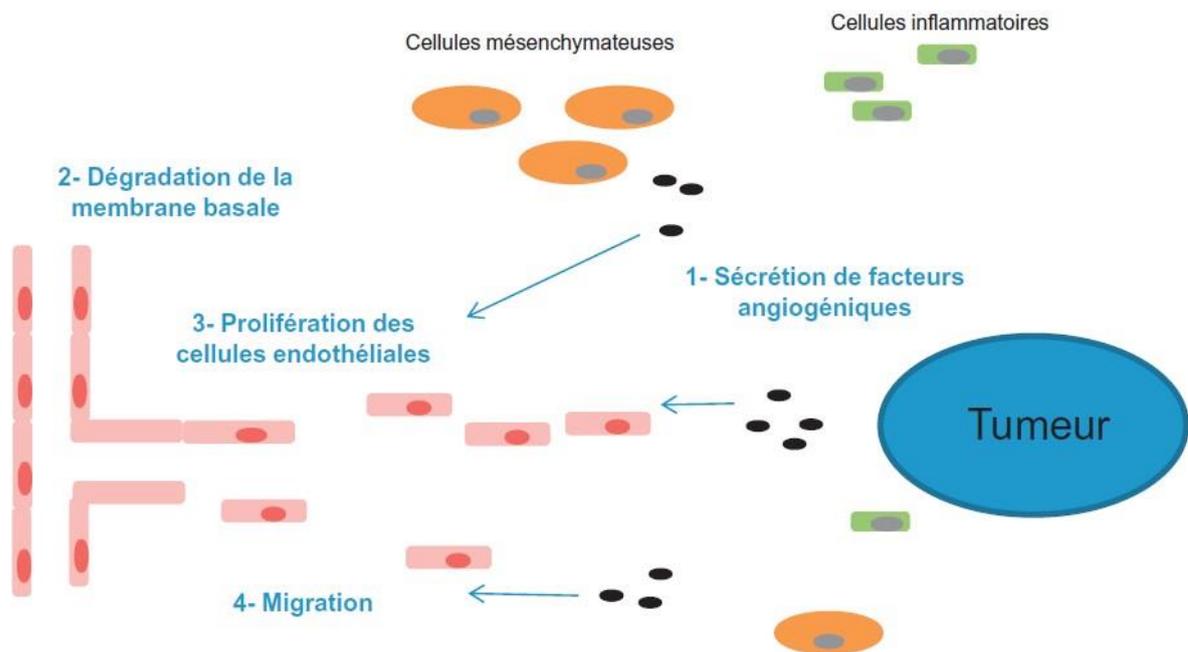


Figure 4 : Étapes de l'angiogénèse tumorale(6).

## I.C. ÉPIDÉMIOLOGIE

Le risque global de cancer est de 20,2 % (22,4 % chez les hommes et 18,2% chez les femmes, respectivement). En ce qui concerne la mortalité, le cancer est la deuxième cause mondiale de décès après les cardiopathies ischémiques, mais deviendra probablement le premier en 2060 (environ 18,63 millions de décès)(9).

Le cancer est donc un problème de santé publique majeur. En 2020, il a été responsable de 9.95 millions de décès dans le monde pour 19.29 millions de cas diagnostiqués (tableau 1).

En Algérie, l'incidence des cancers en 2020 a été de 58 418 nouveaux cas (27 328 chez l'homme et 31 090 chez la femme) dont 32 802 décès (17 902 chez l'homme et 14 900 chez la femme)(10).

Les cancers les plus fréquents chez l'homme en Algérie sont le cancer du poumon (4 159 cas dont 3 776 décès), le cancer de la prostate (3 597 cas dont 1 635 décès), et le cancer du côlon-rectum (3 458 cas dont 1 920 décès). Chez la femme, les cancers les plus fréquents en Algérie sont le cancer du sein (12 536 cas dont 4 116 décès), le cancer du côlon-rectum (3 068 cas dont 1 693 décès) et le cancer de la thyroïde (1 778 cas dont 232 décès)(10).

Alors que l'on ne guérissait pas, ou si peu, il y a seulement 45 ans, on sauve aujourd'hui plus d'une personne sur deux et plus de trois enfants sur quatre. En effet, les efforts de recherche fondamentale et clinique (d'après « l'American Cancer Society », 4.9 billions de Dollars étaient investis dans la recherche depuis 1946) ont permis de développer les traitements médicaux du cancer, ce qui a établi et conforté la place de l'oncologie médicale au sein de la cancérologie.

Dans l'arsenal thérapeutique anticancéreux, différents types de traitements peuvent être employés : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie pour les traitements traditionnels, la thérapie ciblée et l'immunothérapie en traitements « novateurs ». La chimiothérapie tient une place très importante dans cette classification. En effet, elle est utilisée dans 32% des cas de cancers du sein, 57 à 70% des lymphomes et pour 50 à 60% des patients traités en pédiatrie(11,12).

**Tableau 1 : Incidence et mortalité par le cancer d'après le centre international de recherche sur le cancer (IARC) et Global Cancer Observatory (GLOBACON) 2020 (13).**

<b>Cancer</b>	<b>Incidence</b>				<b>Mortalité</b>			
	Total	Hommes	Femmes	Ratio	Total	Hommes	Femmes	Ratio
<i>Tous les cancers</i>	19 292 789	10 065 305	9 227 484	1,09	9 958 133	5 528 810	4 429 323	1,24
<i>Sein</i>	2 261 419	—	2 261 419	—	684 996	—	684 996	—
<i>Poumon</i>	2 206 771	1 435 943	770 828	1,86	1 796 144	1 188 679	607 465	1,95
<i>côlon-rectum</i>	1 931 590	1 065 960	865 630	1,23	935 173	515 637	419 536	1,22
<i>Prostate</i>	1 414 259	1 414 259	—	—	375 304	375 304	—	—
<i>Estomac</i>	1 089 103	719 523	369 580	1,94	768 793	502 788	266 005	1,89
<i>Foie</i>	905 677	632 320	273 357	2,31	830 180	577 522	252 658	2,28
<i>Col de l'utérus</i>	604 217	—	604 127	—	341 831	—	341 831	—
<i>Œsophage</i>	604 100	418 350	185 750	2,25	544 076	374 313	169 763	2,20
<i>Thyroïde</i>	586 202	137 287	448 915	0,30	43 646	15 906	27 740	0,57
<i>Vessie</i>	573 278	440 864	132 414	3,32	212 536	158 785	53 751	2,95
<i>Lymphome non hodgkinien</i>	544 352	304 151	240 201	1,26	259 793	147 217	112 576	1,30
<i>Pancréas</i>	495 773	262 865	232 908	1,12	466 003	246 840	219 163	1,12
<i>Leucémie</i>	474 519	269 503	205 016	1,31	311 594	177 818	133 776	1,32
<i>Rein</i>	431 288	271 249	160 039	1,69	179 368	115 600	63 768	1,81
<i>corps utérin</i>	417 367	—	417 367	—	97 370	—	97 370	—
<i>Lèvre, cavité buccale</i>	377 713	264 211	113 502	2,32	177 757	125 022	53 751	2,32
<i>Mélanomes de la peau</i>	324 635	173 844	150 791	1,15	57 043	32 385	24 658	1,31
<i>Ovaire</i>	313 959	—	313 959	—	207 252	—	207 252	—
<i>Cerveau, système nerveux central</i>	308 102	168 346	139 756	1,20	251 329	138 277	113 052	1,22
<i>Larynx</i>	184 615	160 265	24 350	6,58	99 840	85 351	14 489	5,89
<i>Myélome multiple</i>	176 404	98 613	77 791	1,26	117 077	65 197	51 880	1,25

<i>Nasopharynx</i>	133 354	96 371	36 983	2,60	80 008	58 094	21 914	2,65
<i>Vésicule biliaire</i>	115 949	41 062	74 887	0,54	84 695	30 265	54 430	0,55
<i>Oropharynx</i>	98 412	79 045	19 367	4,08	48 143	39 590	8 553	4,62
<i>Hypopharynx</i>	84 254	70 254	14 000	5,01	38 599	32 303	6 296	5,13
<i>Lymphome Hodgkinien</i>	83 087	48 981	34 106	1,43	23 376	14 288	9 088	1,57
<i>Testicule</i>	74 458	74 458	—	—	9 334	9 334	—	—
<i>Glande salivaire</i>	53 583	29 694	23 889	1,24	22 778	13 353	9 425	1,41
<i>Vulve</i>	45 240	—	45 240	—	17 427	—	17 427	—
<i>Pénis</i>	36 068	36 068	—	—	13 211	13 211	—	—
<i>Sarcome de Kaposi</i>	34 270	23 413	10 857	2,15	15 086	9 929	5 157	1,92
<i>Mésotéliome</i>	30 870	21 560	9 310	2,31	26 278	18 681	7 597	2,45
<i>Vagin</i>	17 908	—	17 908	—	7 995	—	7 995	—

## II. LES TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX

---

La compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires associée à la croissance tumorale a permis l'émergence de nombreuses stratégies thérapeutiques efficaces telles que la radiothérapie, la chimiothérapie, et les thérapies ciblées.

### II.A. Radiothérapie

Trois dates principales ont marqué la naissance de la radiothérapie. La découverte, en 1895, des rayons X par W.K. Röntgen, celle de la radioactivité naturelle en 1896 par Becquerel et celle du radium par Marie Curie en 1898(14). Moins de 60 jours après la découverte des rayons X, la radiothérapie clinique est née, Emil Grubbé a soigné un cancer du sein ulcéré aux rayons X en janvier 1896 à Chicago(15). En 1903, la découverte de la « Loi de Bergonié et Tribondeau », stipulant que la radiosensibilité des tissus est fonction de son activité mitotique et de son aspect différencié (16), allait faire place à une nouvelle discipline médicale : la radio-oncologie. Il a cependant fallu attendre les années 1950 pour que des méthodes d'irradiation sélectives et précises soient développées grâce à l'avènement des rayonnements de haute énergie. Les rayonnements dits de haute énergie sont ceux dont l'énergie dépasse 1 MeV (million électron volt). Ils sont émis par des appareils de cobalt-60, des bêtatrons ou des accélérateurs linéaires. Il existe différents types de radiothérapie dont le principe reste cependant toujours le même: utiliser, sur les cellules tumorales, la capacité destructrice des rayonnements ionisants quelle que soit leur origine (atomique, nucléaire ou provenant d'accélérateurs de particules).

En fonction de la position de la source radioactive utilisée par rapport à l'organisme, on distingue la radiothérapie externe (source radioactive placée à une certaine distance du patient ; des faisceaux de rayons émis par un accélérateur de particules sont dirigés sur la tumeur par la méthode des « feux croisés ». Une étude dosimétrique, par ordinateur, des volumes irradiés et des doses à distribuer permet de délivrer une dose élevée au niveau de la tumeur, tout en ménageant au maximum les tissus sains voisins) de la radiothérapie interne (source radioactive implantée ou administrée au patient ; des épingles, des billes ou des fils radioactifs sont implantés dans le tissu tumoral, ce qui permet de délivrer une dose de rayons très bien limitée à la tumeur, sans atteindre les tissus sains environnants. Une dosimétrie informatisée permet de vérifier la qualité de la répartition des doses et de calculer le temps d'implantation) (6,17).

La radiothérapie est aujourd'hui un composant incontournable de la prise en charge moderne des patients atteints par le cancer. On estime qu'environ deux tiers des patients en subiront une au cours de leurs traitements (18).

## A.1. Principe

La radiothérapie est un traitement locorégional du cancer permettant la destruction des cellules cancéreuses par rayonnements ionisants tout en minimisant l'impact sur les tissus sains environnants (19,20).

Au niveau cellulaire, l'excitation et l'ionisation des atomes et des molécules par un rayonnement électromagnétique de haute énergie (rayonnements radioactifs ou rayons X) entraîneront la génération de radicaux libres par radiolyse de l'eau et le développement de lésions membranaires ainsi que des cassures de l'ADN (simple et double brin) La réponse cellulaire à ces lésions peut se traduire par une réparation partielle ou complète (effet différentiel), par une mort cellulaire différée caractérisée par un arrêt prolongé des cellules en phase G2 ou par une mort cellulaire programmée (apoptose) (21).

## A.2. Posologie: dose, fractionnement, et étalement de la radiothérapie

La dose d'irradiation est exprimée en Gray (Gy) et correspond à une unité d'énergie absorbée par unité de masse. Les protocoles de radiothérapie sont définis principalement en fonction du type de tumeur, de sa localisation, de sa taille, de son grade et de son extension (classification TNM (Tumor Node Metastase), système international de classement des cancers selon leur extension anatomique). Elle dépend également de l'aspect macroscopique de la tumeur et de certains facteurs de radiosensibilité intrinsèque. Ainsi, du plus radio-résistant au plus radiosensible on dénombre les cancers suivants: les sarcomes, les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes, les lymphomes, et les séminomes. Les tumeurs infiltrantes sont également plus radio-résistantes que les tumeurs bourgeonnantes.

La dose totale ne suffit pas pour définir un traitement par irradiation, il faut également tenir compte de la dose par fraction, du nombre total de fractions et du nombre de fractions par jour ou par semaine(22). La majorité des protocoles de radiothérapie utilise le fractionnement de 1.8 à 2 Gy par séance pour un étalement sur 5 semaines. Afin de réduire le nombre de jours de traitement et augmenter l'efficacité de la radiothérapie ainsi que la qualité de vie des patients, de nombreux fractionnements ont été testés tels que l'hypofractionnement (dose supérieure à 2.25 Gy), fractionnements semi-concentrés (une dose de 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy) ou concentrés (dose de 20 Gy en 5 fractions de 4 Gy) ou l'hyperfractionnement (plusieurs doses d'irradiation par jour à intervalle de 6 heures).

Le choix de fractionnement dépend du type de tumeurs et de l'état clinique du patient.

Cependant, une dose par fraction élevée ou un protocole concentré peut entraîner des effets secondaires tardifs importants au niveau des tissus sains traversés par le faisceau tels qu'une fibrose pulmonaire ou sous-cutanée (23).

### A.3. Indications de la radiothérapie

Il existe différentes indications de la radiothérapie: (18,21,24)

- Radiothérapie à visée curative :

Elle peut être exclusive (dans le cas de petites tumeurs, de tumeurs radiosensibles ou de tumeurs inopérables), néo-adjuvante (pour diminuer les risques de greffe néoplasique per-opératoire ou pour rendre opérable de très grosses lésions), post-opératoire (pour diminuer le risque de récurrence locale voire même en per-opératoire dans le cancer du sein permettant de réduire de 90% les récurrences tumorales observées sans radiothérapie) ou prophylactique. Elle peut également être associée à la chimiothérapie.

- Radiothérapie à visée palliative :

Dans le but de ralentir l'évolution des cancers évolués localement ou les cancers métastatiques (25).

- Radiothérapie à visée symptomatique :

Elle peut aussi être symptomatique pour soulager les douleurs ou lors de compression médullaire ou radiculaire afin d'améliorer le confort du patient (26–28).

Les associations radio-chimiothérapies sont donc fréquentes mais posent le problème de la potentialisation des effets toxiques de chacune, quant à l'adjonction d'une hormonothérapie à une radiothérapie, elle a un effet synergique dans le traitement du cancer de la prostate non retrouvé dans le cancer du sein.

### A.4. La Radiobiologie

Parallèlement au développement technique, la recherche en radiobiologie évolue vite(29). La radiothérapie vectorisée fait partie des progrès réalisés dans le domaine de la radiothérapie. Elle consiste à utiliser un atome radioactif couplé à une molécule porteuse ou vecteur qui va se concentrer préférentiellement dans la lésion cible ou à son voisinage immédiat(30,31).

Par conséquent, cela entraînera la destruction des cellules dans une zone bien déterminée. C'est ce qu'on appelle la radiothérapie métabolique. Une forme assez particulière de cette radiothérapie est la radio-immunothérapie dans laquelle la molécule porteuse est un anticorps(17). Afin d'optimiser cette technique, il a été proposé de la diviser en deux étapes. Une étape, de quelques jours, de fixation des anticorps sur les cellules cibles et une seconde étape, de quelques heures, de fixation de l'élément radioactif. Cela réduira considérablement l'irradiation des tissus sains. On parle alors de « pretargeting ». Une autre innovation implique l'utilisation d'interféron, connu pour l'up-régulation de l'expression des antigènes, avant l'administration de la radio-immunothérapie. Cela permet une plus grande fixation de l'anticorps radioactif sur les cellules tumorales. Cette potentialisation de la radio-immunothérapie peut également passer par l'utilisation d'agents vasoactifs qui rendent la tumeur plus accessible aux anticorps marqués(31).

Afin d'optimiser la radiothérapie, d'autres approches ont été réalisées. Elles font appel à l'utilisation de différentes substances. Certaines influencent la réparation de l'ADN après irradiation et vont rendre la tumeur plus radiosensible, tandis que d'autres interviennent en réduisant l'altération des tissus sains(30).

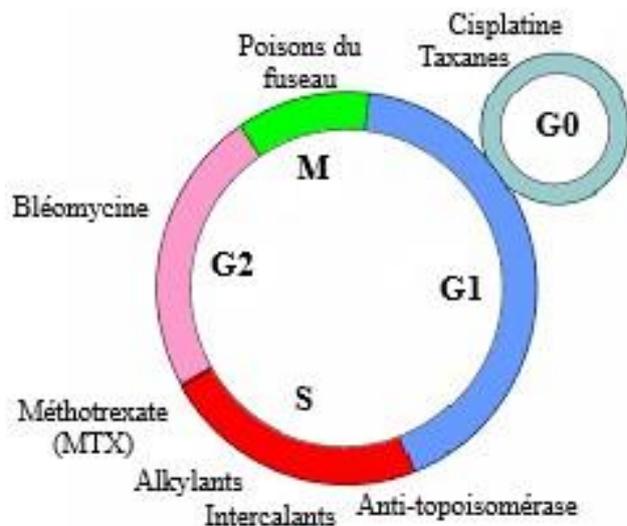
## **II.B. Chimiothérapie conventionnelle ou « cytotoxique »**

La chimiothérapie dite conventionnelle correspond aux médicaments dont le principal mode d'action est d'altérer la multiplication cellulaire(6).

### **B.1. Généralités**

Avant les années 1950, le traitement du cancer reposait principalement sur la chirurgie. Dès les années 1960, avec l'avènement de l'accélérateur linéaire de particules, la radiothérapie est apparue comme une aide précieuse dans le contrôle local et régional de la maladie cancéreuse. La chimiothérapie, à l'inverse de la chirurgie et de la radiothérapie, n'a pas pour but de détruire la tumeur localement mais d'éviter l'échappement tumoral secondaire à la formation de métastases à distance. Le développement de la chimiothérapie dans la lutte contre le cancer commence dans les années 1940. En 1942, Louis Goodman et Alfred Gilman ont observé une hypoplasie lymphoïde et une myélosuppression sévère lors de l'autopsie de soldats de la première guerre mondiale exposés à des gaz comportant des moutardes azotées. Ils administrent alors une moutarde azotée à un patient porteur d'un lymphome malin non Hodgkinien et constatent une régression tumorale (32). Ce n'est que plus tard que le mécanisme de ces agents pharmaceutiques sera élucidé. En 1937, Lucy Wills démontre l'implication de l'acide folique dans l'anémie mégalo-blastique. Cette vitamine semble par ailleurs majorer la prolifération cellulaire lors de son injection chez des enfants porteurs d'une leucémie lymphoblastique aigüe. Face à de telles observations, en 1948, Sidney Farber a développé avec succès le traitement par anti-folates chez ces enfants.

Les différents médicaments utilisés dans les protocoles de chimiothérapies ne sont pas spécifiques des cellules tumorales et vont être aussi toxiques pour les cellules saines et ce d'autant plus que le tissu à une activité mitotique importante. La plupart des agents de chimiothérapie agissent en perturbant la division cellulaire et vont donc être plus efficaces sur les tumeurs très actives en termes de réplication (33). Une tumeur maligne est constituée par des cellules capables de croissance excessive et anarchique causée par des anomalies génétiques accumulées par la cellule: mutations, amplifications, translocations d'oncogènes et/ou délétions et inactivation d'anti-oncogènes(5,7,34). Par conséquent, la chimiothérapie vise à éliminer ces anomalies en inhibant la progression des cellules cancéreuses à l'intérieur des phases du cycle cellulaire associée à une induction de différenciation ou d'apoptose (figure 5). Elle peut également cibler le microenvironnement de la tumeur et notamment son adhésion à la MEC (Matrice Extracellulaire), sa vascularisation et son système immunitaire (35).

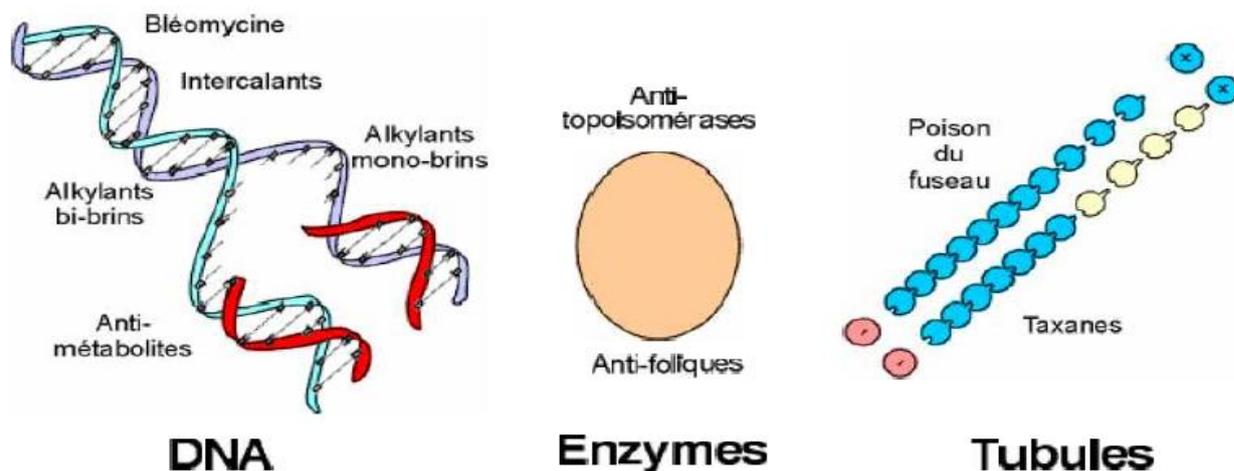


- Phase G1 (pour Gap ou Growth phase 1)
- Phase S (DNA synthesis)
- Phase G2 (pour Gap ou Growth phase 2).
- Phase M (pour mitose ou méiose)

On appelle G0 l'état de repos des cellules qui ne se divisent pas.

*Figure 5 : Relation entre phases du cycle cellulaire et principaux médicaments anticancéreux (6).*

Actuellement, trois cibles cellulaires sont bien connues : l'ADN, les enzymes et les microtubules (figure 6).



*Figure 6 : Principaux mécanismes d'action des médicaments anticancéreux (6).*

## B.2. Les Antimétabolites

Les antimétabolites inhibent la synthèse des acides nucléiques nécessaire à la multiplication cellulaire(6). Deux sous-groupes existent: les inhibiteurs d'enzymes indispensables, dont le chef de file est le Méthotrexate, et les médicaments leurres. On peut en rapprocher une autre classe thérapeutique qui correspond à la L-asparaginase. Le Méthotrexate inhibe la synthèse de l'acide folinique indispensable pour la synthèse des bases nucléiques uridine et thymidine. Son action passe par l'inhibition de la dihydrofolate réductase, empêchant ainsi l'activité de la thymidylate synthétase nécessaire pour l'incorporation de nucléotides dans l'ADN. D'autres molécules antifoliques sont actuellement commercialisées(36). Les médicaments leurres ont une structure chimique proche de composants métaboliques intermédiaires indispensables à la synthèse des acides nucléiques. Ils vont donc être incorporés à la place de ces composants du fait de leur analogie de structure et bloquer la multiplication cellulaire. Au sein de ces substances leurres, on distingue les anti-pyrimidiques qui ressemblent à la cytosine, à la thymine ou à l'uracile. Elles sont plus connues sous le nom de 5-Fluoro-Uracile (5 FU) ou encore Gemcitabine. Le 5 FU a cependant un mécanisme d'action plus complexe puisqu'il agit aussi au niveau de la thymidylate synthétase(37). Les antipuriques possèdent une structure proche de la guanine ou de l'adénine comme c'est le cas pour la 6 Mercaptopurine ou la Fludarabine(38).

## B.3. Les Agents Alkylants

Une autre classe de chimiothérapie anticancéreuse fait appel aux agents alkylants. Là encore, deux sous-groupes existent: les alkylants simples brins et les alkylants double brins(6). Les premiers créent un lien chimique covalent fort entre eux et un ou plusieurs groupements carboxyle d'un acide nucléique. Cela rend le dédoublement des deux brins d'ADN lors de la division cellulaire difficile, arrêtant la transcription. La division cellulaire ne peut donc plus se faire. Au sein de ces agents alkylants simple brin on distingue les alkylants monofonctionnels qui ne possèdent qu'un lien chimique avec l'ADN et les agents alkylants bi-fonctionnels qui créent de véritables ponts entre différents secteurs d'ADN. Les agents alkylants monofonctionnels ne conduisent parfois pas à la mort cellulaire du fait de l'existence de systèmes de réparation de l'ADN et peuvent même parfois induire des anomalies géniques. De nombreuses molécules entrent dans cette classe des agents alkylants simple brin monofonctionnel comme le Cyclophosphamide Endoxan® ou le Melphalan Alkeran®. Elles sont encore appelées « moutardes azotées ». Les agents alkylants double brins créent des liaisons covalentes entre les deux chaînes d'ADN générant des désordres plus durs à réparer. Dans les agents alkylants double brins, on retrouve les sels de platine, les nitrosourées et la mitomycine ou Amétycine®. Trois sels de platines sont actuellement en première ligne: le Cisplatine Cisplatyl®, le Paraplatine Carboplatine® et l'Oxaliplatine Eloxatine®. Ils se fixent au niveau de l'atome sept des guanines et forment des ponts entre les deux chaînes d'ADN. Différents ponts peuvent être formés: des ponts intra-brins entre deux guanines, des ponts intra-brins entre une guanine et une adénine et des ponts interbrins entre deux guanines proches. Les nitrosourées

telle que la Carmustine BICNU® touchent directement les cellules souches médullaires et conduisent à des dommages longs à réparer (39,40).

#### B.4. Les Modificateurs de l'ADN

Les modificateurs de l'ADN constituent une autre famille de médicaments anticancéreux. La conformation de l'ADN doit être modulable en particulier lors de la transcription et de l'auto reproduction. L'action des inhibiteurs de la topoisomérase et les agents intercalants déstabilise cette structure, ce qui les rend des agents anticancéreux très actifs. Lors de la transcription, pour faire déplacer la fourche de réplication, il faut que l'hélice de l'ADN se déroule ce qui requiert l'intervention des topoisomérases. Il existe deux types d'inhibiteurs de topoisomérase: les inhibiteurs de la topoisomérase I, qui empêchent la reconstitution d'un brin d'ADN après son clivage et qui sont connus sous les noms d'Irinotécan Campto® ou de Topotécan Hycamtin® et les inhibiteurs de la topoisomérase II qui conduisent à la persistance de deux brins d'ADN qui ne peuvent pas être ressoudés que l'on appelle Etoposide Vepeside® et Teniposide Vehem®(41).

Les agents intercalants induisent eux aussi une perturbation de la conformation tridimensionnelle de l'ADN. L'hypothèse originale était l'intercalation de produits chimiques plans qui rigidifient l'ADN et empêchent sa transcription. Actuellement l'hypothèse concernant le mode de fonctionnement de ces agents pharmacologiques implique une compétition avec les topoisomérases. En outre, ils peuvent provoquer des lésions de l'ADN tumoral par l'intermédiaire des radicaux libres qu'ils génèrent et une altération des membranes des cellules cancéreuses par des mécanismes de peroxydation lipidique(42). Dans cette famille de molécules, on retrouve les anthracyclines. Les anthracyclines sont des antibiotiques qui s'intercalent à l'ADN. Ils peuvent également produire un stress oxydatif ou inhiber la topoisomérase II(43). Les plus couramment utilisés sont la Doxorubicine (ou Adriamycine) et l'Épirubicine. D'autres molécules font partie de la famille des modificateurs de l'ADN. Ceux-ci comprennent la bléomycine qui a une action destructrice directe sur l'ADN en formant des complexes avec une ou plusieurs de ses branches. Cette action semble indépendante du caractère proliférant de la tumeur. On range aussi parmi cette grande famille l'Hydroxycarbamide ou Hydréa® qui a une action directe sur la synthèse d'ADN (44).

#### B.5. Les Poisons du Fuseau

Aussi appelés les agents anti-microtubules, antimitotiques ou anti tubulines ; ils inhibent l'instabilité dynamique des microtubules. Les microtubules sont impliqués dans de nombreuses fonctions essentielles à la cellule, telles que la division, la migration, la différenciation, le transport intracellulaire des protéines, de l'ARN et de cargo. L'altération des propriétés dynamiques des microtubules entraîne une perturbation de ces fonctions, qui sont souvent dérégulées dans la cellule tumorale(45). Ces molécules conduisent à l'induction de la mort cellulaire en activant la voie mitochondriale intrinsèque. Bien que ces effets n'aient pas été observés dans les conditions d'utilisation thérapeutique, ils ont été historiquement classés comme microtubules de dépolymérisation et de stabilisation (46,47).

### **a. Alcaloïdes de la Pervenche**

Encore connus sous le nom « vinca-alcaloïdes ». Ils constituent la famille d'agents dépolymérisant des microtubules, largement utilisée en thérapeutique. Elle comprend la vinblastine et la vincristine d'origine naturelle et des composés d'hémisynthèse tels que la vindésine, la vinorelbine et la vinflunine. La vinorelbine est disponible en voie orale et injectable. L'éribuline dépolymérise également les microtubules en agissant sur les protéines liées aux microtubules (6).

### **b. Les Taxanes**

Les taxanes sont des stabilisants des microtubules qui peuvent interrompre la division cellulaire pendant la phase G2 et la mitose. Ils sont représentés par le paclitaxel et le docétaxel. Ce sont des molécules puissantes. Cependant, la faible hydrosolubilité du paclitaxel nécessite l'utilisation de solvants, tels que le Cremophor®, ce qui réduit la tolérance de la forme pharmaceutique. Le paclitaxel est ainsi un excellent candidat pour la vectorisation de drogue(48). Le complexe albumine-paclitaxel est le premier à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché. Le cabazitaxel est le troisième taxane disponible.

De nombreux autres composés sont en cours d'évaluation préclinique et clinique. Parmi eux, plusieurs sont décrits pour se fixer sur le site colchicine des microtubules et possédant des propriétés anti-angiogéniques potentielles(49).

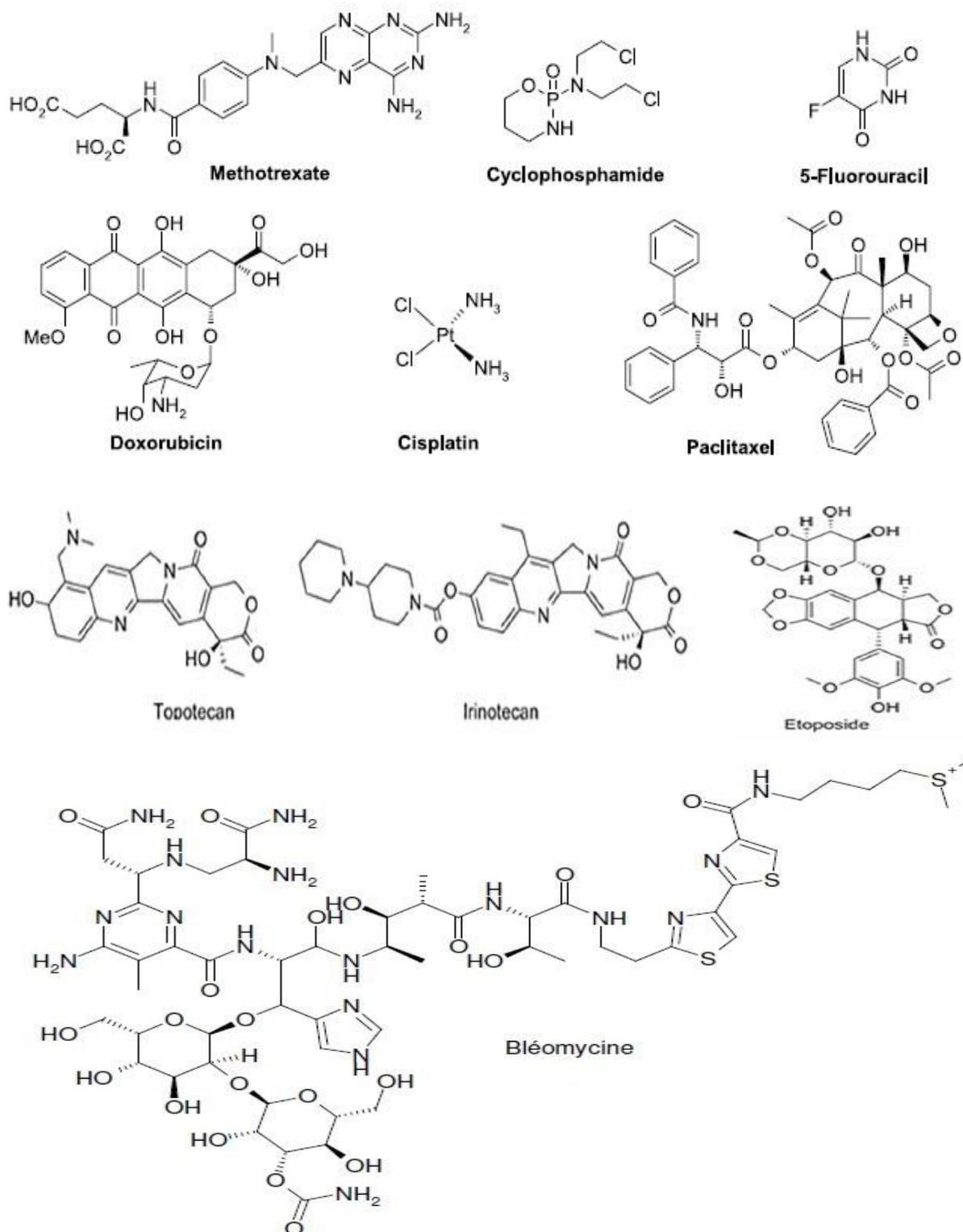


Figure 7 : Structures chimiques des médicaments cytotoxiques(41,50)

## II.C. Hormonothérapie

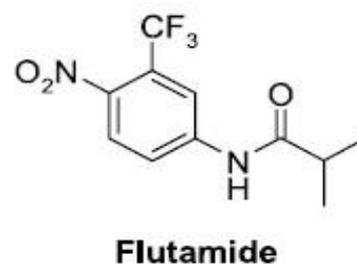
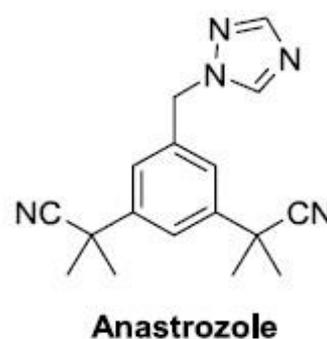
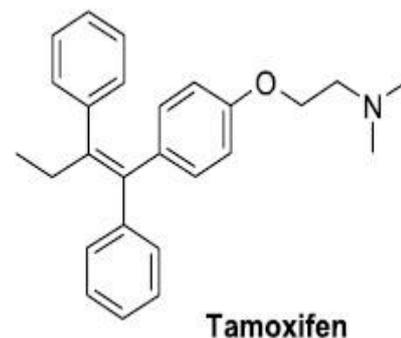
### C.1. Généralités

Le traitement hormonal consiste à inhiber l'action ou la production d'hormones qui peuvent stimuler la croissance tumorale(51). Il s'agit d'un traitement systémique qui cible les tumeurs hormonosensibles qui expriment des récepteurs hormonaux (principalement le cancer du sein et de la prostate, mais aussi le cancer de l'endomètre)(6).

La reconnaissance du fait que les tumeurs du sein et de la prostate sont soumises à une régulation hormonale(52) a fourni la première occasion d'adopter une approche plus ciblée de la chimiothérapie anticancéreuse. Le tamoxifène (NOLVADEX®) (figure 8, d'après(50)), médicament anti hormonal, initialement considéré comme "un médicament pionnier très improbable", issu de la recherche sur la fertilité dans les années 1960, il est devenu plus tard le premier médicament contre le cancer approuvé par la FDA pour un usage préventif(53). En preuve d'un principe mis en évidence dès les années 1930(54), les effets sur les cellules tumorales du sein suite à l'administration de tamoxifène se sont révélés refléter une forte affinité pour le récepteur des œstrogènes(55). L'importance clinique croissante du tamoxifène dans les années 1980 a incité au développement de médicaments qui ciblent indirectement le récepteur des œstrogènes, par exemple l'inhibiteur de l'aromatase anastrozole (ARIMIDEX®) (figure 8), un inhibiteur sélectif de la biosynthèse des œstrogènes(56).

Les progrès dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant ont suivi les avancées dans le cancer du sein, avec la démonstration que les médicaments antagonistes des androgènes non stéroïdiens comme le flutamide (EULEXIN®) bloquent la liaison du ligand endogène dihydrotestostérone au récepteur des androgènes dans la prostate(57).

Une autre approche importante du traitement du cancer hormono-dépendant repose sur la découverte que l'hypophyse se désensibilise par une stimulation prolongée avec l'hormone peptidique LHRH. Les formulations à libération prolongée d'agonistes de la LHRH très puissants, comme la goséreline (ZOLADEX®), exercent leur effet par l'inhibition de la synthèse des androgènes testiculaires chez l'homme et de la synthèse des œstrogènes ovariens chez la femme(58).



*Figure 8 : Structures chimiques des médicaments antihormonaux (49).*

## C.2. Classification (6)

### c. Hormonothérapie Suppressive

Elle est basée sur la suppression de la production d'hormones. Elle peut être réalisée par chirurgie (ovariectomie pour le cancer du sein, pulpectomie ou orchidectomie pour le cancer de la prostate), par radiothérapie (irradiation de la zone ovarienne dans le cas du cancer du sien), ou bien par traitement médicamenteux. Dans le cas d'un traitement médical, plusieurs classes pharmacologiques peuvent être utilisées(6) :

#### 1) Analogues de la LH-RH

Les analogues de la LH-RH (hormone de libération de la lutéinostimuline, autrement appelée Gn-RH hormone de libération des gonadotrophines) produisent une castration chimique en bloquant l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Ce sont des peptides (leuproréline, goséréline, buséréline et triptoréline). Au début du traitement, ces analogues provoquent une augmentation temporaire des gonadotrophines, ce qui entraîne une augmentation des hormones sexuelles. Pendant cette période, des anti-œstrogènes ou des anti-androgènes seront ajoutés pour éviter la détérioration transitoire de la symptomatologie (effet « flare-up »).

#### 2) Antagoniste de la LH-RH

Le dégarélix agit par fixation compétitive et réversible aux récepteurs d'hormones hypophysaires, entraînant une diminution de la sécrétion de testostérone par les testicules. Contrairement aux agonistes, ce médicament ne provoque pas de pic de LH au début du traitement, évitant ainsi le phénomène de « flare-up ».

#### 3) Anti-Aromatases

Les anti-aromatases agissent en inhibant la synthèse périphérique d'œstrogènes par les précurseurs surrénaliens. Ils sont indiqués pour le traitement du cancer du sein hormono-dépendant en période postménopausique, la source œstrogénique liée à l'aromatase étant minoritaire en comparaison avec la production ovarienne en préménopause. L'anastrozole, le létrozole et l'exémestane ont remplacé l'aminoglutéthimide, anti-aromatase de première génération provoquant un blocage de la chaîne des hormones corticostéroïdes.

#### 4) Acétate d'Abiratérone

C'est un inhibiteur de la synthèse des androgènes, prescrit pour les cancers de la prostate résistant à la castration. Il inhibe le CYP17, qui est une enzyme essentielle exprimée au cours de la biosynthèse des androgènes au niveau des testicules, des glandes surrénales et des tissus tumoraux prostatiques.

### d. Hormonothérapie Additive

Elle consiste à un blocage compétitif des récepteurs hormonaux, inhibant ainsi l'action des hormones sur les récepteurs cytosoliques des cellules tumorales. Il existe aussi un freinage hypophysaire par rétrocontrôle négatif. Elle comprend

les hormones sexuelles et leurs dérivés de synthèse, ainsi que les composés non stéroïdiens(6) :

### 1) Les Œstrogènes

L'œstrogène est utilisé pour le cancer de la prostate en raison de son effet anti androgène. On cite le diéthylstilbestrol et l'estramustine, qui combinent l'effet anti hormonal et un effet alkylant.

### 2) Les Progestatifs

Les progestatifs ont un effet anti-œstrogène à travers un rétrocontrôle négatif mis à profit dans le traitement du cancer du sein. Ils sont représentés par les dérivés de la 17-hydroxyprogestérone : mégestrol et médroxyprogestérone. Ils peuvent aussi être utilisés pour le cancer de l'endomètre en empêchant la progestérone de se fixer aux cellules de l'endomètre et en stimulant donc leur croissance.

### 3) Les Anti-Androgènes

Les anti-androgènes s'opposent aux effets des androgènes au niveau de la prostate. L'acétate de cyprotérone (un anti-androgène stéroïdien avec une activité progestative de rétrocontrôle hypophysaire) est différent du flutamide, du nilutamide et du bicalutamide qui sont des anti-androgènes non stéroïdiens dépourvus d'activité progestative. Ils sont également utilisés en prévention du « flare-up » au début du traitement par les agonistes de la LH-RH.

### 4) Les Anti-Œstrogènes

L'anti-œstrogène peut inhiber l'effet des œstrogènes sur les récepteurs des cellules tumorales, bloquant ainsi son effet stimulant. On distingue les modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes ou « SERM » (*Selective Estrogen Receptor Modulators*), qui entrent en compétition avec les œstrogènes au niveau des récepteurs hormonaux tumoraux (tamoxifène et torémifène), il existe aussi des molécules de dégradation sélective des récepteurs des œstrogènes « SERD » (*Selective Estrogen Receptor Degradar*), qui agissent sur les récepteurs hormonaux des cellules en les altérant (fulvestrant).

L'hormonothérapie peut également être utilisée dans la prise en charge de tumeurs endocrines du tube digestif (analogues de la somatostatine, à visée principalement symptomatologique), ainsi que dans la prise en charge des cancers thyroïdiens (utilisation de lévothyroxine à doses suppressives pour limiter la survenue de récurrences) et surrenaliens (mitotane, antagoniste glucocorticoïde).

## II.D. Immunothérapie

L'immunothérapie passive non spécifique comprend différents types d'interférons et d'interleukines 2(59).

Au sein des interférons, il existe deux familles:

- Les interférons de type I, y compris les interférons  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\tau$  et  $\omega$ , ont un effet sur l'inhibition virale, la réduction de la prolifération tumorale ainsi que sur l'immuno-modulation.
- Les interférons de type II ou interférons  $\gamma$  agissant sur d'autres récepteurs.

La réponse au traitement par interféron dans le cancer est très hétérogène. Leur activité antitumorale implique de multiples mécanismes :

- Un effet direct sur la prolifération et la différenciation cellulaire.
- Diverses inductions enzymatiques.
- Activer d'autres cytokines au niveau de la tumeur.
- Une stimulation de la production d'immunoglobulines anti-tumorales, de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques, de cellules tueuses naturelles (NK) et de macrophages.
- Réguler l'activité antigénique des antigènes de surface tumorale.

L'interleukine 2 est une cytokine produite par les monocytes dans le sang. Grâce au génie génétique, la Proleukin®, Interleukine 2 recombinante, a pu être créée. Une seule indication, l'adénocarcinome rénal métastatique, cependant très discutée en raison des effets secondaires de cette molécule(60).

En plus de l'immunothérapie passive non spécifique, il existe une immunothérapie active non spécifique correspondant au BCG intra vésical ou Immucyst®. Le mécanisme d'action exact de ce bacille reste mal connu(61). L'activité tumorale est probablement le résultat d'une réponse inflammatoire provoquée par l'instillation intra vésicale créant le rejet des cellules cancéreuses de la paroi vésicale. Actuellement, une seule indication de cancer localisé non invasif de la vessie est reconnue.

Toujours en immunothérapie, le concept de vaccin anticancéreux s'est développé grâce à l'identification du risque cancérigène de certains virus comme celui de l'hépatite B (HBV) ou du papilloma virus (HPV)(62). Beaucoup de travaux utilisant des cibles différentes sont en cours. Certains cancers expriment des antigènes spécifiques, qui permettent le développement d'anticorps dirigés uniquement contre les cellules tumorales. Cependant, la plupart des cancers expriment des antigènes normalement présents dans l'organisme. Par conséquent, il est indispensable de diriger l'anticorps uniquement vers les cellules cancéreuses. Les éléments qui distinguent l'expression d'antigène normale de l'expression d'antigène pathologique peuvent être:

- Quantitativement, la surexpression de l'antigène dans les tissus cancéreux.
- Qualitatif, avec des antigènes plus ou moins différenciés.
- Géographiques, dont l'expression est limitée à certains sites.

Toujours dans le but de développer des vaccins anticancéreux, des plasmides permettant l'incorporation de l'ADN dans le génome humain sont étudiés. Cette incorporation permet aux protéines d'être synthétisées puis dégradées. Les peptides produits par cette dégradation sont exposés à la surface de certaines cellules. Cela conduit à une réponse immunitaire cellulaire contre les cellules

tumorales ainsi qu'à une réponse humorale(63). Néanmoins, il reste encore du travail à faire avant que ces vaccins puissent être commercialisés.

## II.E.Les Thérapies Ciblées

Contrairement à la chimiothérapie conventionnelle, la chimiothérapie dite « ciblée » correspond à des médicaments dont le principal mode d'action est dirigé sur le mécanisme de l'oncogenèse et présente une spécificité importante vis-à-vis les cellules cancéreuses. Par conséquent, ces médicaments ont une action ciblée sur un niveau précis de fonctionnement ou de développement des cellules tumorales. Cette catégorie est représentée par deux classes pharmacothérapeutiques : les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de la tyrosine kinase et apparentés. Ces derniers sont sous forme orale et sont majoritairement dispensés en ville.

L'utilisation thérapeutique de la thérapie ciblée dépend de l'expression de cibles moléculaires au sein de la tumeur. Leur développement est lié à l'identification de biomarqueurs moléculaires qui peuvent être détectés par des tests de diagnostic réalisés sur les plateformes de génétique moléculaire(6).

### E.1. Petites molécules de thérapies ciblées

#### a. Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase

La première molécule de thérapie ciblée disponible a été l'imatinib (figure 9)(50). L'imatinib a d'abord été identifié comme un inhibiteur de la protéine de fusion BCR-ABL de la leucémie myéloïde chronique (LMC) et de la LAL Ph +, et a ensuite été considéré active sur c-kit impliqué dans les tumeurs stromales digestives (*Gastro Intestinal Stromal Tumor* [GIST]). Ensuite, le Dasatinib et le Nilotinib ont été développés pour contrer la résistance à l'imatinib induite par des mutations dans la protéine BCR-ABL.

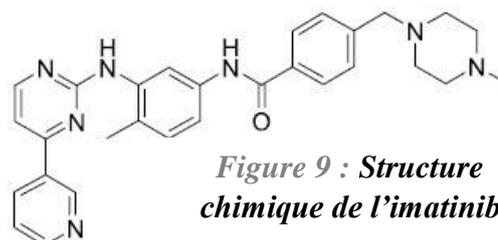


Figure 9 : Structure chimique de l'imatinib

#### b. Inhibiteurs des domaines intracellulaires des récepteurs de la famille EGFR

Les inhibiteurs des domaines intracellulaires des récepteurs de la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (*Epidermal Growth Factor Receptor* [EGFR]) constituent la deuxième grande famille d'inhibiteurs de la tyrosine kinase. Les principaux représentants sont le gefitinib et l'erlotinib inhibiteurs spécifiques de l'EGFR (HER1) prescrits principalement dans le cancer bronchique non à petites cellules et le lapatinib inhibiteur des récepteurs HER1 et HER2 indiqué dans le cancer du sein surexprimant HER2.

### c. Les Anti-Angiogéniques

Les agents anti-angiogéniques sont conçus pour supprimer la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins qui fournissent de l'oxygène et des nutriments aux tumeurs(64).

On distingue les inhibiteurs des récepteurs VEGFR (VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3) spécifiques, comme l'Axitinib, et les inhibiteurs multicibles.

Les inhibiteurs multicibles peuvent inhiber de manière significative plusieurs tyrosine kinases, et parfois aussi les sérine-thréonine kinases de la voie RAF, impliquées dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, 2, 3 et TIE2), l'oncogenèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF et BRAFV600E) et le microenvironnement tumoral (*Platelet Derived Growth Factor Receptor* [PDGFR], FGFR). Actuellement, les plus prescrits sont le sorafenib, le sunitinib, le régorafénib, le pazopanib ou le vandetanib.

Après avoir découvert de nouvelles cibles thérapeutiques, la famille des petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase s'est élargie. Citons par exemple le crizotinib qui inhibe le récepteur à activité tyrosine kinase ALK et ses variantes oncogéniques, et le ruxolitinib, le premier inhibiteur sélectif de Janus Kinase (JAK). Il inhibe la signalisation JAK/STAT et la prolifération cellulaire d'hémopathies malignes dépendant des cytokines. Il est essentiellement indiqué dans les myélofibroses.

### d. Autres petites molécules inhibitrices

De nouveaux inhibiteurs ciblent les protéines non tyrosine kinase et / ou les protéines intracellulaires, qui sont en aval de la voie de signalisation de prolifération. Ainsi, BRAF avec mutation V600E et V600K est inhibé par le vémurafénib. D'autres exemples sont apportés par le vorinostat inhibiteur de l'histone désacétylase 6 (HDAC6), le bortézomib inhibiteur de la dégradation des protéines par le protéasome et de la voie NFKb, et les dérivés de la rapamycine, tels que le temsirolimus et l'évérolimus dans le traitement du cancer du rein, qui sont des inhibiteurs de mTOR.

La protéine mTOR semble être une nouvelle cible potentielle pour le traitement anticancéreux(65). Dans les cellules saines, la protéine mTOR est impliquée dans de nombreuses voies métaboliques et semble être essentielle à la survie cellulaire. Elle est également impliquée dans la traduction des facteurs induits par l'hypoxie qui régulent la capacité de la tumeur à s'adapter à l'hypoxie et à produire le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) responsable de l'angiogenèse.

On peut citer aussi le vismodegib qui est une petite molécule capable d'inhiber la voie Hedgehog. En se liant à la protéine transmembranaire SMO, il inhibe l'activation des facteurs de transcription *Glioma Associated Oncogene* (GLI) et des gènes cibles de Hedgehog. La plupart de ces gènes sont liés à la prolifération, à la survie et à la différenciation cellulaires. Le vismodegib est utilisé pour traiter le carcinome basocellulaire métastatique ou localement avancé.

## E.2. Anticorps Monoclonaux

Le nom d'anticorps monoclonal est composé de plusieurs composants et suit une terminologie internationale homologuée. Habituellement, il se compose d'un préfixe et de trois suffixes. Le premier suffixe indique la structure cible, par exemple « tum » / « tu » signifie tumeur. Le deuxième suffixe indique l'espèce d'origine : souris « o », rat « a », hamster « e », primate « i », chimérique « xi », humanisée « zu », humaine « u ». Le troisième suffixe « mab » indique un anticorps monoclonal (*monoclonal antibody*). Les anticorps monoclonaux utilisés en oncologie sont utilisés à des fins antiprolifératives ou immunologiques.

### a. Anticorps Anti-Oncogénique

Les anticorps anti-prolifératifs ciblent le domaine extracellulaire des récepteurs de croissance surexprimés dans les cellules tumorales, tandis que les petites molécules obtenues par synthèse chimique ciblent le domaine intracellulaire. En plus d'inhiber les voies de signalisation récepteur dépendante qui conduisent à l'arrêt de la prolifération cellulaire, certains d'entre eux sont également des médiateurs de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC). Actuellement, le cetuximab et le panitumumab (anti-EGFR), le trastuzumab anti-HER2, le pertuzumab (domaine de dimérisation HER2), et le bevacizumab (anti-VEGFR) sont largement utilisés.

Les applications cliniques de ces nouvelles molécules sont diverses, notamment dans le cancer du sein avec le trastuzumab Herceptin®. Dans 20% à 30% des cancers du sein, la surexpression des récepteurs HER2 peut raccourcir la durée de survie(66). Sa mise en évidence nécessite des techniques immunohistochimiques. Le trastuzumab est un anticorps IgG1 murin humanisé qui agit sur le récepteur HER2-NEU du facteur de croissance épidermique humain. C'est un anticorps inhibiteur de la tyrosine kinase. Il ne doit être prescrit qu'aux patientes atteintes d'un cancer du sein en situation métastatique ou adjuvante et exprimant ce récepteur. Il réduit l'activation de la voie de la signalisation régulée par HER2 à travers différents mécanismes:

- En bloquant l'homo ou l'hétérodimérisation du récepteur, par l'augmentation de l'endocytose du récepteur, conduisant à une augmentation de son élimination et en réduisant le clivage extracellulaire du récepteur.
- Le trastuzumab a une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) via son fragment Fc, qui peut inhiber la prolifération de cellules tumorales humaines surexprimant HER2.

En bloquant l'activation du récepteur HER2, il peut réduire les voies de signalisation PI3K et PTEN, inhibant ainsi la prolifération cellulaire et favorisant l'apoptose.

Après l'étude de trastuzumab sur différents modèles animaux, il a été démontré que cette molécule réduit la vascularisation tumorale en bloquant la néoangiogenèse. Le taux de réponse à cette thérapeutique est d'environ 50%.

Le VEGF Trap (aflibercept) doit être comparé au bévacizumab. Il s'agit d'une protéine de fusion recombinante constituée d'un fragment qui se lie au VEGF et d'un fragment Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (IgG1). Il agit comme un

récepteur leurre soluble qui se lie au VEGF-A et aux ligands apparentés au PlGF et au VEGF-B.

### **b. Anticorps Anti-Immunitaire**

Ils ciblent une protéine caractéristique d'une lignée des cellules tumorales. Actuellement, les médicaments les plus couramment utilisés ciblent l'antigène CD20 exprimé par les lymphocytes B (rituximab et ofatumumab), l'antigène CD52 (alemtuzumab), et même l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4), ce dernier étant régulateur négatif de l'activation des cellules T (ipilimumab). Des anticorps anti-CD20 couplés à des éléments radioactifs ont été développés pour la radio-immunothérapie du lymphome B (131I-tositumomab [Bexxar®], 90Y-ibritumomab-tiuxetan [Zevalin®]). La denileukin est une cytotoxine recombinante formée par la fusion de l'interleukine 2 et de la toxine diphtérique. Elle a des propriétés anti-CD25. De plus, le couplage d'agents cytotoxiques et d'anticorps est un moyen de conférer une sélectivité aux cellules tumorales pour des médicaments qui sont trop toxiques pour être utilisés chez l'homme, ou d'améliorer l'efficacité d'anticorps à faible activité antitumorale intrinsèque. Ce concept a conduit au développement d'immunoconjugués, dont le premier exemple est le gemtuzumab ozogamicine (Mylotarg®) qui associe des anticorps anti-CD33 à la calichéamicine cytotoxique.

## **E.3. Autres**

D'autres agents thérapeutiques sont utilisés dans le traitement du cancer qu'il est impossible de classer dans les catégories précédentes.

La trétinoïne et le bexarotène sont des inducteurs de différenciation. Le premier fonctionne en réorganisant les récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque (RAR) anormaux, et le second fonctionne en liant et en activant sélectivement les rétinoïdes-X-récepteurs (RXR) alpha, bêta et gamma.

La thalidomide, le lénalidomide et le pomalidomide sont des immunomodulateurs aux propriétés anti-angiogéniques. Ils sont prescrits dans le myélome multiple.

On peut également citer les agents thérapeutiques photodynamiques tels que le porfimère ou le méthyl aminolévulinate dont la cytotoxicité dépend de la lumière et de l'oxygène. Par conséquent, une irradiation au laser doit être effectuée après l'administration de ces médicaments.

## II.F. Les Traitements Combinés

Compte tenu de la complexité des modalités de thérapeutiques, dans le cadre de la stratégie globale d'oncologie et en étroite concertation avec les chirurgiens, les radiothérapeutes et les oncologues, différents types de traitement peuvent être mis en place dans le cadre de protocoles.

Dans le cas d'un traitement médicamenteux, les administrations sont répétées. On appelle « cure » la période pendant laquelle le patient reçoit effectivement le traitement, et « intercure » la période séparant la fin d'une cure du début de la cure suivante. Cette période sans traitement est définie en fonction de la durée de récupération de la toxicité induite par la chimiothérapie (en particulier hématologiques). Un cycle comprend la cure et l'intercure.

Le traitement médicamenteux est rarement le seul mis en place lors de la prise en charge d'un cancer. Il est le plus souvent associé à la chirurgie et/ou la radiothérapie.

### F.1. Association Chirurgie-Chimiothérapie

La chimiothérapie est généralement associée au traitement chirurgical principal. Son but est de limiter/favoriser le geste chirurgical ou d'évaluer la sensibilité tumorale en situation néoadjuvante, ou d'éliminer les cellules cancéreuses résiduelles en situation adjuvante.

### F.2. Association Radiothérapie-Chimiothérapie

Dans de nombreux cas, la radiothérapie et la chimiothérapie sont associées d'une manière séquentielle ou simultanée, de sorte que les propriétés de radiosensibilisation de certains agents anticancéreux peuvent être utilisées.

Divers mécanismes d'interaction entre les deux thérapies ont été décrits.

Au niveau moléculaire, les radiations ionisantes induisent des lésions de l'ADN (cassures simple et double brin), dont la majorité sont réparées par les cellules cancéreuses. De nombreux cytotoxiques affectent également l'ADN, les capacités de réparation sont altérées, alors les lésions réparables (cassures radio-induites ou adduits de cisplatine) se transforment en lésions irréparables (couple cassures radio-induites + adduits de cisplatine). Lorsqu'il est combiné avec le 5FU, l'irradiation augmenterait sa captation tumorale, et la déplétion en désoxythymidine triphosphate diminuerait la réparation de l'ADN. D'autre part, le témozolomide peut également limiter les mécanismes de réparation de l'ADN en modifiant la méthylation de l'ADN.

Une coopération cytotocinétique pourrait se mettre en place au niveau cellulaire lors d'une association simultanée avec les médicaments agissant sur la phase S du cycle cellulaire (dérivés de la camptothécine), la radiothérapie agissant préférentiellement sur les cellules en phase G2/M. Dans le cas d'une utilisation combinée avec les taxanes, la synchronisation des cellules en phase G2/M par les anti microtubules favorisera l'effet de la radiothérapie.

Au niveau tissulaire, la supra-additivité radiochimiothérapie est attribuée au phénomène de réoxygénation liée à la réduction du volume tumoral améliorant, ce qui améliore la vascularisation, améliorant ainsi l'accès de la chimiothérapie à la tumeur et la radiosensibilisation. Cependant, en raison de la faible spécificité de la chimiothérapie pour les tissus tumoraux, la radiosensibilisation affecte aussi les

tissus sains, entraînant une augmentation de la toxicité des schémas concomitants.

### **F.3. Polychimiothérapie**

Grâce au nombre croissant de médicaments disponibles, les protocoles de polychimiothérapie ont permis d'augmenter la fréquence et la durée des rémissions. Ces associations sont conçues pour augmenter l'efficacité anticancéreuse sans accumulation de toxicité. Ce principe repose sur :

- Une combinaison de médicaments appartenant à différentes classes pour éviter les phénomènes de résistance.
- L'association de molécules agissant à différentes phases du cycle cellulaire pour atteindre un maximum de cellules tumorales ou bénéficier d'un phénomène de synchronisation.
- L'inhibition de différents acteurs dans la même voie de signalisation.

L'association chimiothérapie et thérapie ciblées fait actuellement l'objet de nombreux essais cliniques. Leur position dans le panel des stratégies thérapeutiques, parfois limitée à des sous-groupes de patients, doit être déterminée d'un point de vue bénéfice/ risque et qualité de vie.

Bien que des rémissions complètes plus fréquentes entraînent une augmentation des taux de survie, certains patients développent une toxicité tardive liée au traitement anticancéreux jusqu'à 40 ans après la fin de traitement. La toxicité des agents anticancéreux peut atteindre de nombreux organes vitaux, notamment le cœur, les poumons, le système nerveux central, le foie et les reins.

Parmi ces toxicités, la toxicité cardiaque ou la cardiotoxicité.

# III. CARDIOTOXICITÉ DES TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX

---

## III.A. Définition de la cardiotoxicité

La cardiotoxicité est une forme de toxicité spécifique au muscle cardiaque, elle couvre un continuum de fréquence et de gravité, allant des symptômes cliniques nécessitant une hospitalisation urgente, à un changement structurel asymptomatique détectable à l'imagerie cardiaque ou à une nouvelle arythmie d'apparition, à une augmentation mesurable des biomarqueurs avant qu'un changement symptomatique, structurel ou électrique ne soit détectable (67).

## III.B. Traitements anticancéreux et cancer du sein

Les grands principes du traitement du cancer du sein reposent sur :

- La chirurgie (tumorectomie, zonectomie).
- Le curage ganglionnaire axillaire homolatéral (technique du ganglion sentinelle),
- La radiothérapie (dont le but est d'éviter la récurrence locorégionale),
- La chimiothérapie,
- Les thérapies ciblées et l'hormonothérapie.

Le régime de chimiothérapie utilisé dans le cancer du sein repose sur l'administration d'analogues du 5 FU, d'anthracyclines (doxorubicine ou épirubicine), d'agents alkylants (le cyclophosphamide) et de taxanes.

### B.1. Les anthracyclines

Les anthracyclines représentent la chimiothérapie la plus à risque de cardiotoxicité et l'une des plus étudiées à ce jour. Ce sont des agents intercalants qui empêchent la réplication de l'ADN.

### B.2. Les thérapies ciblées anti-HER2

HER2 est un récepteur de la famille EGFR. Il s'agit d'un proto-oncogène surexprimé dans certains cancers du sein. Les thérapies ciblées anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib) ont montré une amélioration de la survie chez des patients ayant un cancer du sein métastatique surexprimant HER2.

### B.3. L'hormonothérapie

L'objectif de l'hormonothérapie est d'empêcher la stimulation des cellules cancéreuses par les œstrogènes. La recherche du caractère hormono-sensible de la tumeur est toujours effectuée : recherche de récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone.

Les femmes non ménopausées sont traitées par des anti-œstrogènes (tamoxifène). Les femmes ménopausées sont traitées par des anti-aromatases (anastrozole, letrozole) dans le but d'inhiber la transformation des androgènes en œstrogènes.

## **B.4. La radiothérapie thoracique**

La radiothérapie crée des lésions sur l'ADN via des cassures doubles brins. L'irradiation a pour but de détruire toutes les cellules tumorales tout en épargnant le plus possible les tissus sains périphériques.

## **III.C. La cardiotoxicité des traitements anticancéreux**

### **C.1. La cardiotoxicité de la radiothérapie**

Bien que le cœur soit un organe relativement radio résistant, il constitue un organe critique pour la radiothérapie thoracique ou médiastinale du fait de sa position anatomique.

Pour chaque constituant du cœur : péricarde, myocarde, endocarde, tissu conducteur, artères coronaires, réseaux vasculaires et valves, 3 types de toxicité existent :

- Une toxicité subaiguë apparaissant dans les 6 à 12 mois après l'irradiation.
- Une toxicité chronique qui se manifeste 1 à 5 ans après la dernière séance de radiothérapie.
- Une cardiotoxicité tardive se révélant plus de 5 ans après l'arrêt des rayons.

Toutes ces toxicités cardiaques sont regroupées sous le nom de cardiopathies radio-induites ou RIHD.

Les facteurs de risque de la cardiotoxicité de la radiothérapie, en plus de la dose de rayons, sont constitués par le volume de cœur irradié, la dose par fraction, le jeune âge au moment de l'irradiation, le nombre d'années entre l'irradiation et l'évaluation cardiaque, la prescription d'une chimiothérapie cardiotoxique, d'une hormonothérapie ou de Trastuzumab et la présence de facteurs de risque cardiovasculaire(68).

#### **a. Physiopathologie de l'atteinte cardiaque**

##### **1) Atteintes péricardiques**

Concernant le péricarde, on assiste initialement à une période inflammatoire avec une augmentation de la prolifération et de la perméabilité vasculaires ainsi qu'à une altération de la fibrinolyse. Cliniquement, ces modifications peuvent se manifester par un tableau de péricardite (2,5 à 20%) qui est souvent associée à un épanchement riche en protéines parfois très abondant. Cependant, l'évolution est généralement lente conduisant rarement à un tableau de tamponnade, la réaction péricardique reste mineure (69).

## **2) Atteintes myocardiques**

L'atteinte du myocarde serait plus rare que l'atteinte du péricarde. Il existe initialement une atteinte myocardique micro vasculaire aiguë qui se traduit par une myocardite aiguë post-éradique. Cette myocardite est rare mais souvent asymptomatique.

## **3) Atteintes du tissu conducteur**

Parallèlement, cette fibrose peut intéresser le tissu conducteur cardiaque et participer à l'apparition d'une cardiopathie rythmique. Les troubles du rythme et de la conduction peuvent être de différents types : tachycardie supra-ventriculaire (4%), tachycardie ventriculaire (4%), blocs sino-auriculaires, blocs auriculo-ventriculaires de tous degrés et allongement de l'espace QT (70). Les blocs de conduction infra-nodaux sont les plus fréquents. Environ 5% des patients irradiés vont présenter des troubles conductifs.

## **4) Atteintes coronariennes**

La paroi des artères coronaires, quant à elle, va être complètement remodelée avec la destruction des cellules endothéliales conduisant à une migration des cellules musculaires lisses à partir du média et une disparition de cette couche cellulaire.

## **5) Atteintes valvulaires**

Au niveau valvulaire, le principal mécanisme serait une atteinte indirecte des valves secondaire à un processus de fibrose myocardique péri-valvulaire entraînant une dysfonction valvulaire (71).

## **C.2. La cardiotoxicité de la chimiothérapie**

Les maladies cardiovasculaires et les cancers sont les principales causes de décès dans le monde, bien que les taux de mortalité de chacun d'eux aient connu une diminution progressive (72,73). L'association entre ces deux événements est de plus en plus fréquente en raison des progrès de la thérapie anticancéreuse qui, d'une part, se traduit par une amélioration de la qualité de vie et, d'autre part, expose les patients à des facteurs de risque cardiovasculaire, car la chimiothérapie présente un fort potentiel de cardiotoxicité (74).

Par conséquent, les avantages de la chimiothérapie peuvent être contrebalancés par des effets indésirables sur le système cardiovasculaire.

### **a. Cardiotoxicité des Anthracyclines**

Les Anthracyclines sont des agents très couramment utilisés en chimiothérapie anticancéreuse, notamment dans le cancer du sein, les lymphomes (75), les sarcomes ou d'autres types de cancers (leucémies, cancers ovariens, cancers gastriques, cancers de la thyroïde, neuroblastomes, etc.). Cependant, en

plus de leurs effets cytotoxiques anticancéreux, ces molécules peuvent également induire une toxicité hématologique (76), une néphrotoxicité (77), une hépatotoxicité (78) et une cardiotoxicité (67). Parmi ces effets secondaires délétères, l'insuffisance cardiaque fait partie des préoccupations majeures limitant le bénéfice du traitement et la qualité de vie du patient.

Les effets cardiotoxiques des anthracyclines ont été signalés pour la première fois en 1973 par Lefrak et al qui ont observé des modifications électrocardiographiques transitoires chez 11 % des patients traités par la doxorubicine, 3 % supplémentaires développant une insuffisance cardiaque congestive (ICC) grave (79). Ainsi, une étude clinique avec un suivi sur 7 ans des patients survivants d'un cancer, a montré que 51% de ces patients sont décédés de leur cancer tandis que 33% ont succombés à la suite de pathologies cardiaques associées (80). L'importance de la cardiotoxicité induite par les Anthracyclines est donc très claire et représente désormais un risque de santé publique important face à l'augmentation du nombre de cas de cancers, du vieillissement des populations et de l'amélioration des traitements conduisant à l'accroissement de l'espérance de vie du patient, mais aussi au risque de développer une insuffisance cardiaque.

### 1) Cinétique clinique de la cardiotoxicité de la Doxorubicine

La Doxorubicine (Dox) induit une cardiotoxicité de type I, irréversible et caractérisée par des dommages structuraux permanents associés à une mort cellulaire des cardiomyocytes. Elle s'accompagne le plus souvent d'une cardiomyopathie dilatée sans passer par une phase d'hypertrophie compensatoire. Cette cardiotoxicité peut survenir au moment de l'injection, quelques heures ou quelques semaines après (effets aigus/subaigus), dans la première année après la fin des traitements (effet chroniques précoces) ou plusieurs années (> 5 ans) post-exposition (effets chroniques tardifs) (1).

#### *a. Toxicité aiguë/subaiguë :*

Les lésions cardiaques aiguës dues à l'administration d'anthracyclines se produisent généralement avec des doses élevées au moment de l'exposition ou peu après, de manière cohérente avec la libération de troponine juste après l'administration de l'agent. La cardiotoxicité subaiguë se produit en quelques semaines. Dans les formes aiguës/subaiguës, des modifications transitoires de l'ECG peuvent survenir, ainsi que des arythmies, notamment un flutter ou une fibrillation auriculaire, bien qu'elles ne soient pas fréquentes. Dans de rares cas (1%), la cardiotoxicité aiguë/subaiguë peut également entraîner une myocardite et/ou une péricardite, les patients étant le plus souvent symptomatiques. Dans ces cas, le mécanisme de la cardiotoxicité aiguë fait intervenir une réponse inflammatoire. Si une dysfonction systolique aiguë/subaiguë du ventricule gauche se produit, on considère généralement qu'elle est réversible et non liée à la cardiotoxicité chronique, c'est-à-dire au développement ultérieur d'une cardiomyopathie. Des observations récentes suggèrent toutefois que ce n'est peut-être pas le cas (81). En effet, même chez les patients asymptomatiques, certaines lésions myocytaires peuvent survenir au moment de l'exposition aux anthracyclines, et le myocarde ventriculaire gauche peut devenir susceptible d'être

soumis à des facteurs de stress naturels et iatrogènes, de sorte qu'une lésion cardiaque précédemment non détectée peut s'aggraver et devenir cliniquement évidente. Par conséquent, l'absence d'insuffisance cardiaque clinique dans les premiers temps suivant le traitement peut être due à l'activation de mécanismes compensatoires dans le cœur et ne signifie pas nécessairement l'absence de lésions cardiaques.

*b. Toxicité chronique précoce :*

Selon la durée du traitement, jusqu'à 16% des patients peuvent développer une cardiotoxicité chronique précoce progressive qui peut être causée par la mort cellulaire des cardiomyocytes. Elle se caractérise par le développement d'une cardiomyopathie dilatée chez l'adulte en cardiomyopathie restrictive avec dysfonctions diastoliques et des pressions de remplissage élevées en pédiatrie (1).

*c. Toxicité chronique tardive :*

Une cardiotoxicité tardive peut être développée au-delà d'un an et jusqu'à 20 ans après le traitement. Elle se caractérise par une arythmie ou une cardiomyopathie dilatée et restrictive avec dysfonctionnement diastolique, qui peut également entraîner une vasoconstriction des coronaires augmentant ainsi le risque d'infarctus du myocarde. Une perte de myofibrilles peut également être observée. La plupart des études cliniques rapportant une toxicité cardiaque tardive de la Dox concerne les patients pédiatriques (1).

## **2) Mécanismes cellulaires de la cardiotoxicité induite par la Doxorubicine**

Le mécanisme d'action de la Dox est principalement lié à l'intercalation dans l'ADN et l'inhibition de la Topoisomérase II. Ces mécanismes sont responsables de l'activité antitumorale de la Dox, mais sont également à l'origine des atteintes du cardiomyocyte conduisant à une altération de ces voies de signalisation et à un remodelage cardiaque délétère (figure 10). Parmi ces mécanismes cardiotoxiques des Anthracyclines, on retrouve également l'intercalation dans les brins d'ADN, qui inhibe la synthèse de l'ADN et de l'ARN conduisant à des cassures double brins de l'ADN et à la mort des cardiomyocytes.

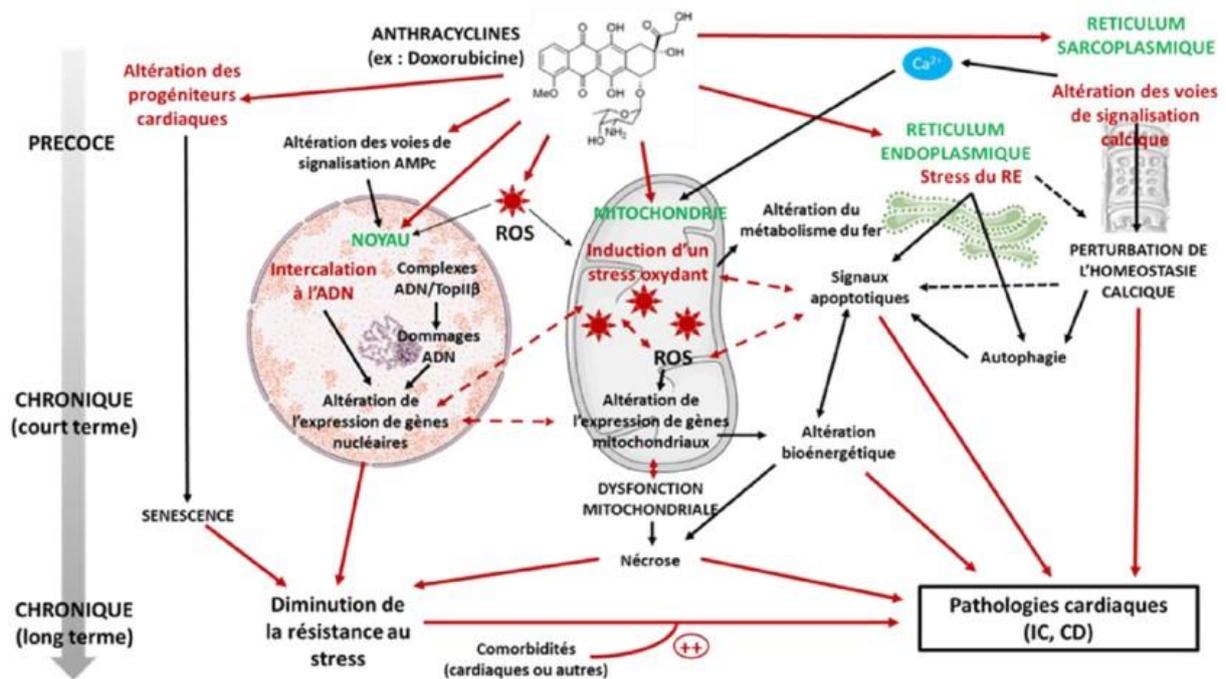
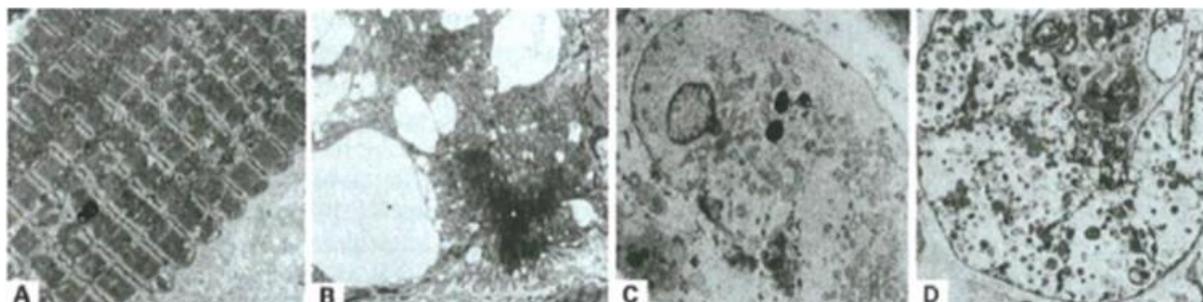


Figure 10 : Vue d'ensemble des effets secondaires induits par la Doxorubicine dans le cardiomyocyte.

La Doxorubicine induit plusieurs altérations cellulaires majeures au niveau du cardiomyocyte. Elle est à l'origine de l'induction d'un stress oxydant, elle provoque des dommages à l'ADN en s'intercalant directement entre les deux brins ou en stabilisant le complexe Top II  $\beta$ /ADN, elle altère les fonctions mitochondriales et l'homéostasie calcique. Tous ces mécanismes provoquent alors la mort des cardiomyocytes et induisent une insuffisance cardiaque.

#### a) Altérations structurales du tissu cardiaque

La Dox provoque une toxicité cardiaque dite de « type I », caractérisée par des dommages structuraux permanents associés à une mort cellulaire des cardiomyocytes (1). Au niveau subcellulaire, ces changements structuraux sont dus entre autres à une vacuolisation du cytoplasme, une perte de myofibrille, un gonflement et la perte des crêtes des mitochondries et à une augmentation du nombre de lysosomes(82,83) (figure 11). De plus, la Dox réduit l'expression de protéines impliquées dans les mécanismes de contraction, comme les Troponines I et C, l' $\alpha$ -Actine ou la Myosine. Ces effets sont directement liés à une perte de contractilité et au dysfonctionnement myocardique (84).



**Figure 11 : Modifications ultrastructurales induites par la doxorubicine dans les cardiomyocytes (85).**

*Photographies de microscopie électronique montrant des champs de biopsies myocardiques de patients traités (B, C, D) ou non (A) aux Anthracyclines. La Doxorubicine induit des altérations structurelles majeures dans le cardiomyocyte telles que la vacuolisation (B), la perte de myofibrilles (C) ou la nécrose (D).*

### **b) Induction d'un stress oxydant**

L'un des mécanismes les mieux décrits de la cardiotoxicité de la Dox est la génération d'un stress oxydant. En effet, la Dox peut générer des radicaux libres (ROS) à travers différents mécanismes (83). La Dox s'accumule dans plusieurs organites, y compris les mitochondries, les principaux producteurs de ROS dans les cellules (82). Dans les conditions physiologiques, ces ROS sont produites en petite quantité par les complexes de la chaîne respiratoire (I, II et III) lorsque des électrons s'échappent et réagissent avec une molécule d'oxygène ( $O_2$ ) pour former l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ) (86). La dégradation des ROS intervient alors via les mécanismes antioxydants impliquant entre autres la superoxyde dismutase (SOD) ou la Catalase. Cependant, en conditions pathologiques, la production de ROS peut être maintenue ou augmentée, tandis que les défenses antioxydantes sont diminuées entraînant une dérégulation de l'équilibre production/dégradation de ROS et l'induction d'un stress oxydant.

La génération des radicaux libres altère par oxydation les structures lipidiques, protéiques et nucléiques, modifiant ainsi la fonction de tous les composants cellulaires situés à proximité du site d'accumulation de la Dox comme par exemple le noyau ou les mitochondries (87). Au niveau mécanistique, les radicaux libres peuvent être générés par le cycle redox de la Dox. Elle est notamment directement réduite en un dérivé semi-quinone radicalaire par des flavoprotéines (NADH déshydrogénase ou la NADPH réductase mitochondriale) (88) ou bien par la libération d'un électron après que la Dox se lie à l'ADN. Ce dérivé peut alors subir une deuxième réduction pour former une hydroquinone ou bien pour revenir à sa forme quinone grâce à une réaction d'oxydation catalysée par la NADPH oxydase. Cette réaction aboutit à la production de radicaux superoxydes ( $O_2^-$ ) et la dismutation de ce dernier conduit à la formation du peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). Cette réaction peut être catalysée par la SOD ou se produire spontanément (89). Le peroxyde d'hydrogène est une molécule stable qui

peut être éliminée par les défenses enzymatiques antioxydantes dans des conditions physiologiques normales. Cependant, la Dox provoque une diminution de ces mécanismes antioxydants (SOD, glutathion peroxydase, Catalase) (90,91) qui sont déjà très restreints dans le cardiomyocyte au vue de la quantité de mitochondries extrêmement élevées (92), rendant le cœur plus sensible au stress oxydatif. Ainsi, l'anion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène peuvent générer des radicaux hydroxyles hautement réactifs et très toxiques, par le biais de la réaction d'Haber-Weiss. Cette réaction lente, peut être catalysée par certains métaux, en particulier le fer.

Pendant longtemps, le stress oxydatif causé par la Dox été associé à la capacité de ce composé à lier le fer libre, formant un complexe Fer/Dox qui peut réagir avec l'oxygène pour produire de manière plus abondante des ROS. En effet, le complexe Dox-Fe<sup>3+</sup> peut être réduit par la NADH cytochrome P450 réductase en Dox-Fe<sup>2+</sup> pouvant réagir avec l'oxygène et former l'O<sub>2</sub>· puis H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> par dismutation. D'une manière générale, la Dox et notamment ses métabolites (tels que le Doxorubicinol) interagissent avec des protéines du métabolisme du fer telles que IRP1 et 2 (Iron-Responsive Element Binding Protein 1/2), pour le rendre inactives (93). La Dox contribue ainsi à la diminution de la Ferritine via IRP1, une protéine impliquée dans un mécanisme de défense cellulaire limitant l'accumulation de fer qui peut être délétère (94). En effet, des études récentes, ont montré qu'en plus d'induire un stress oxydatif, l'accumulation de fer dans les cardiomyocytes est un élément déterminant de la cardiotoxicité de la Dox (95). Le mécanisme proposé pour expliquer cette accumulation est un défaut d'export de fer en raison de l'altération d'un transporteur de fer, l'ABC8 (96). De manière intéressante, cette accumulation de fer est spécifique d'un traitement aux Anthracyclines. Les taux de fer mitochondrial sont plus élevés chez les patients atteints de cardiomyopathie induite par la Dox. Une autre étude clinique a montré que des patients pédiatriques présentant une mutation sur le gène *hfe* mis en cause dans l'hémochromatose (pathologie caractérisée par une surcharge de fer) sont plus sensibles à la Dox (97). Cependant, une publication récente semble remettre en cause le rôle prépondérant du fer dans le stress oxydant induit par la Dox. En effet, l'ajout *in vitro* ou l'injection *in vivo* d'un accumulateur de fer (Fer-Dextran), ne potentialise pas la diminution de la fraction d'éjection induite par la Dox et semble même au contraire prévenir certains effets secondaires délétères (98). De plus, il a été démontré que l'effet cardioprotecteur de la Dexrazoxane contre les effets de la Dox est lié à son effet sur la Topoisomérase II β, plutôt qu'à sa propriété de chélateur de fer (99).

Enfin, la Dox peut générer un stress oxydant à partir d'oxygène et de monoxyde d'azote (NO) à la base de la production d'espèces réactives de l'azote (NOS), en particulier le peroxynitrite (ONOO<sup>-</sup>). Les NOS, au nombre de trois (eNOS, nNOS et iNOS), produisent le monoxyde d'azote à partir de la L-arginine et de l'oxygène (100). La Dox interagit directement avec la eNOS et favorise la production de superoxyde au détriment de NO. La transcription de cette eNOS est augmentée lors d'un traitement aux Anthracyclines et semble délétère puisqu'une étude a montré une fonction cardiaque préservée chez des souris invalidées pour eNOS et des effets opposés lors d'une surexpression (101).

Pendant longtemps, la génération d'un stress oxydant a été considérée comme l'élément central de la cardiotoxicité induite par la Dox. De nombreuses études ont montré que les molécules antioxydantes ont des effets cardioprotecteurs dans les modèles animaux, entre autres par l'augmentation du facteur NRF2 un régulateur de l'expression des antioxydants (102). Cependant, certains de ces antioxydants se sont révélés inefficaces lors d'essais cliniques voire même délétères pour l'efficacité thérapeutique de la Dox. Il semblerait donc que le stress oxydant ne puisse pas à lui seul expliquer les effets cardiotoxiques de la Dox.

### c) Inhibition de la Topoisomérase II $\beta$

La Top II  $\beta$  est la cible privilégiée des Anthracyclines, avec un effet anti-tumoral sur la forme  $\alpha$  et un effet cardiotoxique sur la forme  $\beta$  en générant des cassures doubles brins de l'ADN. En effet, des souris invalidées pour Top II  $\beta$  traitées à la Dox (5 fois 5 mg/kg en injections intrapéritonéales pendant 5 semaines) sont protégées contre la cardiotoxicité induite par la Dox et ne développent pas de cassures doubles brins de l'ADN ou de dysfonctions mitochondriales (103). Par conséquent, ces résultats indiquent pour la première fois que la Top II  $\beta$  agirait comme un régulateur central de la cardiotoxicité induite par la Dox (92). Cette étude montre également que le traitement par la Dox peut conduire à une réécriture du génome mitochondrial, ce qui pourrait contribuer au développement d'une cardiotoxicité chronique. De plus, la formation du complexe ADN/Top II  $\beta$ /Dox conduit à l'induction de 70% des ROS produit par la Dox (figure 12), ce qui indique que le stress oxydant est plus le résultat des dommages à l'ADN que du cycle d'oxydo-réduction de la Dox elle-même. Les patients surexprimant la Top II  $\beta$  pourraient également être plus susceptibles de développer une cardiotoxicité. L'utilisation de la Top II  $\beta$  en tant que bio-marqueur précoce est actuellement en cours d'investigation (104).

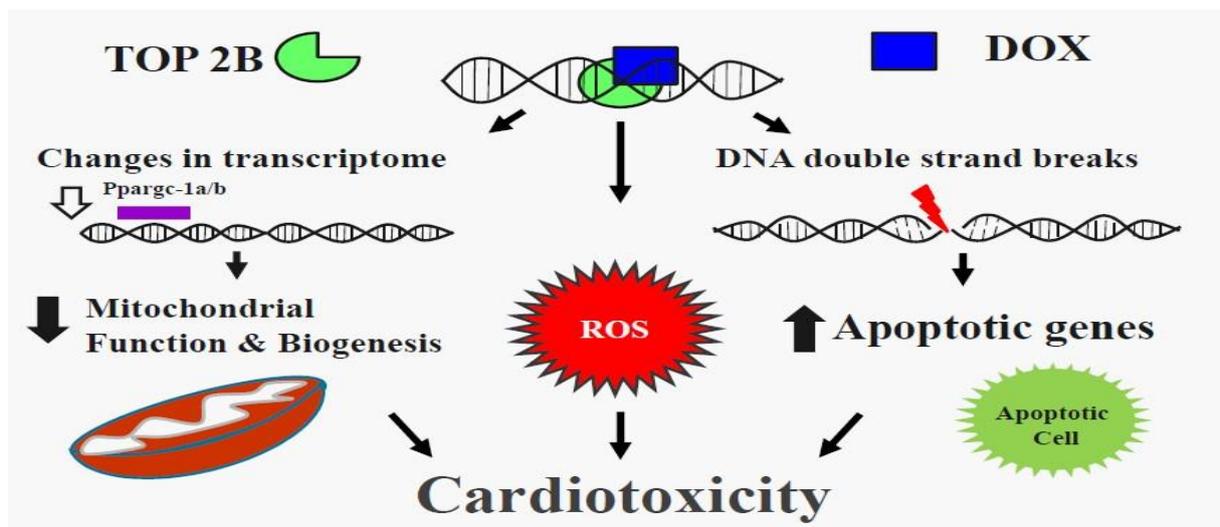


Figure 12 : Représentation schématique du complexe ternaire DOX/ADN/Top II Bêta (104).

## ***d) Altération des voies de signalisation cardiaques***

### **d.1 - Modulation de la signalisation $\beta$ -adrénergique**

Les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques jouent un rôle majeur dans la signalisation cardiaque car ils régulent la contraction et la survie des cardiomyocytes via respectivement les voies Gas/AC/AMPc et G $\beta$  $\gamma$ /PI3K/Akt. Chez les patients recevant un traitement aux anthracyclines, les voies de signalisations  $\beta$ -adrénergiques sont partiellement dérégulées dues à des décharges catécholaminergiques importantes entraînant une augmentation du taux d'AMPc dans les cellules cardiaques. La Dox induit peut également induire une modification de l'expression des différentes formes de récepteurs  $\beta$ -adrénergiques avec une diminution des  $\beta$ -1 (telle qu'observée habituellement dans l'insuffisance cardiaque), une augmentation des  $\beta$ -3 et une expression inchangée pour les  $\beta$ -2 (105) (figure 13). Au niveau des protéines G trimériques, l'expression de Gas couplée à  $\beta$ -1 est également diminuée tandis que le couplage inhibiteur Gai/ $\beta$ -2 est surexprimé. Associée à la diminution des récepteurs  $\beta$ -1, l'activité des Adénylates Cyclases 5 et 6 est réduite entraînant une diminution de la contractilité cardiaque. De plus, la surexpression de la protéine GRK2 induite par la Dox peut conduire à un découplage de Gas/ $\beta$ -1 (106). De plus, il a été montré que des cardiomyocytes isolés de souris invalidées pour  $\beta$ -2 sont plus sensibles à l'apoptose induite par un traitement à la Dox, alors qu'inversement, l'invalidation de  $\beta$ -1 prévient l'augmentation de la mort cellulaire (107). La voie des récepteurs  $\beta$ -1 est donc classiquement décrite comme la voie induisant les dommages cardiaques tandis que la voie  $\beta$ -2 semble plutôt cardio-protectrice. Bien que l'expression des  $\beta$ -2 soit inchangée, la Dox induit une surexpression de la protéine Gai suggérant alors une activation préférentielle de la voie anti-apoptotique Gai/PI3K/Akt. Cependant, la Dox réduit l'expression des protéines Akt et GSK3, favorisant ainsi l'apoptose des cardiomyocytes. La voie  $\beta$ -3 devient quant à elle prépondérante avec l'augmentation du couplage Gai et l'altération de la voie du monoxyde d'azote (NO). La Dox provoque le découplage du NOS conduisant à la production d'espèces réactives de l'azote, à une diminution de la concentration en GMPc et une augmentation de l'apoptose (108). De plus, l'inhibition de la PDE5, une enzyme qui dégrade le GMPc produit après stimulation des  $\beta$ -3, atténue les effets secondaires de la Dox sur le coeur. Deux études ont notamment montré que l'inhibition de la PDE5 par le Sildenafil permet de prévenir l'apoptose, les dysfonctions mitochondriales, et l'intégrité myofibrillaire induite par la Dox via l'augmentation de l'activité de la PKG et des synthèses du monoxyde d'azote (109). Cependant, une étude clinique a montré que le bénéfice de l'utilisation du Sildenafil est limité car il augmente également le risque de développement de mélanome chez l'homme (110).

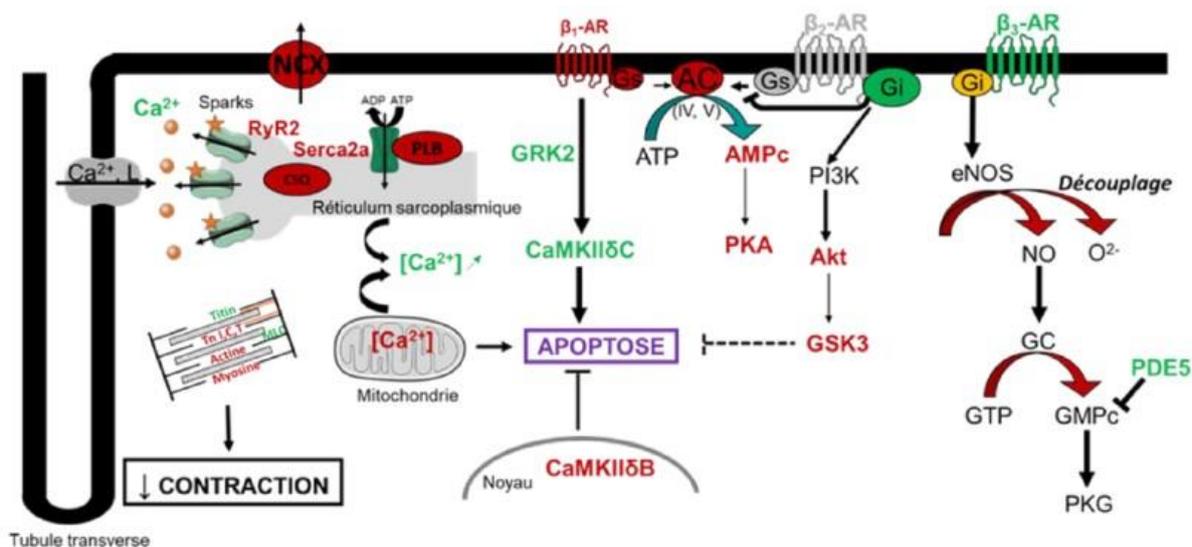
Enfin, les  $\beta$ -bloquants et plus particulièrement le Carvedilol possédant à la fois des capacités  $\alpha$ -adrénergiques et des propriétés antioxydantes sont aujourd'hui utilisés chez le patient développant des effets secondaires cardiaques suite au traitement à la Dox. Ceci est d'autant plus intéressant que les  $\beta$ -bloquants peuvent également avoir des effets anticancéreux (111).

## **d.2 - Altération de l'homéostasie calcique et du couplage excitation-contraction**

Les données de la littérature montrent, principalement *in vitro*, une altération globale de l'homéostasie calcique induite par la Dox (voir *Figure 13*). Dans des cardiomyocytes de rats nouveau-nés, le traitement à la Dox provoque une augmentation significative de la concentration du calcium dans le cytosol et la mitochondrie via une libération par le réticulum sarcoplasmique. En effet, après 30 min d'incubation, le métabolite aglycone de la Dox provoque un efflux calcique dans le cytosol. Ce phénomène peut s'expliquer par l'augmentation de la fréquence des sparks calciques. Ces sparks reflètent une augmentation de la probabilité d'ouverture des RyRs situés sur la membrane du RS et induisent une diminution de la charge calcique de ce dernier, ce qui conduit à un affaiblissement des transitoires calciques (112). Chez les patients traités par la Dox, on retrouve dans environ 40% des cas des processus arythmogènes corrélés à cette dérégulation des transitoires et des sparks calciques (85). Les métabolites de la Dox peuvent interagir directement avec les RyRs ou via les ROS (113). Ceci est lié à l'augmentation des ROS qui est connu pour son rôle dans le ralentissement des transitoires calciques. Cependant, le traitement avec des antioxydants n'a pas réussi à prévenir ces effets. En revanche, la CaMKII, protéine centrale du phénomène d'excitation-contraction, semble être une cible crédible pour réduire les altérations induites par la Dox. Un traitement par son inhibiteur pharmacologique le KN93, chez le rat, ou l'invalidation de la CaMKII $\gamma$  chez la souris, permettent l'atténuation des effets de la Dox sur les transitoires calciques (112).

Dans un autre modèle de cardiomyocytes de cochon d'Inde traités avec 100  $\mu$ M de Dox, on observe une diminution du courant potassique I<sub>Ks</sub> impliqué dans la phase de repolarisation, conduisant alors à une augmentation de la durée du potentiel d'action, et donc un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG (114). En plus de l'altération du couplage excitation-contraction, la Dox modifie également la relaxation cardiaque en réduisant l'expression et l'activité de recapture du calcium par la pompe SERCA2 dans des cardiomyocytes de rats nouveau-nés (115). Cependant, la diminution de l'activité de la SERCA semble être un phénomène de compensation de la cellule puisqu'une surexpression *in vivo* est délétère. De manière générale, la Dox diminue l'expression de tous les canaux ou protéines impliquées dans l'homéostasie du calcium (RyRs, Serca2, NCX, PLB) sauf les LTCC dont l'expression reste inchangée (116). Une étude a montré que l'utilisation du Fosinopril, un inhibiteur de l'Angiotensine II, dans un modèle de rat traités avec 18 mg/kg de Dox, permet d'atténuer la diminution d'expression de SERCA et du PLB et de restaurer en partie l'activité de la SERCA (117). L'effet inotrope négatif causé par la Dox est d'autant plus exacerbé par la diminution de l'expression de protéines impliquées dans le processus contractile du cardiomyocyte, comme la Troponine, l'Actine ou la Myosine (118).

*In vivo*, un modèle chronique de cardiomyopathie induite par la Dox a montré une diminution dose-dépendante de la capacité de stockage calcique mitochondriale sans que le mécanisme ne soit connu, ce qui conduit à une surcharge calcique cytosolique.



**Figure 13 : Remodelage du système β-adrénergique et altération du couplage excitation-contraction induit par la Doxorubicine.**

La Doxorubicine provoque un remodelage du système β-adrénergique dans le cardiomyocyte. Une atténuation de la voie β-1 est observée avec une diminution de l'expression des récepteurs β-1, de l'expression de Gs, de l'activité de l'AC et du couplage AC/Gs. La voie β-2 devient préférentielle et notamment le couplage β-2/Gi. Dans cette voie, la sous-expression d'Akt et GSK3 favorise l'apoptose des cardiomyocytes. Le récepteur β-3 est surexprimé et le découplage du eNOS conduit à une augmentation du stress oxydant et de l'apoptose.

### **d.3 - Modulation de l'activité des petites protéines G**

Les petites protéines G Rho sont responsables de la signalisation nucléaire, la transcription de certains gènes et la prolifération cellulaire (119). Un certain nombre d'études ont montré que la voie RhoA/ROCK/NFκB est impliquée dans la cardiotoxicité induite par la Dox. En effet, l'inhibition de la voie RhoA/ROCK par le fasudil prévient les changements hémodynamiques, histopathologiques et ultra-structuraux induits par la Dox (120). De manière intéressante, l'inhibition de cette voie conduit à une diminution de l'activité de NFκB dans les cardiomyocytes de rats tandis que dans les cellules cancéreuses, l'inhibition de RhoA induit l'activation de NFκB. Ceci suggère que la cardiotoxicité induite par la Dox et la résistance des cellules cancéreuses à la Dox impliquent les mêmes acteurs mais régulés de façon différente selon le type de cellules. L'inhibition de RhoA/ROCK peut également atténuer la cardiotoxicité induite par la Dox de façon ROS-dépendante et en prévenant l'inhibition de l'activité phosphatase de PP2A (121).

La petite protéine G Rac1 de la famille Rho régule la mobilité, l'adhésion, la méiose, la mort cellulaire et est également impliquée dans la formation de métastases. Rac1 joue sur le remodelage cardiaque hypertrophique via la voie ASK-1/NFκB mais il est capable d'adapter la réponse cellulaire à différents agents génotoxiques via l'activation de protéines kinases (activées en cas de stress) telles que SAPK/JNK et p38 ainsi que les facteurs de transcription tels que AP-1 et NFκB (122). Le rôle de Rac1 dans la cardiotoxicité induite par la Dox a été étudié dans plusieurs articles. Ainsi, l'utilisation de lovastatine, qui inhibe Rac1, dans des

modèles de souris porteuses de tumeurs, permet d'atténuer la cardiotoxicité induite par la Dox, sans réduire l'efficacité tumorale. Ces résultats sont en accord avec une autre étude qui montre que l'inhibition de Rac1 par des statines ou des inhibiteurs chimiques, atténue l'apoptose des cardiomyocytes via la diminution de l'activité de la caspase 3 et la réduction des dommages à l'ADN (123). Ceci est ainsi lié à une diminution de production de ROS, de l'activité de la NADPH oxydase, de l'acétylation de p53 et de l'expression de H2AX phosphorylé, un marqueur des dommages à l'ADN (124). L'implication de Rac1 dans le mécanisme de la cardiotoxicité de la Dox a ainsi été confirmée puisque cette petite protéine G est nécessaire à la formation d'un complexe Rac1/Top II  $\beta$ /ADN conduisant à la formation de cassures double brin d'ADN irréversibles (125). Rac1 est également une protéine clé du complexe de la NADPH oxydase. Or, la délétion de Rac1 ou de la NADPH oxydase limite la production de ROS, la fragmentation de l'ADN et l'apoptose des cardiomyocytes induite par la Dox, améliorant de ce fait la fonction cardiaque.

#### ***e) Atteintes mitochondriales et détresse énergétique du cardiomyocyte***

Les mitochondries occupent un volume conséquent dans le cardiomyocyte, et représentent de ce fait une cible importante de la Dox. Cette dernière est capable de s'insérer durablement au niveau de la mitochondrie grâce à sa forte affinité pour la cardiolipine (glycérol bisphosphatidyle), un phospholipide de la membrane interne de l'organite. La Dox va donc fortement se concentrer au niveau des protéines associées à la cardiolipine telles que la NADPH déshydrogénase ou des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale générant une altération du métabolisme énergétique du cardiomyocyte (126). Une étude suggère que des lymphocytes issus de patients atteints du syndrome de Barth présentant une déficience en cardiolipines, sont protégés contre le stress oxydant et les dommages mitochondriaux induits par les Anthracyclines (127). L'altération de l'activité des complexes I à IV de la chaîne respiratoire lors d'un traitement aigu ou chronique à la Dox conduit à une diminution du gradient électrochimique et *in fine* de la production d'ATP par l'ATP synthase de 90% à 40% d'efficacité (128). Cette diminution de la concentration d'ATP, est associée à une altération de la contraction et à un défaut de la relaxation cardiaque (129). La Dox peut également induire des dommages au niveau de l'ADN mitochondrial par formation d'adduits. Une autre étude a notamment montré que des souris invalidées pour le gène de la Topoisomérase I mitochondriale (Top I mt) développaient une cardiotoxicité fatale après injection de Dox (130). L'oxydation de l'ADN mitochondrial entraîne alors une dysfonction de la chaîne respiratoire qui ne serait plus capable de répondre aux besoins énergétiques de la cellule. L'expression de nombreuses autres protéines impliquées dans la chaîne respiratoire est diminuée par la Dox : Ndufa3 (sous-complexe de la NADH déshydrogénase), Sdha (complexe II de la succinate déshydrogénase) et Atp5a1 (sous-unité de l'ATP synthase) (131). Le transfert énergétique de la mitochondrie au site de consommation par les navettes créatine/phosphocréatine/créatine kinase (CK) est également altéré par l'intermédiaire des espèces réactives de l'oxygène.

L'AMPK est le censeur énergétique de la cellule contrôlant le ratio ATP/ADP. Il a été montré qu'un traitement à la Dox inhibe l'AMPK et fait diminuer le ratio ATP/ADP. Ceci a notamment pour conséquence de diminuer l'import mitochondriale et la bêta-oxydation des acides gras. De plus, l'altération de l'AMPK réduit également les capacités compensatrices des cellules à augmenter la glycolyse et la prise de glucose (129). Ainsi, des souris invalidées pour l'AMPK  $\alpha 1$  sont plus sensibles à l'apoptose induite par la Dox tandis que la pré-activation de l'AMPK  $\alpha 1$  réduit les atteintes cardiaques.

La biogénèse mitochondriale est également une cible de la Dox. En effet, on observe une répression des transcrits de PGC1 $\alpha$  et  $\beta$  après un traitement de 72h à la Dox (15 mg/kg), l'isoforme  $\alpha$  étant particulièrement atteinte (132). Il a été montré que l'expression de PGC1 $\alpha$  est inhibée par l'activation de p53 en réponse à des dommages à l'ADN, l'ensemble conduisant à un défaut de la biogénèse mitochondriale et à une insuffisance énergétique (133). De plus, l'expression des différents effecteurs de PGC1 $\alpha$  tels que NRF et Tfam est également altérée suite à un traitement chronique aux Anthracyclines (134). La relation Dox/dommages à l'ADN/p53/PGC1 $\alpha$  semble donc jouer un rôle important dans le mécanisme de cardiotoxicité de la Dox. Un des points essentiels dans la modification de la biogénèse mitochondriale induite par les Anthracyclines a été présenté par l'équipe d'E.T. Yeh avec la mise en évidence de la réécriture complète du transcriptome mitochondrial et l'implication du facteur Topoisomérase II  $\beta$ , conduisant à la cardiotoxicité chronique à long-terme (131).

Enfin, la modification de la dynamique mitochondriale semble aussi jouer un rôle dans la cardiotoxicité induite par la Dox. L'inhibition de la fission mitochondriale par le Mdivi-1 (Mitochondrial Division Inhibitor 1) protège des effets cardiotoxiques de la Dox dans un modèle de coeur perfusé chez le rat (135). De plus, plusieurs études proposent un rôle des Mitofusines (MFN 1 et 2) dans les effets délétères de la Dox sur la dynamique mitochondriale. En effet, une publication récente montre dans des cardiomyocytes de rats nouveau-nés, qu'un traitement à la Dox diminue l'expression de MFN2 et augmente la fission mitochondriale tandis qu'une augmentation de l'expression de MFN2 par transfection diminue l'apparition de ROS et l'activité de la caspase 3 (136). Enfin, l'expression de MFN1 est dérégulée par le miR-140 activé lors de l'apoptose induite par la Dox (110).

### ***f) Modulation des voies de mort cellulaires***

La cardiotoxicité induite par la Dox est étroitement associée à la mort des cardiomyocytes. En effet, l'induction d'un stress oxydant, l'altération de l'homéostasie calcique, la dérégulation de la signalisation  $\beta$ -adrénergique et l'apparition d'une dysfonction mitochondriale, contribuent à l'activation des voies de mort cellulaires dont l'apoptose et la nécrose. Il en va de même pour l'autophagie, pourtant habituellement décrite comme une voie de survie, mais qui peut devenir délétère si activée de manière chronique.

### *f.1 - Activation de l'apoptose par la Doxorubicine*

La Dox peut activer l'apoptose via différents stimuli. Tout d'abord, l'altération de l'homéostasie calcique a pour conséquence une augmentation de la concentration en calcium cytosolique puis mitochondriale. Cette accumulation calcique conduit chronologiquement à l'ouverture du MPTP, à la perméabilisation des membranes mitochondriales (avec perte du potentiel  $\Delta\Psi_m$ ) au gonflement de la matrice et à la rupture de la membrane externe suivis de la libération des facteurs pro-apoptotiques (cytochrome c, AIF, Smac/Diablo...) et enfin à l'activation des caspases 9 et 3 (137). D'autre part, l'inhibition de la Top II  $\beta$  par la Dox provoque des dommages à l'ADN induisant un stress génotoxique et l'activation de p53, qui augmente l'expression des facteurs pro-apoptotiques Bax, PUMA et NOXA et une diminution de l'expression du facteur anti-apoptotique Bcl-2 (131). Toutefois, l'activation seule de p53 ne semble pas suffisante pour expliquer la cardiotoxicité de la Dox puisque l'ablation de ce dernier ne permet pas de bloquer le remodelage cardiaque (138). La Dox est également capable d'activer la voie pro-apoptotique de la p38MAPK et de diminuer la voie anti-apoptotique PI3K/Akt (139). D'autres facteurs de transcription ou protéines régulant l'apoptose (et/ou l'autophagie) sont impliqués tels que mTOR, GATA4, Bcl-XL ou Bax (140). Différentes molécules ont été décrites comme pouvant réduire l'apoptose induite par la Dox. On peut notamment citer le Resvératrol (Stylbène) via l'activation de SIRT1/AMPK (141) et l'inhibition de E2F1 (142) ou encore la Quercétin (flavonol) qui diminue entre autres l'expression de p53 et de Bid (143).

Bien que les cardiomyocytes soient considérés comme résistants à l'apoptose par voie extrinsèque, plusieurs études ont montré que l'apoptose de ces cellules par la Dox peut se faire via les récepteurs de mort et notamment Fas et son ligand. La Dox induit une augmentation aussi bien génique que protéique des récepteurs de mort (144). L'activation de la voie Calcineurine et de NF $\kappa$ B induite par les ROS, conduisent à la surexpression de Fas et à l'activation de gènes pro-apoptotiques (FasL, Fas, cMyc, p53) des marqueurs connus de l'induction d'une cardiomyopathie dilatée.

### **f.2 - Activation de la nécrose**

De nombreuses études montrent une augmentation de l'expression cardiaque de cytokines, de l'infiltration de cellules inflammatoires et d'une nécrose dans les souris traitées à la Dox. Le stress oxydant, les dommages à l'ADN et les dysfonctions mitochondriales induisant une déplétion énergétique peuvent conduire directement à la nécrose ou même à un switch de l'apoptose en faveur de la nécrose, un mécanisme non énergie-dépendant. De plus, l'accumulation calcique mitochondriale, conduit à l'ouverture prolongée du MPTP suivie de la rupture des membranes mitochondriales et l'arrêt de production d'ATP. D'autres mécanismes sont proposés dans l'induction de la nécrose comme par exemple la peroxydation des membranes par les ROS et la dégradation de la Titine (ou connectine), la plus grande protéine des myofilaments (145).

### **f.3 - Modulation de l'autophagie**

L'un des mécanismes adaptatifs pro-survie déclenché en réponse à un stress cellulaire est l'autophagie. Lors d'un traitement à la Doxorubicine, les données de

la littérature montrent globalement un effet espèce-spécifique sur la modulation du flux autophagique, puisque la Dox stimule l'autophagie dans les modèles de rats (*in vitro* et *in vivo*) tandis qu'il l'inhibe chez la souris (146). Cependant, les résultats collectés selon les études restent contradictoires : un traitement à la Doxorubicine semble pouvoir conduire aussi bien à l'induction qu'à l'inhibition de l'autophagie. Cette disparité de résultats entre les différentes études s'explique en partie par la variabilité des doses de Doxorubicine employées, le mode d'administration, la durée du traitement et l'approche technique utilisée pour mesurer l'autophagie (+/- présence d'un inhibiteur du flux autophagique, mesure du niveau de LC3II) (89). De plus, le processus autophagique est biphasique avec une première phase aigüe bénéfique et une deuxième phase chronique délétère. Une explication alternative, est que la Doxorubicine n'affecte pas seulement l'initiation du flux autophagique, mais également la fusion lysosomale. En effet, le processus autophagique au niveau du lysosome pourrait être le point clé dans la dysfonction cardiaque induite par la Dox (147). Concernant la dégradation du contenu lysosomal, la Dox inhibe l'acidification du lysosome contribuant à une dysfonction de son activité protéolytique (148). Ainsi, bien que l'autophagie semble activée de prime abord, le contenu cellulaire ne peut être renouvelé par ce défaut de dégradation du lysosome. TFEB (bHLH-Leucine Zipper Transcription Factor EB), un nouveau régulateur de la fonction lysosomal, est normalement transloqué au noyau pour activer la transcription de gènes contrôlant la biogénèse lysosomale et l'autophagie (149). Un traitement à la Dox diminue fortement l'expression de TFEB, conduisant à une diminution drastique du flux autophagique et *in fine* à une dysfonction lysosomale (147). La Dox limite aussi le processus de mitophagie en inhibant la relocalisation de Parkin à la mitochondrie de manière dépendante de p53 (146) ce qui entraîne une accumulation de mitochondries dysfonctionnelles avec défaut de production d'ATP et surcharge en ROS.

D'un point de vue moléculaire, différents acteurs sont impliqués dans les mécanismes d'autophagie régulés par la Dox dont l'AMPK ou les différentes protéines ATG (ATG 5, 7, 8 et 12). Lors d'un traitement à la Dox, différentes molécules (Resvératrol, Metformine...) ou la privation en nourriture ont été décrits comme cardioprotecteurs de par leurs rôles stimulateurs de l'autophagie via entre autres l'activation de l'AMPK (142,150). Plus récemment, il a été montré que l'inhibition pharmacologique ou la délétion génétique de PI3K $\gamma$  permettent de diminuer les effets toxiques de la Dox par augmentation de la mitophagie dans les cardiomyocytes (151). Enfin, la Doxorubicine entraîne également une sur-activation de l'autophagie par une diminution du facteur anti-apoptotique Bcl-2, un régulateur négatif de Beclin-1 (152).

Pour résumer, la mort cellulaire induite par la Dox est un phénomène complexe regroupant plusieurs formes spécifiques de mort pouvant être interconnectées. L'activation de l'une ou de plusieurs de ces voies dépend de nombreux paramètres (ex : cinétique de la thérapie, dose délivrée...). Dans ce sens, une échelle de gravité a été proposée lors d'un traitement à la Dox avec la mise en place en premier lieu de l'autophagie dans le cadre d'un stress mineur permettant le retrait des agrégats et des organites endommagés, puis de l'apoptose lors d'un

stress modéré et enfin de la nécrose après un stress sévère et une déplétion forte en énergie.

### ***g) Autres effets de la Doxorubicine***

#### **g.1 - Altération des cellules cardiaques pro-génitrices**

Les pools de cellules souches cardiaques peuvent être drastiquement perturbés par un traitement aux Anthracyclines avec altération de leur machinerie répliquative conduisant à un arrêt de la prolifération ou à l'épuisement de leurs capacités clono-géniques dû à l'exposition répétée à l'anticancéreux. En effet, un traitement de 6 semaines à la Dox conduit à la destruction quasi-totale des différents pools de cellules souches dans le myocarde de rat via la combinaison délétère d'arrêt de division et de croissance cellulaire, et l'induction de dommages à l'ADN et d'apoptose. Ces observations ont été confirmées dans le coeur de patients traités aux Anthracyclines (122 à 421 mg/m<sup>2</sup>) décédés des suites d'une insuffisance cardiaque congestive de 1 à 5 ans après l'arrêt des traitements (153).

Les coeurs de patients souffrant d'insuffisance cardiaque et/ou de cardiomyopathie dilatée présentent entre 0.026% et 0.7% d'apoptose, le pourcentage étant corrélé au degré de sévérité de la pathologie (154). Or, ce faible taux d'apoptose a des effets très délétères, si bien que certaines données de la littérature suggèrent que c'est le compartiment spécifique des cellules souches qui serait le plus impacté par l'apoptose. Ce mécanisme conduit alors à une forte vulnérabilité du coeur à l'ischémie, aux arythmies ou à tout autre stress pouvant conduire à une insuffisance cardiaque suite à une exposition aux Anthracyclines (155) mais également à un manque de plasticité à long terme entraînant potentiellement la mise en place d'une cardiomyopathie chronique.

#### **g.2 - Rôle des miARNs**

Le rôle des miARNs (miRs) dans la cardiotoxicité induite par la Dox est de plus en plus étudié actuellement, et leur utilisation comme bio-marqueurs de détection précoce de cardiotoxicité en clinique commence à se développer (156). Certains miRs sont déjà associés à des mécanismes précis de la cardiotoxicité. Ainsi, les miR-21 et miR-146-a sont notamment impliqués dans le processus d'apoptose des cardiomyocytes. Les myomirs miR-1 et miR-133 jouent un rôle dans le stress oxydant et l'apoptose, le premier étant pro-apoptotique tandis que le second est anti-apoptotique. En présence de Dox, miR-125 est surexprimé, et est impliqué dans l'arrêt du cycle cellulaire induit par p53. Globalement, les cibles de ces miRs ne sont pas connues. Néanmoins, l'un des mécanismes conduisant à la cardiotoxicité induite par la Dox est l'inhibition des voies de survie cardiomyocytaires. Or, la Dox conduit à la surexpression de plusieurs miRs tels que miR-21 qui a pour cible un facteur anti-prolifératif BTG2 (B cell Translocation Gene 2), le miR pro-apoptotique cardiaque spécifique miR-532-3p jouant un rôle dans la fission mitochondriale et l'apoptose, miR-146a qui cible la région non transcrite du récepteur tyrosine-kinase ErbB4 ou encore miR-208a affectant le facteur de transcription GATA4 (157). L'ensemble de ces miRs surexprimés

conduisent alors à une augmentation de la mortalité cellulaire sous Dox. En corrélation, un traitement à la Dox tend à diminuer l'expression de miR30 dont les cibles sont les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques  $\beta$ -1 et  $\beta$ -2, la protéine Gai et le gène pro-apoptotique BNIP3L (158).

### 3) Cardiotoxicité de l'épirubicine

L'épirubicine est un dérivé de la doxorubicine (figure 14), utilisé dans le traitement de nombreux types de tumeurs, notamment les hémopathies malignes et les cancers du sein, du poumon, de l'ovaire et de la vessie (159). Son utilisation a été évaluée principalement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, où elle est préférée à la doxorubicine en raison de son profil de toxicité plus favorable. Parmi les avantages de l'épirubicine par rapport à la doxorubicine, on peut citer la réduction de la neutropénie et des nausées, ce qui rend ce médicament plus tolérable pour les patients et permet d'augmenter les doses et de l'associer à d'autres traitements

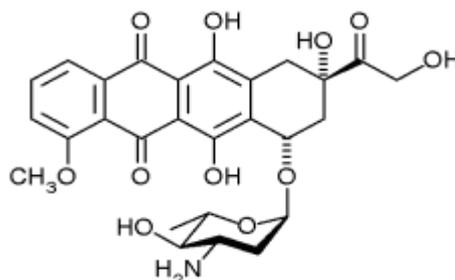


Figure 14 : Structure chimique de l'épirubicine (49).

potentiellement cardiotoxiques. Toutefois, bien que la survie sans maladie et la survie globale aient été améliorées chez les patients ayant reçu le traitement 5-fluorouracil/épirubicine/cyclophosphamide (FEC) par rapport à ceux ayant reçu du méthotrexate au lieu de l'épirubicine, le taux d'insuffisance cardiaque a augmenté de 0,3 % à 1,4 % chez les patients traités à l'épirubicine. Une analyse rétrospective menée par Ryberg et al. en 1998 a évalué l'influence de la dose cumulative, de l'intensité de la dose et du schéma thérapeutique sur l'apparition d'une insuffisance cardiaque chez 469 patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées à l'épirubicine (160). L'étude a révélé que, comme pour la doxorubicine, le risque de développer une insuffisance cardiaque est lié à l'exposition cumulative au cours de la vie. 7,2 % des patients ayant développé une insuffisance cardiaque après un suivi médian de 75 mois, les risques de toxicité augmentant avec les doses cumulatives plus élevées. Le risque était de 4% à 900mg/m<sup>2</sup>, et passait à 15% à 1000mg/m<sup>2</sup>, par conséquent, la dose cumulative maximale recommandée pour l'épirubicine est cliniquement reconnue à 900mg/m<sup>2</sup> (159), ce qui pourrait être considéré comme analogue à la réception de 450 - 550mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine.

De nombreux essais contrôlés randomisés (ECR) ont été menés pour comparer l'épirubicine et la doxorubicine à des doses équimolaires. L'épirubicine s'est avérée avoir une efficacité oncologique similaire à celle de la doxorubicine, mais était moins cardiotoxique (161).

## **b. Les antimétabolites**

Le chef de fil utilisé au cours de traitement du cancer du sein est le 5-fluoro-uracile.

Le 5-fluorouracile (5-FU) et sa pro-drogue orale, la capécitabine, sont des médicaments de synthèse largement utilisés dans différentes tumeurs solides en monothérapie, dans des associations chimio-thérapeutiques et comme radiosensibilisateurs pendant la radiothérapie.

Le potentiel cardiotoxique est principalement dû aux lésions endothéliales et à l'ischémie induite par le vasospasme pendant la période de traitement et se manifeste par une angine, un infarctus du myocarde et une arythmie ventriculaire. Cependant, pas tous les patients symptomatiques présentent des résultats en faveur d'un vasospasme ou d'une atteinte endothéliale et des modifications transitoires similaires à la cardiomyopathie de Takotsubo ont également été suggérées comme mécanisme sous-jacent (162). Les données rapportées font état d'une incidence variable mais faible (<10%) d'ischémie liée au 5-FU mais qui, une fois manifestée, peut être fatale pour 8% des patients (163). Les tentatives de rechallenge doivent être accompagnées de prudence en raison du risque de 90% de récurrence des symptômes et d'une mortalité pouvant atteindre 13% (162).

L'administration sous forme de perfusion entraîne une toxicité dans 2 à 18% des cas et la pharmacodynamique pendant l'administration de la capécitabine orale est comparable à celle d'un bolus ou d'une perfusion courte. Le risque de cardiotoxicité (3-9%) était similaire à celui de l'administration par perfusion, ce qui implique que le schéma thérapeutique et la pharmacocinétique spécifique du médicament ont un impact sur le risque de cardiotoxicité dans ce cas (162).

### **1) Physiopathologie de l'atteinte cardiaque**

Le 5FU est un antitumorale spécifique de phase S, antimétabolite dont le mode d'action était déjà cité dans le volet précédent qu'est essentiellement une inhibition de la thymidylate synthase (TS) et une incorporation des métabolites actifs au sein de l'ADN et l'ARN.

La dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) est l'enzyme limitante de l'action du 5FU en le catabolisant, elle est présente tant au niveau des cellules normales que tumorales. Ainsi, plus de 80 % du 5FU administré est dégradé par la DPD au niveau hépatique.

Les différentes hypothèses formulées sur la toxicité cardiaque du 5FU reposent sur des cas rapportés plutôt que sur de véritables faits expérimentaux. Plusieurs mécanismes sont évoqués.

#### **a) Vasculaire**

L'une des premières hypothèses est l'atteinte macro vasculaire. Les manifestations cliniques mimant une ischémie myocardique, la recherche d'une coronaropathie sous-jacente par une coronarographie a été proposée. Cependant, l'absence fréquente de lésions des gros troncs coronaires, hémodynamiquement

significative, a conduit à évoquer l'hypothèse d'un vasospasme responsable d'angor spastique type Prinzmetal, voire d'infarctus myocardique (164).

### **b) Thrombotique**

Des études font état de modifications de certains facteurs d'hémostase, comme le fibrinopeptide A (reflet indirect de fibrinof ormation), de la diminution de la protéine C activée, de la protéine S après passage de 5FU, suggérant un état d'hypercoagulabilité surajouté à celui déjà présent chez le patient cancéreux.

### **c. Les agents alkylants**

Le médicament le plus connu avec sa toxicité cardiaque est le Cyclophosphamide qui peut conduire à des atteintes sévères. Elles peuvent se traduire uniquement par des modifications électrocardiographiques asymptomatiques comme un microvoltage, un allongement de l'intervalle QT ou des anomalies de l'onde T et du segment ST. Des troubles de rythmes ou de conduction ont été déjà marqués qui peuvent évoluer vers un choc cardiogénique. Dans cet épisode et en raison du vasospasme et de la thrombose au niveau des vaisseaux sanguins, le cyclophosphamide est également la cause de l'ischémie myocardique. Cette cardiotoxicité n'est pas corrélée à la dose cumulée mais plutôt à l'importance d'une dose (> 150mg/kg) contrairement aux anthracyclines (165).

### **d. Les taxanes :**

Le paclitaxel fait partie de la famille des taxanes, qui provoque essentiellement des épisodes de bradycardie asymptomatique, qui apparaissent quelques heures après l'administration et disparaissent spontanément (166).

#### **1) Physiopathologie de l'atteinte cardiaque**

Cet agent provoque des manifestations cliniques aiguës liées à des troubles du rythme et de la conduction. La partie chimique toxique est la taxine B, qui provoque des troubles de la conduction en agissant comme les antiarythmiques de classe I ou IV (167).

Des similitudes de structure tridimensionnelle entre la taxine B et le Paclitaxel pourraient expliquer les troubles de la conduction engendrés. De plus, le Cremophor EL qui est l'agent solubilisant du Paclitaxel conduirait à une réaction allergique qui augmenterait les besoins en oxygène du muscle cardiaque, favoriserait une vasoconstriction coronaire et aurait des effets chronotropes négatifs (167). Il est également important de souligner que le paclitaxel augmente la cardiotoxicité des anthracyclines en modifiant les différentes phases de sa pharmacocinétique et son métabolisme biliaire.

### **C.3. Cardiotoxicité de l'hormonothérapie**

L'hormonothérapie reste un élément clé du traitement du cancer du sein hormono-dépendant. Elle peut s'accompagner de nombreux effets indésirables, qui peuvent parfois affecter de manière significative la qualité de vie du patient et conduire à l'arrêt précoce du traitement.

#### **a. Antagonistes des récepteurs des œstrogènes**

Le tamoxifène a été initialement associé à un infarctus du myocarde, mais n'a finalement pas potentialisé ce risque. Son implication dans la survenue d'accidents vasculaires cérébraux n'a pas encore été clairement démontrée (168). Cependant son rôle dans les accidents thromboemboliques est très prononcé. Le risque relatif (RR) des événements thromboemboliques varie entre 1,3 et 7 selon la littérature, avec un risque absolu de 2 à 4% (169).

##### **a.1 - Physiopathologie de l'atteinte cardiaque**

Le tamoxifène est associé à une augmentation du risque thromboembolique (170). Le mécanisme sous-jacent n'est pas entièrement élucidé, mais le tamoxifène semble diminuer le taux sanguin d'antithrombine III et de la protéine C et augmenter les facteurs VIII, IX et la protéine S libre (171). Une baisse de la CRP, du fibrinogène et même de l'homocystéine a été marquée (172). Il agit comme un antiagrégant plaquettaire en réduisant le calcium intra plaquettaire. Il diminue les taux de cholestérol total, de LDL cholestérol, d'apolipoprotéine A1 et de lipoprotéine a (lpa) mais il semble augmenter le taux de triglycérides (173).

#### **b. Inhibiteurs de l'aromatase**

Leur impact sur le risque cardiovasculaire reste controversé (174). Cependant ces molécules peuvent augmenter la concentration de lipides sanguins et d'apolipoprotéines, augmentant ainsi le risque de nécrose myocardique (175).

### **C.4. Cardiotoxicité de la thérapie ciblée**

#### **a. Cardiotoxicité des anti-HER**

Le chef de fil est le Trastuzumab (Herceptin®), déjà décrit dans le volet précédent, c'est un anticorps monoclonal humanisé contre le récepteur HER2 prescrit dans le traitement du cancer du sein métastatique ou en situation adjuvante.

Le risque de développer un dysfonctionnement ou insuffisance cardiaque asymptomatique sous Trastuzumab est prononcé allant des événements modères à sévères voir des accidents fatals.

La cardiotoxicité de ce dernier se distingue par son caractère réversible contrairement aux anthracyclines et non dose dépanadant et absence de destruction des myocytes en histologie.

C'est-à-dire les patients affectés par la cardiotoxicité du trastuzumab n'exhibent pas la mort cellulaire et les changements myocardiques ultra structuraux distinctifs vus sur la microscopie électronique avec la cardiotoxicité induite par les anthracyclines. La cardiotoxicité du trastuzumab diffère également de la cardiotoxicité traditionnelle induite par la chimiothérapie en ce qu'elle semble au moins partiellement réversible, non liée à la dose cumulative.

Lors des études précliniques chez l'animal ou des premières études cliniques chez l'homme, aucun événement cardiaque n'a été rapporté (176). Cependant, il est désormais clair que cette molécule peut conduire au développement d'une cardiomyopathie.

La cardiotoxicité s'est montrée potentialisée quand l'agent est employé simultanément ou séquentiellement avec une anthracycline, et ceci a limité l'utilisation du trastuzumab dans quelques patients. La détermination de l'impact global du trastuzumab est encore compliquée par l'administration d'autres agents cardiotoxiques tels que les taxanes et le cyclophosphamide ainsi que par la maladie cardiaque préexistante.

Chez les patients recevant du trastuzumab en monothérapie, cette myocardiopathie se produira dans 1 à 7%, lorsque le paclitaxel et le trastuzumab sont utilisés en association, cela se produira chez 2 à 13% des patients. Chez les patients recevant l'association anthracycline cyclophosphamide et trastuzumab, cela s'est produit chez plus de 27% (177).

Cette toxicité nécessite le monitoring systématique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) avant et pendant le traitement.

Une définition précise de la cardiotoxicité fait encore défaut. Le Comité d'examen et d'évaluation cardiaque supervisant les essais de trastuzumab a créé une définition pratique et facilement applicable, qui considérait la cardiotoxicité induite par la chimiothérapie comme l'une ou plusieurs des cardiomyopathies suivantes :

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

La cardiotoxicité peut se développer de façon subaiguë, aiguë ou chronique. La cardiotoxicité aiguë ou subaiguë se développe pendant la période de traitement jusqu'à 2 semaines après thérapie. Elle se caractérise par des anomalies électrocardiographiques telles que des changements d'intervalles QT, des anomalies de repolarisation ventriculaire, des arythmies supraventriculaires et

ventriculaires ou par une insuffisance cardiaque aiguë, une péricardite, une myocardite ou des syndromes coronariens aigus.

La cardiotoxicité chronique est la forme la plus fréquente et la plus redoutée. Il peut être divisé en deux groupes selon le moment de l'apparition des symptômes :

- Tôt, lorsqu'il se produit dans la première année après le traitement et
- Tard quand se manifeste plus d'un an après la chimiothérapie.

La caractéristique la plus commune de la cardiotoxicité chronique est le dysfonctionnement ventriculaire gauche symptomatique ou asymptomatique qui peut encore mener à l'insuffisance cardiaque congestive.

L'incidence de ce type de cardiotoxicité dépend de plusieurs facteurs tels que la dose totale administrée de chimiothérapie, le moment du suivi, l'âge, les antécédents de maladies cardiaques antérieures, le rayonnement médiastinal antérieur, ainsi que les critères utilisés pour l'évaluation de la cardiotoxicité, allant dans différentes études de 5% à 65% des patients.

### **a.1 - Physiopathologie de l'atteinte cardiaque**

Le mécanisme physiopathologique de la cardiotoxicité du trastuzumab est mal compris (178).

L'anthracycline produit un dysfonctionnement cardiaque identifié comme type I, caractérisé par des anomalies ultra structurales, des changements cellulaires et des changements cardiaques (cardiomyopathie dilatée) et dysfonctionnement clinique évident. Il est lié à la dose et pratiquement irréversible.

En revanche, le dysfonctionnement cardiaque de type II lié à la thérapie de trastuzumab ne semble pas causer n'importe quel changement ultra structural, alors qu'un dysfonctionnement myocardique sous le stress cardiaque est présent.

D'autres caractéristiques spécifiques sont :

- Il ne semble pas être lié à la dose.
- Il augmente lorsque le trastuzumab est administré en même temps que les anthracyclines.
- Il semble réversible.
- La fonction cardiaque normale peut être restaurée avec la gestion médicale de l'insuffisance cardiaque.

L'expression des récepteurs HER2 à la surface cellulaire est essentielle pour assurer un bon fonctionnement cardiaque avec forte concentration chez le fœtus contrairement chez l'adulte. Tout stress biochimique dans le myocarde (comme l'administration d'anthracyclines) semble stimuler l'expression de HER2 à la surface des cellules myocardiques.

En fait, les contraintes exercées au niveau du tissu cardiaque entraînent l'expression d'un peptide, la neuréguline, qui activerait HER2 en induisant sa

phosphorylation, conduisant à l'inhibition de l'apoptose et la promotion de la prolifération cellulaire (179).

Le trastuzumab se lie à ces récepteurs pour inhiber cet effet et moduler l'expression de protéines tel que BCL-XL comme facteur anti-apoptotique et BCL-XS comme facteur pro-apoptotique (180,181).

Cette combinaison de trastuzumab et HER2 modifiera également les voies de signalisation AKT et NF-KB, qui jouent un rôle important dans la survie des cellules soumises à diverses attaques (182). Cela entraînera un dysfonctionnement mitochondrial, une réduction de la production d'adénosine triphosphate et l'activation du programme d'apoptose.

## **b. Cardiotoxicité des anti-tyrosine kinases**

On divise cette toxicité en deux groupes appelés « on-target toxicity » et « off-target toxicity ».

### I-on-target toxicity :

La cible tyrosine kinase est liée au fonctionnement normal du cœur et son inhibition peut entraîner des effets cardiovasculaires nocifs, comme c'est le cas pour l'Imatinib.

### II- off-target toxicity :

En plus d'inhiber les tyrosine kinases cibles, les anti-tyrosine kinases inhibent également une autre kinase importante pour le fonctionnement normal du cœur. Par exemple, le Sunitinib inhibe plus de 50 kinases (183).

## **b.1 - Physiopathologie de l'atteinte cardiaque :**

La cardiotoxicité de ces molécules semble peu fréquente par rapport aux chimiothérapies anticancéreuses à cause de son utilisation limitée.

Le spectre de l'atteinte cardiaque secondaire à ces molécules est large allant de l'allongement asymptotique du QT au syndrome coronarien aigu en passant par l'insuffisance cardiaque et l'hypertension artérielle (184) .

Toutes ces petites molécules anti-tyrosine kinases n'ont pas la même cardiotoxicité. Ce n'est donc pas un effet de classe médicamenteuse. Par ailleurs, cette atteinte cardiaque n'est pas proportionnelle au niveau d'expression des tyrosine kinases dans les cardiomyocytes.

On pense que le Dasatinib et le Nilotinib, d'autres anti-tyrosine kinases, provoquent un allongement asymptotique de l'intervalle QT, une arythmie et même des réactions péricardiques. De son côté, le Sunitinib apportera une cardiotoxicité importante associée à une morbidité sévère.

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

### **c. Cardiotoxicité des traitements anti-angiogéniques**

L'hypertension est la manifestation cardiovasculaire majeure après administration des anti-angiogéniques.

#### **c.1 - Physiopathologie de l'atteinte cardiaque :**

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette hypertension ne sont pas complètement élucidés. Ils feraient intervenir l'inhibition du récepteur du VEGF. Cela entraînerait une diminution de la production de NO par la NO synthase endothéliale conduisant à une augmentation des résistances vasculaires et à l'installation d'une hypertension artérielle. Par ailleurs, ce processus serait mis en jeu dans la stimulation de l'expression du Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) majorant le risque d'hypertension artérielle. L'implication du système rénine-angiotensine-aldostérone dans la genèse de cette hypertension a été évoquée mais il semblerait que les taux sériques de rénine, d'aldostérone tout comme ceux des catécholamines ne soient pas modifiés (178).

### **C.5. Cardiotoxicité de l'immunothérapie**

L'immunothérapie a déjà fait ses preuves pour plusieurs types de cancer. De plus en plus de résultats positifs peuvent être observés dans le traitement du cancer du sein.

#### **a. Cardiotoxicité de l'interféron**

Le premier essai de traitement de l'interféron était avec dose importante et provoquent des effets secondaires précoces, en particulier un collapsus et une arythmie (69).

Réduire la dose a été rapporté avec amélioration de la tolérance de l'Interféron. Cependant, bien que rare, diverses maladies cardiaques ont été enregistrées même avec de faibles doses d'interféron (167).

Par conséquent, on constate que l'arythmie supraventriculaire représente non seulement les manifestations cardiaques les plus courantes, mais l'atteinte se manifeste également par une arythmie, une ischémie myocardique, un spasme de l'artère coronaire et même un véritable infarctus du myocarde, des troubles de la conduction et une décompensation cardiaque rare ou une hypertension (185).

Cependant, il n'a pas été prouvé que l'interféron a un effet cytopathique direct sur le myocarde.

#### **b. Cardiotoxicité de l'interleukine**

Il peut être la cause du syndrome de fuite capillaire précoce, on constate une diminution de l'ordre de 40% des résistances artérielles périphériques, une augmentation de la perméabilité capillaire et une diminution de la pression artérielle moyenne de l'ordre de 20% (186). Ensuite, la fréquence cardiaque et l'indice cardiaque augmentent (167).

De plus, on peut observer principalement des arythmies supraventriculaires, des ischémies myocardiques et des myocardites

En gros, les complications hémodynamiques et cardiovasculaires sont les causes les plus fréquentes de modification ou d'arrêt de l'interleukine.

### III.D. Les facteurs de risque de la cardiotoxicité au cours du traitement anticancéreux

Il n'est pas facile de prévoir quels sont les patients qui présentent plus de risque à la cardiotoxicité après un traitement par une chimiothérapie. A cause du manque de données dans la littérature, mais la plupart des recommandations reposent sur des études rétrospectives.

Il existe quelques facteurs de risque qui prédisposent à l'apparition d'une toxicité cardiovasculaire lors de l'utilisation et l'administration de chimiothérapies anticancéreuses. Ces facteurs sont séparés en plusieurs catégories selon leurs origines :

- Liés au traitement : l'accumulation des doses, la durée de perfusion, le rythme d'administration, l'utilisation antérieure ou concomitante de plusieurs agents pouvant entraîner une toxicité cardiaque comme les agents alkylants, les anti microtubules, les thérapies ciblées ou les immunothérapies.
- Liés au patient lui-même : les antécédents d'irradiation médiastinale, les facteurs de risque cardiovasculaires classiques, âge élevé, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémies, tabagisme, surpoids et obésité , antécédents vasculaires personnels et familiaux, l'existence d'une cardiopathie ou d'une pathologie pulmonaire sous-jacente entraînant une altération de la fonction respiratoire, les troubles biologiques qui peuvent favoriser la survenue de troubles cardiaques (l'anémie, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, une dysthyroïdie ,l'insuffisance rénale et certaines prédispositions génétiques.
- Liés à la tumeur : l'existence d'un envahissement cardiaque par la tumeur ou leur contiguïté et le retentissement de la tumeur sur la fonction respiratoire.

Une étude réalisée par une équipe danoise a identifié un ensemble de facteurs de risque capables de développer une cardiotoxicité liée aux anthracyclines dans le traitement du cancer du sein. Au cours de cette étude, ils ont suivi 1.097 patientes consécutives traitées pour un cancer du sein au niveau d'un seul hôpital près de la capitale danoise entre 1983 et 2003. Ils ont trouvé que l'âge, la prédisposition aux maladies cardiaques (diabète, ménopause, HTA, cardiopathie sous-jacente, obésité...), l'irradiation thoracique préalable et l'hormonothérapie antérieure sont des facteurs associés au risque de développer une maladie cardiaque après un traitement par l'épirubicine. Ainsi, l'hormonothérapie augmentait de 87,3% le risque et pour toute augmentation de 100 mg/m<sup>2</sup> de la dose cumulée d'anthracyclines, le risque de cardiotoxicité augmentait de 40%.

### III.E. Les manifestations cliniques de la cardiotoxicité des anticancéreux

La toxicité cardiaque induite par les agents anticancéreux se traduit sur le plan clinique par des manifestations différentes et dépend de la molécule ou sa dose et peut toucher l'ensemble du système cardiovasculaire (dysfonction ventriculaire, ischémie myocardique, trouble du rythme ou de la conduction, épanchement péricardique...). Alors on va présenter les principales complications cardiovasculaires rencontrées avec l'utilisation des chimiothérapies.

#### E.1. Complications cardiaques

##### a. Insuffisance cardiaque et cardiomyopathie

La complication la plus dangereuse et la plus grave de ces traitements anticancéreux est le dysfonctionnement cardiaque secondaire à la chimiothérapie(187), qui est principalement due aux anthracyclines, les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs de tyrosine-kinase (ITK), les agents alkylants et l'interféron alpha.

Aujourd'hui pour poser le diagnostic de cette insuffisance cardiaque secondaire à la chimiothérapie il faut que le patient présente les 4 signes suivants(188) :

- Une cardiomyopathie caractérisée par une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), globale ou prédominante sur le septum.
- Le patient présente les manifestations cliniques d'insuffisance cardiaque.
- Les signes cliniques d'insuffisance cardiaque, tels que la tachycardie ou un galop.
- Un abaissement de la FEVG d'au moins 5 % en dessous de 55 % en présence de signes ou de symptômes d'insuffisance cardiaque ou une diminution asymptomatique d'au moins 10 % de la FEVG en dessous de 55 %.

Par conséquent, cette manifestation clinique n'est pas différente des autres insuffisances cardiaques. Allant du dysfonctionnement systolique ou diastolique asymptomatique au choc cardiogénique (189). Ce type d'atteinte cardiaque peut devenir aiguë pendant, après plusieurs heures ou plus tard dans la première semaine de l'administration. L'atteinte peut aussi être subaiguë, également connue sous le nom de forme chronique d'apparition précoce, survenue au cours de la première année de traitement. Le troisième type d'atteinte est l'atteinte chronique ou tardive, survenant généralement 10 à 20 ans après la fin du traitement. Avec ces deux présentations, ils réalisent habituellement un tableau de cardiomyopathie dilatée à coronaire le plus souvent sain.

Cette pathogenèse cardiaque peut être divisée en deux sous-types. Le type 1 est largement représenté par la toxicité des anthracyclines. Dans la plupart des cas, ce type est irréversible et entraîne une diminution de la fonction ventriculaire gauche, ce qui peut entraîner une insuffisance cardiaque de degré différent de gravité. Le type 2 se caractérise par une dysfonction myocardique principalement décrite avec les nouvelles thérapies ciblées, telle que l'utilisation ou l'emploi d'un anticorps monoclonal ciblant la protéine HER2 (trastuzumab). Contrairement au type 1, cette forme est habituellement réversible et non dose-dépendante parce

qu'ici l'atteinte est liée à un phénomène d'hibernation ou de sidération myocardique

### **b. Ischémie myocardique**

Différents traitements anticancéreux sont liés à la survenue d'événements coronariens. Leurs mécanismes sont variables en fonction de la molécule concernée. La présentation clinique n'est pas différente de ce qui a été observé sans traitement anticancéreux, et le traitement reste toujours le même.

Parmi ces molécules on cite : Les anti métabolites, dont le chef de file est le 5-FU (190) et de même, les taxanes (paclitaxel et docétaxel) sont associés à un risque accru d'ischémie myocardique (191).

### **c. Troubles du rythme et de la conduction cardiaque**

L'administration de médicaments anticancéreux peut être associée à l'apparition d'arythmie. Ces complications sont rares et l'incidence est méconnue. L'utilisation de cyclophosphamide ou d'hyper ifosfamide à des fortes doses a donné des arythmies ventriculaires (192). Des cas similaires ont été rapportés lors d'un traitement par les taxanes (191) ou par le 5-FU (193).

### **d. Épanchement péricardique**

Plusieurs médicaments ont été associés à la survenue d'épanchements des séreuses, en particulier de la séreuse péricardique, comme le cyclophosphamide qui peut être à l'origine de péricardite, d'épanchement péricardique, voire de tamponnade (194).

#### **1) Complications thromboemboliques**

Ces complications peuvent être veineuses. La thrombose veineuse est la deuxième cause de mortalité chez les patients atteints du cancer. Les séries d'autopsies documentent une maladie veineuse thromboembolique (MVTE) chez 50 % des patients atteints du cancer (195). La chimiothérapie a été identifiée comme un facteur de risque de MVTE (196). Dans une étude américaine cas-témoin réalisée en 2000. Elles peuvent également être artérielles.

#### **2) Troubles de la régulation tensionnelle**

Il existe deux types de troubles de la régulation tensionnelle :

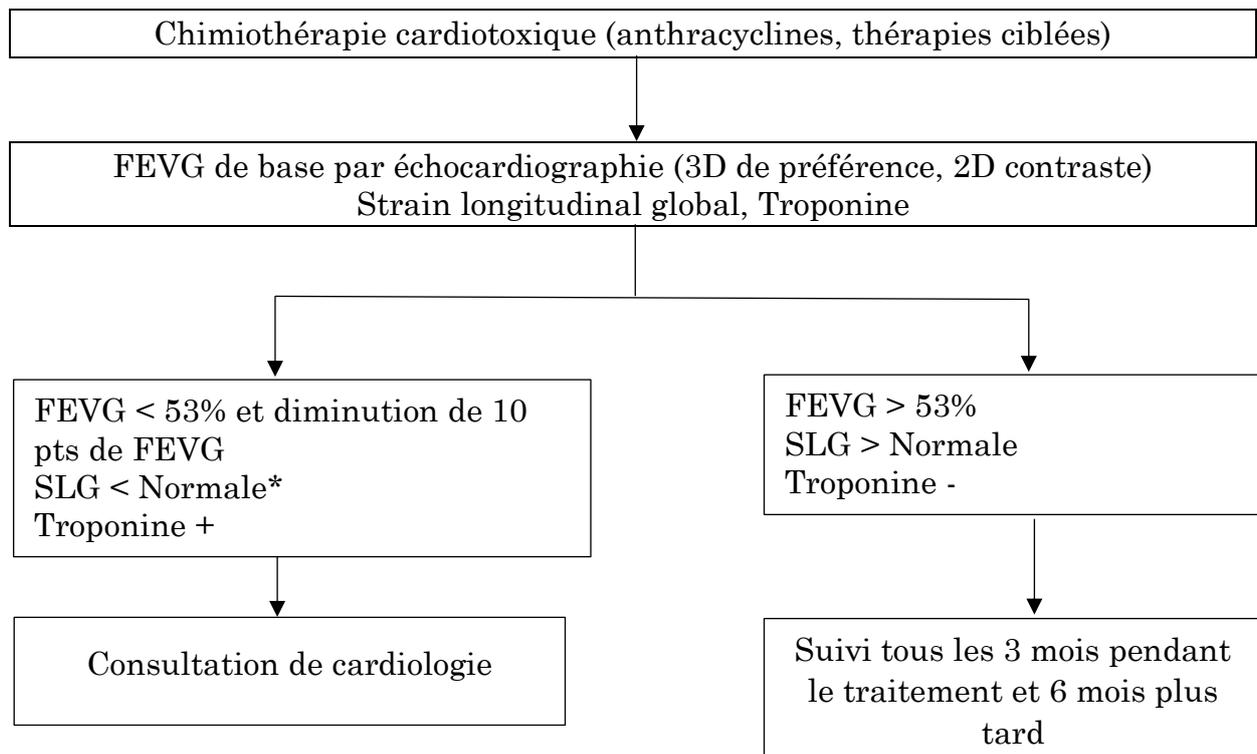
- Hypertension artérielle : L'HTA est une comorbidité fréquente chez les patients d'oncologie. La néoangiogenèse tumorale est une nouvelle cible thérapeutique pour le traitement du cancer. Les thérapies antiangiogéniques ciblant le VEGF ou ses récepteurs qui sont imposées dans la prise en charge de nombreux cancers solides (197). Rapidement, il est apparu que ces traitements pouvaient se compliquer d'une HTA.
- Hypotension artérielle.

### III.F. Dépistage et traitement

#### F.1. Dépistage

La chimiothérapie, et plus spécifiquement le traitement anticancéreux, a fortement amélioré le pronostic de nombreuses affections malignes, la rançon de cette efficacité est le risque de complications cardiaques précoces ou parfois tardives. Il existe différentes méthodes de diagnostic qui peuvent être utilisées pour dépister ces effets délétères le plus rapidement possible, afin de mettre en œuvre les mesures thérapeutiques les plus appropriées.

Tout d'abord il faut un bilan pré-thérapeutique lors de l'initiation d'une chimiothérapie potentiellement cardiotoxique, ici le cardiologue a un rôle primordial dans l'évaluation des patients à risque de développer une cardiotoxicité. Il faut en premier temps évaluer le risque a priori de développer une toxicité. Il convient à rechercher et à traiter le cas échéant et les facteurs de risque cardiovasculaires (dyslipidémie, HTA, diabète, maladie cardiaque préexistante, tabac...etc.).



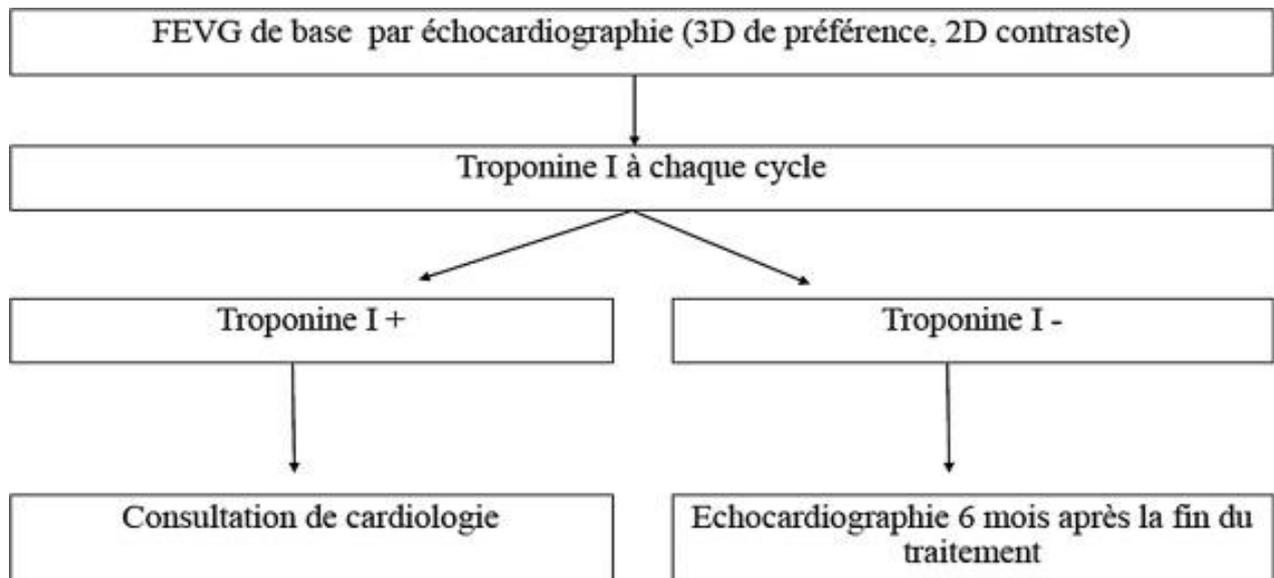
\*Norme SLG < -18%, Strain en fonction du constructeur, âge, sexe, conditions de charge

*Figure 15 : Algorithme de détection d'une cardiotoxicité (198).*

Parmi ces dosages utilisés on a :

### a. Dosage de troponine

La Détection précoce d'une dysfonction ventriculaire gauche par le dosage plasmatique de troponine I est une stratégie de dépistage précoce de détection de la cardiotoxicité basée sur le dosage des biomarqueurs cardiaques avant la survenue de dysfonction ventriculaire gauche et/ou d'insuffisance cardiaque symptomatique qui a émergé depuis les années 2000, une étude faite par Daniela Cardinale, qui a réalisé de nombreux travaux en ce sens, a montré que les patientes avec un cancer du sein traitées par anthracyclines présentant une élévation de troponine avant ou dans le mois suivant l'administration d'anthracyclines ressentait plus d'événements cardiovasculaires (199). De la même façon, la même équipe a retrouvé que chez les patientes avec un cancer du sein traité par thérapie anti-HER2, une élévation de troponine précède la survenue de dysfonction ventriculaire gauche. De plus, une élévation de troponine était associée à l'absence de normalisation de la FEVG et à plus d'événements cardiovasculaires(199).

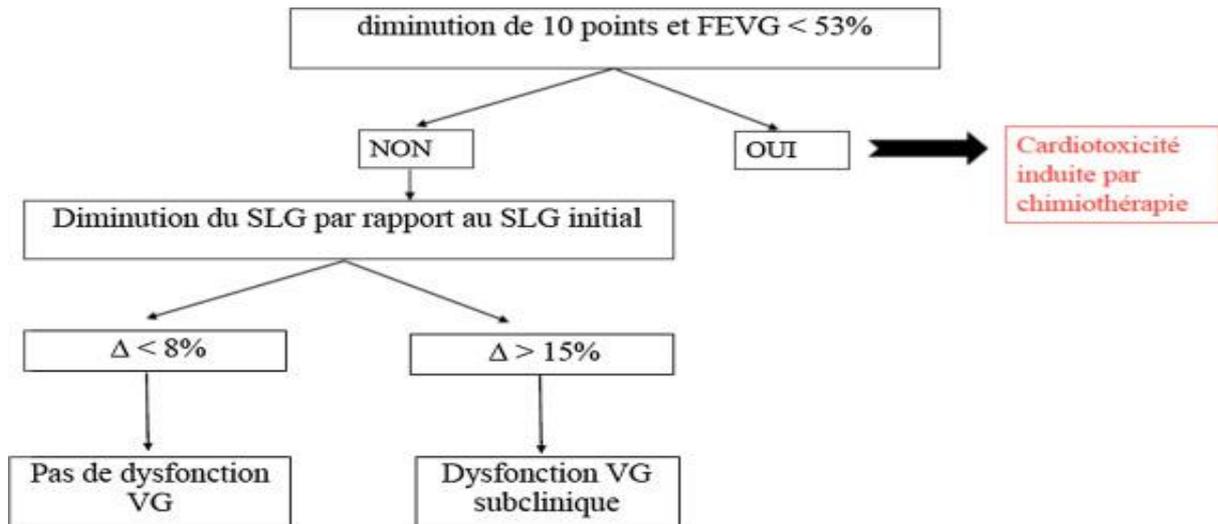


*Figure 16 : Dépistage de la cardiotoxicité par mesure du taux de troponine (198).*

Par contre, les résultats concernant les peptides natriurétiques sont plus contrastés à ce jour, avec des études positives et négatives ; donc il n'est pas recommandé d'utiliser le dosage de BNP ou de NT-proBNP pour prédire le risque de survenue d'une toxicité cardiaque.

### b. Utilisation de la Radiologie

L'échocardiographie est l'examen d'imagerie de première intention. En plus de la mesure en 2D et 3D de la FEVG, elle permet le calcul du strain longitudinal global, paramètre évaluant la fonction ventriculaire gauche longitudinale. La diminution de plus de 15 % du strain longitudinal global est un prédicteur de survenue de dysfonction ventriculaire gauche(200) (figure 13).



**Figure 17 : Algorithme d'utilisation du strain longitudinal global pour le dépistage précoce d'une cardiotoxicité (198).**

L'IRM cardiaque n'est pas recommandée en première intention. Cependant, elle peut apporter des informations complémentaires. Elle pourrait préciser la cause d'une dysfonction ventriculaire gauche (séquelle de myocardite, fibrose myocardique dense, séquelle de nécrose...), elle pourrait également mesurer de façon plus fiable la FEVG, la masse et les volumes ventriculaires. De plus, certaines séquences de caractérisation tissulaire (T1 Mapping, mesure du volume extracellulaire, T2 Mapping) permettraient de mettre en évidence un œdème interstitiel myocardique secondaire à l'administration de chimiothérapies et donc de dépister plus précocement une dysfonction myocardique(201).

### c. Autres biomarqueurs

D'autres biomarqueurs semblent intéressants, mais ils ne sont pas disponibles en pratique clinique, comme la myéloperoxydase plasmatique et certains miRNAs.

## F.2. Traitement et prise en charge

Les différents traitements utilisés selon la clinique présentée par les patientes ou la perturbation biologique et para clinique qui apparaisse :

- En cas d'élévation de troponine : dans ce cas le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion semble prévenir la survenue de dysfonction ventriculaire gauche (FEVG)(202).
- En cas d'altération du strain longitudinal global : Il n'y a pas assez de données robustes, une étude randomisée est en cours(203).
- En cas de dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 50%) : dans ce cas il est recommandé d'administrer un inhibiteur de l'enzyme de conversion et de bêtabloquant(204,205).

- En cas d'insuffisance cardiaque symptomatique : il est préconisé d'utiliser un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un bêtabloquant, puis antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes(206).

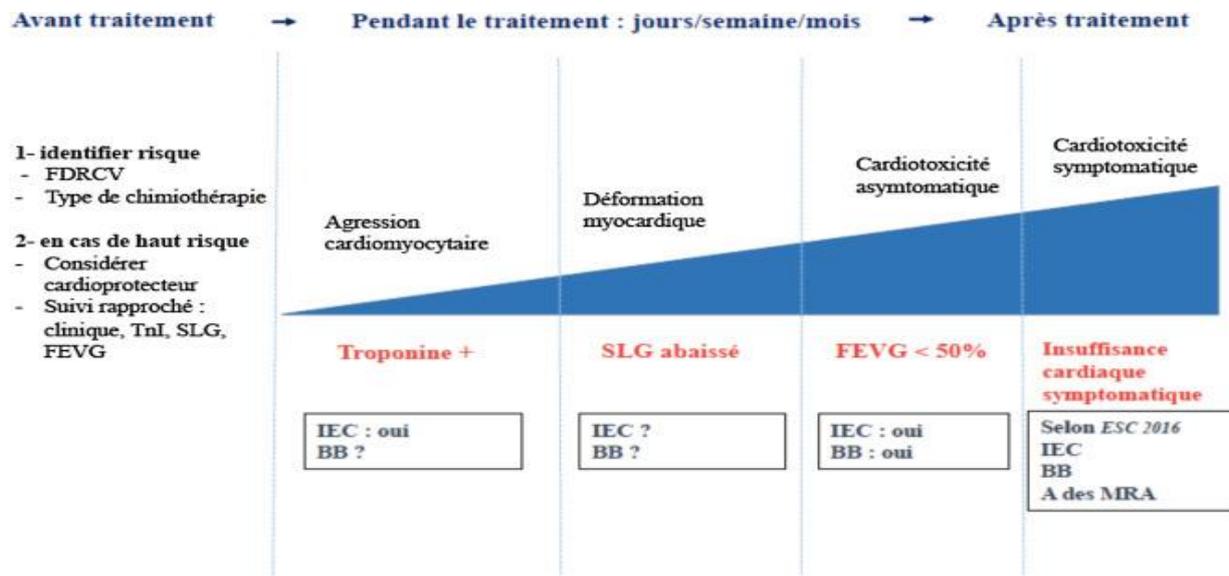


Figure 18 : outils de diagnostic précoce et traitements (198).

### F.3. Prévention

La prévention de la cardiotoxicité est basée sur l'évaluation et la surveillance de la fonction cardiaque. Des modifications des modalités thérapeutiques sont faites par développement d'analogues des anthracyclines. Des données provenant d'études cliniques et d'études menées sur l'homme et différentes espèces animales et modèles in vitro ont montré qu'à doses comparables, l'épirubicine est moins cardiotoxique que la doxorubicine(160,207), tout en conservant une activité antitumorale équivalente. La modification de la structure moléculaire de l'épirubicine, comparée à la doxorubicine, provoque des changements pharmacocinétiques et métaboliques : augmentation du volume de distribution, 4- O-glucuronidation, augmentation de la clairance totale et demi-vie plus courte.

On peut aussi faire ces modifications des modalités thérapeutiques par limitation de la dose cumulée totale (DCT). Afin de réduire l'incidence de la cardiotoxicité induite, la limitation de la DCT de l'anthracycline est depuis longtemps recommandée. Chaque médicament de la famille des anthracyclines a sa propre DCT. Ainsi, pour la doxorubicine, elle est en général estimée à 550 mg/m<sup>2</sup>. Pour les autres anthracyclines, les équivalents de cette dose maximale théorique sont résumés dans le *tableau 2*. Cependant cette stratégie fondée sur le caractère dose dépendant de la cardiotoxicité n'est pas suffisante du fait d'une grande variabilité des susceptibilités individuelles. Cette limitation peut conduire à stopper arbitrairement un traitement chez un patient répondeur, qui pourrait bénéficier de doses plus importantes, sans pour autant manifester de signes de cardiotoxicité. De plus, cette approche limitative ne permet pas d'éliminer le risque

de cardiotoxicité, puisque 3 % des patients traités développeront une dysfonction systolique ventriculaire gauche pour des doses cumulées, bien inférieures aux doses limites, illustrant ainsi la nécessité d'une surveillance rigoureuse dès les premières cures d'anthracycline.

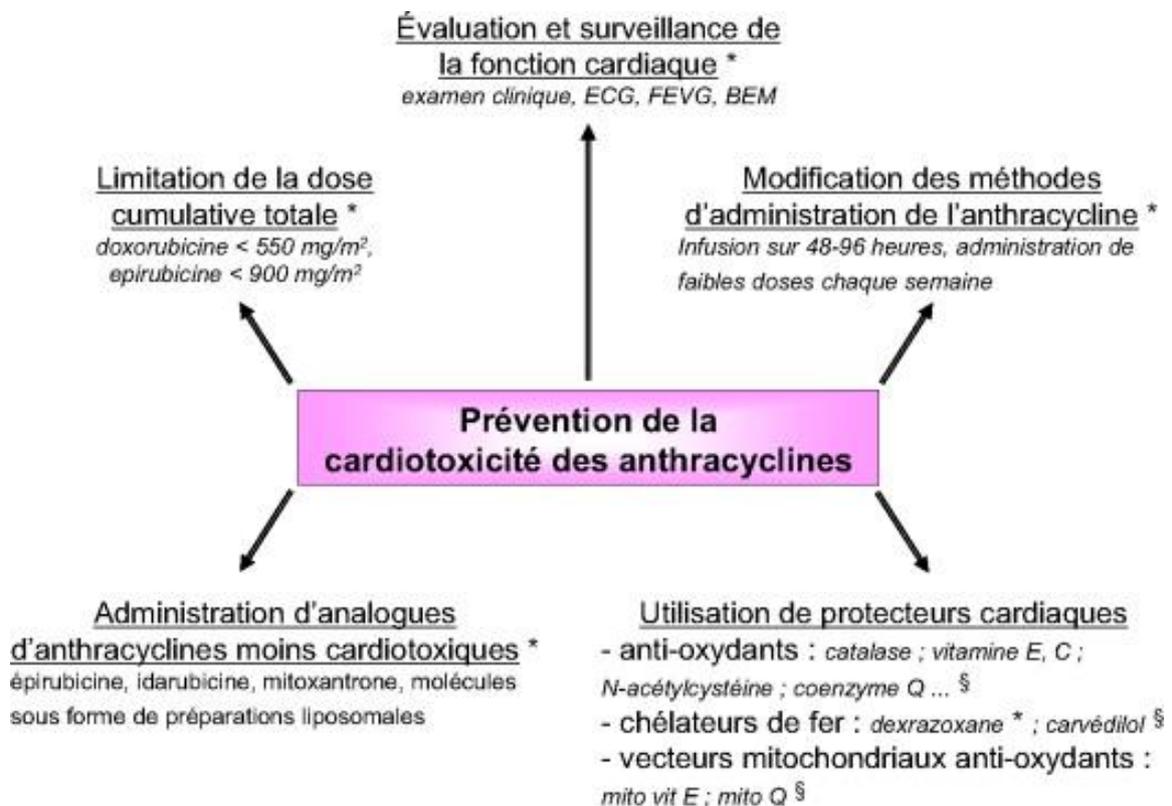
Ces dernières années, un gros problème en cardio-oncologie apparue, c'est de savoir s'il existe une place pour un traitement cardioprotecteur basé sur les inhibiteurs de l'ECA et / ou les bêtabloquants en prophylaxie chez tous les patients allant recevoir des anthracyclines. Plusieurs grands essais ont testé cette hypothèse avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) et bêtabloquant(208,209). Jusqu'à présent, il n'y a eu aucun test pour prouver qu'il est efficace pour prévenir l'occurrence des événements cardiovasculaires après utilisation de la chimiothérapie. Par conséquent, il n'est pas recommandé de commencer un traitement cardioprotecteur (avec ACEI / ARB 2 ou bêtabloquants) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein traité avec des anthracyclines. D'autre part, il convient d'administrer un IEC ou ARA2 en priorité en cas d'hypertension artérielle. Par contre, il existe d'autres qui ont mentionné qu'on peut prévenir la cardiotoxicité induite par les anthracyclines par l'utilisation des agents protecteurs vis-à-vis de la toxicité cardiaque des anthracycline, mais ça reste expérimental. Parmi ces agents on peut citer :

1. L'utilisation des Antioxydants : L'hypothèse prédominante de la formation de radicaux libres associée à la cardiotoxicité induite par les anthracyclines a conduit les recherches à s'orienter vers l'utilisation d'antioxydants afin de limiter la production d'O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et OH<sup>-</sup>. Plusieurs composés possédant des propriétés antioxydantes sont révélés cardioprotecteurs lors des essais réalisés in vitro. En revanche, les approches in vivo sont apparues assez décevantes. Le rôle des radicaux oxygénés dans la toxicité cardiaque des anthracyclines a été confirmé par l'utilisation de souris transgéniques surexprimant des enzymes ou protéines possédant une activité antioxydante. En effet, il a été montré, chez des animaux surexprimant la catalase (210) ou la MnSOD (211), que les effets cardiotoxiques de la doxorubicine étaient atténués. La catalase limite le degré des lésions cardiaques après incubation des cellules en présence de doxorubicine (212). La N-acétylcystéine, le coenzyme Q, la vitamine C (acide ascorbique) et la vitamine E (α-tocophérol) possèdent des effets bénéfiques sur un modèle de cardiotoxicité induite par les anthracyclines chez l'animal. En revanche, ils ne préviennent malheureusement pas les dommages myocardiques chez l'homme (213). Il existe donc une certaine discordance entre l'importance des réactions radicales dans la physiopathologie de la cardiotoxicité des anthracyclines et le manque de résultats convaincants obtenus en clinique lorsqu'on a pour objectif d'augmenter le niveau des défenses antioxydantes. Le probucol s'est montré efficace chez l'animal pour réduire la cardiotoxicité induite par la doxorubicine. Il maintient l'activité des enzymes antioxydantes impliquées dans la protection contre les radicaux libres, qui sont réduites par les anthracyclines. L'administration de probucol avant et pendant la chimiothérapie apparaît limiter la cardiomyopathie (214). Aucun décès n'a été observé dans le groupe de rats traités par l'association probucol-doxorubicine contre 32 % de mortalité dans le groupe de rats traités par la

doxorubicine seule. Le probucol n'affecte pas, par ailleurs, l'activité antitumorale. La trimétazidine (Vastarel®), anti-ischémique avec des effets protecteurs vis-à-vis des radicaux libres, administrée de manière concomitante à la chimiothérapie, permettrait de maintenir une contractilité myocardique normale en prévenant les perturbations des mouvements calciques intracytoplasmiques. Cependant, cet effet cardioprotecteur doit être validé chez l'homme.

2. Chélateurs de fer : Comme nous l'avons déjà mentionné précédemment, le fer, complexé avec les anthracyclines, joue un rôle important dans la formation de radicaux superoxydes  $O_2^-$  et radicaux hydroxyles  $OH^-$  impliqués dans le mécanisme de cardiotoxicité des anthracyclines. Ainsi, l'utilisation de molécules telles que le dexrazoxane (Cardioxane®) capables de chélater le fer intracellulaire libre, de diminuer la formation du complexe  $Fe^{3+}$ - (anthracycline)<sub>3</sub> et par conséquent de réduire la production de radicaux libres, apparaît comme une voie prometteuse pour limiter la cardiotoxicité des anthracyclines (215), la co-administration d'anthracycline et de carvedilol, bêtabloquant utilisé en clinique dans le traitement de l'IC, a conduit à des résultats très intéressantes dans la protection de la cardiotoxicité mitochondriale induite par les anthracyclines chez le rat. Cet effet protecteur serait lié à son activité antioxydante et attribué à sa capacité de chélater le fer libre (216).
3. Accélérateurs de la dégradation des peroxy-nitrites : Récemment, le rôle des peroxy-nitrites produits au niveau cardiaque a été démontré chez la souris traitée par doxorubicine et présentant un dysfonctionnement ventriculaire gauche (217). Ce nouveau volet d'étiologie de la cardiotoxicité des anthracyclines pourrait potentiellement faire changer la stratégie de prévention des altérations induites par ces composés. De nouveaux agents pharmacologiques, contenant un métal de transition localisé au centre d'une structure de type porphyrine, les métalloporphyrines, sont capables soit de mimer l'activité de la SOD et de la catalase, soit de catalyser la dégradation des peroxy-nitrites en nitrate (218). Ces molécules, appelées aussi accélérateurs de la dégradation des peroxy-nitrites, pourraient s'avérer efficaces pour prévenir ou traiter les dommages oxydatifs consécutifs à la surproduction d'espèces activées de l'oxygène et de l'azote dans le contexte de l'administration d'anthracyclines.
4. Agents découplant de la NO synthase (NOS) : Il est aussi possible d'envisager des composés qui empêchent le découplage enzymatique de la NOS, tels que la tétrahydrobioptérine qui s'avèrent efficaces pour prévenir les effets délétères du peroxy-nitrite au cours de l'hypertrophie ventriculaire (219), pourraient avoir une application dans la cardioprotection vis-à-vis des atteintes fonctionnelles ou métaboliques associées des traitements par les anthracyclines.
5. Vecteurs antioxydants mitochondriaux : Parmi les mécanismes susceptibles d'être également mis en jeu dans la cardiotoxicité des anthracyclines, ceux impliquant la mitochondrie ont fait l'objet d'un nombre important d'études

(220,221) sans toutefois pouvoir appréhender avec certitude les processus mitochondriaux qui s'établissent à court et long terme. Il est, par ailleurs, difficile de préciser si la perte de l'homéostasie calcique ou les perturbations de la chaîne oxydative mitochondriale sont directement impliquées dans l'installation de l'IC liée au traitement par les anthracyclines (216,222). L'utilisation de vecteurs antioxydants présentant une spécificité pour la mitochondrie et augmentant les défenses endogènes mitochondriales, telles que MITO Vit E ou MITO Q, semble intéressante comme nouvel axe thérapeutique dans la prévention de la cardiotoxicité liée aux anthracyclines.



**Figure 19 : Stratégies pour prévenir la cardiotoxicité induite par l'administration d'anthracyclines.**

**Tableau 2 : Dose cumulative totale des différentes anthracyclines utilisés en clinique**

<b>Anthracyclines</b>	<b>Spécialités pharmaceutiques</b>	<b>Dose cumulative totale (DCT) conseillée (adulte) (mg/m<sup>2</sup>)</b>
<b>Daunorubicin</b>	Cerubidine®	600
<b>Doxorubicin</b>	Adriblastine® Caelyx®, Myocet®	550 400
<b>Épirubicine</b>	Farmorubicine®	900
<b>Pirarubicine</b>	Théprubicine®	600–700
<b>Idarubicine</b>	Zavedos®	93
<b>Mitoxantrone</b>	Novantrone	160

# PARTIE PRATIQUE

## I. Objectifs

---

Tous les traitements anticancéreux, en dehors de la chirurgie, peuvent avoir des retentissements cardiovasculaires plus ou moins importants. Malgré le développement de nouveaux médicaments anticancéreux, la radiothérapie et la chimiothérapie gardent une place privilégiée dans la stratégie thérapeutique proposée à ces patients. Le perfectionnement des techniques d'irradiation a permis de diminuer considérablement la cardiotoxicité radio-induites contrairement au domaine de la chimiothérapie où l'avancée des progrès est plus lente. Comme nous l'avons vu précédemment, les mécanismes de l'atteinte cardiaque secondaire à ces agents, et les différentes manifestations cliniques ont apparus au cours de suivi des patients atteints de cancer du sein.

### - Objectif principal :

Déterminer l'incidence de la cardiotoxicité selon les recommandations chez les patientes atteintes de cancer de sein, et identifier les facteurs prédictifs de sa survenue.

## II. Méthodologie

---

### II.A. Type et cadre de l'étude

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

### II.B. Population

Dans cette étude rétrospective, toutes les patientes atteintes de cancer de sein, suivies au niveau de service de médecine interne et de cardiologie entre le 28 Novembre 2019 et le 15 Avril 2021 ont été incluses.

- Critère d'inclusion
  - Toutes les patientes atteintes de cancer de sein, suivies au niveau de service de médecine interne et de cardiologie.
- Critères d'exclusion
  - Patientes atteintes d'autres types de cancer.
  - Les patientes qui n'avaient bénéficié que d'une seule consultation.
  - Absence d'évaluation pré-thérapeutique.
  - Présence d'une coronaropathie.

### II.C. Méthode de travail

#### C.1. Recueil des données

Une fiche d'exploitation (Annexe I) préétablie, soigneusement élaborée, rassemblant les données suivantes :

- Caractéristiques sociodémographiques
  - L'âge et la ménopause.
- Caractéristiques anthropométriques
  - La taille, le poids, tour de taille.
  - Surface corporelle : formule de Mosteller :

$$SC = \sqrt{(Taille * Poids)/3600}$$

Ou de façon équivalente :  $SC = 0,01667 * Taille^{0,5} * Poids^{0,5}$   
(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 :
  - Hypertension artérielle (HTA).
  - Diabète.
  - Dyslipidémies.
  - Antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires.
  
- Caractéristiques cliniques :  
Néoplasie actuelle, son stade et le protocole thérapeutique.
- Les traitements cardiovasculaires en cours.
- Diagnostic de la cardiotoxicité.
  - Echocardiographie à la recherche de complications cardiaques.
  - Bilan biologique des complications cardiaques (Troponine et BNP).
- Médicaments pris par la patiente
  - Les antihypertenseurs.
  - L'insuline.
  - Les antidiabétiques oraux.
- Caractéristiques cardio-métaboliques
  - La pression artérielle systolique (PAS).
  - La pression artérielle diastolique (PAD).
  - La fréquence cardiaque.
- Paramètres biologiques
  - Globules blancs
  - Hémoglobine
  - Plaquettes
  - Glycémie
  - Taux de prothrombine
  - INR (International Normalized Ratio)
  - Urée
  - Créatinine
  - Acide urique
  - Kaliémie
  - ASAT (Aspartate-Amino-Transférase ou SGOT, Sérum GlutamoOxaloacétate Transférase)
  - ALAT (Alanine-Amino-Transférase ou SGPT, Sérum GlutamoPyruvate Transférase)
  - Cholestérol total
  - HDL
  - LDL

## C.2. Définitions

### a) Ménopause

La ménopause a été définie par une aménorrhée depuis plus de douze mois.

### b) La sédentarité

La sédentarité désigne le manque d'activité physique entraînant des dépenses énergétiques insuffisantes au quotidien.

Les patientes ont été partagées en trois catégories :

- Sédentaires: activité physique < 30 minutes par jour.
- A activité modérée: environ 30 à 60 minutes d'activité physique par jour.
- A activité intense: si > 60 minutes d'activité physique intense par jour.

### c) Consommation de tabac et Tabagisme

Classée en trois catégories : fumeuses, ex-fumeuses et non fumeuses.

### d) Obésité

L'obésité est définie par l'OMS comme étant une accumulation très importante de graisse dans l'organisme. Elle représente une forme évoluée du « surpoids », aussi appelé « surcharge pondérale », stade pour lequel les retentissements néfastes du tissu adipeux sur l'organisme sont moins importants. Un élément est central pour le diagnostic de l'obésité. Il s'agit de l'indice de masse corporelle (ou IMC), calculé en divisant le poids (en kg) par la taille (en m) au carré. L'OMS considère que les personnes dont l'IMC est  $\geq 25$  et  $< 30$  sont en surpoids, et que celles avec un IMC  $\geq 30$  sont obèses (figure 1).

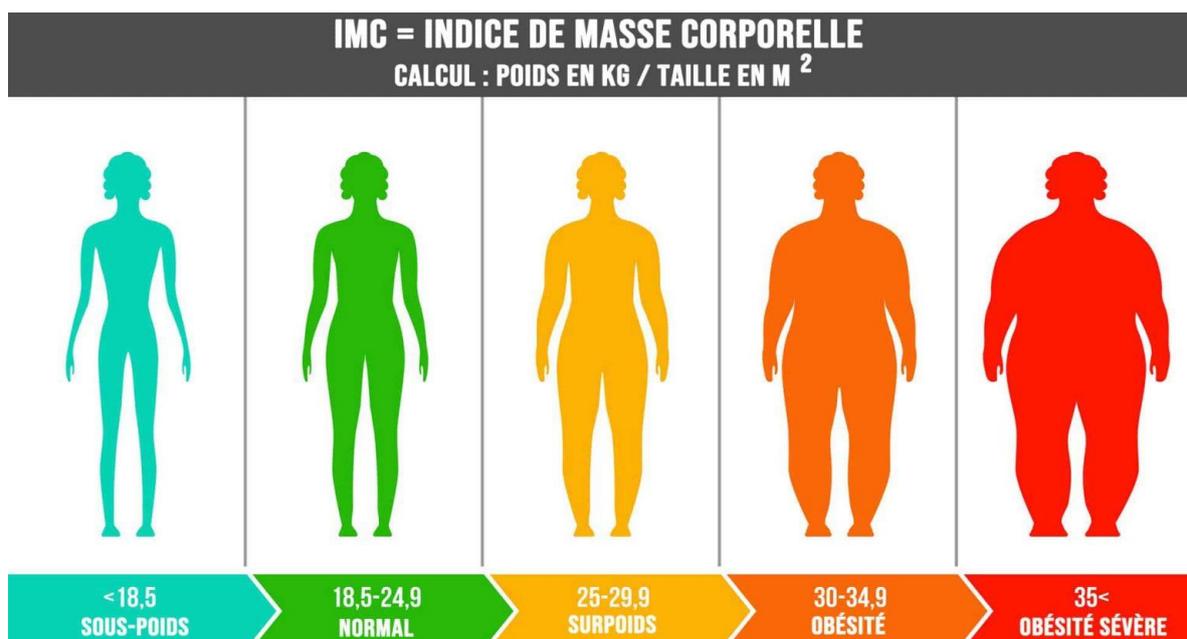


Figure 1 : les différents types de taille en selon l'OMS.

e) HTA

L'hypertension artérielle (HTA) est la maladie chronique la plus fréquente en Algérie.

Définie par :

- PAS est  $\geq 140$  mm Hg, mesurée au repos, quel que soit la PAD.
- PAD  $\geq 90$  mm Hg, mesurée au repos, quel que soit la PAS.
- Prise d'un antihypertenseur.

f) 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, ou bien prise d'un antidiabétique.

g) Dyslipidémie

On définit une dyslipidémie comme étant une élévation du cholestérol plasmatique ( $>2.0$ g/l) et/ou des triglycérides ( $>1.5$ g/l) et/ou une baisse du HDL-Ch ( $<0.5$ g/l pour la femme).

h) La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)

La FEVG se définit comme le rapport entre le volume de sang éjecté et le volume télédiastolique du ventricule gauche. Elle est fréquemment utilisée pour assurer le suivi des maladies cardiovasculaires et permet une appréciation largement validée des risques de morbidité et de mortalité.

D'une façon générale, la FEVG est considérée comme :

- Normale lorsque sa valeur est de 55 % ou plus.
- Légèrement anormale entre 45 et 54 %.
- Modérément anormale entre 30 et 44 %.
- Sévèrement anormale lorsqu'elle est inférieure à 30 %.

Cependant, ces valeurs et cette notion de normalité demeurent relatives et doivent être pondérées dans certains contextes, comme l'insuffisance cardiaque diastolique, dans laquelle la FEVG est fréquemment supérieure à 45 %, et les valvulopathies gauches (sténose aortique et insuffisance mitrale) où, même en cas de sévérité, la FEVG reste souvent préservée, voire supranormale.

### C.3. Evolution

La cardiotoxicité est un diagnostic difficile à poser.

Le critère de jugement était l'incidence d'une complication cardio-métabolique au cours du suivi : insuffisance cardiaque, syndrome coronarien aigue, hypertension artérielle.

#### **C.4. Analyse statistique**

Les données qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage. 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. Un  $p < 0.05$  était considéré comme significatif. L'analyse statistique a été effectuée par le logiciel SPSS. 25.0, et par Excel.

## III. Résultats

### III.A. Analyse descriptive

#### A.1. Population

Entre le 28 Novembre 2019 et le 15 Avril 2021, 273 patients atteints d'un cancer ont été suivis au sein du service de médecine interne et de cardiologie du centre hospitalo-universitaire Blida, unité Frantz Fanon. Parmi ces 273 patients, 58 sont atteintes d'un cancer de sein. Elles avaient tous bénéficié d'au moins deux consultations de cardiologie.

#### A.2. Caractéristiques sociodémographiques

##### a. Répartition des patientes en fonction de l'âge

Dans notre série, l'âge des patientes est compris entre 28 et 83 ans, avec une moyenne d'âge de 51 ans et un écart type de 11,998.

Le tableau 01 présente la répartition de notre population par tranches d'âge.

Tableau 1 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge

Tranche d'âge	≤39	40-49	50-59	60-69	≥70	Totale
Nombre	11	17	17	7	5	58
%	18,97	29,31	29,31	12,07	8,62	100

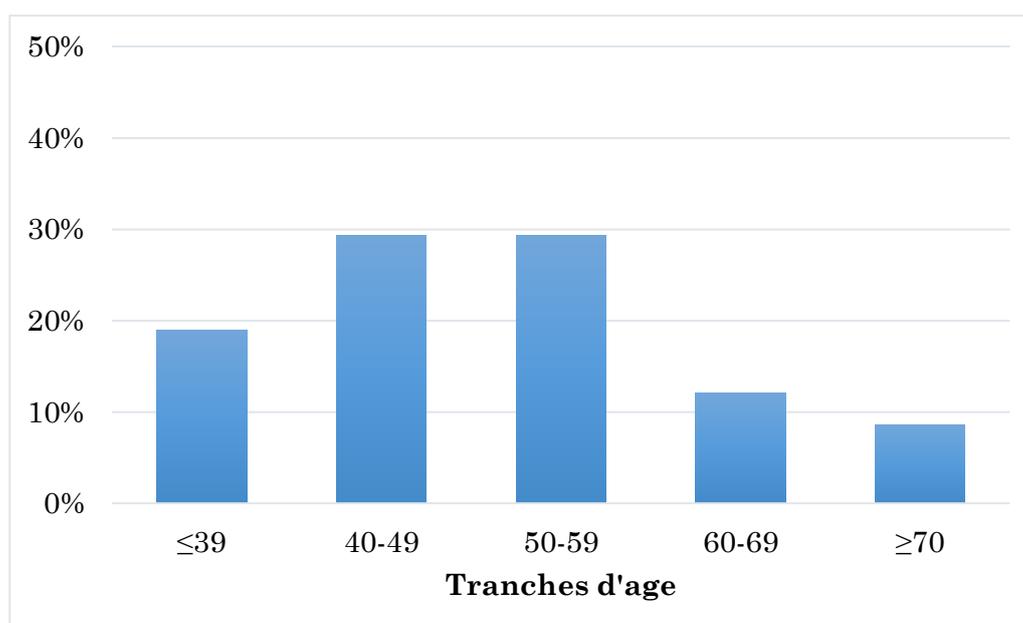


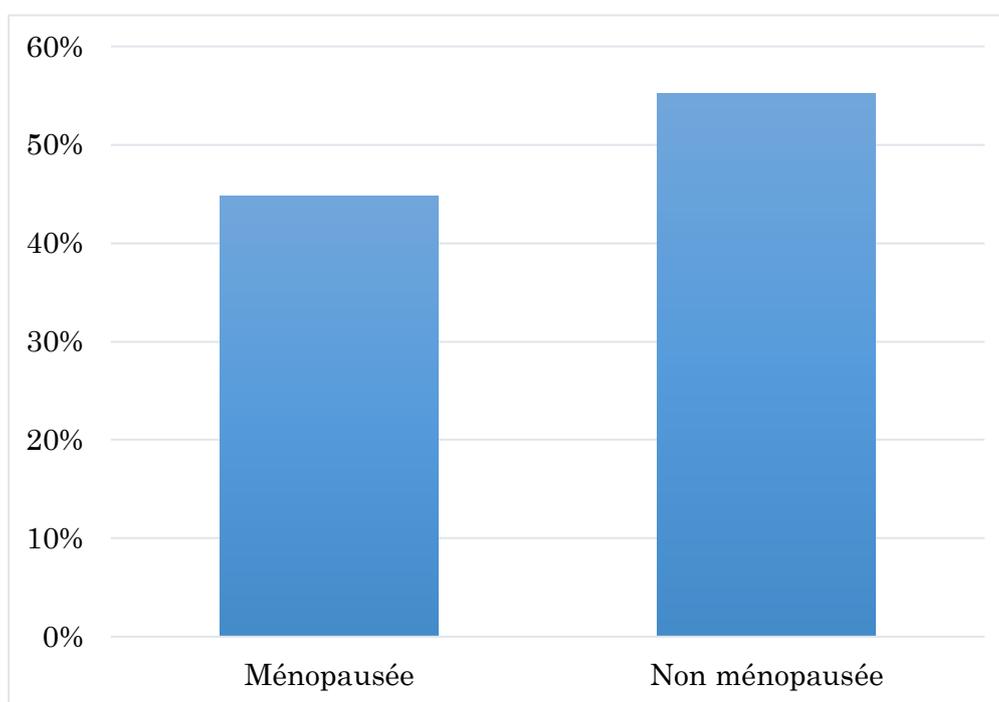
Figure 2 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge.

## b. Ménopause

Dans notre série d'étude 26 patientes étaient ménopausées (soit 44.82% de la population). Par contre, plus que la moitié (soit 55.17%) de l'échantillon étaient des patientes en procréation.

**Tableau 2 : Répartition des patientes selon la ménopause**

	Ménopausée	Non ménopausée	totale
<b>Nombre</b>	<b>26</b>	<b>32</b>	<b>58</b>
<b>%</b>	<b>44,82</b>	<b>55,17</b>	<b>100</b>



**Figure 3 : Représentation des pourcentages des patientes ménopausées.**

### A.3. Caractéristiques anthropométriques

#### a. Obésité

Dans notre série 20.69% des patientes étaient obèses ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), 37.93% étaient en surpoids ( $25 \text{ kg/m}^2 \geq \text{IMC} \geq 29,9 \text{ kg/m}^2$ ) et 37.93% étaient normales ( $18.5 \text{ kg/m}^2 \geq \text{IMC} \geq 24.9 \text{ kg/m}^2$ ). Par contre, les patientes en sous-poids étaient seulement 3.45% de la population. La moyenne de l'IMC était de  $26,13 \pm 5.3 \text{ kg/m}^2$ .

Tableau 3 : Répartition des patientes selon l'IMC.

	Sous-poids	Normale	Surpoids	Obèse	Totale
<b>Nombre</b>	<b>2</b>	<b>22</b>	<b>22</b>	<b>12</b>	<b>58</b>
<b>%</b>	<b>3,45</b>	<b>37,93</b>	<b>37,93</b>	<b>20,69</b>	<b>100</b>

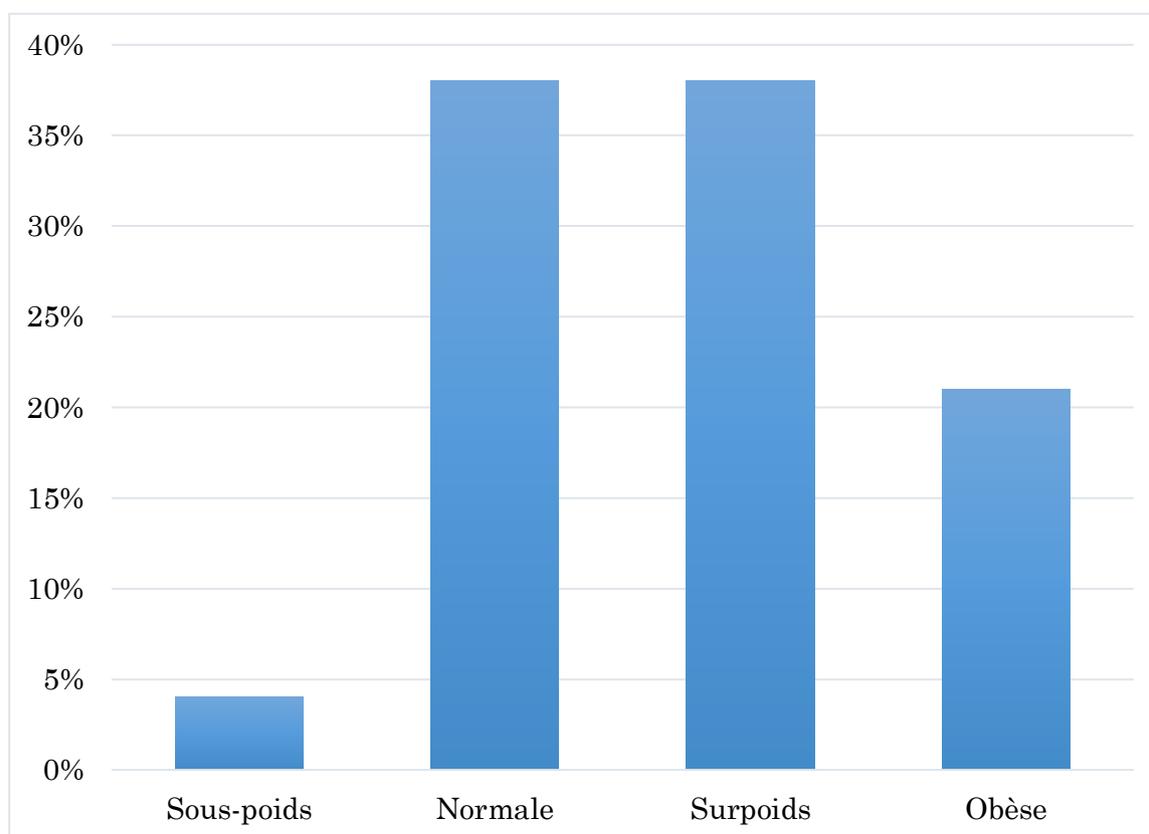


Figure 4 : Répartition des patients selon l'IMC.

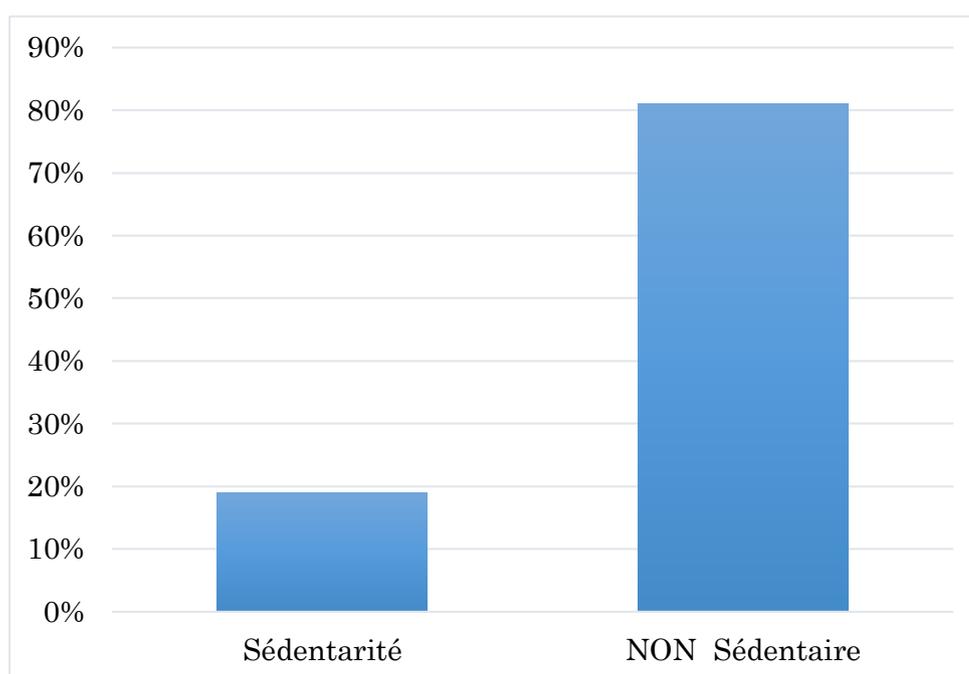
## A.4. Habitudes comportementales

### a. Sédentarité

Dans cette série 18,96% des patientes étaient sédentaires. Cependant le reste de la population, soit 81,03%, étaient en activité physique permanente.

**Tableau 4 : Répartition des patientes selon la sédentarité**

	Sédentarité	NON Sédentaire	Totale
Nombre	11	47	58
%	18,96	81,03	100



**Figure 5 : Répartition des patientes selon la sédentarité**

### b. Tabac

La consommation de tabac n'a été déclarée par aucune patiente.

**Tableau 5 : Prise de tabac dans la population d'étude.**

	Consommateur du Tabac	Non Consommateur du Tabac	Totale
Nombre	0	58	58
%	0	100	100

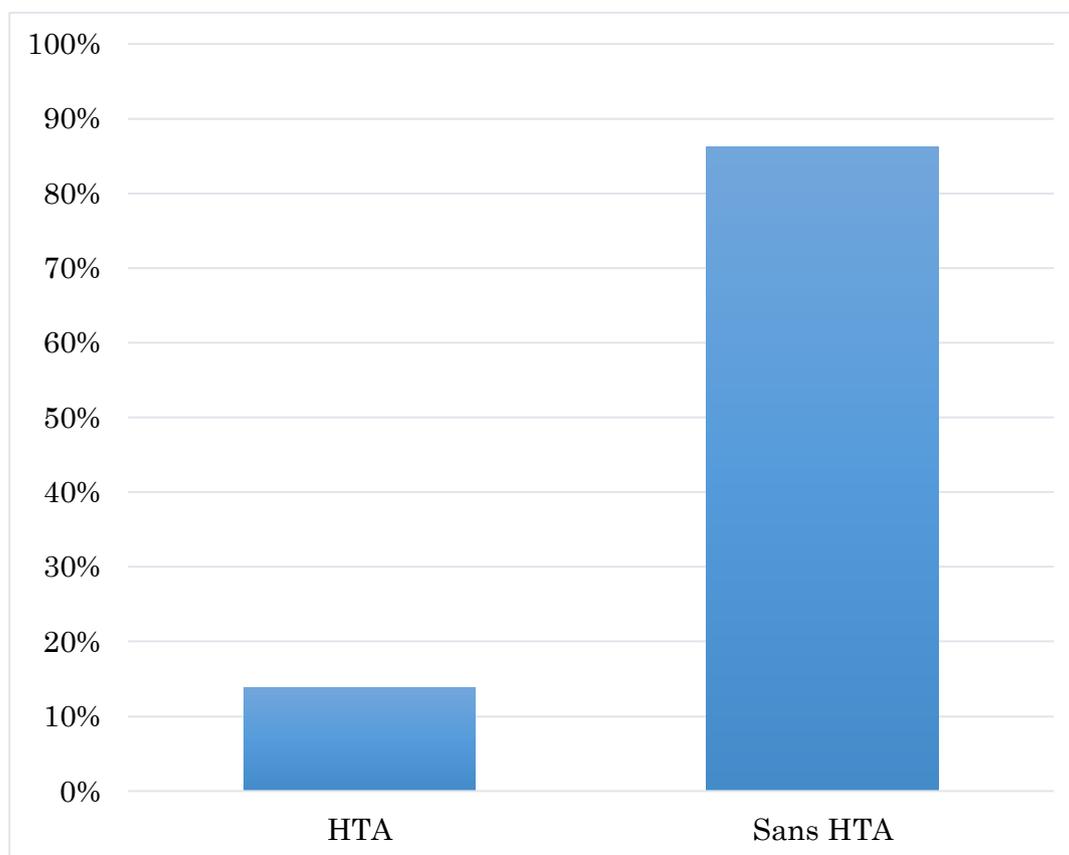
## A.5. Comorbidités métaboliques

### a. HTA

Parmi les patientes incluses, 13.79% étaient hypertendues.

**Tableau 6 : Répartition des patientes selon l'HTA**

	HTA	Sans HTA	Totale
<b>Nombre</b>	<b>8</b>	<b>50</b>	<b>58</b>
<b>%</b>	<b>13,79</b>	<b>86,21</b>	<b>100</b>



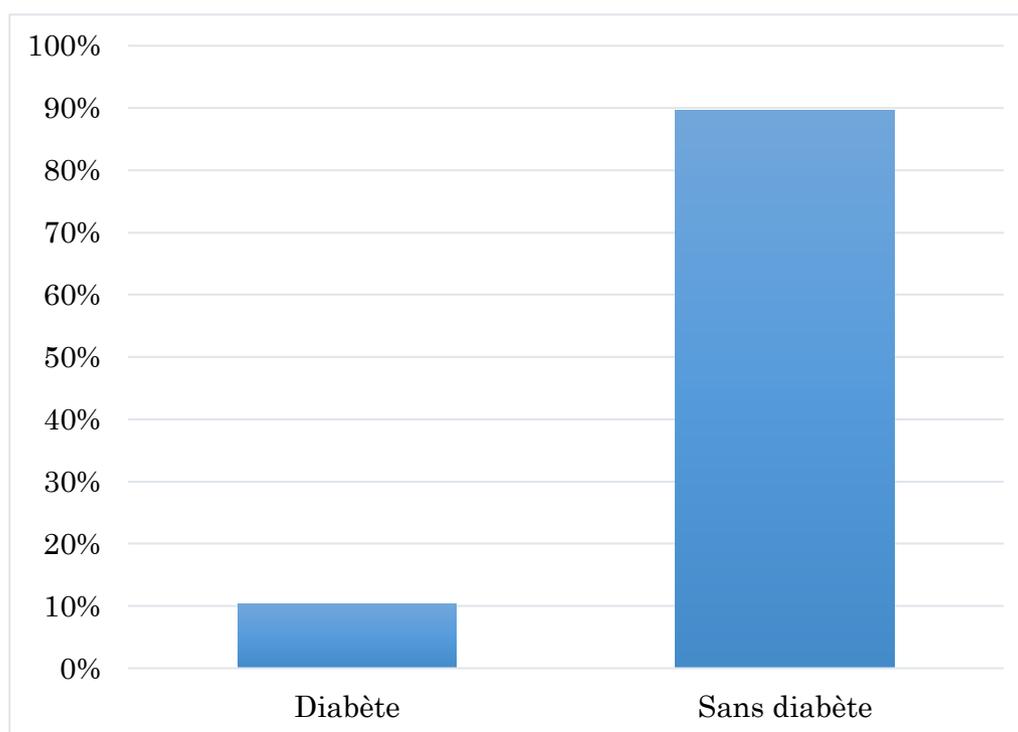
**Figure 6 : Répartition des patientes selon l'HTA.**

**b. Diabète**

Dans cette série 10.34% des patientes étaient diabétiques.

**Tableau 7 : Répartition des patientes selon le diabète**

	Diabète	Sans diabète	Totale
Nombre	6	52	58
%	10,34	89,65	100

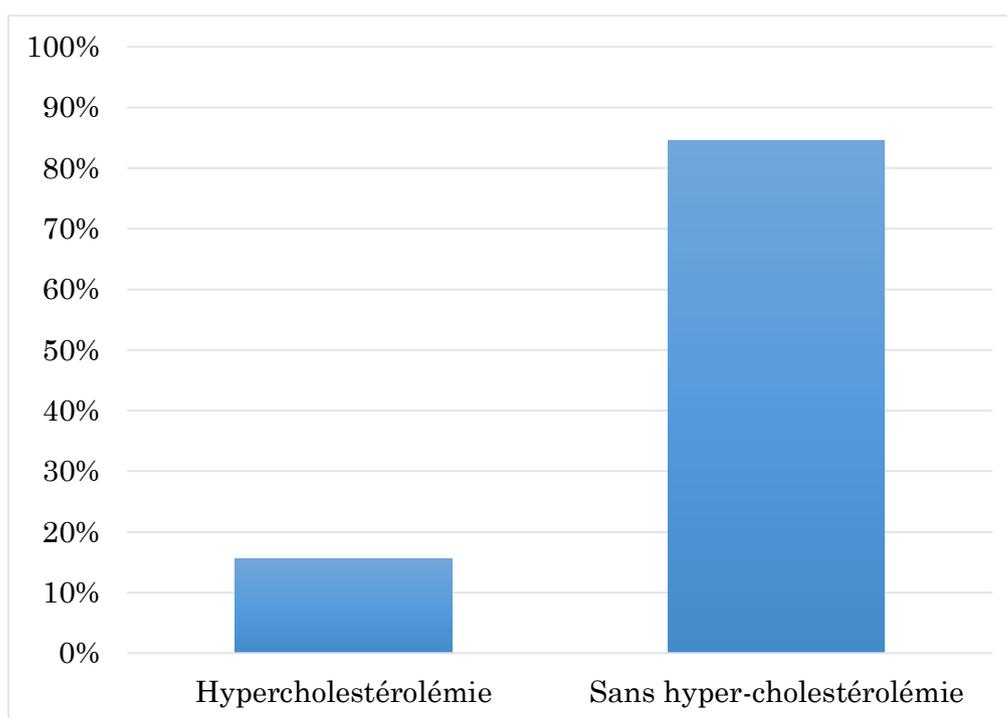
**Figure 7 : Répartition des patientes selon le diabète.**

### c. Dyslipidémie

Dans cette étude, six patientes avaient une hypercholestérolémie et trois patientes avaient un LDL >1.6g/l ; en revanche toutes les patientes avaient un taux d'HDL normal.

**Tableau 8 : Répartition des patientes selon l'hypercholestérolémie.**

	Hypercholestérolémie	Sans hyper-cholestérolémie	Totale
<b>Nombre</b>	<b>9</b>	<b>49</b>	<b>58</b>
<b>%</b>	<b>15,52</b>	<b>84,48</b>	<b>100</b>



**Figure 8 : Répartition des patientes selon l'hypercholestérolémie.**

#### d. Antécédents familiaux des maladies cardiovasculaire

Dans notre étude, quatre patientes avaient des antécédents familiaux de pathologies cardiovasculaires (soit 6,9% de la population).

Tableau 10 : Répartition des patientes en fonction des antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires.

	ATCD d'une cardiopathie	Pas d'ATCD	Totale
Nombre	4	54	58
%	6,9	93,1	100

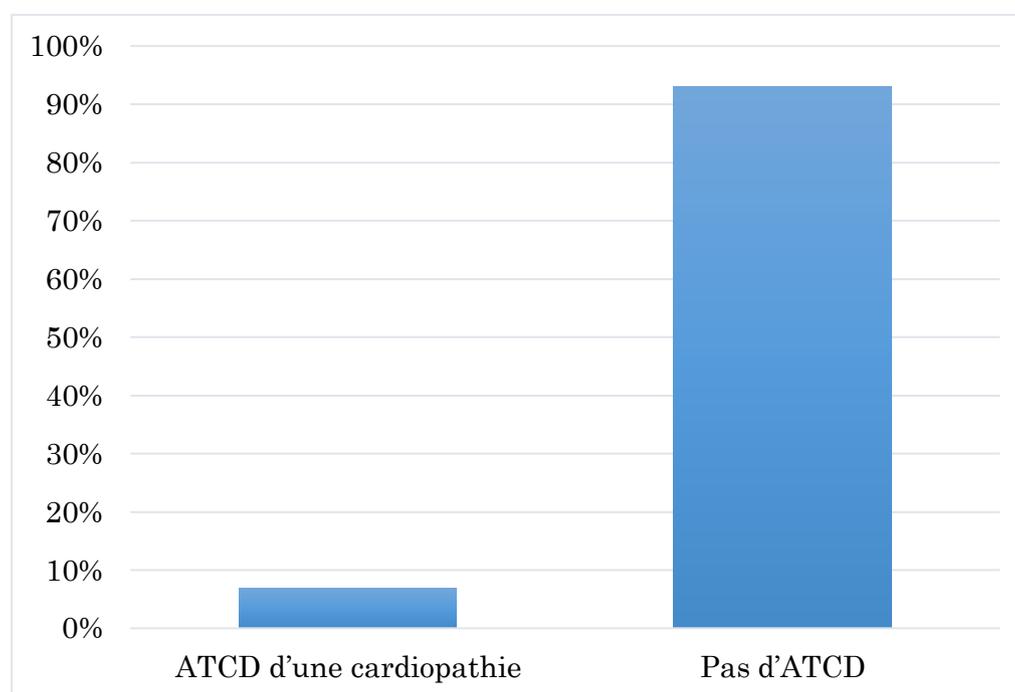


Figure 9 : Représentation des patientes selon les antécédents familiaux de pathologies cardiovasculaire.

Tableau 11 : Caractéristiques sociodémographiques de la cohorte

Patientes (N = 58)	
Age, (min – max) ; moyenne ; écart type	(28 – 83) ; 51 ; 11.998
Sexe féminin, n (%)	58 (100%)
Ménopause, n (%)	26 (44.82%)
<b>Caractéristiques anthropométriques</b>	
Poids (kg), (min – max) ; moyenne ; écart type	(40 – 103) ; 68.18 ; 13.422
Taille (cm), (min – max) ; moyenne ; écart type	(148 – 194) ; 161.77 ; 7.171
Tour de taille (cm), (min – max) ; moyenne ; écart type	(60 – 120) ; 90.48 ; 14.119
Surface Corporelle (m <sup>2</sup> ), (min – max) ; moyenne ; écart type	(1.4 – 2.1) ; 1.74 ; 0.182
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), (min – max) ; moyenne ; écart type	(13.2 – 40.9) ; 26.13 ; 5.335
<b>Facteurs de risques cardiovasculaires</b>	
0 FDR, n (%)	26 (44.83%)
≥ 2 FDR, n (%)	15 (25.86%)
HTA, n (%)	8 (13.79%)
Diabète, n (%)	6 (10.34%)
Dyslipidémie, n (%)	1 (1.72%)
Coronaropathie, n (%)	1 (1.72%)
Antécédents familiaux des maladies cardiovasculaire, n (%)	4 (6.9%)
Sédentarité, n (%)	11 (18.96%)
Tabac, n (%)	0 (0%)

## A.6. Caractéristiques cardio-métaboliques

### a. Pression artérielle systolique

Dans notre cohorte, la valeur minimale de la pression artérielle systolique était de 94 mm Hg, tandis que la valeur maximale était de 181 mm Hg. La moyenne était de 134,76 mm Hg avec un écart type de 20,404.

Plus d'un tiers des patientes avaient une PAS supérieure ou égale à 140 mm Hg, et environ un quart de la population avaient une PAS inférieure à 120 mm Hg.

Tableau 12 : Répartition des patientes selon la PAS

PAS (mm Hg)	<120	120 – 139	≥140	Totale
Nombre	15	21	22	58
%	25,86	36,21	37,93	100

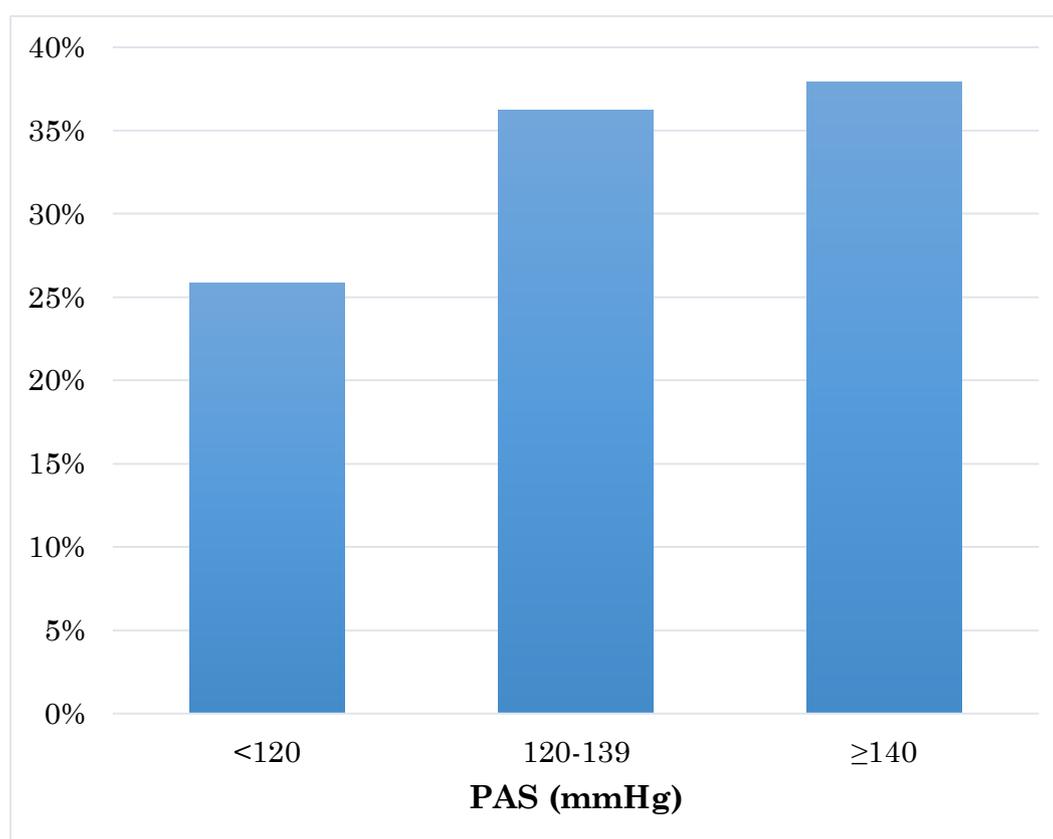


Figure 10 : Représentation graphique des patientes selon la PAS

### b. Pression artérielle diastolique

Dans notre série, presque la moitié des malades (soit 48,21% de la population) avaient une PAD inférieur à 80mm Hg. Avec une PAD minimale de 47 mm Hg et une PAD maximale de 106 mm Hg, une moyenne de 79,19 mm Hg et un écart type de 11,815.

Tableau 13 : Répartition des patientes selon la PAD

PAD (mm Hg)	<80	80 – 89	≥90	Totale
Nombre	27	19	12	58
%	46,55	32,76	20,69	100

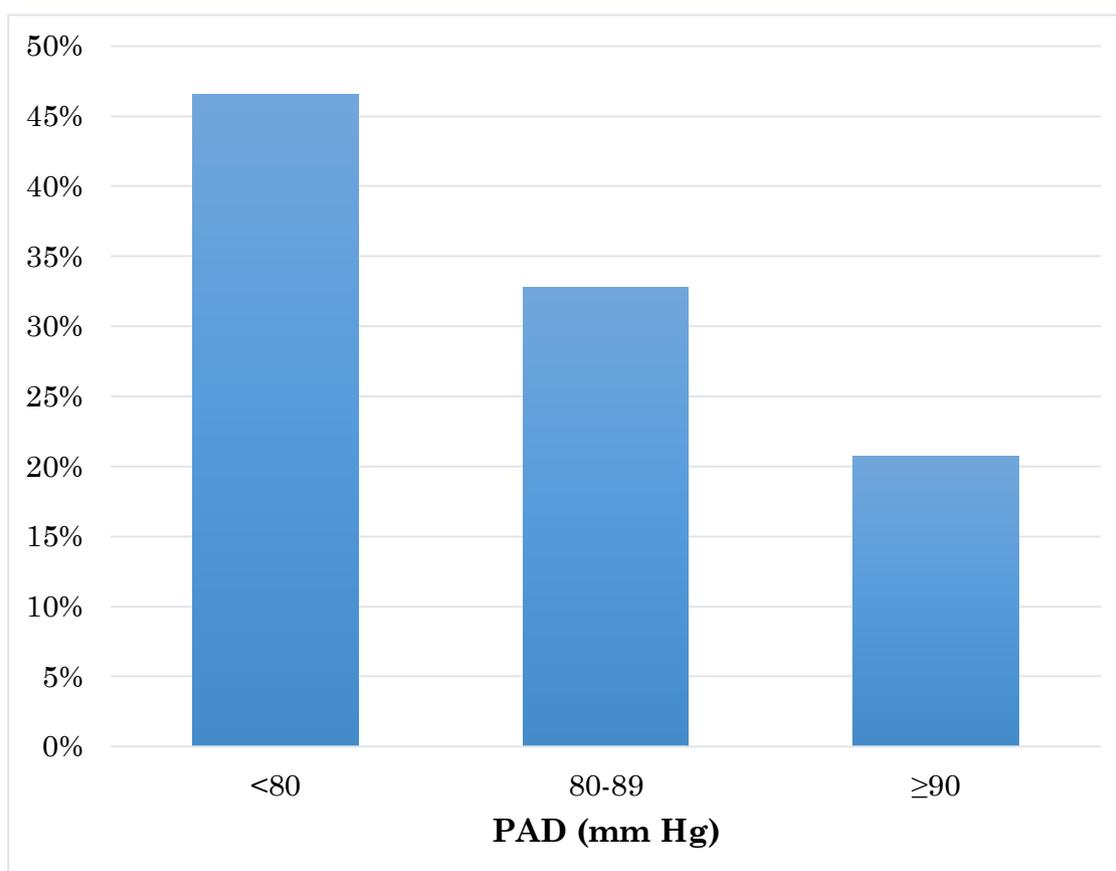


Figure 11 : Représentation graphique des patientes selon la PAD

### c. Fréquence cardiaque

Aucune patiente de notre série n'avait une fréquence cardiaque inférieure à 60 BPM. Cependant la majorité, 86.21% de la population, avaient une fréquence cardiaque comprise entre 60 BPM et 100 BPM.

Ces valeurs ont une moyenne de 84 BPM avec écart type de 14,907.

Tableau 14 : Répartition des patientes selon la fréquence cardiaque.

FC (BPM)	<60	60 – 100	>100	Totale
Nombre	0	50	8	58
%	0	86,21	13,79	100

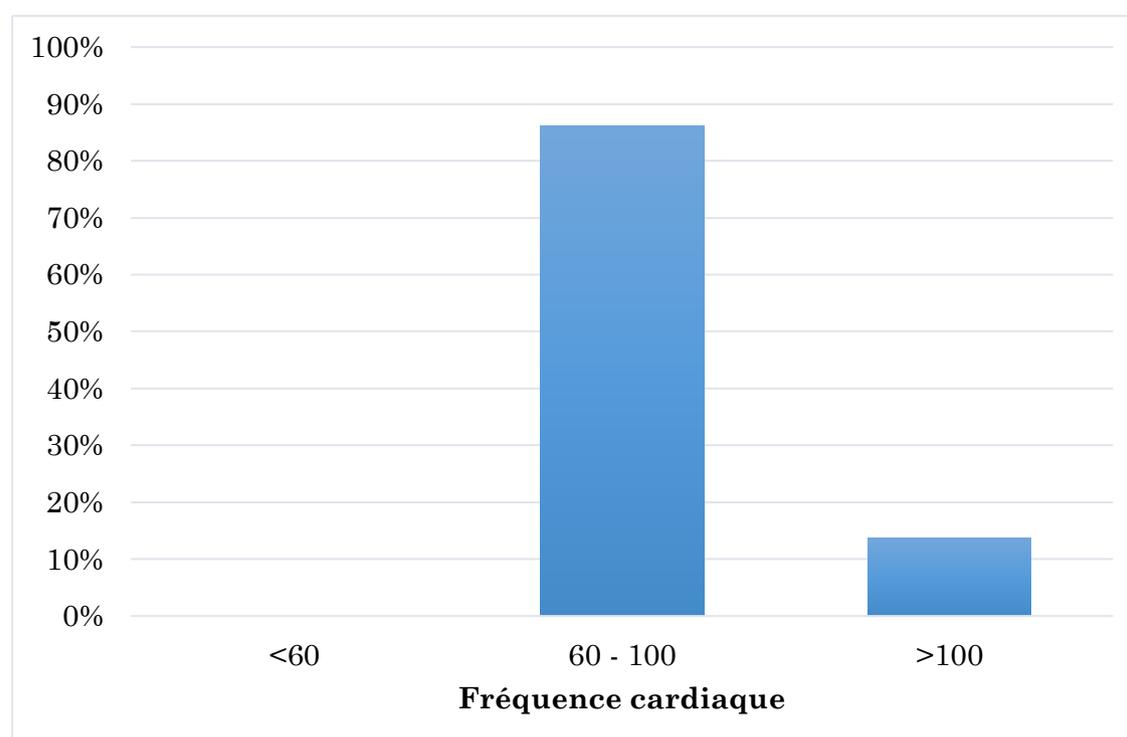


Figure 12 : Représentation graphique des patientes selon la fréquence cardiaque.

### d. Fraction d'éjection

Aucune patiente dans notre cohorte n'a montré une fraction d'éjection inférieure à 50% au moment de visite d'évaluation pré-thérapeutique. La valeur minimale était de 57%, tandis que la maximale était de 77%. Avec une moyenne de 66.48% et un écart type de 4.373.

Tableau 15 : Répartition des patientes selon la FEVG.

Paramètre	MIN	MAX	Moyenne	Ecart Type
FE	57	77	66.48	4.373

Tableau 16 : Caractéristiques cardiologiques de la cohorte lors de la consultation pré-thérapeutique

Patientes (N = 58)	
<b>Signes Fonctionnelles</b>	
Dyspnée	
NYHA 1-2, n (%)	58 (100%)
NYHA 3-4, n (%)	0 (0%)
<b>Signes Physiques</b>	
FC (BPM), (min – max) ; moyenne ; écart type	(60 – 120) ; 83.97 ; 14.907
PAS (mm Hg), (min – max) ; moyenne ; écart type	(94 – 181) ; 134.76 ; 20.404
PAD (mm Hg), (min – max) ; moyenne ; écart type	(47 – 106) ; 79.19 ; 11.815
<b>Echocardiographie</b>	
FEVG (%), (min – max) ; moyenne ; écart type	(57 – 77) ; 66.78 ; 4.373
FEVG < 50%, n (%)	0 (0%)
QT (min – max) ; moyenne ; écart type	(300 – 465) ; 381.17 ; 42.508
Masse VG, (min – max) ; moyenne ; écart type	(38 – 158) ; 69.28 ; 23.397

## A.7. Caractéristiques biologiques

Les caractéristiques biologiques des patientes sont représentées dans le tableau 17.

Les résultats du FNS montrent que quatre patientes avaient une leucopénie et trois une hyperleucocytose. En outre, onze patientes présentaient une anémie (Hb<12g/dl), deux patientes une thrombopénie et sept une thrombocytose.

Pour la glycémie, cinq malades avaient une concentration comprise entre 1.1 g/dl et 1.26 g/dl, et deux patientes avaient une glycémie supérieure à 1.26 g/dl.

Les résultats de TP et d'INR étaient tous normaux.

Par rapport au bilan rénal ; trois malades avaient des valeurs supérieures à la normale pour les deux paramètres : urée et créatinine.

Par rapport au bilan lipidique, six patientes avaient une hypercholestérolémie (Ct>2g/l) et trois patientes avaient un LDL >1.6g/l ; en revanche toutes les patientes avaient un taux d'HDL normal.

Tableau 17 : **Caractéristiques biologiques de la cohorte.**

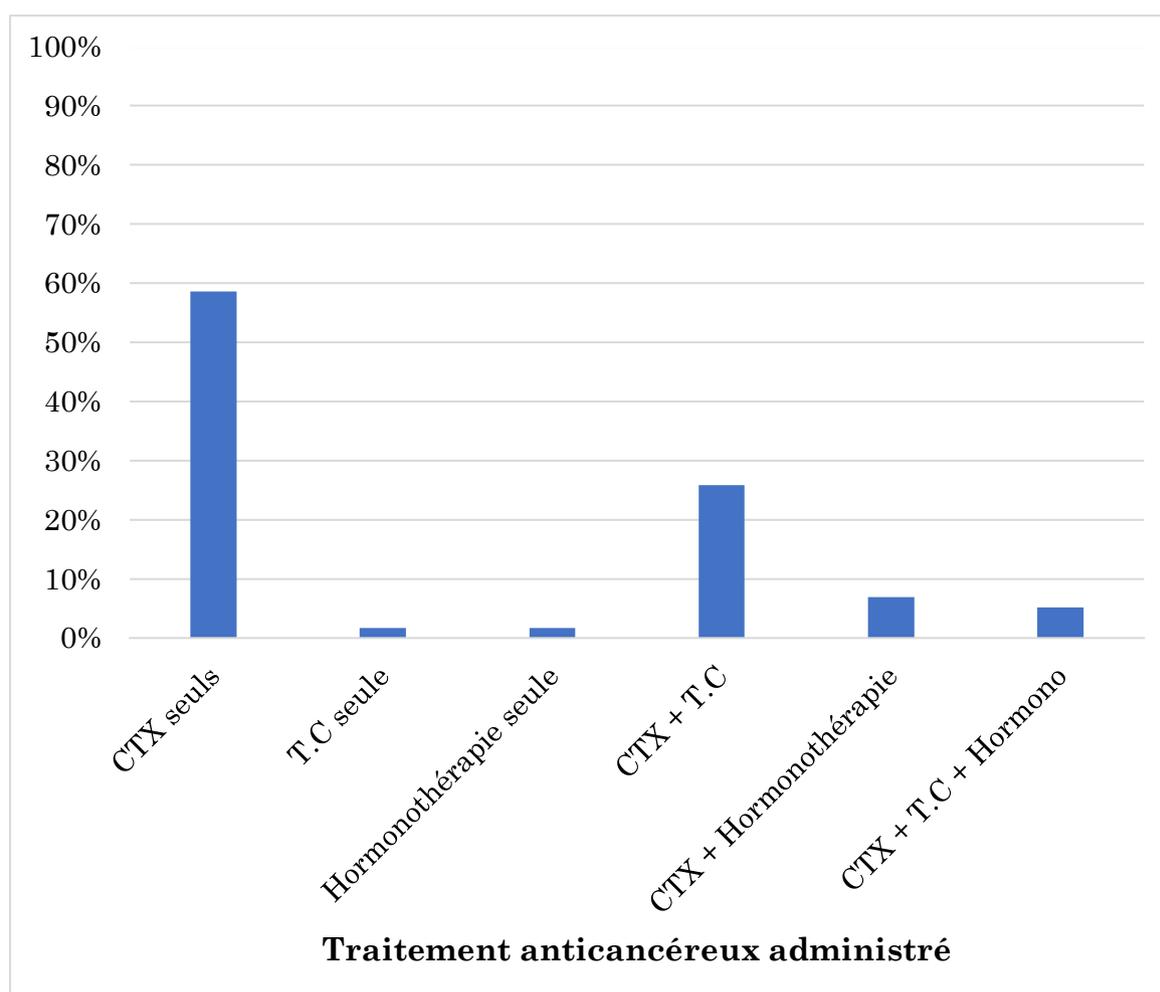
Paramètre	Min	Max	Moyenne	Ecart type
GB (*10 <sup>3</sup> )	2,1	17	7,34	2,901
HB (g/dl)	7,1	16	12,40	1,529
PLAQ (*10 <sup>3</sup> )	134	645	287,43	94,140
GLY (g/dl)	0,76	1,63	0,96	0,178
TP	75	100	92,24	8,332
INR	1	1,3	1,07	0,091
URÉE (g/l)	0,1	0,84	0,27	0,141
CRÉAT	4	12	7,54	1,754
AC URIQUE	0,28	87	42,59	22,193
K	3	4,8	3,97	0,465
ASAT	10	78	22,35	14,24
ALAT	6	65	18,37	11,557
CT	0,98	2,8	1,83	0,452
HDL	0,32	0,85	0,45	0,112
LDL	0,4	1,83	1,14	0,378

## A.8. Traitements anticancéreux administrés

La majorité de nos patients avait une monothérapie basée sur les cytotoxiques (58,62%), tandis que 25,86% des patients ont reçu une association chimiothérapie et thérapie ciblées (voir tableau 18).

**Tableau 18 : Répartition des patientes selon les différents types de traitements anticancéreux**

Traitement anticancéreux administré	CTX seuls	T.C seule	Hormono thérapie seule	CTX + T.C	CTX + Hormono thérapie	CTX + T.C + Hormono thérapie	Total
N	34	1	1	15	4	3	58
%	58,62	1,72	1,72	25,86	6,90	5,17	100



**Figure 13 : Répartition des patientes selon les différents types de traitements anticancéreux**

## III.B. Etude longitudinale

### B.1. Caractéristiques anthropométriques

Aucune différence significative n'a été détectée entre la première et la deuxième visite en ce qui concerne les paramètres anthropométriques.

**Tableau 19 : Caractéristiques anthropométriques : comparaison de l'évaluation pré et post-thérapeutique.**

Paramètre	Première Visite				Deuxième Visite				P
	Min	Max	Moyenne	ET	Min	Max	Moyenne	ET	
<b>Poids (N = 27)</b>	40	103	69.07	11.58	50	104	69.93	12.19	0.32
<b>Surface Corporelle (N = 27)</b>	1.36	2.14	1.76	0.15	1.49	2.12	1.77	0.16	0.48
<b>Tour de Taille (N = 26)</b>	60	120	92.00	13.27	70	121	90.92	12.16	0.46
<b>IMC (N = 27)</b>	13.21	40.86	26.44	4.68	19.53	42.74	26.84	4.93	0.16

## B.2. Caractéristiques cardiologiques

Au cours de l'évaluation, il y a eu une élévation de la moyenne de l'intervalle QT lors de la visite post-thérapeutique (M1 = 377.88 ; M2 = 412.88), mais cette différence n'était pas significative ( $p = 0.12$ ).

Pour la FEVG, il n'y avait pas de différence significative, mais il est à noter que deux patientes avaient un abaissement de la FE de plus de 10%.

**Tableau 20 : Caractéristiques cardiologiques : comparaison de l'évaluation pré et post-thérapeutique.**

Paramètre	Première Visite				Deuxième Visite				P
	Min	Max	Moyenne	ET	Min	Max	Moyenne	ET	
PAS	94	181	131,85	21,333	106	150	127,35	11,089	0,34
PAD	47	106	76,46	10,827	66	98	80,19	9,122	0,18
FC	60	120	82,23	14,819	68	144	91,58	15,161	0,002
QT	300	465	377,88	43,842	291	511	412,88	46,243	0,12
FE	57	77	65,46	3,513	55	70	64	4,271	0,11
MASSE VG	38	158	67,73	22,117	38	117	71,86	23,037	0,52
EPR	0,18	0,85	0,33	0,138	0,2	0,56	0,33	0,069	0,87
OG DIAMETRE	18	50	31,36	3,953	22	49	33,63	5,78	0,21
OG SURFACE	6	21	12,5	3,162	11	22	13,36	3,741	0,62
OG VOLUME	8	70	29,03	10,701	9	66	31,95	13,208	0,39
OD SURFACE	6	21	9,51	2,433	7	22	11,26	5,026	0,44
E/A	0,45	2	0,99	0,339	0,43	11	1,32	1,991	0,4
E' Sept	0,04	0,22	0,10	0,036	0,02	0,16	0,09	0,024	0,3
E' Lat	0,05	0,21	0,114	0,035	0,02	0,2	0,108	0,038	0,5
E' Moy	3	20	7,78	3,945	4	19	7,9	3,24	0,85

### B.3. Caractéristiques biologiques

Durant le suivi et l'évaluation des résultats du bilan biologiques (tableau 21), il y avait une légère modification des moyennes des différents paramètres mais qui n'était pas significative ( $p > 0.05$ ). Cependant, seulement l'hémoglobine qui a subi une diminution significative ( $M1=12,20$  g/dl ;  $m2=10,95$  g/dl) ( $p = 0.005$ ).

Pour les autres paramètres, il y avait un léger changement des moyennes, mais qui n'était pas significatif ( $p > 0.05$ ).

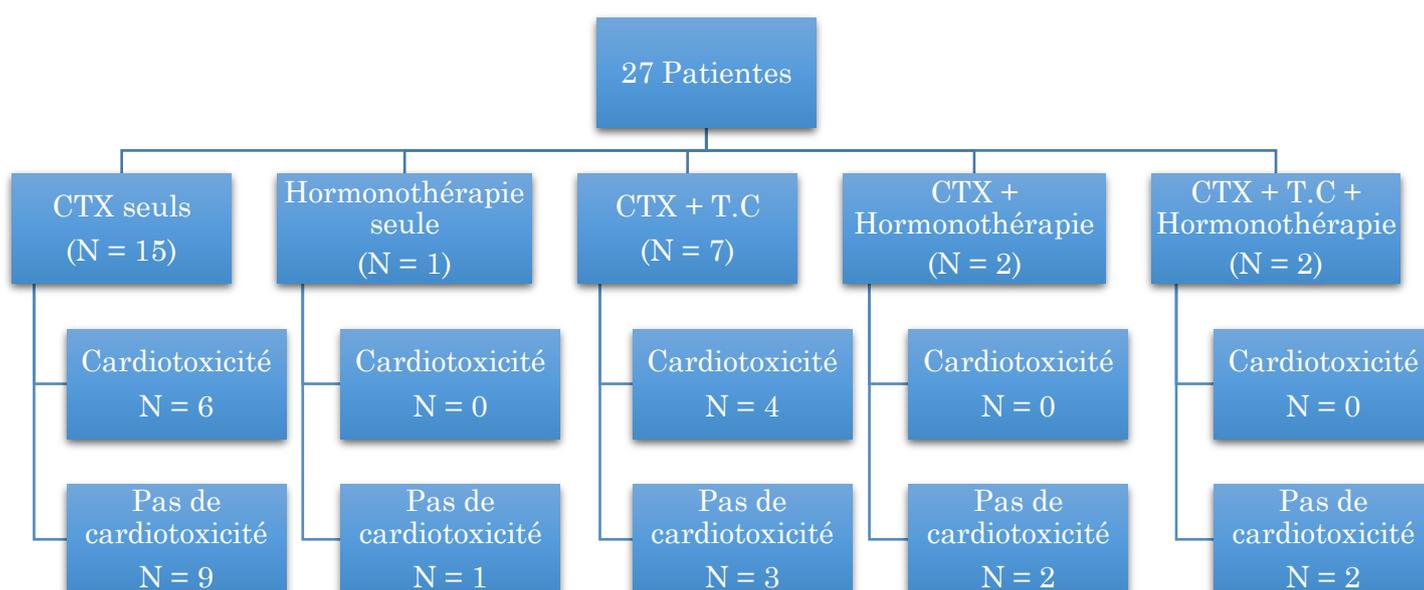
**Tableau 21 : Caractéristiques biologiques lors de l'évaluation pré et post-thérapeutique de la cohorte.**

Paramètre	Première Visite				Deuxième Visite				P
	Min	Max	Moyenne	ET	Min	Max	Moyenne	ET	
GB (*10 <sup>3</sup> )	2.1	17	6,38	1,56	2	12.22	5,94	2,41	0,4
HB (g/dl)	10	16	12,20	1,82	9	12	10,95	1,52	0,005
PLAQ (*10 <sup>3</sup> )	134	645	296,42	105,47	183	460	302,63	91,86	0,72
GLY (g/dl)	0.76	1.63	0,98	0,16	0.95	1.1	0,96	0,15	0,55
TP	75	100	93,00	9,06	91	100	99,14	1,57	0,12
INR	1	1.3	1,05	0,05	1	1.2	1,03	0,08	0,69
URÉE	0.16	0.32	0,28	0,15	0.13	0.38	0,27	0,07	0.62
AC URIQUE	24	87	48,80	19,82	24	80	51,00	18,52	0,56
K	3	4.3	4,44	0,23	3.7	12	4,54	0,37	0.5
ASAT	10	78	17,86	5,71	4.78	63	17,57	4,64	0.82
CT	1.77	2.88	1,78	0,61	4.12	1.11	2,31	1.21	0.33
HDL	0.52	0.56	0,40	0,02	0.23	4.74	0,41	0,04	0.42

## B.4. Incidence de la cardiotoxicité

Dans notre cohorte, on a pu suivre 27 patientes qui ont fait au moins une visite d'évaluation pré-thérapeutique et une autre post-thérapeutique, parmi eux 10 patientes ont développé une cardiotoxicité chimio-induite (37.04%). La moyenne d'âge chez ces 10 patientes était de 53.9 ans avec un écart type de 12.342. Parmi eux, six ont reçu des cytotoxiques seuls, et quatre ont reçu des cytotoxiques associés à une thérapie ciblée.

Les principales caractéristiques des patients ayant présenté une cardiotoxicité au cours du suivi sont regroupées dans la Figure 14 et le Tableau 22.



**Figure 14 : Incidence de la cardiotoxicité en fonction de type de traitement administré**

Tableau 22 : Principales caractéristiques des patients ayant présenté une cardiotoxicité au cours du suivi.

	Age	Nb de FDR CV	IMC initial	IMC lors de 2 <sup>ème</sup> visite	FEVG initiale	Baisse FEVG	PAS initiale	PAS lors De 2 <sup>ème</sup> visite	PAD initiale	PAD lors de 2 <sup>ème</sup> visite	FC initiale	FC lors De 2 <sup>ème</sup> visite	QTc initial anormal	QTc anormal lors de 2 <sup>ème</sup> visite	Type de Mdt Administré
1	66	3	25,08	24,65	70	Oui	161	131	80	86	79	89	Non	Oui	CTX seuls
2	52	1	21,08	19,53	70	Non	94	143	60	94	65	78	Non	Oui	CTX seuls
3	59	1	20,96	22,66	68	Non	114	111	75	81	67	81	Non	Oui	CTX+T.C
4	36	0	21,6	25	70	Non	110	121	75	83	70	93	Non	Oui	CTX seuls
5	78	3	30,48	29,69	70	Oui	100	143	60	90	60	92	Non	Non	CTX seuls
6	40	0	21,49	21,23	63	Non	122	125	81	89	78	90	Non	Oui	CTX seuls
7	45	0	29,43	31,91	62	Non	131	106	86	69	119	144	Oui	Non	CTX+T.C
8	53	2	23,42	24,46	66	Non	127	136	71	72	105	103	Oui	Non	CTX+T.C
9	58	1	26,18	26,95	68	Non	160	125	72	86	79	112	Non	Non	CTX+T.C
10	52	1	25,4	26,81	68	Non	150	135	88	75	86	110	Oui	Non	CTX seuls
\$	53,9 (12,342)	*1 ; ³3(30%)	24,51 (3,446)	25,3 (3,736)	65,93 (3,269)	2 (20%)	126,9 (23,784)	127,6 (12,518)	74,8 (9,578)	82,5 (8,209)	80,8 (18,486)	99,2 (19,326)	3 (30%)	5 (50%)	

\$ : les données quantitatives sont exprimées en : moyenne (écart type). Les données qualitatives sont exprimées en : effectif (pourcentage). \*mode. <sup>a</sup>nombre des patientes avec FDR CV  $\geq 2$  (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 ; QTc : QT corrigé ; QT : la durée électrique de la contraction cardiaque (systole) ; QTc normal = 340 à 480 ; Mdt : médicament ; CTX : cytotoxique ; T.C : thérapie ciblée ; Hormono : hormonothérapie.

**Tableau 23 : les différentes caractéristiques, pré-chimiothérapie, des patientes qui ont développé une cardiotoxicité et de ceux qui n'en ont pas développé.**

Patientes (N = 27)	Patientes qui ont développé une cardiotoxicité (N = 10)	Patientes qui n'ont pas développé une cardiotoxicité (N = 17)
Age, (min – max) ; moyenne ; écart type	(36 – 78) ; 53.9 ; 12.342	(33 – 83) ; 55.41 ; 12.938
Ménopause, n (%)	7 (70%)	10 (58.82%)
<b>Caractéristiques anthropométriques</b>		
Surface Corporelle (m <sup>2</sup> ), (min – max) ; moyenne ; écart type	(1.46 – 1.90) ; 1.7 ; 0.153	(1.5 – 2.12) ; 1.79 ; 0.141
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), (min – max) ; moyenne ; écart type	(20.96 – 30.48) ; 24.51 ; 3.446	(21 – 40.9) ; 27.57 ; 5.025
<b>Facteurs de risques cardiovasculaires</b>		
0 FDR, n (%)	3 (30%)	6 (35.29%)
≥ 2 FDR, n (%)	3 (30%)	8 (47.06%)
HTA, n (%)	2 (20%)	2 (11.76%)
Diabète, n (%)	1 (10%)	2 (11.76%)
Dyslipidémie, n (%)	0 (0%)	1 (5.88%)
Coronaropathie, n (%)	0 (0%)	1 (5.88%)
Antécédents familiaux des maladies cardiovasculaire, n (%)	0 (0%)	4 (23.53%)
Sédentarité, n (%)	2 (20%)	3 (23.08%)
<b>Caractéristiques cardiologiques</b>		
<b>Signes Fonctionnelles :</b>		
Dyspnée		
NYHA 1, n (%)	8 (80%)	15 (88.24%)
NYHA 2, n (%)	2 (20%)	2 (11.76)
NYHA 3 et 4, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Signes Physiques :</b>		
FC (BPM), (min – max) ; moyenne ; écart type	(60 – 119) ; 80.8 ; 18.486	(64 – 103) ; 82.9 ; 12.242
PAS (mm Hg), (min – max) ; moyenne ; écart type	(94 – 161) ; 126.9 ; 23.784	(109 – 173) ; 136.5 ; 20.199
PAD (mm Hg), (min – max) ; moyenne ; écart type	(60 – 88) ; 74.8 ; 9.578	(63 – 101) ; 77.6 ; 11.363
<b>Echocardiographie :</b>		
FEVG initiale (%), (min – max) ; moyenne ; écart type	(62 – 70) ; 67.5 ; 2.953	(60 – 70) ; 64.24 ; 3.192
QT (min – max) ; moyenne ; écart type	(300 – 430) ; 357.5 ; 40.253	(301 – 465) ; 390.71 ; 50.756
Masse VG, (min – max) ; moyenne ; écart type	(40 – 118) ; 64.3 ; 23.856	(38 – 105) ; 69.31 ; 21.403
EPR, (min – max) ; moyenne ; écart type	(0.2 – 0.85) ; 0.372 ; 0.2	(0.18 – 0.45) ; 0.30 ; 0.075
<b>Type de traitement anticancéreux administré</b>		
CTX seuls, n (%)	6 (60%)	9 (52.94%)
Hormonothérapie seule, n (%)	0 (0%)	1 (5.88%)
CTX + Thérapie ciblée, n (%)	4 (40%)	3 (17.65%)
CTX + Hormonothérapie, n (%)	0 (0%)	2 (11.76%)
CTX + Thérapie ciblée + Hormonothérapie, n (%)	0 (0%)	2 (11.76%)

## IV. Discussion

---

Depuis quelques années, la survie globale des patients atteints de cancer connaît une nette amélioration suite à l'utilisation de traitements plus efficaces. Cependant, certains patients développent une toxicité tardive liée au traitement anticancéreux jusqu'à 40 ans après la fin de traitement. L'effet secondaire le plus souvent observé des traitements anticancéreux est la cardiotoxicité. La décision de poursuivre le traitement chez les patients atteints de cancer peut être influencée par le risque de développement de cette complication.

La cardiotoxicité est une forme de toxicité spécifique au muscle cardiaque, couvrant un continuum de fréquence et de gravité, allant des symptômes cliniques nécessitant une hospitalisation urgente, à un changement structurel asymptomatique détectable à l'imagerie cardiaque ou à une nouvelle arythmie, à une augmentation mesurable des biomarqueurs avant qu'un changement symptomatique, structurel ou électrique ne soit détectable.

Dans cette étude, cohorte, ayant inclus un groupe de patientes atteintes de cancer de sein et suivies dans le service de cardiologie et de médecine interne du CHU Frantz Fanon de BLIDA, 37,04% avaient présenté des complications cardiaques secondaires à une cardiotoxicité aux médicaments anticancéreux.

Cette prévalence n'est pas trop éloignée de celles retrouvées dans la littérature. Une prévalence de 30% a été rapportée par M. Escudier (223) dans une étude menée entre la période de juillet 2015 et décembre 2017 en France.

Notre étude a révélé qu'une proportion non négligeable (7.41%) de patientes présentaient une défaillance cardiaque échocardiographique avec une détérioration de la FEVG supérieur à 10%, que 14.81% des patientes avaient développé une tachycardie et que 18.52% présentaient un allongement du segment QT, ces résultats étant cohérents avec ceux de la littérature(224), ce qui pourra être une alarme d'une vraie cardiotoxicité et devrait être surveillé de très près.

Malgré le faible effectif et la courte durée de suivi, notre étude a permis d'identifier l'IMC bas et l'âge supérieur à 65 ans comme facteurs prédictifs de la cardiotoxicité chimio-induite.

L'IMC moyen dans le groupe de patientes qui n'ont pas développé de cardiotoxicité était supérieur et au-dessus de la normale (27.57 kg/m<sup>2</sup>, en surpoids). Alors que celui des patientes qui ont développé une cardiotoxicité était de 24.51 kg/m<sup>2</sup>. Ce résultat peut sembler paradoxal étant donné que le surpoids est considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire. Cependant, ce paradoxe a déjà été identifié à plusieurs reprises dans la littérature (225,226). Une étude rétrospective de M. Escudier, qui a inclus tous les patients suivis au centre de cardio-oncologie « Medi-CO Center » à Marseille, France, entre la période de juillet 2015 et décembre 2017, et pour lesquels un traitement par anthracyclines et/ou anti HER2 était envisagée dans le cadre d'un cancer du sein, a montré que les patients qui n'ont pas développé de cardiotoxicité avaient un IMC moyen de 28kg/m<sup>2</sup>, et celui de patients qui l'ont

développé était de 23kg/m<sup>2</sup> (223). Les mécanismes de ce paradoxe ne sont pas encore élucidés, mais ils méritent d'être analysés au cours d'autres études.

Selon la littérature; Les âges extrêmes (< 15 ans et > 65 ans) favorisent la cardiotoxicité de chimiothérapie conventionnelle (plus précisément les anthracyclines). L'étude réalisée en 1979 par Von Hoff DD et al.(227); reposant sur une analyse rétrospective des dossiers de 4018 patients atteints de cancer (âge moyen 49 ans) qui avaient reçu la doxorubicine, montrait une augmentation régulière du risque de développer une cardiotoxicité aux anthracyclines en rapport avec l'âge. Les sujets dépassants 60 ans étaient les plus exposés au risque ; suivie des sujets ayant un âge compris entre 40 et 59 ans puis ceux ne dépassant pas 15 ans; et enfin la tranche la moins exposée concernait les personnes âgées entre 15 et 39 ans.

Ces résultats ont été confirmés par d'autres données rétrospectives explorant l'influence de l'âge comme facteur de risque de cardiotoxicité aux anthracyclines après administration d'une dose cumulée de 400 mg/m<sup>2</sup>, les patients dépassant 65 ans ont été 2,25 fois plus exposés au risque par rapport aux jeunes patients (âge < 65 ans) (228).

Une autre étude prospective de 120 patients avec cancer de sein avancé démontrait que l'administration de l'épirubicine (1000 mg/m<sup>2</sup>) amplifie le risque de développer une grave cardiotoxicité à 68% (baisse de la FEVG de base supérieure à 25%) pour les sujets âgés plus de 50 ans par rapport à 36% pour les sujets dont l'âge ne dépasse pas les 50 ans (229).

Dans notre étude, 40% des patientes qui avaient un âge supérieur à 65 ans ont développé une cardiotoxicité. Ces dernières, ont eu une baisse de la FEVG de plus de 10% ce qui est très cohérent avec la littérature.

En ce qui concerne les comorbidités métaboliques, toutes les publications rapportent une corrélation positive entre les facteurs de risque cardio-vasculaires, à savoir surtout le diabète ; l'HTA; et les dyslipidémies, et la survenu d'une cardiotoxicité aux médicaments anticancéreux. Dans une étude faite par Hershman et al. (230) incluant 9438 patients traités pour lymphome non hodgkinien à base d'anhracyclines, les patients hypertendus et diabétiques étaient 58% et 27% respectivement plus exposés au risque de développer une insuffisance cardiaque.

Dans notre cohorte; l'effectif était faible pour en tirer de tel pourcentage, mais il est à noter que les deux patientes ayant présenté une baisse de la FEVG étaient toutes les deux hypertendues; et qu'une parmi eux était diabétique; ce qui rejoint les données prouvées par la littérature.

Le type de traitements anticancéreux administré n'était pas un facteur associé à la survenue d'une cardiotoxicité dans notre étude. Ceci peut s'expliquer par un manque de puissance de l'étude mais aussi du fait de doses cumulées des cytotoxiques plus faibles que celles reçues par les patients dans les études précédentes.

D'autres études ont montré que le risque de cardiotoxicité est amplifié en cas d'association des cytotoxiques avec une thérapie ciblée (231,232), cette voie agissant normalement comme un mécanisme de réparation des lésions myocardiques.

Il est à noter cependant que plus que la moitié de patientes qui ont développé une cardiotoxicité avaient reçu des cytotoxiques seuls (soit 60% des patientes qui ont développé une cardiotoxicité). Tandis que 40% avaient reçu une thérapie ciblée après une première ligne de chimiothérapie conventionnelle.

Un des défis actuels majeurs de la cardio-oncologie est le dépistage le plus précoce possible de la survenue d'une cardiotoxicité chimio-induite, notamment d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche, complication parmi les plus graves.

La baisse de la FEVG étant un paramètre trop tardif (233), il apparaît indispensable de rechercher des marqueurs plus sensibles et surtout plus précoces associés à la survenue de cette complication. Selon les données de la littérature, l'élévation des biomarqueurs cardiaques, en particulier la Troponine (234,235) ou la baisse du SLG (236,237) sont très bien corrélés à la survenue d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche ultérieure. Sawaya et son équipe a même suggéré que l'utilisation conjointe de la Troponine et du SLG permettait d'augmenter la sensibilité pour la détection précoce d'une atteinte cardiaque post chimiothérapie jusqu'à 97%, contre 89% avec la Troponine seule (238).

Parmi les biomarqueurs cardiaques étudiés dans la littérature, l'élévation du BNP a elle aussi été largement étudiée. Bien que certaines études aient soutenu son rôle dans le diagnostic de cardiotoxicité chez les adultes atteints de cancer du sein (236), d'autres études ont montré que le BNP ne permettait pas d'identifier ces patients (204). Il est important de souligner que le taux de BNP est dépendant d'autres facteurs comme l'âge, la fonction rénale et l'IMC.

#### Limites de l'étude :

Dans notre étude, aucune patiente n'a fait un dosage de Troponine, ni de SLG, ni de BNP pré-chimiothérapie et post-chimiothérapie, la chose qui pourrait améliorer le dépistage et le pronostic de la cardiotoxicité chimio-induite.

De plus, le faible nombre de patientes étudié et la courte durée de l'étude n'ont pas permis de tirer des conclusions sur des phénomènes à si faible incidence que la toxicité cardiaque chimio-induite.

En outre, il est difficile de comparer l'incidence de la cardiotoxicité chimio-induite d'une étude à l'autre, car les modalités et les critères d'évaluations sont souvent différents. Ainsi, certains auteurs ne vont s'intéresser qu'à la survenue de défaillance cardiaque clinique sans comptabiliser les anomalies échographiques; par ailleurs, d'une étude à l'autre, les doses de médicaments anticancéreux administrées sont très hétérogènes. Enfin le délai entre le traitement et la réalisation de l'échocardiographie et lui aussi très variable.

## V. CONCLUSION

---

Le cancer de sein est le cancer le plus fréquent chez la femme aussi bien dans le monde qu'en Algérie. Ces dernières années, le pronostic du cancer de sein, tant au stade précoce qu'avancé, s'est considérablement amélioré. Cette amélioration est en partie liée à la disponibilité suffisante de nouvelles options thérapeutiques. Cependant, ces traitements peuvent provoquer des effets secondaires, à court et à long terme, qui peuvent, dans certains cas, mettre en jeu le pronostic vital. La toxicité cardiaque est l'une des complications majeures que peuvent avoir les patientes qui suivent un traitement pour le cancer de sein, d'où l'intérêt d'identifier les sujets à haut risque.

Dans cette étude cohorte, ayant inclus un groupe de patientes atteintes de cancer de sein et suivies dans le service de cardiologie et de médecine interne du CHU Frantz Fanon de BLIDA, 37,04% avaient développé des complications cardiaques secondaires à une cardiotoxicité aux médicaments anticancéreux.

Ces résultats, les premiers au niveau du CHU Frantz Fanon, montrent le caractère très fréquent des cardio-toxicités chez les patientes traitées par chimiothérapie contre le cancer de sein. D'autres études prospectives, avec des tailles d'échantillon plus grands et un suivi plus long, devront être menées pour développer les connaissances en termes de prévention et de dépistage précoce des effets cardiotoxiques des traitements anticancéreux. Ces efforts permettront d'améliorer la qualité de vie et la survie des patientes traitées pour un cancer de sein.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Mele D, Nardoza M, Spallarossa P, Frassoldati A, Tocchetti CG, Cadeddu C, et al. Current views on anthracycline cardiotoxicity. *Heart Fail Rev*. 2016;21(5):621–34.
2. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* (80- ) [Internet]. 1976 [cited 2021 Feb 1];194(4260):23–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/959840/>
3. Cancer [Internet]. [cited 2021 Feb 1]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
4. Tubiana M. Généralités sur la cancérogenèse. *Comptes Rendus - Biol*. 2008;331(2):114–25.
5. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* [Internet]. 2000 Jan 7 [cited 2021 Jan 23];100(1):57–70. Available from: <http://www.cell.com/article/S0092867400816839/fulltext>
6. Gilles Aulagner; Jean-Louis Cazin; François Lemare; Samuel Limat. *Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie*. François Lemare; Gilles Aulagner; Jean-Louis Cazin; Samuel Limat, editor. Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie. Elsevier Masson; 2020.
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* [Internet]. 2011;144(5):646–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
8. Geiger TR, Peeper DS. Biochimica et Biophysica Acta Metastasis mechanisms. *BBA - Rev Cancer* [Internet]. 2009;1796(2):293–308. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbcan.2009.07.006>
9. Mattiuzzi C, Lippi G. Current cancer epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*. 2019 Dec 1;9(4):217–22.
10. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2021 Feb 3]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
11. Chihara D, Westin JR, Oki Y, Ahmed MA, Do B, Fayad LE, et al. Management strategies and outcomes for very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* [Internet]. 2016 Oct 15 [cited 2021 Jan 30];122(20):3145–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27351173/>
12. Giordano SH, Lin YL, Kuo YF, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Decline in the use of anthracyclines for breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Jun 20 [cited 2021 Jan 30];30(18):2232–9. Available from: </pmc/articles/PMC3397719/?report=abstract>
13. Cancer Today [Internet]. [cited 2021 Feb 3]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis->

- table?v=2020&mode=cancer&mode\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\_group=0&ages\_group%5B%5D=0&ages\_group%5B%5D=17&group\_cancer=1&i
14. Reed AB. The history of radiation use in medicine. *J Vasc Surg* [Internet]. 2011 [cited 2021 Feb 4];53(1 SUPPL.):3S-5S. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20869835/>
  15. Grubbé EH. Priority in the Therapeutic Use of X-rays. *Radiology* [Internet]. 1933 Aug 1 [cited 2021 Feb 4];21(2):156–62. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/21.2.156>
  16. Bergonié J, Tribondeau L. Interpretation of some results from radiotherapy and an attempt to determine a rational treatment technique. 1906. *Yale J Biol Med* [Internet]. 2003 [cited 2021 Feb 4];76(4):181–2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2582716/>
  17. Sadeghi M, Enferadi M, Shirazi A. External and internal radiation therapy: Past and future directions. *J Cancer Res Ther* [Internet]. 2010 Jul [cited 2021 Feb 5];6(3):239–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21119247/>
  18. Bernier J, Hall EJ, Giaccia A. Radiation oncology: A century of achievements. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2004 Sep [cited 2021 Feb 4];4(9):737–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15343280/>
  19. THE RONTGEN RAYS. *Science* (80- ) [Internet]. 1896 Jun 5 [cited 2021 Feb 5];3(75):836–836. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17788154/>
  20. Grammaticos PC. Pioneers of nuclear medicine, Madame Curie. *Hell J Nucl Med* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2021 Feb 5];7(1):30–1. Available from: <https://europepmc.org/article/med/16868638>
  21. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: Estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer* [Internet]. 2005 Sep 15 [cited 2021 Feb 5];104(6):1129–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16080176/>
  22. Cosset JM. Effets secondaires des rayonnements sur les tissus sains et organes à risque. *Cancer/Radiothérapie* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2021 Feb 5];14(4–5):228–31. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1278321810000879?via%3Dihub>
  23. Ahmed KA, Correa CR, Dilling TJ, Rao NG, Shridhar R, Trotti AM, et al. Altered fractionation schedules in radiation treatment: A review. *Semin Oncol*. 2014 Dec 1;41(6):730–50.
  24. Pouget JP, Navarro-Teulon I, Bardiès M, Chouin N, Cartron G, Pèlerin A, et al. Clinical radioimmunotherapy-the role of radiobiology. *Nat Rev Clin*

- Oncol [Internet]. 2011 Dec 8 [cited 2021 Feb 5];8(12):720–34. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2011.160>
25. Kumar PP, Bahrassa F, Espinoza MC. The role of radiotherapy in management of metastatic bone disease. *J Natl Med Assoc* [Internet]. 1978 [cited 2021 Feb 5];70(12):909–11. Available from: </pmc/articles/PMC2537108/?report=abstract>
  26. Sciubba DM, Petteys RJ, Dekutoski MB, Fisher CG, Fehlings MG, Ondra SL, et al. Diagnosis and management of metastatic spine disease: A review. *J Neurosurg Spine* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2021 Feb 5];13(1):94–108. Available from: <https://thejns.org/spine/view/journals/j-neurosurg-spine/13/1/article-p94.xml>
  27. Fisher. Timing of surgery and radiotherapy in the management of metastatic spine disease: A systematic review. *Int J Oncol* [Internet]. 2010 Jan 25 [cited 2021 Feb 5];36(3):533–44. Available from: [http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo\\_00000527/abstract](http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo_00000527/abstract)
  28. Paice JA, Ferrell B. The management of cancer pain. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2011 May [cited 2021 Feb 5];61(3):157–82. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.20112>
  29. Joubert A, Vogin G, Devic C, Granzotto A, Viau M, Maalouf M, et al. Biologie des radiations: avancées majeures et perspectives pour la radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie* [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2021 Feb 5];15(5):348–54. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1278321811000850?via%3Dihub>
  30. Begg AC, Stewart FA, Vens C. Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2011 Apr 24 [cited 2021 Feb 5];11(4):239–53. Available from: [www.nature.com/reviews/cancer](http://www.nature.com/reviews/cancer)
  31. Chatal J-F, Davodeau F, Cherel M, Barbet J. Different ways to improve the clinical effectiveness of radioimmunotherapy in solid tumors. *J Cancer Res Ther* [Internet]. 2009 [cited 2021 Feb 5];5(9):36. Available from: <http://www.cancerjournal.net/text.asp?2009/5/9/36/55139>
  32. Dy GK, Adjei AA. Systemic cancer therapy: Evolution over the last 60 years. *Cancer* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2021 Feb 6];113(7):1857–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18798529/>
  33. DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2021 Feb 6];68(21):8643–53. Available from: [www.aacrjournals.org](http://www.aacrjournals.org)
  34. Aguirre-Ghiso JA. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2007 Nov [cited 2021 Feb 6];7(11):834–46. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrc2256>
  35. Ellis LM, Reardon DA. Cancer: The nuances of therapy. *Nature* [Internet]. 2009 Mar 19 [cited 2021 Feb 6];458(7236):291–2. Available from: <https://doi.org/10.1038/458291a>

- <https://www.nature.com/articles/458290a>
36. Hagner N, Joerger M. Cancer chemotherapy: Targeting folic acid synthesis. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2010 [cited 2021 Feb 6];2(1):293–301. Available from: [/pmc/articles/PMC3033035/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28938091/)
  37. De Sousa Cavalcante L, Monteiro G. Gemcitabine: Metabolism and molecular mechanisms of action, sensitivity and chemoresistance in pancreatic cancer. *Eur J Pharmacol*. 2014 Oct 15;741:8–16.
  38. Luengo A, Gui DY, Vander Heiden MG. Targeting Metabolism for Cancer Therapy. *Cell Chem Biol* [Internet]. 2017 Sep 21 [cited 2021 Feb 6];24(9):1161–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28938091/>
  39. Ghosh S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorg Chem* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Feb 6];88. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045206818311969?via%3Dihub>
  40. Dasari S, Bernard Tchounwou P. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2014 Oct 5 [cited 2021 Feb 6];740:364–78. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299914005627?via%3Dihub>
  41. Delgado JL, Hsieh CM, Chan NL, Hiasa H. Topoisomerases as anticancer targets. *Biochem J* [Internet]. 2018 Jan 31 [cited 2021 Feb 7];475(2):373–98. Available from: [/biochemj/article/475/2/373/49826/Topoisomerases-as-anticancer-targets](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045206818311969?via%3Dihub)
  42. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2004 Jun [cited 2021 Feb 7];56(2):185–229. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15169927/>
  43. Salazar-Mendiguchía J, González-Costello J, Roca J, Ariza-Solé A, Manito N, Cequier Á. Anthracycline-mediated cardiomyopathy: Basic molecular knowledge for the cardiologist. *Arch Cardiol Mex* [Internet]. 2014 [cited 2021 Feb 7];84(3):218–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25001055/>
  44. Murray V, Chen JK, Chung LH. The interaction of the metallo-glycopeptide anti-tumour drug bleomycin with DNA. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 May 4 [cited 2021 Feb 7];19(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29734689/>
  45. Honore S, Pasquier E, Braguer D. Understanding microtubule dynamics for improved cancer therapy. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2005 Dec 28 [cited 2021 Feb 7];62(24):3039–56. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-005-5330-x>

46. Rovini A, Savry A, Braguer D, Carré M. Microtubule-targeted agents: When mitochondria become essential to chemotherapy. *Biochim Biophys Acta - Bioenerg* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2021 Feb 7];1807(6):679–88. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000527281100003X?via%3Dihub>
47. V. Rao C, D. Kurkjian C, Y. Yamada H. Mitosis-Targeting Natural Products for Cancer Prevention and Therapy. *Curr Drug Targets* [Internet]. 2012 Dec 18 [cited 2021 Feb 7];13(14):1820–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23140292/>
48. Nehate C, Jain S, Saneja A, Khare V, Alam N, Dubey R, et al. Paclitaxel Formulations: Challenges and Novel Delivery Options. *Curr Drug Deliv* [Internet]. 2014 Dec 9 [cited 2021 Feb 7];11(6):666–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24909147/>
49. Pasquier E, Tuset MP, Street J, Sinnappan S, MacKenzie KL, Braguer D, et al. Concentration- and schedule-dependent effects of chemotherapy on the angiogenic potential and drug sensitivity of vascular endothelial cells. *Angiogenesis* [Internet]. 2013 Apr 10 [cited 2021 Feb 7];16(2):373–86. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10456-012-9321-x>
50. Cushman S. *Topics in Medicinal Chemistry*. Vol. 17, Biochemical Education. 1989. 53 p.
51. Différents types d'hormonothérapie - Hormonothérapie [Internet]. [cited 2021 Feb 8]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Differents-types-d-hormonotherapie>
52. V. Craig Jordan BJAF. Hormone Therapy in Breast and Prostate Cancer. V. Craig Jordan BJAF, editor. *Hormone Therapy in Breast and Prostate Cancer*. Humana Press; 2009. 423 p.
53. Craig Jordan V. 50th anniversary of the first clinical trial with ICI 46,474 (tamoxifen): Then what happened? *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Feb 8];28(1):R11–30. Available from: <https://doi.org/10.1530/ERC-20-0335><https://erc.bioscientifica.com>
54. Lacassagne A. A comparative study of the carcinogenic action of certain oestrogenic hormones. *Am J Cancer* [Internet]. 1936 Dec 1 [cited 2021 Feb 8];28(4):735–40. Available from: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/28/4/735>
55. Abderrahman B, Maximov PY, Curpan RF, Hanspal JS, Fan P, Xiong R, et al. Pharmacology and molecular mechanisms of clinically relevant estrogen estretol and estrogen mimic BMI-135 for the treatment of endocrine-resistant breast cancer. *Mol Pharmacol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Feb 8];69(5):364–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32788222/>

56. Cuzick J. Anastrozole [Internet]. Vol. 41, Drugs of Today. Drugs Today (Barc); 2005 [cited 2021 Feb 8]. p. 227–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16034487/>
57. Brogden RN, Clissold SP. Flutamide: A Preliminary Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy; in *Advanced Prostatic Cancer. Drugs*. 1989;38(2):185–203.
58. Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Mar 5 [cited 2021 Feb 8];372(10):923–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25738668/>
59. Tayal V, Kalra BS. Cytokines and anti-cytokines as therapeutics - An update. *Eur J Pharmacol*. 2008 Jan 28;579(1–3):1–12.
60. Margolin K. Cytokine therapy in cancer. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2008 Oct [cited 2021 Feb 9];8(10):1495–505. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18774918/>
61. Biot C, Rentsch CA, Gsponer JR, Birkhäuser FD, Jusforgues-Saklani H, Lemaître F, et al. Preexisting BCG-specific T cells improve intravesical immunotherapy for bladder cancer. *Sci Transl Med* [Internet]. 2012 Jun 6 [cited 2021 Feb 9];4(137). Available from: <https://stm.sciencemag.org/content/4/137/137ra72>
62. Tsai HJ. Clinical cancer chemoprevention: From the hepatitis B virus (HBV) vaccine to the human papillomavirus (HPV) vaccine. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015 Apr 1;54(2):112–5.
63. Aldrich JF, Lowe DB, Shearer MH, Winn RE, Jumper CA, Kennedy RC. Vaccines and immunotherapeutics for the treatment of malignant disease. *Clin Dev Immunol* [Internet]. 2010 [cited 2021 Feb 9];2010. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20936120/>
64. Feige JJ. L'angiogenèse tumorale: Progrès récents et défis persistants. *Bull Cancer*. 2010 Nov 1;97(11):1305–10.
65. Samant RS, Shevde LA. Recent advances in anti-angiogenic therapy of cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2011 [cited 2021 Feb 12];2(3):122–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21399234/>
66. Tang M, Schaffer A, Kiely BE, Daniels B, Simes RJ, Lee CK, et al. Treatment patterns and survival in HER2-positive early breast cancer: a whole-of-population Australian cohort study (2007–2016). *Br J Cancer* [Internet]. 2019 Nov 26 [cited 2021 Feb 12];121(11):904–11. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0612-5>
67. McGowan J V., Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(1):63–75.

68. Mège A, Ziouèche A, Pourel N, Chauvet B. Toxicité cardiaque de la radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie*. 2011;15(6–7):495–503.
69. Tolba KA, Deliargyris EN. Cardiotoxicity of Cancer Therapy. 1999;17(6):408–22.
70. Doyen J, Giraud P, Belkacemi Y. Dose de tolérance des tissus sains: le cœur. *Cancer/Radiothérapie*. 2010;14(4–5):319–26.
71. Giraud P, Cosset J-M. Toxicité cardiaque de la radiothérapie : physiopathologie, données cliniques. *Bull Cancer* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2021 Feb 26];91(3):147–53. Available from: [http://www.jle.com/fr/revues/bdc/e-docs/toxicite\\_cardiaque\\_de\\_la\\_radiotherapie\\_physiopathologie\\_donnees\\_cliniques\\_265284/article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/fr/revues/bdc/e-docs/toxicite_cardiaque_de_la_radiotherapie_physiopathologie_donnees_cliniques_265284/article.phtml?tab=texte)
72. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7–30.
73. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020. 139–596 p.
74. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology: An update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res*. 2016;118(6):1008–20.
75. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):309–25.
76. Sleijfer S, Rizzo E, Litière S, Mathijssen RHJ, Judson IR, Gelderblom H, et al. Predictors for doxorubicin-induced hematological toxicity and its association with outcome in advanced soft tissue sarcoma patients; a retrospective analysis of the EORTC-soft tissue and bone sarcoma group database. *Acta Oncol (Madr)*. 2018;57(8):1117–26.
77. Nagai K, Fukuno S, Otani K, Nagamine Y, Omotani S, Hatsuda Y, et al. Prevention of Doxorubicin-Induced Renal Toxicity by Theanine in Rats. *Pharmacology*. 2018;101(3–4):219–24.
78. Damodar G, Smitha T, Gopinath S, Vijayakumar S, Rao Y. An evaluation of hepatotoxicity in breast cancer patients receiving injection doxorubicin. *Ann Med Health Sci Res*. 2016;4(1):74.
79. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*. 1973;32(2):302–14.
80. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: An update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*. 2018;104(12):971–7.
81. Groarke JD, Nohria A. Anthracycline cardiotoxicity a new paradigm for an old classic. *Circulation*. 2015;131(22):1946–9.
82. Marques-Aleixo I, Santos-Alves E, Oliveira PJ, Moreira PI, Magalhães J,

- Ascensão A. The beneficial role of exercise in mitigating doxorubicin-induced Mitochondrionopathy. *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer*. 2018;1869(2):189–99.
83. Russo M, Della Sala A, Tocchetti CG, Porporato PE, Ghigo A. Metabolic Aspects of Anthracycline Cardiotoxicity. *Curr Treat Options Oncol*. 2021;22(2).
84. Renu K, V.G. A, Tirupathi TP, Arunachalam S. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy – An update [Internet]. Vol. 818, *European Journal of Pharmacology*. 2018. 241–253 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.10.043>
85. Michael S. Ewer, Edward T. H. Yeh MD. *Cancer and the Heart*. PMPH-USA, editor. 2016. 492 p.
86. Schulz E, Wenzel P, Münzel T, Daiber A. Mitochondrial redox signaling: Interaction of mitochondrial reactive oxygen species with other sources of oxidative stress. *Antioxidants Redox Signal*. 2016;20(2):308–24.
87. Ilaria Buondonno , Elena Gazzano , Sae Rin Jean , Valentina Audrito , Joanna Kopecka , Marilù Fanelli , Iris C Salaroglio , Costanzo Costamagna , Ilaria Roato , Eleonora Mungo , Claudia M Hattinger , Silvia Deaglio, Shana O Kelley , Massimo Serra CR. Mitochondria-Targeted Doxorubicin: A New Therapeutic Strategy against Doxorubicin-Resistant Osteosarcoma. *J Chem Inf Model*. 2016;53(9):1689–99.
88. Ayşenur Bahadır, Nilgün Kurucu, Mine Kadioğlu and EY. The Role of Nitric Oxide in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity : Experimental Study *Doksorubisine Bağlı Kardiyotoksistede Nitrik Oksitin Rolü* : 2016;
89. Bartlett JJ, Trivedi PC, Pulinilkunnil T. Autophagic dysregulation in doxorubicin cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2017.01.007>
90. Hania Ibrahim Ammar , Soliman Saba, Rasha Ibrahim Ammar, Laila Ahmed Elsayed, Wael Botros Abu-Alyamin Ghaly SD. Erythropoietin protects against doxorubicin-induced heart failure Erythropoietin protects against doxorubicin-induced heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;(October 2011).
91. Yu X, Cui L, Zhang Z, Zhao Q, Li S.  $\alpha$ -Linolenic acid attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats through suppression of oxidative stress and apoptosis. 2013;45(10):817–26.
92. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: Challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014;64(9):938–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1167>
93. Minotti G, Ronchi R, Salvatorelli E, Menna P, Cairo G. Doxorubicin Irreversibly Inactivates Iron Regulatory Proteins 1 and 2 in Cardiomyocytes : Evidence for Distinct Metabolic Pathways and

- Implications for Iron-mediated Cardiotoxicity of. *Cancer Res.* 2001;8422–8.
94. Arosio P, Elia L, Poli M. Ferritin, cellular iron storage and regulation. *IUBMB Life.* 2017;69(6):414–22.
  95. Wallace KB, Sardão VA, Oliveira PJ. Mitochondrial determinants of doxorubicin- induced cardiomyopathy. *Circ Res.* 2020;926–41.
  96. Ichikawa Y, Ghanefar M, Bayeva M, Wu R, Khechaduri A, Naga Prasad S V., et al. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J Clin Invest.* 2014;124(2):617–30.
  97. Vaitiekus D, Muckiene G, Vaitiekiene A, Sereikaite L, Inciuraite R, Insodaite R, et al. HFE Gene Variants' Impact on Anthracycline-Based Chemotherapy-Induced Subclinical Cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol* [Internet]. 2021;21(1):59–66. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12012-020-09595-1>
  98. Guenancia C, Li N, Hachet O, Rigal E, Cottin Y, Dutartre P, et al. Paradoxically, iron overload does not potentiate doxorubicin-induced cardiotoxicity in vitro in cardiomyocytes and in vivo in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015;284(2):152–62.
  99. Hasinoff BB, Patel D, Wu X. The Role of Topoisomerase II $\beta$  in the Mechanisms of Action of the Doxorubicin Cardioprotective Agent Dexrazoxane. *Cardiovasc Toxicol* [Internet]. 2020;20(3):312–20. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12012-019-09554-5>
  100. Rochette L, Guenancia C, Gudjoncik A, Hachet O, Zeller M, Cottin Y, et al. Anthracyclines/trastuzumab: New aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36(6):326–48.
  101. Neilan TG, Blake SL, Ichinose F, Raheer MJ, Buys ES, Jassal DS, et al. Disruption of nitric oxide synthase 3 protects against the cardiac injury, dysfunction, and mortality induced by doxorubicin. *Circulation.* 2017;116(5):506–14.
  102. Jabłońska-Trypuć A, Krętowski R, Kalinowska M, Świdorski G, Cechowska-Pasko M, Lewandowski W. Possible mechanisms of the prevention of doxorubicin toxicity by cichoric acid—antioxidant nutrient. *Nutrients.* 2018;10(1).
  103. Cui N, Wu F, Lu WJ, Bai R, Ke B, Liu T, et al. Doxorubicin-induced cardiotoxicity is maturation dependent due to the shift from topoisomerase II $\alpha$  to II $\beta$  in human stem cell derived cardiomyocytes. *J Cell Mol Med.* 2019;23(7):4627–39.
  104. Moudgil R, Yeh ETH. Mechanisms of Cardiotoxicity of Cancer Chemotherapeutic Agents: Cardiomyopathy and Beyond. *Can J Cardiol* [Internet]. 2016;32(7):863-870.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2016.01.027>
  105. Kenk M, Thackeray JT, Thorn SL, Dhimi K, Chow BJ, Ascah KJ, et al.

- Alterations of pre- and postsynaptic noradrenergic signaling in a rat model of adriamycin-induced cardiotoxicity. *J Nucl Cardiol*. 2016;17(2):254–63.
106. Sun J, Fu L, Tang X, Han Y, Ma D, Cao J, et al. Testosterone modulation of cardiac  $\beta$ -adrenergic signals in a rat model of heart failure. *Gen Comp Endocrinol*. 2016;172(3):518–25.
107. Fajardo G, Zhao M, Berry G, Wong LJ, Mochly-Rosen D, Bernstein D. B2-Adrenergic Receptors Mediate Cardioprotection Through Crosstalk With Mitochondrial Cell Death Pathways. *J Mol Cell Cardiol* [Internet]. 2011;51(5):781–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.06.019>
108. Deng S, Kruger A, Schmidt A, Metzger A, Yan T, Gödtel-Armbrust U, et al. Differential roles of nitric oxide synthase isozymes in cardiotoxicity and mortality following chronic doxorubicin treatment in mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2016;380(1):25–34.
109. Kukreja RC, Salloum FN, Das A. Cyclic guanosine monophosphate signaling and phosphodiesterase-5 inhibitors in cardioprotection. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016;59(22):1921–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.086>
110. Li J, Li Y, Jiao J, Wang J, Li Y, Qin D, et al. Mitofusin 1 Is Negatively Regulated by MicroRNA 140 in Cardiomyocyte Apoptosis. *Mol Cell Biol*. 2016;34(10):1788–99.
111. Peixoto R, Pereira M de L, Oliveira M. Beta-blockers and cancer: Where are we? *Pharmaceuticals*. 2020;13(6):1–17.
112. Jiang SJ, Wang W. Research progress on the role of CaMKII in heart disease. *Am J Transl Res*. 2021;12(12):7625–39.
113. Asensio-López MC, Soler F, Sánchez-Más J, Pascual-Figal D, Fernández-Belda F, Lax A. Early oxidative damage induced by doxorubicin: Source of production, protection by GKT137831 and effect on Ca<sup>2+</sup> transporters in HL-1 cardiomyocytes. *Arch Biochem Biophys*. 2016;594:26–36.
114. Mitry MA, Edwards JG. Doxorubicin induced heart failure: Phenotype and molecular mechanisms. *IJC Hear Vasc* [Internet]. 2016;10:17–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcha.2015.11.004>
115. An T, Huang Y, Zhou Q, Wei BQ, Zhang RC, Yin SJ, et al. Neuregulin-1 attenuates doxorubicin-induced autophagy in neonatal rat cardiomyocytes. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016;62(2):130–7.
116. Fernandez-Chas M, Curtis MJ, Niederer SA. Mechanism of doxorubicin cardiotoxicity evaluated by integrating multiple molecular effects into a biophysical model. *Br J Pharmacol*. 2018;175(5):763–81.
117. Zhang Y chen, Tang Y, Zhang M, Chen J, Zhou Q, Sun Y gang, et al. Fosinopril Attenuates the Doxorubicin-induced Cardiomyopathy by Restoring the Function of Sarcoplasmic Reticulum. *Cell Biochem Biophys*.

- 2013;64(3):205–11.
118. Little GH, Saw A, Bai Y, Dow J, Marjoram P, Simkhovich B, et al. Critical role of nuclear calcium/calmodulin-dependent protein kinase II $\delta$ B in cardiomyocyte survival in cardiomyopathy. *J Biol Chem*. 2016;284(37):24857–68.
  119. Loirand G, Sauzeau V, Pacaud P. Small G proteins in the cardiovascular system: Physiological and pathological aspects. *Physiol Rev*. 2016;93(4):1659–720.
  120. Yan Y, Xiang C, Yang Z, Miao D, Zhang D. Rho Kinase Inhibition by Fasudil Attenuates Adriamycin-Induced Chronic Heart Injury. *Cardiovasc Toxicol* [Internet]. 2020;20(4):351–60. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12012-019-09561-6>
  121. Sysa-Shah P, Xu Y, Guo X, Pin S, Bedja D, Bartock R, et al. Geranylgeranylacetone blocks doxorubicin-induced cardiac toxicity and reduces cancer cell growth and invasion through RHO pathway inhibition. *Mol Cancer Ther*. 2015;13(7):1717–28.
  122. Cheng C, Seen D, Zheng C, Zeng R, Li E. Role of small gtpase RhoA in DNA damage response. *Biomolecules*. 2021;11(2):1–18.
  123. Huelsenbeck J, Henninger C, Schad A, Lackner KJ, Kaina B, Fritz G. Inhibition of Rac1 signaling by lovastatin protects against anthracycline-induced cardiac toxicity. *Cell Death Dis* [Internet]. 2012;2(8):e190-0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/cddis.2011.65>
  124. Ma J, Wang Y, Zheng D, Wei M, Xu H, Peng T. Rac1 signalling mediates doxorubicin-induced cardiotoxicity through both reactive oxygen species-dependent and -independent pathways. *Cardiovasc Res*. 2016;97(1):77–87.
  125. Kotelevets L, Chastre E. Rac1 signaling: From intestinal homeostasis to colorectal cancer metastasis. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3).
  126. Pereira GC, Pereira SP, Tavares LC, Carvalho FS, Magalhães-Novais S, Barbosa IA, et al. Cardiac cytochrome c and cardiolipin depletion during anthracycline-induced chronic depression of mitochondrial function. *Mitochondrion* [Internet]. 2016;30:95–104. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mito.2016.07.005>
  127. Aryal B, Rao VA. Deficiency in cardiolipin reduces doxorubicin-induced oxidative stress and mitochondrial damage in human B-lymphocytes. *PLoS One*. 2016;11(7):1–20.
  128. Tokarska-Schlattner M, Zaugg M, Zuppinger C, Wallimann T, Schlattner U. New insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: The critical role of cellular energetics. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;41(3):389–405.
  129. Timm KN, Tyler DJ. The Role of AMPK Activation for Cardioprotection in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020;34(2):255–69.

130. Khiati S, Rosa ID, Sourbier C, Ma X, Rao VA, Neckers LM, et al. Mitochondrial topoisomerase i (Top1mt) is a novel limiting factor of doxorubicin cardiotoxicity. *Clin Cancer Res*. 2016;20(18):4873–81.
131. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* [Internet]. 2016;18(11):1639–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2919>
132. Wigner P, Zielinski K, Labieniec-Watala M, Marczak A, Szwed M. Doxorubicin–transferrin conjugate alters mitochondrial homeostasis and energy metabolism in human breast cancer cells. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84146-4>
133. Schank M, Zhao J, Wang L, Li Z, Cao D, Nguyen LN, et al. Telomeric injury by KML001 in human T cells induces mitochondrial dysfunction through the p53-PGC-1 $\alpha$  pathway. *Cell Death Dis* [Internet]. 2020;11(12). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41419-020-03238-7>
134. Jirkovský E, Popelová O, Křiváková-Staňková P, Vávrová A, Hroch M, Hašková P, et al. Chronic anthracycline Cardiotoxicity: Molecular and functional analysis with focus on nuclear factor erythroid 2-related factor 2 and mitochondrial biogenesis pathways. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;343(2):468–78.
135. Gharanei M, Hussain A, Janneh O, Maddock H. Attenuation of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity by mdivi-1: A Mitochondrial Division/Mitophagy Inhibitor. *PLoS One*. 2016;8(10):1–15.
136. Tang H, Tao A, Song J, Liu Q, Wang H, Rui T. Doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis: Role of mitofusin 2. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2017;88:55–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2017.05.006>
137. Marchi S, Bittremieux M, Missiroli S, Morganti C, Patergnani S, Sbrana L, et al. Endoplasmic reticulum-mitochondria communication through Ca<sup>2+</sup> signaling: The importance of mitochondria-associated membranes (MAMs). *Adv Exp Med Biol*. 2017;997:49–67.
138. Feridooni T, Hotchkiss A, Remley-Carr S, Saga Y, Pasumarthi KBS. Cardiomyocyte specific ablation of p53 is not sufficient to block doxorubicin induced cardiac fibrosis and associated cytoskeletal changes. *PLoS One*. 2017;6(7).
139. Cao Y, Ruan Y, Shen T, Huang X, Li M, Yu W, et al. Astragalus Polysaccharide Suppresses Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity by Regulating the PI3k/Akt and p38MAPK Pathways. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016.
140. Singla DK. Akt-mTOR Pathway Inhibits Apoptosis and Fibrosis in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity Following Embryonic Stem Cell Transplantation. *Cell Transplant*. 2016;24(6):1031–42.

141. Liu MH, Shan J, Li J, Zhang Y, Lin XL. Resveratrol inhibits doxorubicin-induced cardiotoxicity via sirtuin 1 activation in H9c2 cardiomyocytes. *Exp Ther Med*. 2016;12(2):1113–8.
142. Gu J, Fan Y qi, Zhang H li, Pan J an, Yu J ying, Zhang J feng, et al. Resveratrol suppresses doxorubicin-induced cardiotoxicity by disrupting E2F1 mediated autophagy inhibition and apoptosis promotion. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2018;150:202–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.02.025>
143. Dong Q, Chen L, Lu Q, Sharma S, Li L, Morimoto S, et al. Quercetin attenuates doxorubicin cardiotoxicity by modulating Bmi-1 expression. *Br J Pharmacol*. 2016;171(19):4440–54.
144. Zhao L, Zhang B. Doxorubicin induces cardiotoxicity through upregulation of death receptors mediated apoptosis in cardiomyocytes. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(March):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep44735>
145. Silva MT. Secondary necrosis: The natural outcome of the complete apoptotic program. *FEBS Lett* [Internet]. 2017;584(22):4491–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2010.10.046>
146. Koleini N, Kardami E. Autophagy and mitophagy in the context of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Oncotarget* [Internet]. 2017;8(28):46663–80. Available from: [www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)
147. Bartlett JJ, Trivedi PC, Yeung P, Kienesberger PC, Pulinilkunnil T. Doxorubicin impairs cardiomyocyte viability by suppressing transcription factor EB expression and disrupting autophagy. *Biochem J*. 2016;473(21):3769–89.
148. Li DL, Wang Z V., Ding G, Tan W, Luo X, Criollo A, et al. Doxorubicin Blocks Cardiomyocyte Autophagic Flux by Inhibiting Lysosome Acidification. *Circulation*. 2016;133(17):1668–87.
149. Settembre C, Di Malta C, Polito VA, Arencibia MG, Vetrini F, Erdin S, et al. TFEB links autophagy to lysosomal biogenesis. *Science* (80- ). 2016;332(6036):1429–33.
150. Zilinyi R, Czompa A, Czegledi A, Gajtko A, Pituk D, Lekli I, et al. The cardioprotective effect of metformin in doxorubicin-induced cardiotoxicity: The role of autophagy. *Molecules*. 2018;23(5):1–12.
151. Li M, Sala V, De Santis MC, Cimino J, Cappello P, Pianca N, et al. Phosphoinositide 3-kinase gamma inhibition protects from anthracycline cardiotoxicity and reduces tumor growth. *Circulation*. 2018;138(7):696–711.
152. Kobayashi S, Volden P, Timm D, Mao K, Xu X, Liang Q. Transcription factor GATA4 inhibits doxorubicin-induced autophagy and cardiomyocyte death. *J Biol Chem*. 2017;285(1):793–804.
153. Piegari E, De Angelis A, Cappetta D, Russo R, Esposito G, Costantino S, et

- al. Doxorubicin induces senescence and impairs function of human cardiac progenitor cells. *Basic Res Cardiol*. 2014;108(2).
154. Chiong M, Wang Z V., Pedrozo Z, Cao DJ, Troncoso R, Ibacache M, et al. Cardiomyocyte death: Mechanisms and translational implications. *Cell Death Dis*. 2012;2(12):e244-11.
155. Cappetta D, Esposito G, Coppini R, Piegari E, Russo R, Ciuffreda LP, et al. Effects of ranolazine in a model of doxorubicin-induced left ventricle diastolic dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2017;174(21):3696–712.
156. Ruggeri C, Gioffré S, Achilli F, Colombo GI, D'Alessandra Y. Role of microRNAs in doxorubicin-induced cardiotoxicity: an overview of preclinical models and cancer patients. *Heart Fail Rev*. 2018;23(1):109–22.
157. Tony H, Yu K, Qiutang Z. MicroRNA-208a silencing attenuates doxorubicin induced myocyte apoptosis and cardiac dysfunction. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1–6.
158. Roca-Alonso L, Castellano L, Mills A, Dabrowska AF, Sikkell MB, Pellegrino L, et al. Myocardial MiR-30 downregulation triggered by doxorubicin drives alterations in  $\beta$ -adrenergic signaling and enhances apoptosis. *Cell Death Dis*. 2016;6(5):e1754-12.
159. VIDAL FRANCE [Internet]. 94th ed. Vol. 2. 2018. 3939 p. Available from: <http://vidalfrance.com>
160. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen BV, Dombernowsky P. Epirubicin cardiotoxicity: An analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(11):3502–8.
161. Yamaguchi N, Fujii T, Aoi S, Kozuch PS, Hortobagyi GN, Blum RH. Comparison of cardiac events associated with liposomal doxorubicin, epirubicin and doxorubicin in breast cancer: A Bayesian network meta-analysis. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016;51(16):2314–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.031>
162. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, Rehman M, Lobo R, Chakrabarti S, et al. 5-Fluorouracil and Cardiotoxicity: a Review. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10.
163. More LA, Lane S, Asnani A. 5-FU Cardiotoxicity: Vasospasm, Myocarditis, and Sudden Death. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Apr 12];23(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33537861/>
164. Freeman NJ, Costanza ME. 5-Fluorouracil-associated cardiotoxicity. *Cancer*. 1988;61(1):36–45.
165. Ozkan HA, Bal C, Gulbas Z. Assessment and comparison of acute cardiac toxicity during high-dose cyclophosphamide and high-dose etoposide stem cell mobilization regimens with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2016;50(1):46–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2013.12.001>
166. Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment.

- Cancer Treat Rev. 2011;37(4):300–11.
167. Saintigny P, Chouahnia K, Charniot J-C, Breau J-L. Cardiovascular toxicity of some cancer agents (others than anthracyclines, fluoropyrimidines and trastuzumab). *Bull Cancer* [Internet]. 2004 Mar 1 [cited 2021 Feb 26];91(3):174–84. Available from: [http://www.jle.com/en/revues/bdc/docs/toxicites\\_cardiaques\\_de\\_quelques\\_agents\\_anticancereux\\_autres\\_que\\_anthracyclines\\_fluoropyrimidines\\_et\\_trastuzumab\\_\\_265182/article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/en/revues/bdc/docs/toxicites_cardiaques_de_quelques_agents_anticancereux_autres_que_anthracyclines_fluoropyrimidines_et_trastuzumab__265182/article.phtml?tab=texte)
  168. Geiger AM, Fischberg GM, Chen W, Bernstein L. Stroke risk and tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(20):1528–36.
  169. Abe O, Abe R, Enomoto K, Kikuchi K, Koyama H, Masuda H, et al. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;365(9472):1687–717.
  170. Meier CR, Jick H. Tamoxifen and risk of idiopathic venous thromboembolism. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45(6):608–12.
  171. Pemberton KD, Melissari E, Kakkar V V. The influence of tamoxifen in vivo on the main natural anticoagulants and fibrinolysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* [Internet]. 1993 Dec 1 [cited 2021 Feb 26];4(6):935–42. Available from: <https://europepmc.org/article/med/8148487>
  172. Cushman M, Costantino JP, Tracy RP, Song K, Buckley L, Roberts JD, et al. Tamoxifen and cardiac risk factors in healthy women: Suggestion of an anti-inflammatory effect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(2):255–61.
  173. Healey Bird BRJ, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: Review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res.* 2008;14(1):14–24.
  174. K Towns, P L Bedard SV. Matters of the Heart: Cardiac Toxicity of Adjuvant Systemic Therapy for Early Stage Breast Cancer. *Curr Oncol.* 2008;15(S1):16–29.
  175. Howell A, Cuzick J. Vascular effects of aromatase inhibitors: Data from clinical trials. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;95(1–5):143–9.
  176. 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* [Internet]. 2010;125(2):196–218. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.10.002>
  177. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(5):332–44.
  178. Zambelli A, Della Porta MG, Eleuteri E, De Giuli L, Catalano O, Tondini C, et al. Predicting and preventing cardiotoxicity in the era of breast cancer targeted therapies. Novel molecular tools for clinical issues. *Breast*

- [Internet]. 2011;20(2):176–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2010.11.002>
179. Campone M, Bourbouloux E, Fumoleau P. Dysfonctionnements cardiaques induits par le trastuzumab. *Bull Cancer* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2021 Feb 26];91(3):166–73. Available from: [http://www.jle.com/fr/revues/bdc/e-docs/dysfonctionnements\\_cardiaques\\_induits\\_par\\_le\\_trastuzumab\\_265287/article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/fr/revues/bdc/e-docs/dysfonctionnements_cardiaques_induits_par_le_trastuzumab_265287/article.phtml?tab=texte)
  180. Guglin M, Cutro R, Mishkin JD. Trastuzumab-Induced Cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2008;14(5):437–44.
  181. Barish R, Gates E, Barac A. Trastuzumab-Induced Cardiomyopathy. *Cardiol Clin* [Internet]. 2019;37(4):407–18. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2019.07.005>
  182. Bria E, Cuppone F, Milella M, Verma S, Carlini P, Nisticò C, et al. Trastuzumab cardiotoxicity: Biological hypotheses and clinical open issues. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8(12):1963–71.
  183. T.F. C, M.A. R, R. K, S.M. D, D. Z, L. N, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*. 2007;370(9604):2011–9.
  184. Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol (Madr)*. 2009;48(7):964–70.
  185. Sonnenblick M, Rosin A. Cardiotoxicity of interferon: A review of 44 cases. *Chest*. 1991;99(3):557–61.
  186. Yeh ETH. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy. *Annu Rev Med*. 2006;57(Table 1):485–98.
  187. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: The need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Jan 6;102(1):14–25.
  188. Seidman A, Hudis C, Kathryn Pierri M, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1;20(5):1215–21.
  189. Wu MY, Liu KS, Lin PJ, Haung YK, Tsai FC. Resuscitation of acute anthracycline-induced cardiogenic shock and refractory hypoxemia with mechanical circulatory supports: Pitfalls and strategies. *Resuscitation*. 2009 Mar;80(3):385–6.
  190. De Forni M. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: A prospective clinical study. *J Clin Oncol*. 1992;10(11):1795–801.
  191. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol*. 1991;9(9):1704–12.
  192. Quezado ZMN, Wilson WH, Cunnion RE, Parker MM, Reda D, Bryant G, et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac

- dysfunction. *Ann Intern Med.* 1993;118(1):31–6.
193. Ng M, Cunningham D, Norman AR. The frequency and pattern of cardiotoxicity observed with capecitabine used in conjunction with oxaliplatin in patients treated for advanced colorectal cancer (CRC). *Eur J Cancer.* 2005;41(11):1542–6.
  194. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(24):2231–47.
  195. Thompson CM, Rodgers LR. Analysis of the Autopsy Records of 157 Cases of Carcinoma of the Pancreas With Particular Reference To the Incidence of Thromboembolism. Vol. 223, *The American Journal of the Medical Sciences.* 1952. p. 469–78.
  196. Levine MN, Gent M, Hirsh J, Arnold A, Goodyear MD, Hryniuk W, et al. The Thrombogenic Effect of Anticancer Drug Therapy in Women with Stage II Breast Cancer. *N Engl J Med.* 1988 Feb 18;318(7):404–7.
  197. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer.* 2007;96(12):1788–95.
  198. Nicol M. Cancer du sein et cardiotoxicité des traitements : prévenir, dépister et structurer le suivi cardio-gynécologique. *La Press Médicale Form [Internet].* 2020;1(2):185–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lpmfor.2020.05.017>
  199. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004;109(22):2749–54.
  200. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(5):493–8.
  201. Jordan JH, Todd RM, Vasu S, Hundley WG. Cardiovascular Magnetic Resonance in the Oncology Patient. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(8):1150–72.
  202. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006;114(23):2474–81.
  203. Negishi T, Thavendiranathan P, Negishi K, Marwick TH, Aakhus S, Murbræch K, et al. Rationale and Design of the Strain Surveillance of Chemotherapy for Improving Cardiovascular Outcomes: The SUCCOUR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(8):1098–105.
  204. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et

- al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981–8.
205. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):213–20.
206. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200m.
207. Cottin Y, Touzery C, Dalloz F, Coudert B, Toubreau M, Riedinger A, et al. Comparison of epirubicin and doxorubicin cardiotoxicity induced by low doses: Evolution of the diastolic and systolic parameters studied by radionuclide angiography. *Clin Cardiol*. 1998;21(9):665–70.
208. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, De Caralt TM, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: The OVERCOME trial (prevention of left ventricular dysfunction with enalapril and carvedilol in patients submitted to). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2355–62.
209. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, das Dores Cruz F, Gonçalves Brandão SM, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2281–90.
210. James Kang Y, Chen Y, Epstein PN. Suppression of doxorubicin cardiotoxicity by overexpression of catalase in the heart of transgenic mice. *J Biol Chem*. 1996;271(21):12610–6.
211. Yen HC, Oberley TD, Vichitbandha S, Ho YS, St. Clair DK. The protective role of manganese superoxide dismutase against adriamycin-induced acute cardiac toxicity in transgenic mice. *J Clin Invest*. 1996;98(5):1253–60.
212. Lee V, Randhawa AK, Singal PK. Adriamycin-induced myocardial dysfunction in vitro is mediated by free radicals. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 1991;261(4 30-4).
213. Dorr RT. Chemoprotectants for cancer chemotherapy. *Semin Oncol*. 1991;18(1 SUPPL. 2):48–58.
214. Siveski-Iliskovic N, Hill M, Chow DA, Singal PK. Probucol protects against adriamycin cardiomyopathy without interfering with its antitumor effect. *Circulation [Internet]*. 1995 Jan 1 [cited 2021 Feb 20];91(1):10–5. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.cir.91.1.10>
215. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, Wernz JC, Rey M, Sanger J, et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 1992;10(1):117–27.
216. Oliveira PJ, Bjork JA, Santos MS, Leino RL, Froberg MK, Moreno AJ, et al.

- Carvedilol-mediated antioxidant protection against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;200(2):159–68.
217. Weinstein DM, Mihm MJ, Bauer JA. Cardiac peroxynitrite formation and left ventricular dysfunction following doxorubicin treatment in mice - PubMed. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2000 [cited 2021 Feb 20]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10871338/>
218. Salvemini D, Wang ZQ, Stern MK, Currie MG, Misko TP. Peroxynitrite decomposition catalysts: Therapeutics for peroxynitrite-mediated pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(5):2659–63.
219. Takimoto E, Champion HC, Li M, Ren S, Rodriguez ER, Tavazzi B, et al. Oxidant stress from nitric oxide synthase-3 uncoupling stimulates cardiac pathologic remodeling from chronic pressure load. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1221–31.
220. Sacco G, Giampietro R, Salvatorelli E, Menna P, Bertani N, Graiani G, et al. Chronic cardiotoxicity of anticancer anthracyclines in the rat: Role of secondary metabolites and reduced toxicity by a novel anthracycline with impaired metabolite formation and reactivity. *Br J Pharmacol.* 2003;139(3):641–51.
221. Zhou S, Starkov A, Froberg MK, Leino RL, Wallace KB. Cumulative and irreversible cardiac mitochondrial dysfunction induced by doxorubicin. *Cancer Res.* 2001;61(2):771–7.
222. Zhou S, Heller LJ, Wallace KB. Interference with calcium-dependent mitochondrial bioenergetics in cardiac myocytes isolated from doxorubicin-treated rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001;175(1):60–7.
223. 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. Faculté de médecine de Marseille; 2018.
224. Amara W, Des ÀP, Secondaires E. RYTHMOLOGIE QT et thérapies anticancéreuses. 2017;11:36–8.
225. Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2018;61(2):151–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.05.005>
226. Rodríguez-Reyes H, Lara-Vaca S, Ochoa-Guzmán A, Chiquete E, Abundes-Velasco A, Acevedo-Zepeda C, et al. Obesity Paradox and 12 Month Outcome in Patients with Atrial Fibrillation. *Arch Med Res.* 2021;52(2):233–9.
227. von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozencweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91(5):710–7.

228. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869–79.
229. Jensen B V., Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: A prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol*. 2002;13(5):699–709.
230. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Wei YT, Grann VR, Jacobson JS. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(19):3159–65.
231. Wadugu B, Kühn B. The role of neuregulin/ErbB2/ErbB4 signaling in the heart with special focus on effects on cardiomyocyte proliferation. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2012;302(11).
232. de Korte MA, de Vries EGE, Lub-de Hooge MN, Jager PL, Gietema JA, van der Graaf WTA, et al. 111Indium-trastuzumab visualises myocardial human epidermal growth factor receptor 2 expression shortly after anthracycline treatment but not during heart failure: A clue to uncover the mechanisms of trastuzumab-related cardiotoxicity. *Eur J Cancer*. 2007;43(14):2046–51.
233. Dobson R, Ghosh AK, Ky B, Marwick T, Stout M, Harkness A, et al. British Society for Echocardiography and British Cardio-Oncology Society guideline for transthoracic echocardiographic assessment of adult cancer patients receiving anthracyclines and/or trastuzumab. *Echo Res Pract*. 2021;8(1):G1–18.
234. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL, Sebag IA, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):809–16.
235. Ananthan K, Lyon AR. The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13(3):431–50.
236. Rügger AM, Schneeweiss A, Seiler S, Tesch H, van Mackelenbergh M, Marmé F, et al. Cardiotoxicity and cardiovascular biomarkers in patients with breast cancer: Data from the geparocto-gbg 84 trial. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(23):1–13.
237. Gripp E de A, De Oliveira GE, Feijó LA, Garcia MI, Xavier SS, De Sousa AS. Global longitudinal strain accuracy for cardiotoxicity prediction in a cohort of breast cancer patients during anthracycline and/or trastuzumab treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(2):140–50.
238. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011;107(9):1375–80.

ANNEXES :

**Annexe I:**

*La fiche de renseignement utilisée pour le recueil des données:*



**CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE  
BLIDA**

**Service de lutte anti-cancéreux**

**Objet d'étude :** *Cardiotoxicité des médicaments anticancéreux chez les patients atteints de cancer du sein au CHU Blida*

**Fiche Technique**

**ID du patient**

---

N° d'identification :

Nom et prénom :

Date et lieu de naissance :        /        /

Sexe :

Situation familiale :

Nombre d'enfants :

Poids :                    Kg                    Taille :                    m                    Surface corporelle :  
Kg/m<sup>2</sup>

Adresse :

Tel :

Nom du médecin traitant :

Hospitalisé

Externe

**Interrogatoire**

---

Néoplasie actuel :

Date du diagnostic :        /        /                    Classification : T..... N ..... M ....    Stade :

➤ **Protocole Thérapeutique :**

Chirurgie : Oui  Non                     Date : .....

Radiothérapie : Oui  Non  Si oui, dose : ..... gray    Date : .....

	<b>Médicament administré</b>	<b>Dose</b>	<b>Taux d'administration</b>	<b>Date de début du traitement</b>	<b>Date de fin de traitement</b>
CTX					
T.C					
Hormono					

Premiers Signes Cardiaques Observés	Date d'apparition	Prise en charge

➤ **Antécédents cardiaques familiaux :**

.....  
 .....

➤ **Antécédents familiaux de cancer :**

Type de cancer	Lien de parenté	Age auquel ce cancer a été révélé	Si décédé, âge et cause du décès

➤ **Facteurs de risques :**

	Oui	Non		Oui	Non		Oui	Non
Diabète	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Infarctus du myocarde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Anémie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HTA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Insuffisance cardiaque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Prédispositions génétiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maladie pulmonaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Insuffisance rénale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Obésité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dyslipidémie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Antécédents vasculaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Accident Vasculaire Cérébral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dysthyroïdie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						

Autre :

.....  
 .....

Ménopausée : Oui  Non

Sédentarité : Oui  Non

Consommation d'alcool : oui  Non

Consommation de tabac : Oui  Non

➤ **Examens cliniques et complémentaires :**

**FNS :** GB : ..... GR : ..... HB : ..... Plaquettes : .....

**Gly :** ..... ; **Tp :** ..... ; **INR :** ..... ; **Urée :** ..... ; **Créat :** ..... ; **Ac urique :**

.....

**ASAT :** ..... ; **ALAT :** ..... ; **K :** ..... ; **CT :** ..... ; **HDL :** ..... ; **LDL :**

.....

**Troponine :** ..... ; **BNP :** .....

## Résumé

**Introduction :** Le cancer de sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde, Son incidence ne cesse d'augmenter mais la mortalité a considérablement diminué, grâce à la progression des différents traitements anticancéreux.

Cependant, ces traitements peuvent provoquer des effets secondaires à court et à long terme qui peuvent, dans certains cas, menacer le pronostic vital. La toxicité cardiaque est l'un des effets secondaires les plus importants que peuvent développer les patientes qui suivent un traitement pour le cancer du sein. Il est donc important d'identifier les sujets à haut risque.

**Objectif :** Déterminer l'incidence de la cardiotoxicité selon les recommandations chez les patientes atteintes de cancer de sein, et identifier les facteurs prédictifs de sa survenue.

**Méthodologie :** Il s'agit d'une étude cohorte, rétrospective, portant sur 58 patientes atteintes de cancer de sein, menée entre Janvier 2021 et Mai 2021, au niveau de service de médecine interne et de cardiologie du CHU Frantz Fanon de Blida. Une fiche d'exploitation a été établie pour le recueil des données. Ont été exclues les patientes atteintes d'un cancer autre que le cancer de sein, les patientes atteintes d'une maladie coronarienne et les patientes n'ayant pas subi d'évaluation pré ou post-thérapeutique. L'échocardiographie, l'électrocardiogramme ainsi que la mesure des chiffres tensionnels ont été utilisées pour poser le diagnostic des cardio-toxicités.

**Résultats :** 37,04% des patientes avaient développé des complications cardiaques secondaires à une cardiotoxicité aux médicaments anticancéreux, dont 7,41% présentaient une défaillance cardiaque échocardiographique avec une détérioration de la FEVG supérieur à 10%, 14.81% avaient développé une tachycardie et 18.52% un allongement du segment QT. Les facteurs prédictifs étaient un IMC inférieur à 25 kg/m<sup>2</sup> et un âge supérieur à 65 ans.

**Conclusion :** Ces premiers résultats montrent la fréquence élevée des complications cardiaques chez les patientes atteintes de cancer de seins et traitées par chimiothérapie. D'autres études sont nécessaires afin de développer les connaissances dans ce domaine et d'homogénéiser les pratiques autour de recommandations à plus haut niveau de preuve. Ces efforts permettront d'améliorer la qualité de vie et la survie des patientes traitées pour un cancer de sein.

**Mots-clés :** cardiotoxicité, néoplasie, cancer de sein, traitement anticancéreux, FEVG.

## Abstract

**Introduction:** Breast cancer is the most common cancer among women worldwide. Its incidence is constantly increasing but mortality has decreased considerably, thanks to the progress of various anti-cancer treatments.

However, these treatments can cause short and long term side effects that can, in some cases, be life threatening. Cardiac toxicity is one of the most significant side effects that patients undergoing treatment for breast cancer may experience. It is therefore important to identify those at high risk of developing cardiotoxicity.

**Objective:** Determine the incidence of cardiotoxicity as recommended in breast cancer patients, and identify predictive factors for its occurrence.

**Methodology:** This is a retrospective study of 58 patients with breast cancer, conducted between January 2021 and May 2021, in the internal medicine and cardiology department of the Frantz Fanon University Hospital of Blida. A data collection form was established for the collection of information. Patients with cancer other than breast cancer, patients with coronary artery disease, and patients who did not undergo pre- or post-treatment evaluation were excluded.

**Results:** 37.04% of patients had experienced cardiac complications due to anticancer drug toxicity, 7.41% of whom had echocardiographic heart failure with LVEF decrease of more than 10%, 14.81% had developed tachycardia and 18.52% had QT segment prolongation. The predictive factors were a BMI lower than 25 kg/m<sup>2</sup> and an age higher than 65 years.

**Conclusion:** These initial encouraging results call for the establishment of a new field called "cardio-oncology". Other real-life studies will have to be conducted to develop knowledge in this field in order to homogenize practices around recommendations with a higher level of evidence. These efforts will further improve the quality of life and survival of patients treated for breast cancer.

**Keywords:** cardiotoxicity, neoplasia, breast cancer, anticancer treatment, LVEF.