

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR B.BENZERDJEB TLEMCEN



وزارة التعليم العالي
و البحث العلمي

جامعة أبوبكر بلقايد
كلية الطب
د.ب.بن زرجب-تلمسان

DEPARTEMENT DE MEDECINE
CHU TLEMCEN
SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

THEME :

**CARDIOTOXICITE DE LA CHIMIOETHERAPIE DANS
LE TRAITEMENT DU CANCER DU PANCREAS**

Réalisé par :
SEKKAL Hanane Zoubida
SEKKAL GHERBI Ilhem
SAIDI Chaimaa
BENZEGHADI Zahira

Sous l'encadrement de :
Dr. SAIDI Mohammed Alaeddine

Maitre assistant en Oncologie Médicale

Sous la direction du :
Pr. GHOMARI Soumeya

Professeur en Oncologie Médicale

Année Universitaire : 2021-2022

Table des matières

<i>Table des matières</i>	1
<i>Remerciements</i>	4
<i>Dédicaces</i>	5
<i>Abréviation</i> :	6
<i>Liste des tableaux et figures</i>	7
<i>Résumé</i> :	8
<i>Introduction</i> :	1

Partie Théorique

1 Le système cardio-vasculaire	3
1.1 Le cœur:	3
1.2 L'organisation histologique du cœur :	4
1.2.1 L'endocarde :	4
1.2.2 Le myocarde :	5
1.2.3 Le péricarde :	6
1.3 La circulation sanguine :	6
1.4 L'électrophysiologie cardiaque :	7
1.5 Propriétés électro physiologiques des cellules cardiaques :	8
1.6 Le fonctionnement électrique du cœur :	9
1.7 L'exploration en cardiologie :	10
1.7.1 L'électrocardiographie	10
1.7.1.1 Présentation	10
1.7.1.2 Principe de l'ECG en cardiologie	11
1.7.1.3 Interprétation de l'ECG et diagnostic de pathologies cardiaques	11
1.7.1.4 Interprétation du tracé d'un ECG ou électrocardiogramme	12
1.7.2 L'échographie cardiaque :	13
1.7.2.1 Présentation :	13
1.7.2.2 Les paramètres à analyser :	14
1.7.2.3 Types d'échographie:	14
1.7.2.4 Modes d'échographie:.....	15
1.7.3 IRM cardiaque:	16
1.7.4 Ventriculographie isotopique :	18
2 Généralités en cancérologie :	19
2.1 La cellule cancéreuse:	19
2.2 Cancérogénèse :	19
2.3 Le cancer du pancréas :	20
2.3.1 Anatomie et fonction du pancréas :	20
2.3.2 Définition et facteur de risque :	21
2.3.3 Détection et diagnostic :	22
2.3.4 Epidémiologie :	22
2.3.5 Mortalité :	23

2.3.6	Le choix de traitement du cancer du pancréas :	23
3	Chimiothérapie :.....	25
3.1	Historique et définition :	25
3.2	Principe de la chimiothérapie :	26
3.3	Cinétique d'action de la chimiothérapie :.....	26
3.4	Classification des molécules utilisées en chimiothérapie.....	27
3.4.1	Les antimétabolites :	27
3.4.2	Les agents alkylants :.....	27
3.4.3	Les modificateurs de l'ADN :	28
3.4.4	Poisons du fuseau :	29
3.4.5	Les taxanes :.....	29
3.5	Les différents types de chimiothérapie :	31
3.6	Polychimiothérapie et phénomène de résistance :.....	31
4	Toxicité cardiaque suite à la chimiothérapie :.....	32
4.1	Mécanismes des dommages induits par la thérapie au cœur et aux vaisseaux sanguins : 34	
4.1.1	Troubles du rythme et de la conduction cardiaque :.....	35
4.1.2	L'hypotension :	36
4.1.3	L'hypertension :	36
4.1.4	Épanchement péricardique :.....	36
4.1.5	Dysfonction ventriculaire gauche :.....	37
4.1.6	Complications thromboemboliques :.....	37
4.1.7	Ischémie cardiaque :	38
4.2	La cardiotoxicité de chaque type de chimiothérapie.....	40
4.2.1	Anthracyclines :.....	40
4.2.2	Taxanes	41
4.2.3	Fluoropyrimidine	42
4.2.4	Cyclophosphamide.....	43
4.2.5	Cardiotoxicité des agents alkylants.....	43
4.3	Dépistage et prévention :.....	45
4.3.1	Prévention primaire de la cardiotoxicité	45
4.3.2	Diagnostic et surveillance	46
4.3.3	La détection précoce	46
4.3.4	La prévention.....	47

Partie Pratique

<i>Deuxième partie : Partie pratique.....</i>	<i>49</i>
<i>Chapitre I : Matériel et Méthodes.....</i>	<i>49</i>
1 Type de l'étude.....	49
2 Patients et méthode.....	49
2.1 Critères d'inclusion	49
2.2 Critères de non inclusion.....	49
3 Définition des paramètres d'étude :	50
3.1 Paramètres cliniques	50
3.2 Paramètres anthropométriques	50

3.3	Paramètres biologiques	50
3.4	Paramètres électrocardiographiques	50
3.5	Paramètres échocardiographiques	51
4	<i>Modalités et déroulement de l'étude</i>	51
4.1	Recueil de données.....	51
4.2	Analyse des variables.....	51
4.3	Analyse statistique.....	52
4.4	Présentation des résultats.....	52
<i>Chapitre II : Résultats</i>		53
1	<i>Analyse descriptive</i>	53
1.1	Description des caractéristiques de l'échantillon sujet de notre étude.....	53
1.2	Caractéristiques cliniques de la population.....	54
1.2.1	HTA	54
1.2.1.1	Fréquence et ancienneté de l'HTA	54
1.2.1.2	Traitement de l'HTA	54
1.2.2	Diabète	56
1.2.2.1	Fréquence du diabète	56
1.2.2.2	Caractéristiques du diabète de la population générale.....	56
1.2.2.3	Diabète et HTA.....	56
1.2.3	Dyslipidémie.....	56
1.3	Etude de l'électrocardiogramme.....	58
1.4	Etude de l'échocardiographie 2D.....	58
1.4.1	Analyse de la fonction systolique du ventricule gauche	58
1.4.2	Analyse de la fonction diastolique du ventricule gauche.....	59
1.4.3	Etude de la fonction systolique longitudinale (2D strain).....	59
1.5	Etude des événements cardiovasculaires	59
<i>Chapitre III : Discussion</i> :.....		60
<i>Les limites de l'étude</i> :		62
<i>Conclusion</i>		63
<i>BIBLIOGRAPHIE</i> :		64

Remerciements

Nous remercions Dieu tout puissant de nous avoir donné la vie et d'avoir fait de nous ce que nous sommes aujourd'hui. C'est grâce à lui que ce présent travail a vu le jour

*Au terme de ce travail dans le cadre d'obtention de notre diplôme de docteur en Médecine, nous adressons nos remerciements et notre gratitude à toutes les personnes qui nous ont apporté leur aide précieuse. En premier lieu, nous tenons à remercier notre encadreur Dr **SADI** Mohammed Alaeddine de nous avoir guidé dans ce travail. Il nous a aidé à trouver dans la réalisation de ce travail afin d'avancer et a fait preuve d'une très grande patience et compréhension avec nous.*

Ensuite, nous tenons également à remercier les personnes qui ont joué un rôle déterminant dans notre cursus médical, dont font partie les maîtres assistants et maîtres de conférence et Mme la chef de département de Médecine Dr Khelil.

Enfin nos remerciements vont à nos parents qui nous ont toujours soutenu et encouragé durant notre long cursus universitaire.

Dédicaces

Louanges à Dieu Clément et Miséricordieux qui nous a donné la force pour réaliser notre rêve de devenir médecin.

Nous dédions ce modeste travail, qui est le fruit récolté après tant d'années d'efforts :

A nos chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse,

A nos chers frères et sœurs pour leurs encouragements permanents, et nous leur souhaitons tous le bonheur et la réussite dans leur vie.

A toute l'équipe médicale et paramédicale que nous avons eu la chance de travailler et apprendre avec eux durant l'internat. Ce fut une année très enrichissante et engorgée d'expériences humaines.

A l'ensemble de mes professeurs qui nous ont formés durant mon cursus médical.

Ainsi qu'à toute la promo et particulièrement nos ami(e)s avec qui nous avons passé des moments agréables durant ces sept ans en leur souhaitant un avenir très brillant

A tous ceux qui nous ont consacré leurs temps et leurs attentions, nous leur disons encore MERCI.

Abréviation :

5-FU : 5-Fluorouracile
ADN : Acide désoxyribonucléique
ADO : Antidiabétiques oraux
CHU : Centre hospitalier et universitaire
CP : Cancer du pancréas
CPMR : la cholangiopancréatographie par résonance magnétique
DVG : Dysfonction du ventricule gauche
DVG : Dysfonction du ventricule gauche.
ECG : Electrocardiogramme
ETO : Échocardiographie trans-oesophagienne
ETT : Échographie trans-thoracique.
FC : Fréquence cardiaque
FE ou FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche
FR : Fraction de raccourcissement
GLS : Strain longitudinal global
HDL-c : Cholestérol HDL
HTA : Hypertension artérielle.
IC : insuffisance cardiaque.
ICC : Insuffisance cardiaque congestive.
IL-2 : Interleukine 2
IRM : Imagerie par résonance magnétique
IRM : Imagerie par résonance magnétique
ITK : les inhibiteurs de la tyrosine kinase
LAM : Leucémie aigue myéloïde
LDL-c : Cholestérol LDL
MDR : en anglais MultiDrug Resistance.
MTVE : Maladie thromboembolique veineuse
MUGA : En anglais : Multiple Gated Acquisition et synonyme de la ventriculographie isotopique
NO : Oxyde nitrique
OMS : Organisation mondiale de la santé
P-gp : P-glycoprotéine
TDM : Tomodensitométrie
Tdp : Torsades de pointes
TG : Triglycéride
VD : Ventricule droit
VEGF : en anglais Vascular Endothelial Growth Factor (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire).
VG : Ventricule gauche

Liste des tableaux et figures

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Résumé des valeurs normales à l'ECG</i>	12
<i>Tableau 2 : Tableau des valeurs normales en échographie</i>	14
<i>Tableau 3 : Les grandes familles de molécules de chimiothérapie</i>	30
<i>Tableau 4 : Principales chimiothérapies et biothérapies et leurs toxicités cardiovasculaires</i>	34
<i>Tableau 5 : Les différentes classes de chimiothérapie : indications principales et effets secondaires</i>	45
<i>Tableau 6 : Caractéristiques des patients atteints de cancer du pancréas, traités au niveau du service d'Oncologie Médicale entre Janvier 2021 et Janvier 2022</i>	53
<i>Tableau 7 : Caractéristiques du diabète de la population générale</i>	56
<i>Tableau 8 : Répartition de la population diabétique en fonction de l'HTA</i>	56
<i>Tableau 9 : Profil lipidique de la population générale</i>	57
<i>Tableau 10 : Paramètres électro-cardiographiques avant et après fin de traitement par chimiothérapie</i>	58
<i>Tableau 11 : Paramètres de la fonction systolique du ventricule gauche</i>	58
<i>Tableau 12 : Paramètres de la fonction diastolique du ventricule gauche</i>	59
<i>Tableau 13 : Strain longitudinal global avant et après chimiothérapie</i>	59
<i>Tableau 14 : Facteurs de risque indépendants de la baisse du GLS résultant d'une régression logistique</i>	59

Liste des figures :

<i>Figure 1 : Schéma général du cœur</i>	3
<i>Figure 2 : Histologie de la paroi du cœur.</i>	5
<i>Figure 3 : La circulation sanguine.</i>	7
<i>Figure 4: Les cinq phases du potentiel d'action d'une cellule du muscle myocardique.</i>	9
<i>Figure 5: L'activité électrique du cœur</i>	10
<i>Figure 6: ECG normal</i>	12
<i>Figure 7: échocardiographie et image échographique du cœur.</i>	13
<i>Figure 8: Représentation schématique des différentes étapes de la cancérogénèse</i>	20
<i>Figure 9: Anatomie du pancréas.</i>	20
<i>Figure 10: Mécanismes physiopathologiques de la cardiotoxicité des Anthracyclines.</i>	41
<i>Figure 11 : Fréquence de l'HTA dans la population générale</i>	54
<i>Figure 12 : Nombre d'antihypertenseurs utilisés</i>	55
<i>Figure 13 : Fréquence des différentes classes d'antihypertenseurs</i>	55
<i>Figure 14 : Répartition de la population selon les taux de cholestérol total</i>	57
<i>Figure 15 : Répartition de la population selon les taux de triglycéridémie</i>	57

Résumé :

Résumé : La chimiothérapie est une modalité thérapeutique essentielle pour le traitement de divers types de cancer, et ces dernières années ont vu le développement de nombreux protocoles qui combinent des molécules cytotoxiques qui ont fait apparaître des effets cardiaques indésirables. La survenue de ces effets secondaires cardiovasculaires rend parfois la poursuite du traitement discutable, entraînant parfois une diminution de la qualité de vie et un risque accru de décès.

Nous rapportons ici les résultats d'une étude menée sur une cohorte de 21 patients atteints d'un cancer du pancréas, traités selon un des deux protocoles suivants : Folfirinox ou Gemcitabine , au niveau du service d'Oncologie Médicale du CHU Tlemcen, entre Janvier 2021 et Janvier 2022 . Le but de cette étude est d'identifier les principaux effets secondaires cardiovasculaires des agents antinéoplasiques dans le traitement du cancer du pancréas et de clarifier le rôle de l'électrocardiographie et de l'échocardiographie dans la détection de ces effets secondaires cardiovasculaires.

Nous avons noté la survenue d'un événement cardiaque unique, caractérisé par une douleur thoracique angineuse, chez un patients recevant une chimiothérapie de type FOLFIRINOX. On remarque aussi une augmentation de la FC et du QTc et aucun effet de la chimiothérapie sur la fonction systolique ventriculaire gauche avec un Δ FEVG = $2,54 \pm 0,7$ ($p = 0,530$). Nous avons également trouvé un Δ GLS = $-1,9 \pm 1,01$. C'est faible, mais statistiquement significatif ($p = 0,042$). Selon des études antérieures, il existe des preuves que le GLS peut être utilisé pour documenter une dysfonction cardiaque chez les patients recevant une chimiothérapie.

En raison de la présence de ces effets cardiaques néfastes, leur prévention est essentielle. Par conséquent, chez tous les patients recevant une chimiothérapie, nous devons reconnaître ces effets, les traiter, réduire les facteurs de risque cardiovasculaire, et par la suite réduire l'iatrogénicité associée à ces molécules, et améliorer la survie et la qualité de vie de ces patients.

Mots clés : Cardiotoxicité, Toxicité Cardiovasculaire, Chimiothérapie, Cancer du pancréas, Folfirinox, Gemcitabine, 5-Fluorouracile.

Abstract: Chemotherapy is an essential therapeutic modality for the treatment of various types of cancer, and recent years have seen the development of many protocols that combine cytotoxic molecules that have shown adverse cardiac effects. The occurrence of these cardiovascular side effects sometimes makes continued treatment questionable, sometimes resulting in decreased quality of life and increased risk of death.

We report here the results of a study conducted on a cohort of 21 patients with pancreatic cancer treated with one of the following two protocols: Folfirinox or Gemcitabine, at the department of medical oncology of the CHU Tlemcen, between January 2021 and January 2022. The aim of this study is to identify the main cardiovascular side effects of antineoplastic agents in the treatment of pancreatic cancer and to clarify the role of electrocardiography and echocardiography in detecting these cardiovascular side effects.

We noted the occurrence of a single cardiac event, characterized by anginal chest pain, in a patient receiving FOLFIRINOX chemotherapy. There was also an increase in HR and QTc and no effect of chemotherapy on left ventricular systolic function with a Δ FEVG = 2.54 ± 0.7 ($p = 0,530$). We also found a Δ GLS = -1.9 ± 1.01 . This is small, but statistically significant ($p = 0.042$). Based on previous studies, there is evidence that GLS can be used to document cardiac dysfunction in patients undergoing chemotherapy.

Because of the presence of these adverse cardiac effects, their prevention is essential. Therefore, in all patients receiving chemotherapy, we must recognize these effects, treat them, reduce cardiovascular risk factors, and subsequently reduce the iatrogenicity associated with these molecules, and improve survival and quality of life in these patients.

Keywords : Cardiotoxicity, Cardiovascular Toxicity, Chemotherapy, Pancreatic Cancer, Folfirinox, Gemcitabine, 5-Fluorouracil.

الخلاصة: العلاج الكيميائي هو طريقة علاجية أساسية لعلاج أنواع مختلفة من السرطان، وقد شهدت السنوات الأخيرة تطوير العديد من البروتوكولات التي تجمع بين الأدوية السامة للخلايا التي لها آثار جانبية قلبية . يؤدي حدوث هذه الآثار الجانبية القلبية الوعائية أحياناً إلى جعل استمرار العلاج موضع تساؤل ، مما يؤدي أحياناً إلى ضعف جودة الحياة وزيادة خطر الوفاة.

لاحظنا حدوث حدث قلبي واحد، والمتمثل في ذبحة صدرية، عند مريض كان قد تلقى علاجاً كيميائياً من نوع FOLFIRINOX. هناك أيضاً زيادة في معدل ضربات القلب و QTc ولا يوجد تأثير للعلاج الكيميائي على وظيفة انقباض البطين الأيسر مع Δ LVEF = 2.54 ± 0.7 . وجدنا أيضاً Δ GLS = -1.9 ± 1.01 . هذا صغير ، لكن ذو دلالة إحصائية ($P = 0.042$). وفقاً للدراسات السابقة ، هناك دليل على أنه يمكن استخدام GLS لتوثيق ضعف القلب لدى المرضى الذين يخضعون للعلاج الكيميائي.

بسبب وجود هذه الآثار السلبية على القلب، فإن الوقاية منها ضرورية. لذلك، فإنه عند جميع المرضى الذين يتلقون العلاج الكيميائي ، يتوجب علينا التعرف على هذه الآثار ، وعلاجها ، وتقليل عوامل الخطر القلبية الوعائية ، وبالتالي تقليل الآثار العلاجية السلبية المرتبطة بهذه الأدوية ، وتحسين مدة وجودة حياة هؤلاء المرضى.

الكلمات المفتاحية: السمية القلبية ، السمية القلبية الوعائية ، العلاج الكيميائي ، سرطان البنكرياس ، Folfirinox ،

Gemcitabine ، 5-Fluorouracil.

Partie

Théorique

Introduction :

La thérapie anticancéreuse, qui s'appuie aujourd'hui sur la combinaison de médicaments de chimiothérapie conventionnelle, la thérapie ciblée, la radiothérapie et des techniques chirurgicales plus radicales, a conduit à une amélioration considérable du pronostic ainsi que de la survie des patients atteints de cancer (1).

Cependant, la cardiotoxicité reste une limitation majeure dans l'arsenal du traitement anti-cancéreux, qui peut compromettre leur efficacité clinique indépendamment du pronostic oncologique et affecte par conséquent la qualité de vie du patient (2). A l'heure actuelle, ce problème des maladies cardiovasculaires secondaire au traitement du cancer est en nette augmentation en raison du nombre croissant de survivants atteints de cancer surtout à long terme et en particulier depuis l'utilisation des anthracyclines dès les années 1950 (3), qui sont des agents anti-tumoraux aux effets cardiotoxiques potentiels, ainsi que des associations de traitements à effets nocifs synergiques (4). Par conséquent, la prévention de la cardiotoxicité est devenue un objectif crucial actuellement pour les deux praticiens cardiologue et oncologue, et la coopération entre ces deux domaines est un besoin réel, qui a conduit au développement d'une nouvelle discipline médicale, nommée « Cardio-oncologie ». Son objectif est d'étudier des stratégies innovantes, de collecter des indications fondées sur des preuves et de développer une expertise interdisciplinaire qui sera en mesure de prendre en charge cette catégorie croissante de patients, de garantir une prise en charge clinique correcte et de fournir les meilleures opportunités thérapeutiques, notamment en termes d'impact sur le pronostic tant cardiologique qu'oncologique. L'éventail des anomalies pouvant altérer le système cardiovasculaire après un traitement contre le cancer comprend les maladies coronariennes aiguës, hypertension, trouble du rythme et de la conduction, et les épanchements péricardiques et les événements thromboemboliques. Cependant, la manifestation la plus fréquente et la plus redoutée de cardiotoxicité est la dysfonction du ventricule gauche (DVG) (5).

Dans le but d'identifier de près ces effets cardiovasculaire liés à la chimiothérapie, nous avons mené une étude au sein du service d'oncologie au CHU Tlemcen portée sur une population atteinte de cancer du pancréas sous chimiothérapie palliative, néo adjuvante ou adjuvante selon un des deux protocoles suivants : **Folfirinox** ou **Gemcitabine**. Afin d'y parvenir nous avons établi un questionnaire pour recueillir des données nous permettant de définir les différents facteurs de risque impliqués dans l'émergence de ce problème cardiaque

ou l'aggravation d'une comorbidité cardiaque pré existante, ceci à travers l'analyse des modifications observées sur l'électrocardiogramme et l'échographie cardiaque après différentes séances de chimiothérapie et comparés aux examens faits avant le début de la chimiothérapie.

1 Le système cardio-vasculaire

Le système cardio-vasculaire appelé aussi système circulatoire assure la circulation continue du sang dans l'organisme. Il permet ainsi l'approvisionnement des tissus cellulaires en oxygène et en nutriments et d'évacuer les déchets vers les reins et le dioxyde de carbone vers les poumons. Ce système est composé de deux éléments essentiels qui sont le cœur et d'un réseau continu et fermé de conduits qui permettent le transport du sang, le système vasculaire représentés par les veines et les artères.

1.1 Le cœur:

Le cœur est un organe creux et musculaire comparable à une pompe, qui assure la circulation du sang dans les veines et les artères. Il se situe dans le médiastin qu'est la partie médiane de la cage thoracique délimitée par les deux poumons, le sternum et la colonne vertébrale. Il se trouve un peu à gauche du centre du thorax.

Cet organe a la forme d'un cône inversé (sa base vers le haut et à droite et son apex en bas et à gauche) et il pèse environ 300 grammes chez l'homme adulte, 250 grammes chez la femme. Il est capable de propulser, au repos, 4 à 5 litres de sang par minute.

Le cœur est subdivisé en quatre cavités : deux oreillettes et deux ventricules (Figure 1), permettant de pomper le sang vers toutes les cellules du corps humain. Les paires oreillette-ventricule droite et gauche constituent respectivement les cœurs droit et gauche.

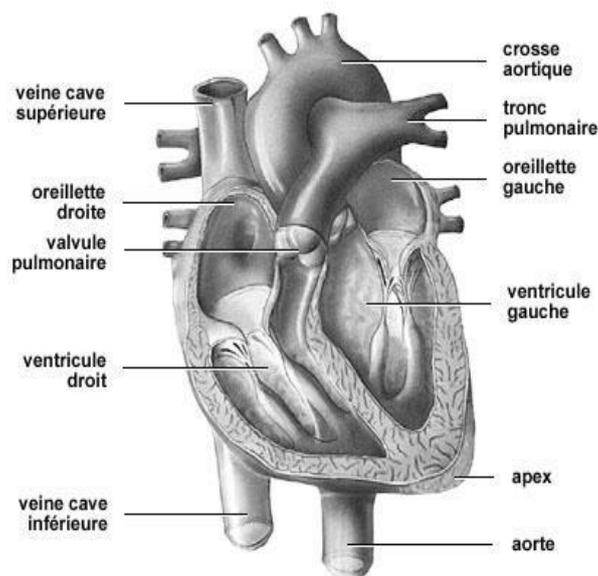


Figure 1 : Schéma général du cœur

(Image extraite du site www.e-cardiologie.com)

1.2 L'organisation histologique du cœur :

Le muscle cardiaque ou myocarde est revêtu :

- Extérieurement par l'épicaarde, feuillet viscéral du péricarde ;
- Intérieurement par l'endocarde.

1.2.1 L'endocarde :

Recouvre toutes les cavités cardiaques (avec les valves et valvules, les cordages tendineux et les muscles papillaires). Histologiquement se présente sous la forme d'une tunique présentant trois couches, comprenant:

1. Endothélium reposant sur une

2. Couche sous-endothéliale (tissu conjonctif riche en fibres élastiques)

3. Couche profonde (tissu conjonctif lâche contenant les vaisseaux coronaires, et les cellules de Purkinje, cellules cardionectrices au niveau des ventricules, selon les localisations). Il est comparable à l'intima des artères. En effet, celui-ci n'est jamais vascularisé et se nourrit uniquement par imbibition, c'est à dire qu'il se nourrit directement au contact du sang par diffusion des gaz dissous.

➤ Valvules

Histologiquement, les valvules cardiaques sont des replis de l'endocarde dont le corps est constitué par une lame conjonctive non vascularisée et se nourrissent elles aussi par imbibition.

La valvule cardiaque est une structure déformable mais inextensible. (6)

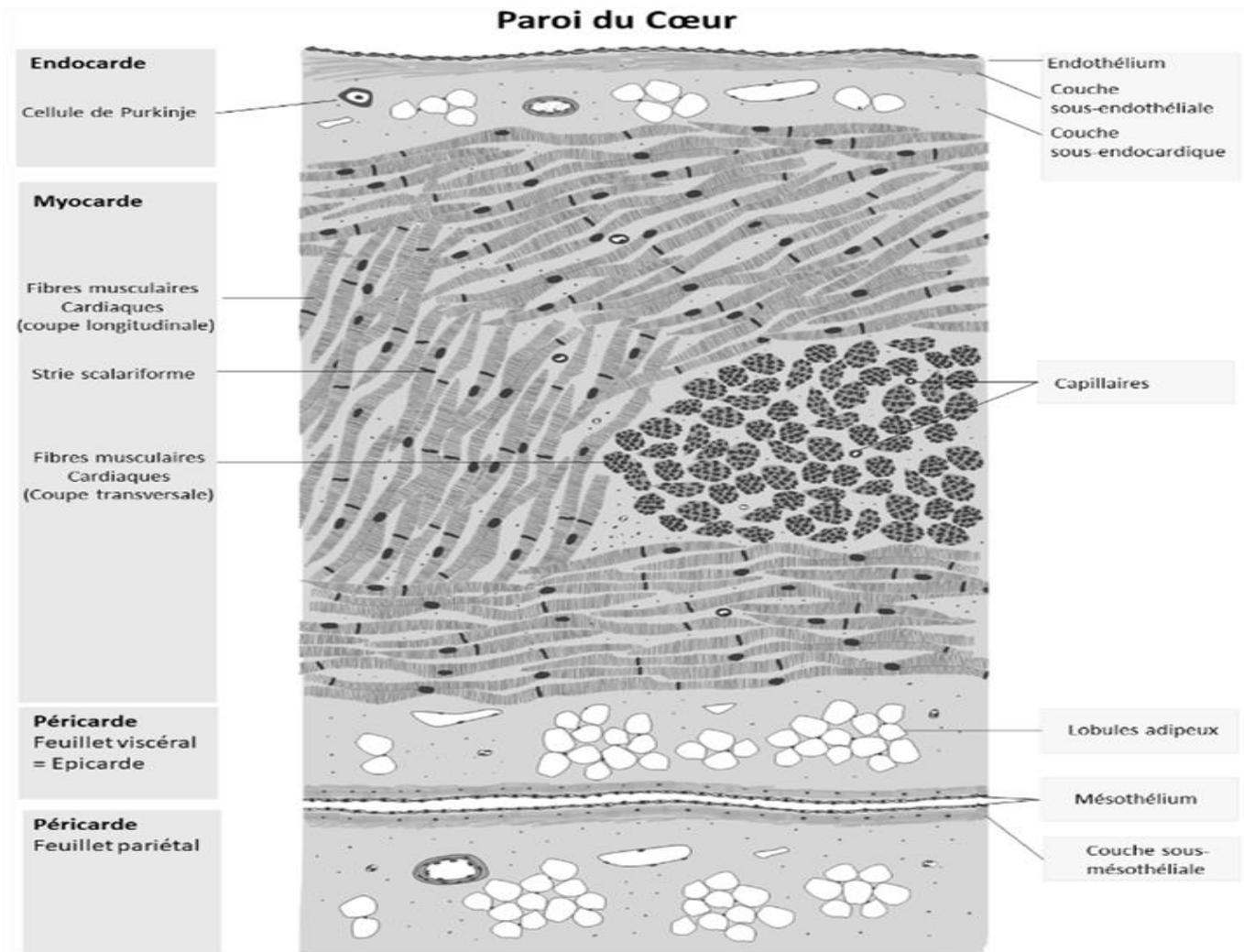


Figure 2 : Histologie de la paroi du cœur.

(Source de l'image : <https://doc-pedagogie.umontpellier.fr>)

1.2.2 Le myocarde :

Le Myocarde est le muscle cardiaque et constitue le substratum fondamental de la paroi cardiaque. Les cellules contractiles qui le constituent sont appelées les cardiomyocytes.

- Il est plus épais là où les pressions s'exercent le plus (ventricules plus que les oreillettes et le ventricule gauche davantage que ventricule droit).
- Il est organisé sous forme de travées myocardiques constituées de cellules musculaires striées cardiaques (Cardiomyocytes) anastomosées et solidarisées par leurs extrémités.
- Entre ces travées, le tissu conjonctif « endomysium » est riche en capillaires sanguins et lymphatiques ainsi qu'en fibres nerveuses.

- Trois (3) variétés de cardiocytes sont observées : Les cardiocytes contractiles, Les cardiocytes myoendocrines (sécrétion du PNC :Peptide natriurétique cardiaque), et les cardiocytes nodaux.

Les cardiocytes nodaux constituent le système de conduction du myocarde « Système cardionecteur ». Ces cellules sont spécialisées dans l'initiation et dans la conduction de l'excitation. (7)

1.2.3 Le péricarde :

- Tissu conjonctif de soutien qui forme l'enveloppe externe du cœur.
 - Il est formé par deux couches séparées par une cavité virtuelle : La cavité péricardique.
- a) **La couche interne** : péricarde séreux « Epicarde » : constitué d'un : Mésothélium (épithélium pavimenteux simple) reposant par l'intermédiaire de sa lame basale sur une couche sous-mésothéliale tissu conjonctive riche des fibres élastiques. Une couche sous-épicardique où l'on observe une épaisse couche de tissu adipeux, les vaisseaux sanguins et des nerfs.
- b) **La couche externe** : péricarde fibreux : un sac fibreux inextensible qui protège le cœur. (8)

1.3 La circulation sanguine :

La circulation sanguine est un système circulatoire en circuit fermé dont le rôle principal est le transport du sang entre le cœur et le reste des organes du corps.

L'oreillette droite récupère le sang pauvre en oxygène des veines caves supérieure et inférieure, et le propulse après contraction vers le ventricule droit. Cette phase est appelée la systole auriculaire. Elle est suivie d'une autre phase appelée phase diastolique, permettant d'envoyer le sang dans les poumons à travers les artères pulmonaires. Le dioxyde de carbone véhiculé par ce sang sera évacué par les poumons vers l'extérieur du corps, et par la suite sera rechargé en oxygène. Le sang revient ensuite au cœur dans l'oreillette gauche grâce aux veines pulmonaires, puis passe dans le ventricule gauche là où il est envoyé vers les organes dans le réseau artériel à travers l'aorte. L'ensemble de ces étapes forme la circulation sanguine illustrée dans **la figure 3**.

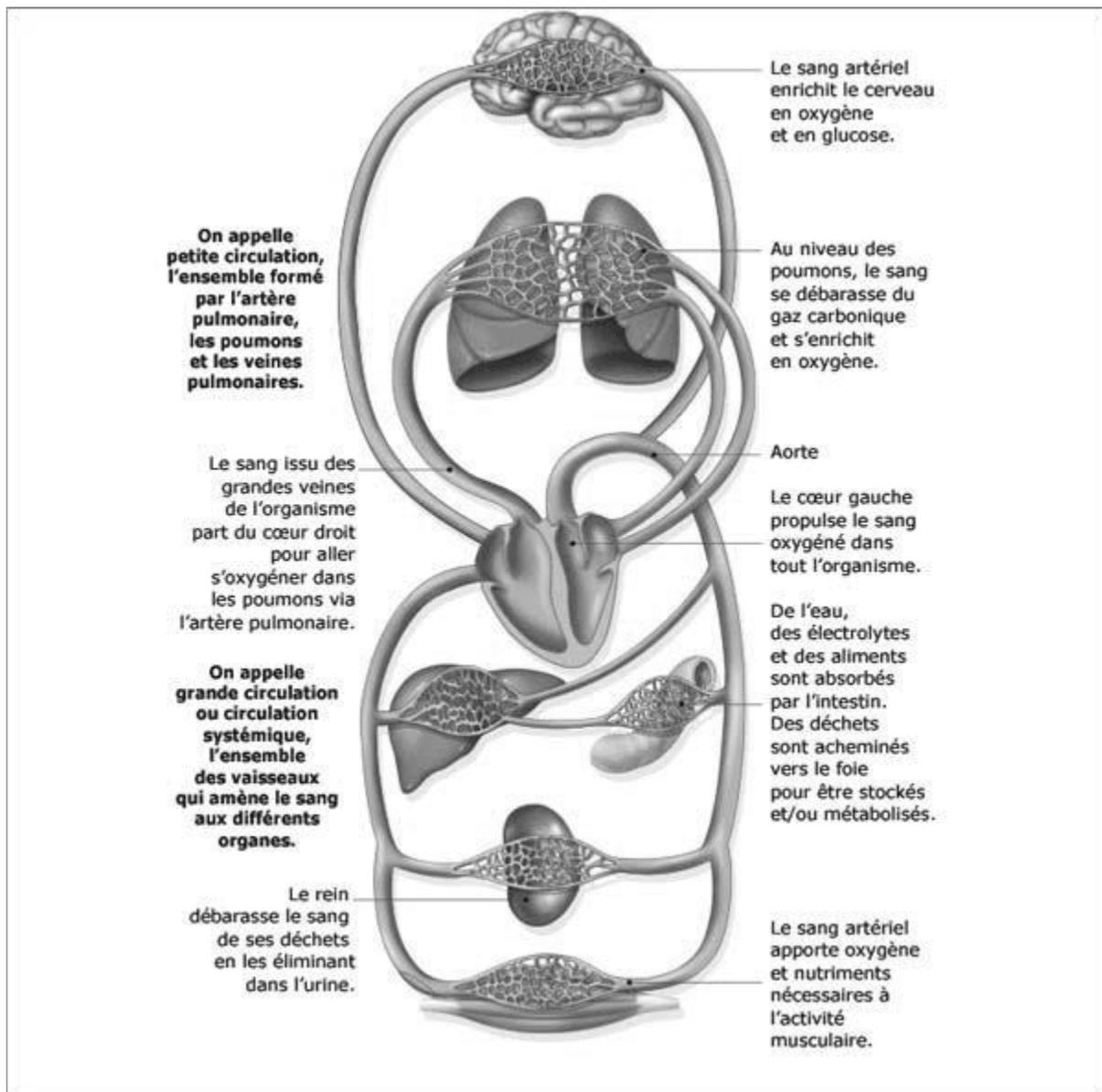


Figure 3 : La circulation sanguine.

(Image extraite du site tristan-laclasselinformatique.blogspot.com)

1.4 L'électrophysiologie cardiaque :

Le cœur est un organe automatique. Il possède en lui-même tous les éléments nécessaires qui assurent son fonctionnement. Cet automatisme est lié au tissu nodal qu'est système de conduction cardiaque très spécialisé.

Le cœur se contracte parce qu'un stimulus (ou onde de dépolarisation) prend origine au niveau de la paroi postérieure de l'oreillette droite. Ce stimulus traverse d'abord les deux oreillettes puis passe par la suite aux ventricules. En effet, le cœur comporte un réseau

intrinsèque de cellules conductrices qui produisent et propagent des impulsions électriques, ainsi que des cellules qui répondent à ces impulsions par une contraction.

Pour mieux comprendre l'origine des phénomènes électriques et mécaniques du cœur, les propriétés électro-physiologiques de la cellule cardiaque seront discutées tout d'abord.

1.5 Propriétés électro physiologiques des cellules cardiaques :

Les cellules cardiaques sont entourées d'une membrane qui permet le passage de différents ions, ce qui engendre des différences de concentration de part et d'autre de cette membrane cellulaire.

Il existe une différence de concentration de certaines particules chargées électriquement principalement le sodium, potassium, et le calcium, qui aboutit à des différences de potentiel entre l'intérieur et l'extérieur de la membrane cellulaire. Le *sodium* (Na^+) est 10 fois plus concentré à l'extérieur qu'à l'intérieur de la membrane, par contre la concentration intracellulaire de *potassium* (K^+) est 30 fois supérieure qu'à l'extérieur de la cellule et enfin le *calcium* (Ca^{++}) est très concentré à l'extérieur par rapport à l'intérieur.

Au repos, l'intérieur de la cellule est chargé négativement avec une différence de potentiel de -90mV ce qui est connu par le **potentiel de repos**.

Lorsque la cellule est excitée par un stimulus électrique, mécanique ou chimique, des modifications transitoires de la membrane vont aboutir à une entrée brutale de sodium, suivie d'une entrée de calcium et d'une sortie de potassium. La différence de potentiel passe alors de -90mV à environ $+20\text{mV}$. C'est **le potentiel d'action**.

Lors de la contraction des cellules cardiaques, des échanges ioniques se déroulent et définissent ainsi le potentiel d'action, présenté sur la **figure 4**, qui comprend 5 phases successives :

La phase 0 ou dépolarisation rapide : après une excitation électrique au-dessus du seuil d'activation de la cellule, un afflux rapide d'ions Na^+ rentre dans la cellule et inverse rapidement la polarité de la cellule.

La phase 1 ou début de repolarisation : elle est caractérisée par une repolarisation rapide et de courte durée, due à l'inactivation des canaux Na^+ et au flux sortant d'ions de potassium K^+ .

La phase 2 ou plateau : elle correspond à la phase de repolarisation lente. Elle est due à l'entrée lente des ions Ca^{++} dans la cellule qui atténue l'influence des canaux K^+ continuant à sortir, ralentissant ainsi la phase de repolarisation.

La phase 3 ou repolarisation : elle correspond à la phase de repolarisation finale, et se caractérise par la fermeture de canaux ioniques spécifiques qui ramène la cellule au potentiel de repos original. Durant cette phase, les ions K^+ sont toujours sortants tandis que le potentiel de la cellule tend vers son seuil de repos.

La phase 4 : elle correspond au potentiel de repos, où la cellule est plus facilement excitable.

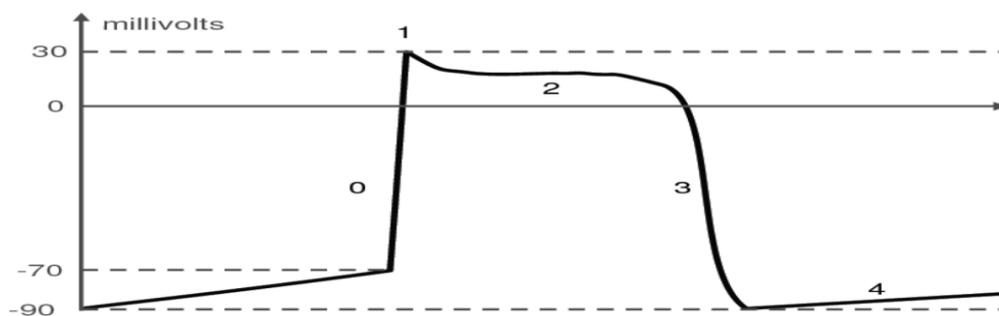


Figure 4: Les cinq phases du potentiel d'action d'une cellule du muscle myocardique.

Respectivement, la phase 0 correspond à la dépolarisation de la cellule, la phase 1 au début de la repolarisation, la phase 2 à la repolarisation lente, la phase 3 à la repolarisation rapide, et la phase 4 au repos.

Dans un second temps les mécanismes servant à rétablir les différences de concentration vont se réactiver et rétablir à nouveau les différences de concentration de part et d'autre de la membrane : c'est la phase de repolarisation de la cellule au cours de laquelle la cellule ne peut pas réagir à une nouvelle stimulation. C'est **la période réfractaire**.

1.6 Le fonctionnement électrique du cœur :

Le cœur comprend un système de conduction électrique automatique qui assure chacun de ses battements. La contraction du muscle cardiaque est régie par une impulsion électrique prenant naissance au niveau du nœud sinusal (ou de Keith et Flack) situé au niveau de la veine cave supérieure, dans l'oreillette droite comme illustré dans la **figure 5**. Ce nœud est constitué d'un ensemble de cellules auto-excitables qui génère un courant de dépolarisation 60 à 100 fois par minute. Ce nœud est considéré comme le "pacemaker" du cycle cardiaque.

Cette excitation électrique se propage dans les deux oreillettes induisant la systole auriculaire puis arrive au nœud auriculo-ventriculaire (ou d'Achoff-Tawara), qui est le seul point de passage entre les oreillettes et les ventricules situé dans le septum inter-ventriculaire.

A ce niveau, l'excitation électrique marque une courte pause avant de passer au faisceau de His et par suite au réseau de Purkinje induisant la systole ventriculaire. Cette pause est très importante pour permettre une stimulation retardée par rapport aux oreillettes ce qui permet aux ventricules d'être complètement remplis au moment de la contraction auriculaire.

Ce système électrique explique la régularité du rythme cardiaque et assure la coordination des contractions auriculo-ventriculaires.

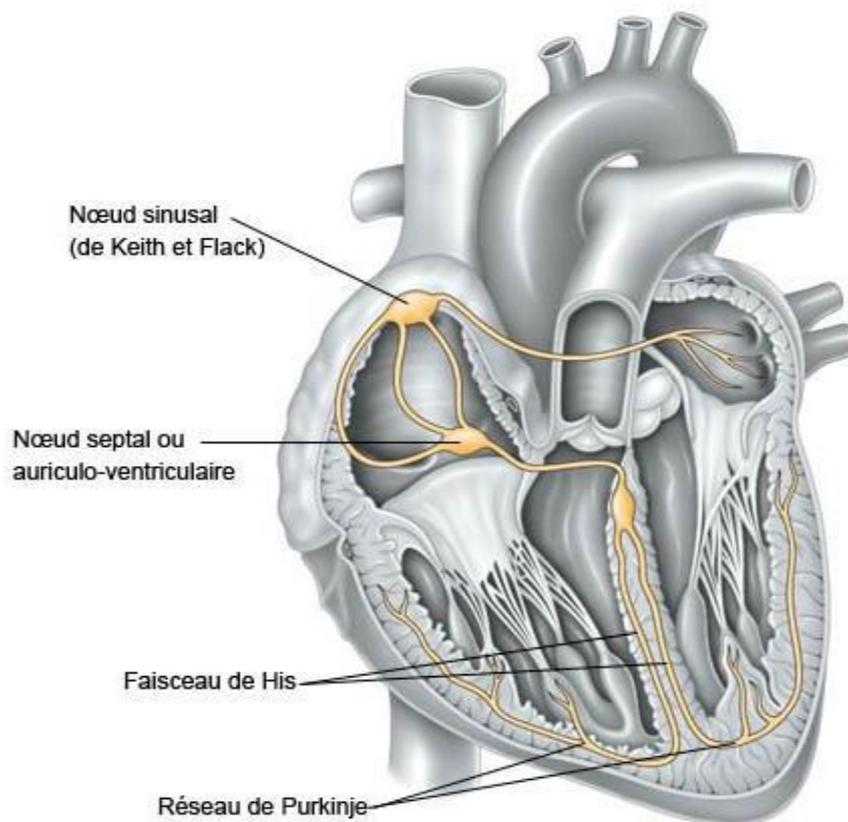


Figure 5: L'activité électrique du cœur

(Image extraite du site : <http://www.eurekasante.fr>)

1.7 L'exploration en cardiologie :

1.7.1 L'électrocardiographie

1.7.1.1 Présentation

L'électrocardiographie est une technique relativement peu coûteuse permettant, à l'aide d'un simple examen et sans danger, de surveiller le bon fonctionnement de l'appareil cardiovasculaire.

Cette technique est née pour la première fois en 1887 avec les travaux de Waller, elle est révélée à la communauté médicale par l'invention en 1901 du galvanomètre à cordes, et qui a valu à son auteur, le Dr. Wilhem Einthoven, le prix Nobel de Médecine en 1924. Par la suite, l'électrocardiographie est devenue une technique primordiale dans l'exploration en cardiologie.

1.7.1.2 Principe de l'ECG en cardiologie

Le corps humain est considéré comme électriquement conducteur. Par conséquent, les potentiels d'actions générés au niveau des fibres cardiaques lors de l'activité mécanique cardiaque peuvent être recueillis par des électrodes métalliques placées sur la surface de la peau connue par dérivations électro-cardiographiques.

Il existe deux « types » d'électrodes : les électrodes frontales au nombre de trois (ou quatre, afin d'affiner le signal) se plaçant sur les membres et les électrodes précordiales au nombre de six se positionnant sur le torse.

Chacune de ces électrodes enregistre un signal positif si l'influx électrique se rapproche d'elles, ou un signal négatif si l'influx s'éloigne. L'enregistrement graphique de cette activité électrique du cœur est appelé signal électrocardiogramme, abrégé sous l'appellation ECG.

Les électrodes frontales sont positionnées au niveau des poignets et des chevilles du patient. Elles permettent de reconstituer l'axe électrique du cœur du patient.

Chacune de ces électrodes précordiales permet d'avoir une vue sur une partie du cœur :

- V1 et V2 permettent d'étudier le ventricule droit
- V3 et V4 explorent la paroi interventriculaire et la pointe du cœur
- V5 et V6 offrent une vision du ventricule gauche

1.7.1.3 Interprétation de l'ECG et diagnostic de pathologies cardiaques

L'électrocardiogramme met en évidence énormément de problèmes d'ordre cardiaque tel que les blocs auriculo-ventriculaires (mauvaise conduction de l'influx électrique) avec l'étude de l'onde P, des bradycardies et tachycardies avec le ralentissement ou l'accélération de ces complexes sur le tracé mais aussi les fibrillations auriculaires et ventriculaires symbolisées par une contraction anarchique des ventricules.

C'est un examen pratique et non invasif pour la quantité et la qualité des données récoltées sur un patient. Il est devenu un incontournable de cardiologie (9).

1.7.1.4 Interprétation du tracé d'un ECG ou électrocardiogramme

Ci-dessous, voici un schéma (**figure 6**) représentant un ECG normal avec les différentes ondes et segments.

En effet, l'onde P représente la première étape du cycle où les oreillettes ou atriums se contractent permettant le passage du sang, à travers les valves auriculo-ventriculaires, vers les ventricules. Ensuite, le complexe QRS symbolise à la fois la contraction ventriculaire (permettant l'éjection du sang vers les artères) notamment par le pic en R, dans le même temps, le relâchement des oreillettes entraîne le remplissage de celles-ci en attente d'un nouveau cycle). L'onde T représente le relâchement des ventricules suite à leur contraction.

L'enchaînement de ces complexes permet par ailleurs de déterminer la fréquence cardiaque, c'est-à-dire le nombre de cycle cardiaque par unité de temps. Une fréquence cardiaque normale est comprise entre 60 et 100 battements par minute. (9)

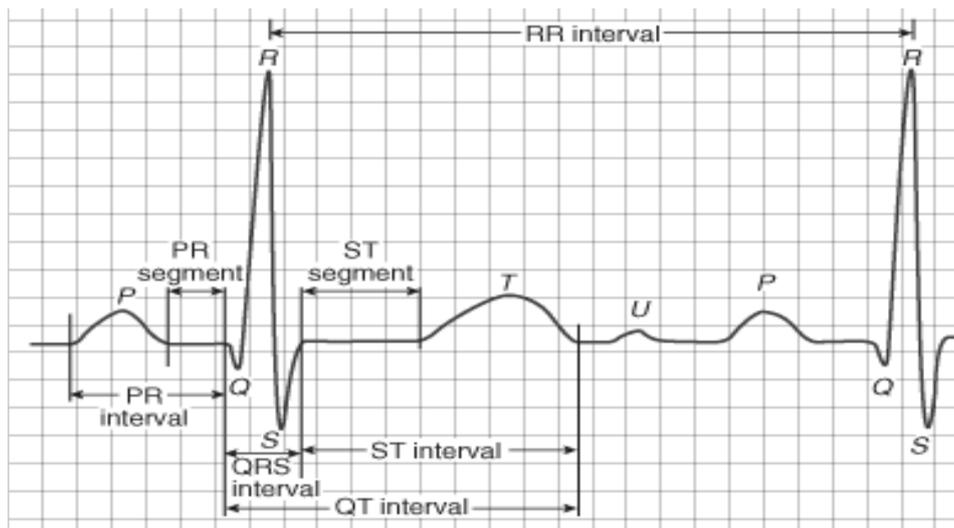


Figure 6: ECG normal

Tableau 1 : Résumé des valeurs normales à l'ECG

Onde, intervalle	Valeurs normales
Fréquence cardiaque(FC)	60-100 bpm
Durée de P	< 120 ms
Axe de P	60° (D2)
Amplitude de P	< 2.5 mm (en D2)
PR	120-200 ms
Durée des QRS	80-120 ms
Axe de QRS	-30 à +90°
Onde Q physiologique	<1/3 amplitude QRS et < 40 ms de durée
QT (variable avec FC)	< 440 ms à 60 bpm

1.7.2 L'échographie cardiaque :

1.7.2.1 Présentation :

L'échographie cardiaque ou l'échocardiographie est un examen d'imagerie indolore réalisé par le cardiologue pour analyser précisément le fonctionnement du cœur et permettant d'observer toute sa structure: muscle cardiaque, valves, ventricules, oreillettes. L'échographie cardiaque utilise les ultrasons pour analyser les cavités cardiaques et les valves du cœur. Les ultrasons produits par une sonde vont pénétrer à travers la cage thoracique et se réfléchir sur les différentes structures internes (cardiaques et extracardiaques), et produisent un écho en retour. Ces différents échos seront captés par la sonde, analysés, et permettront d'obtenir une image. **La figure 7** représente l'appareil utilisé et l'image échographique obtenue.

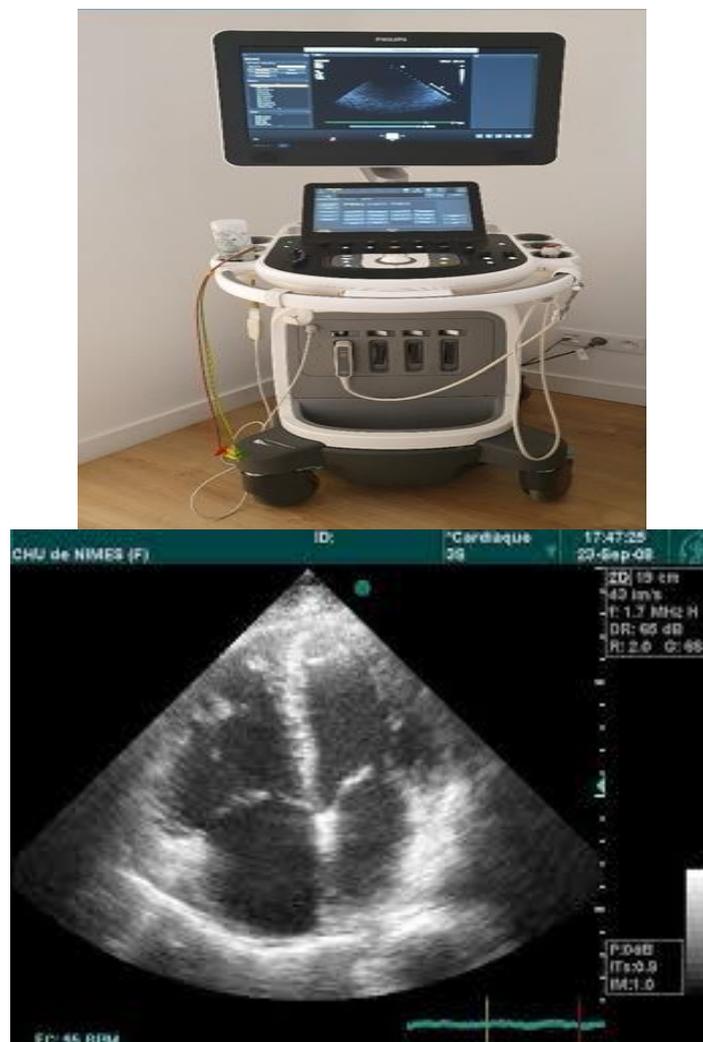


Figure 7: échocardiographie et image échographique du cœur.

Figure extraite du site : <https://ultrasonographie-vasculaire.edu.umontpellier.fr/files/2013/12/LM-Echocardio-normale1.pdf>.

Le plus souvent, cet examen se déroule au repos mais il existe des échographies cardiaques de stress, permettant d'analyser l'activité du muscle cardiaque durant l'effort (10). En plus de cela, l'échographie cardiaque est généralement couplée à un doppler : on parle d'écho-doppler cardiaque ou d'échographie-doppler cardiaque. Grâce à l'effet doppler, il est alors possible d'analyser les flux de sang à l'intérieur du cœur et à travers les valves.

1.7.2.2 Les paramètres à analyser :

L'échographie cardiaque est l'examen clé du cardiologue. Elle permet une analyse précise de la fonction cardiaque, des différentes cavités du cœur, des valves et du péricarde. Elle est indiquée dans la plupart des maladies cardiaques (angine de poitrine, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, bilan de souffle, trouble du rythme, suivi après un infarctus...) pour en évaluer la gravité de la pathologie, ou pour savoir si certains symptômes (douleur, essoufflement, malaise...) ou signes (souffle, gonflement des chevilles...) sont attribuables à une pathologie du cœur.

Afin de faire cet analyse plusieurs paramètres sont calculés, dont les plus essentiels sont représentés dans le tableau ci-dessous (11).

Tableau 2 : Tableau des valeurs normales en échographie

VALEURS ECHOGRAPHIQUES NORMALES Incidence longitudinale Grand Axe	
VD	1.5 cm (0.7 à 2.3)
VG diastole	4.7 cm (3.7 à 5.6)
VG systole	3.2 cm (2.2 à 4.0)
Septum diastole	0.9 cm (0.6 à 1.1)
Paroi postérieure diastole	0.9 cm (0.6 à 1.1)
% raccourcissement	≥30 %
FE	67% +/- 8
Oreillette gauche	2.9 cm (1.9 à 4)
Racine de l'aorte	2.7 cm (2 à 3.7)

1.7.2.3 Types d'échographie:

1. **Échocardiographie Trans-thoracique:** c'est le type le plus courant et le moins invasif d'échocardiographie. La sonde est placée sur la poitrine du sujet offrant différentes vues et permettant une évaluation globale de la santé du cœur. Elle est cependant limitée dans la visualisation des structures profondes.

2. **Échocardiographie trans-oesophagienne (ETO):** Contrairement à l'échocardiographie Trans-thoracique, l'ETO est une procédure semi invasive, la sonde est introduite dans l'oesophage venant se placer derrière l'oreillette gauche. En général, l'ETO

est effectuée lorsqu'on s'attend à ce qu'elle ajoute des informations importantes aux données obtenues par échocardiographie trans-thoracique, en raison de la plus grande résolution d'image et la possibilité d'acquérir des images de régions cardiaques et vasculaires qui ne sont généralement pas accessibles par examen Trans-thoracique (12).

3. Échocardiographie intracardiaque: L'imagerie intracardiaque est possible à l'aide d'un transducteur à ultrasons miniaturisé monté à l'extrémité d'un cathéter placé par voie percutanée. Elle trouve une place de choix dans le domaine de la cardiologie interventionnelle.

1.7.2.4 Modes d'échographie:

1. Mode A (amplitude): les échos sont visualisés sous forme de pics et on peut mesurer la distance entre deux structures. Ce mode n'est plus utilisé en échographie moderne.

2. Mode B ou 2D: Les images 2D montrent les structures anatomiques et constituent les images échographiques au sens commun du terme.

3. Mode M ou TM (temps mouvement): permet la visualisation des structures anatomiques en mouvement, en fonction du temps à partir d'un plan de coupe choisi. Avec ce mode on peut apprécier les diamètres des cavités ventriculaires sur un cycle de temps, comme les diamètres télé systoliques et télé diastoliques permettant la mesure de la fraction de raccourcissement ventriculaire gauche ou les diamètres de la veine cave inférieure. Le mode M permet également la mesure des épaisseurs de paroi cardiaque afin de juger du caractère hypertrophique d'une cardiomyopathie.

4. Mode strain (échographie de déformation): l'imagerie de strain a émergé ces dernières années comme un outil de quantification précise de la fonction et de la contractilité myocardiques. Elle est particulièrement utile pour évaluer la déformation longitudinale du myocarde, qui est autrement difficile à évaluer à l'aide d'examen visuels échocardiographiques standards (13). En effet la mesure du GLS (strain longitudinal global) est indiquée dans le dépistage précoce de l'effet cardiotoxique des chimiothérapies. Ainsi, la mesure du GLS doit être réalisée de façon systématique avant la mise en route du traitement, puis à chaque contrôle échocardiographique. Une diminution isolée de plus de 15 % de la valeur pré thérapeutique du GLS constitue un signe d'alerte car est associé à un risque accru d'altération de la FEVG dans les suites en rapport avec une cardiotoxicité induite (14).

5. Mode 3D: l'échocardiographie tridimensionnelle s'impose comme une nouvelle modalité ultrasonore particulièrement depuis l'avènement de l'imagerie 3D en temps réel.

Une étude échocardiographique 3D complète comprend une évaluation de la fonction ventriculaire, de la morphologie valvulaire et de l'état hémodynamique. Contrairement à l'échocardiographie 2D, dans laquelle les vues standard sont décrites en fonction du plan par lequel elles passent, l'échocardiographie 3D est intrinsèquement volumétrique.

6. Échographie de contraste: l'échocardiographie de contraste a évolué rapidement au cours de la dernière décennie, avec des développements majeurs dans les produits de contraste et les équipements à ultrasons. L'injection intraveineuse (IV) d'agents de contraste ultrasonores aide à la délimitation des frontières endocardiaques. L'amélioration du contraste de la limite sang-tissu permet une meilleure évaluation du mouvement de la paroi ventriculaire, de l'épaisseur de la paroi, du calcul de la fraction d'éjection et de la délimitation de la structure cardiovasculaire (15)

7. Mode doppler: l'échocardiographie Doppler est une méthode non invasive qui permet la détection et la quantification de la vitesse du flux sanguin avec les globules rouges comme cible mobile. Quatre modes Doppler sont utilisés en routine : continu, pulsé, couleur et tissulaire.

Physiologiquement, les vitesses intra cardiaques sont inférieures à 1,5 m/s. Toute vitesse supérieure est pathologique et correspond en général à une sténose (valvulaire, vasculaire, intraventriculaire) ou à une fuite valvulaire.

Le Doppler tissulaire enregistre le déplacement de la paroi myocardique et non des globules rouges. Ce mouvement est inversé par rapport au flux sanguin. Les vitesses enregistrées sont faibles, de l'ordre du cm/s. Cette analyse myocardique pariétale permet l'évaluation des propriétés intrinsèques du myocarde, systoliques (Onde S) et diastoliques (Ondes E' (ou Ea) et A' (ou Aa))

1.7.3 IRM cardiaque:

Peu de domaines de la radiologie attirent autant l'attention que l'IRM cardiaque, en raison de sa capacité à étudier la fonction cardiaque, plus précisément la contraction cardiaque, la perfusion myocardique et la fonction valvulaire de manière non invasive.

L'IRM cardiovasculaire est le « gold standard » pour quantifier les volumes ventriculaires, la fraction d'éjection et la masse myocardique. C'est une technique tomographique qui utilise une quantification volumétrique basée sur la règle de Simpson : le volume d'une structure complexe (ventricule) est égal à la somme de sous-volumes moins

complexes (coupes à petit axe). Il donne des valeurs plus précises pour les paramètres du VG que les méthodes d'imagerie planaire, et constitue le moyen le plus fiable d'évaluer la fonction ventriculaire droite régionale et globale.

Le principe de l'examen consiste à placer le patient dans un champ magnétique de très forte puissance permettant une cartographie tridimensionnelle des signaux émis par les protons des tissus de différentes densités. Les signaux émis par ces protons sont décomposés selon un axe parallèle au champ magnétique correspondant à la relaxation T1 aussi appelée relaxation longitudinale et selon un axe perpendiculaire au champ magnétique correspondant à la relaxation T2 dite relaxation transversale. Les relaxations T1 et T2 des protons dépendent des tissus et permettent d'obtenir pour une même structure deux images de contraste différent:

- Une séquence dite pondérée en T1 dans laquelle la graisse est en hyper signal (temps de relaxation T1 court)
- Une séquence dite pondérée en T2 dans laquelle l'eau est en hyper signal (temps de relaxation T2 long)

Les séquences sont acquises avec synchronisation respiratoire ou, surtout, en apnée pour éviter les artéfacts respiratoires, en plus d'une synchronisation ECG qui permet de geler les mouvements cardiaques.

Schématiquement, l'exploration IRM cardiaque repose sur cinq grands types de séquence d'imagerie:

- Séquence spin-écho, imagerie statique anatomique avec un contraste spontané faisant apparaître des images de « sang noir » (les cavités cardiaques et les vaisseaux apparaissent noirs contrastant avec les parois grises) donnant des informations permettant ainsi une analyse morphologique du cœur.
- Séquence fonctionnelle en écho de gradient, avec un contraste « sang blanc », permet l'analyse des paramètres fonctionnels globaux (fraction d'éjection, mesures de volume, d'épaisseur) et segmentaires.
- Séquence de perfusion de premier passage: destinée à étudier en direct la perfusion tissulaire myocardique après injection du gadolinium, utile pour rechercher un défaut perfusionnel dans un territoire coronarien.

- Séquence de rehaussement en écho de gradient: son principe repose sur la recherche d'une anomalie de la cinétique d'élimination du gadolinium, elle est donc utile dans les pathologies inflammatoires, infectieuses, et tumorales.
- Séquences vasculaires, associant des séquences d'angio-IRM pour l'étude tridimensionnelle des vaisseaux, et des séquences de flux, permettant des mesures directes de la vitesse des flux.

1.7.4 Ventriculographie isotopique :

La ventriculographie isotopique (MUGA) est une modalité d'imagerie en médecine nucléaire qui aide à évaluer les propriétés structurelles et dynamiques du cœur de manière non invasive et permet de calculer précisément la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). Elle implique l'utilisation d'un produit radiopharmaceutique ciblant le cœur (technétium 99m), et un gamma caméra pour l'acquisition. L'idée est d'obtenir plusieurs images du cœur à différents moments du cycle cardiaque et le présenter en deux dimensions sur l'ordinateur.

La ventriculographie donne une mesure beaucoup plus précise de la FEVG qu'une ETT qui dépend fortement de l'opérateur. Son utilisation principale est le suivi de la fonction cardiaque chez les patients sous chimiothérapie. Avec une vue améliorée de la structure et de la dynamique cardiaques, la ventriculographie permet une meilleure compréhension de la fonction cardiaque des patients, une précision diagnostique et pronostique accrue et un suivi de la fonction cardiaque avant, pendant et après la chimiothérapie.

Plusieurs techniques sont employées dans l'imagerie MUGA. Celles-ci comprennent le premier passage, l'angiographie radionucléide à l'équilibre et la tomographie par émission monophotonique (SPECT), ce sont les modalités préférées pour l'évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, de la taille et du mouvement de la paroi.

Comme pour de nombreux tests de médecine nucléaire, la ventriculographie repose sur l'utilisation d'isotopes radioactifs administrés et marqués aux globules rouges. Le but du marquage des globules rouges avec des radio-isotopes ou des traceurs est de capturer les photons émis par ces isotopes à l'aide d'une gamma-caméra. Ces caméras sont équipées d'un cristal d'iodure de sodium couplé à des photomultiplicateurs, qui permettent de convertir l'énergie du photon capté en une image. La caméra éclaire le sang marqué permettant d'évaluer les propriétés de remplissage et de pompage du cœur.

2 Généralités en cancérologie :

2.1 **La cellule cancéreuse:**

Le cancer est une maladie décrite depuis l'Antiquité. C'est le médecin grec, *Hippocrate*, qui compare, le premier, les tumeurs à un crabe et leur a donné les noms de « karkinos » et « karkinoma », en grec. La comparaison est due à la forme de certaines tumeurs arrondies entourées de prolongements en rayons semblables aux pattes du crustacé. Selon l'OMS, la maladie cancéreuse est une « prolifération rapide de cellules anormales qui, au-delà de leur délimitation habituelle, peuvent envahir des parties adjacentes de l'organisme, puis essaimer dans d'autres organes. On parle alors de « métastases ». Ces cellules indifférenciées échappent au contrôle de l'organisme. Le mot « cancer » indique un groupe de maladies très différentes les unes des autres, pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme.

2.2 **Cancérogénèse :**

Le cancer est une atteinte de l'ADN. Certains gènes présentent des anomalies existant déjà dans les gamètes des parents pour les rares cas de cancers héréditaires et apparaissent sur certaines cellules au cours de la vie pour les nombreux cancers acquis. Dans ce cas des modifications chromosomiques sont nécessaires pour qu'une cellule normale devienne maligne et qui peuvent être sous différentes formes : mutation, délétion, duplication, translocation, instabilité génique, insertion (16).

Différentes étapes ont été identifiées dans le développement d'un cancer : Initiation, promotion et progression :

- Initiation : il s'agit de la première étape de la cancérogénèse. Elle correspond au stade précancéreux, lié à une seule cellule. L'action des agents cancérogènes conduit à une Mutation génétique et donc à l'apparition des lésions majeures dans l'ADN

- Promotion : c'est la deuxième phase. La cellule transformée se développe et prolifère en formant un groupe de cellules transformées identiques .la prolifération anormale des cellules augmente parallèlement aux mutations de l'ADN du noyau. La réponse aux signaux de croissance physiologique est disproportionnée. Enfin, la cellule devient autonome et produit elle-même ses signaux de prolifération

- Progression : cette phase correspond à un envahissement tumoral. Elle est caractérisée par une invasion locale, et est à l'origine du phénomène de dissémination métastatique, c'est le résultat de l'interaction entre le stroma et l'épithélium.La cellule

anormale se multiplie de façon anarchique et elle n'a plus la même identité que le tissu originnaire auquel elle appartenait. Les cellules ne régulent plus leur cycle cellulaire et ne sont plus sensibles aux signaux de mort cellulaire. Ces cellules cancéreuses nouvellement formées créent une population polyclonale, à l'origine des lésions précancéreuses.

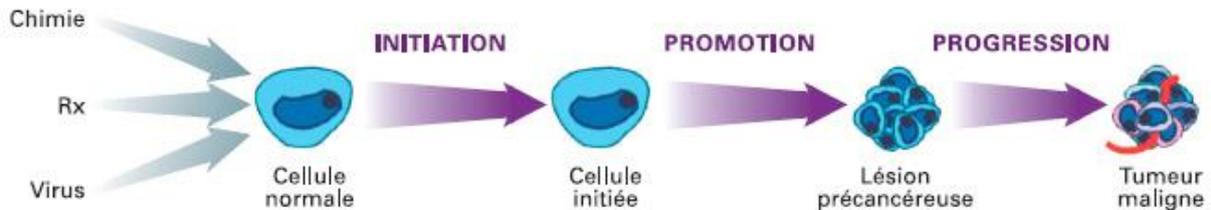


Figure 8: Représentation schématique des différentes étapes de la cancérogenèse

2.3 Le cancer du pancréas :

2.3.1 Anatomie et fonction du pancréas :

Le pancréas, un organe profond en situation rétro péritonéale, est la deuxième glande la plus grosse en volume après le foie et il a une consistance normalement molle et un aspect granuleux. Il mesure entre 12 et 15 cm chez l'adulte et pèse approximativement 80g. Son épaisseur diminue en allant de la droite vers la gauche. Le pancréas est classiquement segmenté en 3 parties, de son extrémité médiale vers son extrémité latérale : la tête, le corps et la queue. **Figure 9**

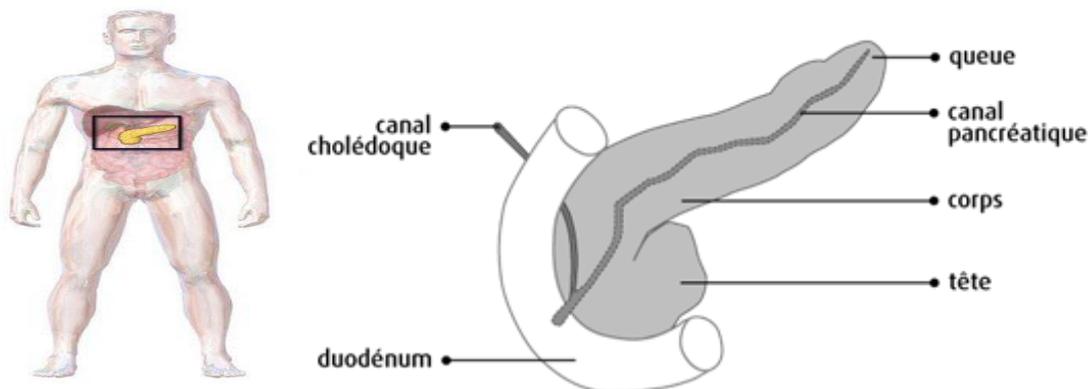


Figure 9: Anatomie du pancréas.

Image prise de ; <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/pancreatic/what-is-pancreatic-cancer> .

Le pancréas produit d'une part des sécrétions riches en enzymes déversées dans le duodénum qui participent à la digestion, dite fonction exocrine, et d'autre part des hormones

déversées dans le sang dont l'insuline qui participe à la régulation de la glycémie, dite fonction endocrine. La fonction exocrine produit des sécrétions pancréatiques, cette substance très alcaline a pour fonction de neutraliser l'acidité du chyme stomacal fraîchement arrivé dans le duodénum. Cette neutralisation est essentielle car la majorité des enzymes intestinales et pancréatiques sont obsolètes en condition acide. La partie exocrine représente 90% de la fonction du pancréas. L'activation de ces enzymes permet la destruction de molécules plus ou moins grosses, elles sont indispensables pour la digestion. Une insuffisance de sécrétion exocrine entraîne une pancréatite chronique avec une maldigestion, une malabsorption et une malnutrition.

La fonction endocrine produit des hormones qui sont libérées dans la circulation sanguine, ces hormones sont :

- L'insuline
- Le glucagon
- La somatostatine
- Le polypeptide pancréatique

Les îlots de Langerhans sont constitués de ces cellules créatrices d'hormones, la proportion des cellules varie selon leur localisation : tête, corps ou queue du pancréas. La partie exocrine représente 10% de la fonction du pancréas. Ces hormones ont pour fonction de réguler la glycémie, une anomalie de ce système peut entraîner un diabète (17).

2.3.2 Définition et facteur de risque :

Le cancer du pancréas est une transformation maligne d'un des types de cellules qui composent le pancréas et pouvant envahir les tissus de voisinage et les détruire ou se propager à d'autres organes formant des métastases. Le cancer du pancréas exocrine, ou adénocarcinome canalaire pancréatique, représente 90 % des formes de ce cancer. Les adénocarcinomes endocrines, développés à partir des îlots de Langerhans, représentent moins de 10 % des cancers (18).

La ou les cause de la maladie restent mal connues, cependant certains facteurs de risque reconnus incriminés dans le développement du cancer du pancréas comprennent Le tabac et les boissons alcoolisées qui sont deux facteurs de risque indépendants, considérés comme responsables d'environ un tiers des cas. Il existe aussi les antécédents familiaux, l'obésité, le diabète de type 2.

2.3.3 Détection et diagnostic :

Les patients atteints d'un cancer du pancréas présentent souvent des symptômes non spécifiques tels que des douleurs abdominales et une perte de poids, parfois aussi une fièvre et un ictère, ce qui peut retarder le diagnostic. En plus, cet organe est situé profondément dans l'épigastre, derrière l'estomac, entre l'aorte et ses grandes branches épigastriques et donc difficile à examiner et à explorer. Cependant, la plupart des patients ont une maladie à un stade avancé, même s'ils sont diagnostiqués peu de temps après l'apparition des symptômes.

Plus de 50 % des patients ont une maladie métastatique à distance à la présentation, et la majorité des patients qui subissent une résection développeront des métastases dans les 4 ans suivant la chirurgie, 29% des patients sont à un stade localement avancés avec atteinte des ganglions de voisinage et seuls 9 % des patients sont au stade localisé où la résection chirurgicale complète et la chimiothérapie donnent les meilleures chances de survie. Pour le reste, le stade est indéterminé. (19)

La tomodensitométrie est le test d'imagerie de choix en cas de suspicion de cancer du pancréas. La cholangiopancréatographie par résonance magnétique est le traitement de deuxième intention des suspicions de cancer du pancréas et est généralement réservée aux cas suspects. La tomodensitométrie et l'IRM sont très sensibles pour détecter le cancer du pancréas, avec des sensibilités allant jusqu'à 96 % et 93,5 %, respectivement. La détection précoce de la maladie a le potentiel d'améliorer le pronostic des patients atteints d'un cancer du pancréas. Les modalités de diagnostic actuelles pour le dépistage suspecté et à haut risque du cancer du pancréas comprennent la tomodensitométrie (TDM), la cholangiopancréatographie par résonance magnétique (CPRM) et l'échographie endoscopique (20).

2.3.4 Epidémiologie :

C'est une maladie qui est plus fréquente dans les pays industrialisés et en forte augmentation. Ces vingt dernières années, on observe une augmentation massive de l'incidence du cancer du pancréas, dans toutes les régions du monde, avec une incidence qui a crû de 248 % depuis les années 1980. Elle devrait doubler d'ici à 2030 aux Etats-Unis et en Europe (21).

Aux États-Unis environ 56 000 nouveaux cas de cancer du pancréas ont été diagnostiqués en 2019 avec environ 45 000 décès. De ce fait, le cancer du pancréas se classe au troisième rang après le cancer du poumon et le cancer colorectal. Il s'agit de la septième

cause de décès par cancer chez les hommes et les femmes dans le monde, représentant environ 459 000 nouveaux cas et 432 000 décès selon les estimations de GLOBOCAN 2018. (22)

Les nouvelles données de ces dernières années concernant l'incidence du cancer du pancréas en Algérie sont mal déterminées mais selon le registre des tumeurs d'Alger, l'incidence est estimée à $3,2/10^5$ habitants pour les hommes et $1,7/10^5$ habitants pour les femmes en 2012. L'incidence des CP est plus élevée chez les hommes, que chez les femmes. Deux tiers des cas sont diagnostiqués, après 65 ans (23).

2.3.5 Mortalité :

Le cancer du pancréas est une maladie très mortelle avec un taux de survie à 5 ans d'environ 10 % aux États-Unis, et il devient une cause de plus en plus fréquente de mortalité par cancer.

2.3.6 Le choix de traitement du cancer du pancréas :

La décision de la modalité du traitement dépend en premier lieu du stade du cancer qui peut être entre autres résecable, à la limite de la résecabilité ou non résecable c'est-à-dire localement avancée ou métastatique d'où l'importance de faire un bon bilan d'extension.

La chirurgie représente la seule chance de guérison et le pilier de traitement du cancer du pancréas non métastatique. La première résection anatomique réussie d'un pancréas tumeur a été réalisée par Friedrich Trendelenberg en Allemagne en 1882 (24). Trendelenberg a pratiqué une pancréatectomie distale pour retirer une tumeur de la queue du pancréas. Depuis ce temps l'approche chirurgicale a continué à évoluer dans divers centres expérimentés d'une procédure à haut risque il y a quelques décennies à une procédure difficile mais relativement sûre.

Cependant, l'opération seule n'est pas suffisante, car > 90 % des patients rechutent et meurent de leur maladie après une chirurgie potentiellement curative sans traitement adjuvant (25). Le traitement adjuvant a également évolué et représente essentiellement la chimiothérapie avec ou sans radiothérapie. Il existe plusieurs types de chirurgie selon la taille et l'emplacement de la tumeur. Nous avons :

- L'opération de Whipple, aussi appelée duodéno-pancréatectomie céphalique, pour enlever les tumeurs situées dans la tête du pancréas ou dans l'ouverture du canal pancréatique.

- La pancréatectomie distale pour enlever les tumeurs situées dans le corps ou la queue du pancréas.

- La pancréatectomie totale, seulement si c'est nécessaire, pour enlever complètement la tumeur. Il est très difficile de se rétablir de cette chirurgie, c'est pourquoi on n'y a pas aussi souvent recours qu'à l'opération de Whipple.

Les autres stades de tumeurs du pancréas sont traités par la chimiothérapie néo-adjuvante ou chimio-radiothérapie avec parfois une chirurgie palliative pour soulager les symptômes dans le cadre des tumeurs localement avancées et si l'état général du patient le permet.

Il existe peu de possibilités chimiothérapeutiques efficaces pour le cancer du pancréas métastatique. Depuis les années 1990, la **Gemcitabine** a été considéré comme l'agent standard de choix, et, bien que plusieurs agents différents aient été évalués en association avec la gemcitabine ou seule, peu ont démontré un impact positif sur la survie des patients à un stade avancé de la maladie (26).

Plus récemment, une efficacité plus élevée a été observés avec le **FOLFIRINOX** (5-fluorouracile, leucovorine, irinotécan, oxaliplatine) et avec le schéma **Gemcitabine + Nab-Paclitaxel** qu'avec la gemcitabine seule. Ces traitements sont aujourd'hui les plus utilisés dans le protocole de chimiothérapie dans la prise en charge du cancer du pancréas non résecable métastatique.

La chimiothérapie est une partie importante du traitement du cancer du pancréas et permet parfois un allongement de la survie même si ce dernier reste modeste et procure surtout une amélioration des signes généraux et de la qualité de vie. Après résection curative, la chimiothérapie adjuvante peut améliorer significativement la survie sans maladie et la survie globale. La norme de soins actuelle est de six mois de chimiothérapie adjuvante avec du **FOLFIRINOX modifié (mFOLFIRINOX)** chez les patients suffisamment aptes à ce protocole, sinon six mois de **Gemcitabine** et de **Capécitabine** selon l'étude ESPAC-4. Chez les patients atteints d'une maladie métastatique, la polychimiothérapie selon le protocole **FOLFIRINOX** ou avec **Gemcitabine** plus **Nab-paclitaxel** a montré une amélioration importante par rapport à la gemcitabine en monothérapie qui était le standard thérapeutique pendant de nombreuses années (27).

3 Chimiothérapie :

3.1 **Historique et définition :**

Avant les années 1950, le traitement anticancéreux était essentiellement basé 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 constatent une hypoplasie lymphoïde et une myélosuppression sévère lors de l'autopsie de soldats de la 1ère guerre mondiale exposés à des gaz comportant des moutardes azotés. Ils administrent alors une moutarde azotée à un patient porteur d'un lymphome malin non Hodgkinien et constatent une régression tumorale (28).

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. En 1948, devant de telles constatations, Sydney Farber, développe 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. En dehors des protocoles de chimiothérapies massives qui conduisent le plus souvent à une période d'aplasie profonde comme c'est le cas pour la leucémie aigüe, la plupart des protocoles font appel à des cures successives. On n'observe alors que des aplasies modérées qui vont récupérer entre les cures. Cet intervalle de temps entre chaque cure permet aux cellules souches normales mais aussi tumorales de récupérer tout en sachant que les cellules saines récupèrent souvent plus rapidement que les cellules cancéreuses en fonction, bien sûr, de l'état physiologique du patient. La majorité des chimiothérapies sont administrées par voie intraveineuse, on comprend ainsi mieux l'importance de la vascularisation tumorale afin que ces molécules antimitotiques soient actives. Il existe par ailleurs différentes barrières naturelles à la diffusion de ces molécules

comme la barrière hémato-encéphalique qui rend les tumeurs cérébrales ou les métastases cérébrales peu sensibles à la chimiothérapie.

La chimiothérapie est un traitement systémique du cancer permettant l'élimination des cellules cancéreuses dans l'ensemble de l'organisme. Elle a été initialement utilisée dans les tumeurs solides métastatiques et dans les néoplasies hématologiques (leucémies et lymphomes). Elle est aujourd'hui de plus en plus prescrite seule ou en combinaison d'autres thérapies dans de nombreux types de cancer.

3.2 Principe de la chimiothérapie :

La chimiothérapie est basée sur le principe d'introduction de dommages aux cellules tumorales plus sensibles que les cellules normales et repose sur des éléments spécifiques à la biologie tumorale et des bases cinétiques permettant d'offrir des rapports efficacité/toxicité et bénéfices/risques positifs aux patients traités

Une tumeur maligne est constituée de 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. La chimiothérapie vise donc 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. Elle peut également cibler le microenvironnement de la tumeur et notamment son adhésion à la matrice extra-cellulaire, sa vascularisation et son système immunitaire.

3.3 Cinétique d'action de la chimiothérapie :

La régression tumorale dépend de la dose de la drogue administrée (effet dose), de la durée entre chaque cycle de chimiothérapie (effet temps) et de son mode d'administration.

La cinétique d'action de nombreuses chimiothérapies est cyclique: 4 à 5 jours de traitement suivi d'un intervalle de 21 jours permettant la reconstitution des précurseurs hématopoïétiques plus rapide que la croissance des cellules cancéreuses, répétée 4 à 6 fois afin d'obtenir une régression tumorale maximale et éviter le risque de récurrence.

Cette cinétique n'est pas généralisable à toutes les drogues utilisées en chimiothérapie et dépend de la dose/intensité optimale (c'est à dire un rapport élevé entre le dosage du traitement et sa durée totale) propre à celles-ci (29) (30).

3.4 Classification des molécules utilisées en chimiothérapie

3.4.1 Les antimétabolites :

Les antimétabolites inhibent la synthèse des acides nucléiques nécessaires à la multiplication cellulaire (31) (32). 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 thymidilate synthétase nécessaire pour l'incorporation de nucléotides dans l'ADN (33) (34). D'autres molécules antifoliques sont actuellement commercialisées (35). Les médicaments leurres ont une structure chimique proche de composants métaboliques intermédiaires indispensables à la synthèse des acides nucléiques. Ils vont donc être incorporer à la place de ces composants du fait de leur analogie de structure et bloquer la multiplication cellulaire. Au sein de ces substances leurres, on distingue les anti-pyrimidiques qui ressemblent à la cytosine, à la thymine ou à l'uracile. Elles sont plus connues sous le nom de 5-Fluoro-Uracile (5FU) ou encore Gemcitabine. Le 5FU a cependant un mécanisme d'action plus complexe puisqu'il agit aussi au niveau de la thymidilate synthase. Les anti-puriques possèdent une structure proche de la guanine ou de l'adénine comme c'est le cas pour la 6 Mercapto-Purine ou la Fludarabine.

3.4.2 Les agents alkylants :

Une autre classe de chimiothérapie anticancéreuse fait appel aux agents alkylants. Là encore, 2 sous-groupes existent: les alkylants simples brins et les alkylants double brins. Les premiers créent un lien chimique covalent fort entre eux et un ou plusieurs groupements « carboxy » d'un acide nucléique. Cela rend le dédoublement des 2 brins d'ADN lors de la division cellulaire difficile, arrêtant la transcription. La division cellulaire ne peut donc plus se faire. Au sein de ces agents alkylants simple brin on distingue les alkylants mono-fonctionnels qui ne possèdent qu'un lien chimique avec l'ADN et les agents alkylants bi-fonctionnels qui créent de véritables ponts entre différents secteurs d'ADN. Les agents alkylants mono-fonctionnels ne conduisent parfois pas à la mort cellulaire du fait de l'existence de systèmes de réparation de l'ADN et peuvent même parfois induire des anomalies géniques. De nombreuses molécules rentrent dans cette classe des agents alkylants simple brin monofonctionnel comme le Cyclophosphamide (Endoxan) ou le Melphalan (Alkéran). Elles sont encore appelées « moutardes azotées ». Les agents alkylants double

brins créent des liaisons covalentes entre les 2 chaînes d'ADN générant des désordres plus durs à réparer. Dans les agents alkylants double brins, on retrouve les sels de platine, les nitrosurées et la mitomycine (Amétycine). Trois sels de platines sont actuellement disponibles: le Cisplatine, le Carboplatine et l'Oxaliplatine. Ils se fixent au niveau de l'atome 7 des guanines et forment des ponts entre les 2 chaînes d'ADN (36). Différents ponts peuvent être formés: des ponts intra-brins entre 2 guanines, des ponts intra-brins entre une guanine et une adénine et des ponts inter-brins entre 2 guanines proches. Les nitrosurées telle que la Carmustine touchent directement les cellules souches médullaires et conduisent à des dommages longs à réparer.

3.4.3 Les modificateurs de l'ADN :

Les modificateurs de l'ADN constituent une autre famille d'agents anticancéreux. La conformation de l'ADN doit être modulable en particulier lors de la transcription et de l'autoreproduction. La perte de labilité de cette structure par l'action des anti-topoisomérase et des agents intercalant en font des agents anticancéreux très actifs. Lors de la transcription, pour que la fourche de réplication se déplace, il faut que l'hélice de l'ADN se déroule ce qui requiert l'intervention des topoisomérase. Il existe 2 types d'anti-topoisomérase: les anti-topoisomérase de type 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 anti-topoisomérase de type II qui conduisent à la persistance de 2 brins d'ADN qui ne peuvent pas être ressoudés que l'on appelle Etoposide (Vepeside) et Téniposide (Vehem) (37). Les agents intercalants induisent eux aussi une perturbation de la conformation tridimensionnelle de l'ADN. Initialement l'hypothèse retenue était celle de l'intercalation de produits chimiques plans qui rigidifiaient l'ADN et empêchaient sa transcription. Actuellement l'hypothèse concernant le mode de fonctionnement de ces agents pharmacologiques fait intervenir une compétition avec les topoisomérase. Par ailleurs, ils pourraient conduire à des lésions de l'ADN tumoral par l'intermédiaire des radicaux libres qu'ils génèrent et une altération des membranes des cellules cancéreuses par des mécanismes de peroxydation lipidique (38). Dans cette famille de molécules, on retrouve les anthracyclines dont les plus administrées sont la Doxorubicine et l'Epirubicine. D'autres molécules sont incluses dans la famille des modificateurs de l'ADN. Il s'agit entre autre de la Bléomycine qui a une action destructrice directe sur l'ADN en formant des complexes avec une ou plusieurs de ses branches. Cette action semble indépendante du caractère proliférant de

la tumeur. On range aussi parmi cette grande famille l'Hydroxycarbamide ou Hydréa qui a une action directe sur la synthèse d'ADN.

3.4.4 Poisons du fuseau :

Les poisons du fuseau représentent la 4ème classe de chimiothérapie anticancéreuse. Ils interviennent en entraînant une désorganisation au moment de la mitose quand les chromosomes dédoublés doivent migrer le long des tubules du fuseau cellulaire vers les pôles opposés avant la séparation des 2 cellules filles. Les molécules les plus couramment utilisées sont la Vincristine (Oncovin) et la Vinorelbine (Navelbine).

3.4.5 Les taxanes :

L'activité anticancéreuse des Taxanes passe par le rassemblement, la stabilisation et l'inhibition de dépolymérisation des microtubules cellulaires entraînant la perturbation de différentes fonctions cellulaires comme la mitose, le maintien et le changement de la morphologie cellulaire (39) (40). Les cellules sont arrêtées dans leur division en phase G2 et au cours de la mitose. Deux produits sont actuellement disponibles le Paclitaxel (Taxol) et le Docétaxel (Taxotère).

Tableau 3 : Les grandes familles de molécules de chimiothérapie

Les antimétabolites	Les agents alkylants	les modificateurs de l'ADN	Les poisons de fuseau
<p>Analogues pyrimidiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU • tégafur • capécitabine • azacitidine • gemcitabine <p>Analogues des purines</p> <ul style="list-style-type: none"> • mercaptopurine • fludarabine • azathioprine • cladribine • pentostatine • cytarabine • nélarabine • clofarabine <p>Analogues de l'acide folique</p> <ul style="list-style-type: none"> • méthotrexate • pémétrexed • pralatrexate • raltrexed • trimétrexate • piritrexine <p>Autres molécules</p> <ul style="list-style-type: none"> • décitabine • sapacitabin 	<p>Moutardes azotées</p> <ul style="list-style-type: none"> • melphalan • chlorambucil • estramutine <p>Oxazaphosphorines</p> <ul style="list-style-type: none"> • cyclophosphamide • ifosfamide <p>Triazènes et hydrazines</p> <ul style="list-style-type: none"> • procarbazine • dacarbazine • témozolomide <p>Ethylène imines</p> <ul style="list-style-type: none"> • aziridines • thiotèpa • mitomycine C <p>Nitrosourées</p> <ul style="list-style-type: none"> • BCNU, CCNU • fotémustine • streptozotocine <p>Alkyles alcanes sulfonates</p> <ul style="list-style-type: none"> • busulfan <p>Organoplatines</p> <ul style="list-style-type: none"> • cisplatine • carboplatine • oxaliplatine <p>Autres familles</p> <ul style="list-style-type: none"> • trabectédine 	<p>Inhibiteurs des topo-isomérases I</p> <ul style="list-style-type: none"> • irinotécan • topotécan <p>Inhibiteurs des topo-isomérases II</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anthracyclines (intercalants) • doxorubicine • daunorubicine • epirubicine... • Anthracènediones <p>Epidophyllotoxines</p> <ul style="list-style-type: none"> • étoposide • téniposide <p>Autres produits</p> <ul style="list-style-type: none"> • amsacrine • bléomycine 	<p>vinca-alkaloïdes</p> <ul style="list-style-type: none"> • vincristine • vinblastine • vinorelbine • vindésine • vinflumine <p>Dolastatines</p> <ul style="list-style-type: none"> • romidepsine <p>Taxanes</p> <ul style="list-style-type: none"> • nab-Paclitaxel, • paclitaxel • docétaxel • carbitaxel <p>Epothilones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ixabépilone

Tableau extrait du site : <https://www.arcagy.org/infocancer/>.

3.5 Les différents types de chimiothérapie :

Quatre grands types de chimiothérapie existent:

- la chimiothérapie à visée curative.
- la chimiothérapie adjuvante.
- la chimiothérapie néo-adjuvante.
- la chimiothérapie à visée palliative.

La chimiothérapie à visée curative peut conduire à la guérison du malade comme c'est le cas pour certaines leucémies ou certains lymphomes.

En 1974, l'équipe d'Emil Frei a démontré que de fortes doses de Méthotrexate diminuent le risque de récurrence d'ostéosarcome après résection chirurgicale faisant naître le concept de chimiothérapie adjuvante. La chimiothérapie adjuvante vise à augmenter les chances de survie du patient. Elle est prescrite après une chirurgie ou une radiothérapie qui constitue alors l'acte principal. Elle a pour but de traiter la maladie micro-métastatique.

La chimiothérapie néo-adjuvante ou d'induction tente de réduire la masse tumorale pour pouvoir envisager un traitement conservateur qui ne l'était pas initialement. Elle permet aussi de lutter contre la maladie métastatique et d'évaluer la réponse de la tumeur à ce protocole de chimiothérapie. La chimiothérapie à visée palliative a pour but d'améliorer la qualité de vie du patient.

3.6 Polychimiothérapie et phénomène de résistance :

La plupart des protocoles de chimiothérapie font appel à plusieurs molécules, on parle de polychimiothérapie. Les objectifs de cette association reposent sur l'utilisation d'agents de mécanisme d'action différent qui parfois en plus d'avoir une action additive, se potentialisent. Par ailleurs, s'ils ont des toxicités différentes, cette association permet d'augmenter la puissance de la chimiothérapie sans en majorer la toxicité. Expérimentalement, on peut observer un effet de recrutement ou de synchronisation induit par certaines chimiothérapies qui bloquent les cellules cancéreuses dans une phase du cycle cellulaire. Il est alors possible de prescrire un second agent mitotique phase dépendant qui sera alors pleinement efficace. Malheureusement, in vivo, cet effet apparaît moindre.

La prescription d'une polychimiothérapie permet aussi de lutter contre les phénomènes de résistance qui sont natifs ou acquis. Des phénomènes de résistance croisée entre différentes

molécules existent expliquant que le patient soit résistant à une chimiothérapie avant son administration. Différents mécanismes pharmacodynamiques expliquent ces phénomènes de résistance. Ils peuvent correspondre à une diminution de l'entrée de l'agent de chimiothérapie dans la cellule par altération du transporteur, une augmentation de sa sortie par l'intermédiaire de certaines protéines membranaires, ce qui amène à évoquer le phénomène de MultiDrug Resistance (MDR). Cette résistance pléiomorphe explique certaines résistances primaires ou acquises. Elle fait intervenir essentiellement la P-glycoprotéine (P-gp) (41). Cette protéine fait partie de l'une des familles de protéines de transport (transporteurs ABC). Elle est codée par le gène MDR1 et provoque l'efflux d'agents toxiques hors de la cellule en consommant de l'ATP (42). Certaines tumeurs présentent un taux naturellement élevé de P-gp, d'autres qui l'exprimaient initialement à un taux faible voient leur production augmenter. Cette résistance se développe initialement contre les agents de chimiothérapie mais va ensuite s'élargir à une multitude d'autres médicaments. Elle est responsable d'environ 50% de l'ensemble des échecs thérapeutiques de la chimiothérapie. Une nouvelle approche thérapeutique est axée sur le développement d'inhibiteurs de la P-gp et le développement de chimio sensibilisateurs qui diminueraient l'expulsion des antimitotiques hors de la cellule. D'autres mécanismes de résistance à la chimiothérapie existent en particulier contre les produits qui nécessitent une transformation intracellulaire pour être actifs avec l'apparition d'une diminution de cette activation, une inactivation spécifique ou une inactivation non spécifique.

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

4 **Toxicité cardiaque suite à la chimiothérapie :**

L'amélioration du diagnostic précoce et des moyens thérapeutiques de la pathologie cancéreuse a entraîné une amélioration du taux de survie des patients au cours de la dernière décennie, avec une population croissante de survivants du cancer.

Les survivants du cancer peuvent être porteurs d'une multitude de comorbidités liées au traitement, notamment la toxicité cardiovasculaire (43). En conséquence des traitements, des pathologies cardiaques et vasculaires peuvent survenir de novo à partir d'agents thérapeutiques causals identifiables ou une aggravation d'une comorbidité cardiaque connue auparavant.

En général, les effets secondaires cardiovasculaires peuvent être classés en 5 catégories :

1. **effets cytotoxiques directs de la chimiothérapie et dysfonction systolique cardiaque associée,**
2. **Ischémie cardiaque,**
3. **Les arythmies (en particulier les torsades de pointes induites par les médicaments allongeant l'intervalle QT),**
4. **Péricardite,**
5. **Anomalies de repolarisation induites par la chimiothérapie.**

Les agents les plus fréquemment associés à un dysfonctionnement myocardique, en particulier à une DVG, sont : les anthracyclines, les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK), les agents alkylants et l'interféron alpha (44). L'ischémie cardiaque a été le plus souvent décrite chez les patients qui ont reçu des analogues de la purine, tels que le 5-fluorouracile (5-FU), les inhibiteurs de la topoisomérase et les antibiotiques antitumoraux . Des arythmies cardiaques ont été liées à l'utilisation d'anthracyclines et d'autres agents, dues à une ischémie cardiaque ou à des modifications métaboliques. La péricardite a été bien décrite chez les patients recevant du cyclophosphamide, de la cytarabine et de la bléomycine . Bien que les conditions néoplasiques puissent être associées à un état d'hypercoagulabilité, les agents chimiothérapeutiques peuvent ajouter d'avantage des lésions vasculaires et un état d'hypercoagulabilité locale.

Les ITK antiangiogéniques et multicibles, sorafenib et sunitinib, sont associés à l'hypertension artérielle et à la cardiotoxicité ; le bévacizumab, un anticorps anti-facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), est également associé à l'hypertension artérielle, à la thrombo-embolie, à l'hémorragie pulmonaire et à l'œdème pulmonaire ou à l'hémorragie du tractus gastro-intestinal ainsi que des atteintes rénales (45). Ainsi, la classe de médicaments anti-angiogéniques peut également héberger une toxicité cardiovasculaire avec une réduction de la FEVG qui, à long terme, peut entraîner une IC congestive.

Tableau 4: Principales chimiothérapies et biothérapies et leurs toxicités cardiovasculaires

	Insuffisance cardiaque/ cardiopathie	Ischémie myocardique	Troubles du rythme	Troubles de la conduction	HTA	Hypotension	MTVE	Accidents thrombotiques artériels	Épanchement péricardique
Anthracyclines									
Doxorubicine Daunorubicine Épirubicine Idarubicine	+++								
Agents alkylants									
Cyclophosphamide	++ (myocardite)								+
Ifosfamide	++		++						
Busulfan	+								+
Cisplatine	++	++			++				
Mitomycine C	++								
Antimétabolites									
5-FU	+ (rare choc cardiogénique)	++							
Capecitabine		+							
Cytarabine	+								+
Antimicrotubules									
Taxanes	+ à ++	++	rare	+		+			
Vinca-alcaloïdes	++	++							

4.1 Mécanismes des dommages induits par la thérapie au cœur et aux vaisseaux sanguins :

Le système cardiovasculaire a différentes cibles susceptibles d'être lésées : les cardiomyocytes, le péricarde, le système de coagulation et les vaisseaux.

Les cytostatiques traditionnels, en particulier les anthracyclines, le cyclophosphamide, les taxanes, le 5-fluorouracile, les alcaloïdes de la pervenche, le busulfan, le cisplatine et la bléomycine ont un effet cytostatique et les dommages ultérieurs au myocarde sont généralement irréversibles car associés à la myocyte cardiaque (dommages de type I).

L'hypertension artérielle, les arythmies, la dysfonction ventriculaire gauche et l'insuffisance cardiaque sont les effets indésirables cardiovasculaires les plus fréquents des nouveaux anticancéreux altérant spécifiquement les voies de signalisation, mais cette cardiotoxicité semble être réversible et plus bénigne car associée à une hibernation cellulaire ou à un étourdissement myocardique (dégâts de type II) (44).

4.1.1 Troubles du rythme et de la conduction cardiaque :

L'administration des agents anticancéreux peut s'associer à la survenue de troubles du rythme cardiaque. Ces complications restent rares, et l'incidence est méconnue.

Les arythmies et les troubles de la conduction impliquent principalement une bradycardie sinusale asymptomatique associée à l'administration de paclitaxel ou de thalidomide. Aucun traitement n'est requis pour les changements asymptomatiques, mais les troubles symptomatiques peuvent nécessiter une réduction de la dose, l'arrêt du traitement ou la mise en place d'un stimulateur cardiaque. La fibrillation auriculaire peut être associée à l'utilisation de divers agents cytotoxiques, tels que l'ifosfamide, la gemcitabine, le melphalan, le cisplatine, le 5-FU et étoposide, ou stéroïdes à forte dose. Le mécanisme pathologique implique une inflammation systémique liée au cancer (46).

L'allongement de l'intervalle QT est fréquent avec une incidence rapportée de 16 à 36 %. En plus des dysfonctions d'organes (insuffisance rénale, hépatique, dysfonction cardiaque) ou des troubles électrolytiques favorisés par les vomissements, diarrhées et diminution des apports, de nombreux médicaments (antiémétiques, antifongiques, antibiotiques) participent à ce risque et exposent le patient à des troubles du rythme ventriculaire graves (47). Par ailleurs, certaines molécules anticancéreuses favorisent l'allongement de l'intervalle QT. Il s'agit essentiellement de l'arsenic trioxide utilisé dans la leucémie promyélocytaire (LAM3), avec une incidence de 26 à 93 % et des ITK (dasatinib, lapatinib, nilotinib), avec une incidence de 1 à 10 % (48). Le vorinostat utilisé dans le traitement des lymphomes cutanés est également en cause (3,5 à 6 %). Si le mécanisme est inconnu, il est vraisemblable que le blocage du courant potassique sortant soit en cause. La prise en charge est non spécifique, et les mesures préventives reposent sur une surveillance régulière de l'électrocardiogramme.

L'allongement de l'intervalle QT peut entraîner des arythmies cardiaques potentiellement mortelles, notamment des « torsades de pointes » (TdP). Bien que l'allongement de l'intervalle QT ne soit pas le meilleur prédicateur du risque proarythmique, il représente le principal marqueur de substitution clinique permettant d'évaluer le risque arythmique d'un médicament ; et il a conduit au retrait de plusieurs médicaments anticancéreux du marché.

Bien que les médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT puissent présenter des risques importants d'effets indésirables graves, le bénéfice clinique du traitement en oncologie, y compris la possibilité de guérison pour un patient atteint de cancer, peut

l'emporter sur les risques potentiels d'allongement de l'intervalle QT, même lorsque l'allongement est important (49).

4.1.2 L'hypotension :

Elle est le plus souvent causée par une réaction d'hypersensibilité (généralement associée à l'administration d'anticorps monoclonaux, de taxanes ou d'IL-2). Elle peut généralement être prévenue par une prémédication appropriée et en ralentissant la perfusion du médicament. La surveillance de la pression artérielle est particulièrement importante chez les patients atteints de maladies cardiaques concomitantes. En cas d'hypotension importante, outre l'apport de liquide, des vasopresseurs et une assistance ventilatoire peuvent être nécessaires (46).

4.1.3 L'hypertension :

L'HTA est une comorbidité fréquente chez les patients atteints de cancer. La néoangiogenèse tumorale est une des cibles thérapeutiques nouvelles dans le traitement du cancer. Les thérapies antiangiogéniques ciblant le VEGF ou ses récepteurs se sont imposées dans la prise en charge de nombreux cancers solides (32). Rapidement, il est apparu que ces traitements pouvaient se compliquer d'une HTA, normalement dans le mois suivant leur introduction et il s'agit de la condition comorbide la plus fréquemment rapportée dans les registres du cancer. Certaines études épidémiologiques suggèrent une association entre le cancer et l'hypertension, et une altération du pronostic global des patients cancéreux développant une hypertension. L'hypertension est le plus souvent associée à l'utilisation de composés interférant avec la voie VEGF-VEGFR. Le mécanisme peut être lié à une diminution de la synthèse d'oxyde nitrique dans les parois des vaisseaux de résistance, causée par le manque de stimulation par le VEGF (50). Un autre mécanisme postulé est lié à la raréfaction vasculaire, c'est-à-dire une diminution fonctionnelle du nombre d'artérioles et de capillaires, conduisant à une augmentation de la résistance vasculaire périphérique. Un fait intéressant, l'apparition d'hypertension chez ces patients semble être associée à une meilleure réponse au traitement. L'hypertension liée au cisplatine peut être au moins partiellement attribuée à la néphrotoxicité de ce composé. L'hypertension causée par des médicaments antinéoplasiques est généralement traitée avec des méthodes standard (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, b-bloquants, inhibiteurs calciques, diurétiques) (51).

4.1.4 Épanchement péricardique :

Plusieurs médicaments ont été associés à la survenue d'épanchements des séreuses, en particulier de la séreuse péricardique. Il s'agit avant tout de l'imatinib (Glivec®), responsable

d'une rétention hydrosodée parfois sévère, rarement fatale, qui peut aboutir à un tableau d'anasarque (52). Cette thérapeutique semble être dose-dépendante, survenant chez 50 à 70 % des patients recevant des doses supérieures à 300 mg/j.

Les agents alkylants utilisés à fortes doses comme le busulfan ou le cyclophosphamide peuvent être à l'origine de péricardite, d'épanchement péricardique, voire de tamponnade (48).

Enfin, la radiothérapie médiastinale peut se compliquer d'épanchements péricardiques parfois graves ou de péricardites constrictives à un stade plus tardif.

4.1.5 Dysfonction ventriculaire gauche :

La dysfonction ventriculaire gauche (DVG) est associée à l'exposition à plusieurs traitements anticancéreux. Une première définition de l'effet de la thérapie anticancéreuse sur la fonction VG a été promulguée par le comité d'examen et d'évaluation cardiaque supervisant les essais cliniques sur le trastuzumab (Herceptin) (53). Selon cette définition, la cardiomyopathie se caractérise par (1) une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) globale ou plus sévère dans le septum ; (2) symptômes d'insuffisance cardiaque congestive (ICC); (3) signes associés d'ICC, y compris, mais sans s'y limiter, le galop S3, la tachycardie ou les deux ; et (4) baisse de la FEVG d'au moins 5 % à moins de 55 % accompagnée de signes ou de symptômes d'ICC, ou une baisse de la FEVG d'au moins 10 % à moins de 55 % sans signes ou symptômes d'accompagnement. Les définitions récentes ont varié et incluent un changement plus important de la FEVG à moins que la limite inférieure de la normale ou une FEVG inférieure à 50 %. En conséquence, une compréhension claire du degré de dysfonctionnement du VG avec différentes thérapies peut être problématique (54). L'utilisation d'agents chimiothérapeutiques spécifiques et de thérapies moléculaires ciblées peut affecter le système cardiovasculaire, soit par un effet direct sur la fonction cardiaque, soit périphérique par une altération du flux hémodynamique (hypertension et/ou événements thrombo-emboliques) (49).

4.1.6 Complications thromboemboliques :

Ce risque est accru chez les patients cancéreux, peut en outre être aggravé par des agents tels que le bevacizumab, l'estramustine, le cisplatine, la thalidomide et le lénalidomide, ainsi que par l'utilisation de cathéters veineux centraux pour administrer un traitement anticancéreux. La physiopathologie de cette complication est complexe et mal comprise et peut impliquer la libération de procoagulants par des lésions des cellules tumorales liées au traitement, des lésions endothéliales directes, une agrégation plaquettaire avec libération de

thromboxane et une hépatotoxicité entraînant une diminution de la production d'anticoagulants. Les stratégies de prévention varient selon différents agents et peut inclure l'administration d'aspirine, d'héparine de bas poids moléculaire ou de warfarine (46).

4.1.7 Ischémie cardiaque :

Bien que l'ischémie cardiaque liée à l'administration d'une chimiothérapie soit un événement inhabituel, un risque accru de syndrome coronarien aigu a été associé à l'utilisation d'agents cytotoxiques et ciblés pour le traitement du cancer (49).

L'ischémie myocardique liée à la chimiothérapie doit être prise en charge à l'aide de méthodes standard. La prise en charge médicale comprend l'aspirine, les b-bloquants et les inhibiteurs calciques, avec des nitrates utilisés pour le contrôle des symptômes. Les deux premiers groupes peuvent également diminuer le risque d'épisodes d'ischémie. L'anticoagulation et la thrombolyse sont contre-indiquées chez les patients atteints de thrombocytopénie ou de métastases cérébrales ; chez certains de ces patients, l'utilisation d'acide acétylsalicylique peut être envisagée. Les procédures cardiaques invasives doivent être évitées chez les patients atteints de thrombocytopénie, en raison de la contre-indication à l'utilisation d'héparine. En raison du risque d'aggravation de l'ischémie, les transfusions de plaquettes sont contre-indiquées et la seule option disponible est généralement la prise en charge symptomatique. L'aspirine, qui peut entraver l'administration d'un traitement anticancéreux. L'ischémie cardiaque liée à l'utilisation de fluoropyrimidines est associée à un risque important de récurrence des symptômes lors de la réintroduction du médicament, et tout traitement ultérieur avec ces composés doit être évité (46).

➤ Ischémie myocardique

Divers traitements anticancéreux sont associés à la survenue plus fréquente d'événements coronariens. Les mécanismes sont variables selon les molécules concernées. La présentation clinique n'est pas différente de celle révélée en l'absence de traitement anticancéreux, et la prise en charge reste identique, bien que rendue parfois complexe par les comorbidités ou les cytopénies induites. Ainsi, la mise en place de stents actifs devra être étudiée chez des patients à haut risque de thrombopénie, pour qui la double antiagrégation plaquettaire peut s'avérer difficile à maintenir. Les antimétabolites, dont le chef de file est le 5-FU, sont fréquemment mis en cause dans la survenue d'événements coronariens (55). Selon les études, l'incidence varie de 3 à 7,6 % avec une mortalité de 2,2 %. Le spectre des manifestations cliniques est large, depuis la douleur angineuse jusqu'à l'infarctus constitué. Le mécanisme précis reste mal connu mais semble être lié à une dysfonction endothéliale et à un vasospasme

des artères coronaires. La dose également utilisée et la vitesse de perfusion semblent jouer un rôle. La capécitabine (Xeloda®), forme orale du 5-FU, semble avoir une toxicité cardiaque plus rare (56). L'utilisation prophylactique de vasodilatateurs coronaires (inhibiteurs calciques ou dérivés nitrés) n'a pas montré de bénéfices évidents. La réintroduction du traitement doit être prudente, à minima sous surveillance scopique chez les patients sans autre alternative thérapeutique (57).

Les vinca-alcaloïdes, largement utilisés dans le traitement des hémopathies, ont une toxicité neurologique connue. Cependant, la survenue d'événements ischémiques coronariens est rapportée, avec des modifications ECG, des douleurs angineuses ou des syndromes coronaires aigus ST+. Des cas d'angor de type Prinzmetal chez ces patients font également suspecter un vasospasme coronaire (58). Les antécédents coronariens et de radiothérapie thoracique sont associés à la survenue de ces complications.

De même, les taxanes (paclitaxel–docétaxel) sont associés à un risque accru d'ischémie myocardique. Ainsi, dans une étude rétrospective portant sur les effets cardiovasculaires du paclitaxel à partir de quatre essais cliniques, un événement coronarien était noté chez 5 % des patients (59).

Le cisplatine est associé à la survenue de complications aiguës au cours de la perfusion, telles qu'une douleur thoracique, des palpitations ou une élévation des enzymes cardiaques. Des altérations de la contractilité myocardique peuvent s'y associer. Par ailleurs, l'utilisation du cisplatine peut se compliquer à distance d'hypertension artérielle, d'hypertrophie myocardique et de syndromes coronariens aigus jusqu'à 20 ans après l'administration, comme cela a été mis en évidence dans le cancer du testicule (60).

Les complications ischémiques des nouvelles molécules ciblées ne sont pas rares. Les anti-VEGF comme le bévacizumab (0,6 %), ou les ITK tels que le sorafénib (Nexavar®), sont associés à un risque accru d'événements thrombotiques artériels, dont ceux intéressant la circulation coronaire. Ainsi, près de 3 % des patients traités dans les essais de phase III par sorafénib pour des carcinomes hépatocellulaires ou des cancers du rein métastatique ont présenté un événement coronarien (61).

4.2 La cardiotoxicité de chaque type de chimiothérapie

4.2.1 Anthracyclines :

La chimiothérapie à base d'anthracyclines (doxorubicine : Adriblastine®, épirubicine : Farmorubicine®) a largement prouvé son efficacité dans le traitement de plusieurs cancers dont le cancer du sein et les tumeurs solides et est devenue le traitement de référence. L'utilisation des anthracyclines est cependant limitée dans certains cas par l'apparition d'une cardiotoxicité chronique cumulative se traduisant par une cardiomyopathie qui peut évoluer à plus ou moins long terme vers une insuffisance cardiaque (IC) congestive sévère et irréversible, engageant parfois le pronostic vital alors même que la maladie tumorale est guérie ou contrôlée (62)

La cardiotoxicité induite par les anthracyclines peut revêtir plusieurs aspects cliniques, bien différents dans leurs manifestations et leurs conséquences. Ces effets sont classés en aiguë, progressive chronique d'apparition précoce et progressive chronique d'apparition tardive.

Les manifestations immédiates de la cardiotoxicité des anthracyclines sont principalement représentées par des tachycardies sinusales ou des anomalies de l'électrocardiogramme (ECG), comme des altérations de la repolarisation portant sur le segment ST et de l'onde T. Ces modifications électrocardiographiques sont très fréquentes et indépendantes de la dose et du type d'anthracycline administrée. Elles peuvent apparaître pendant l'administration de l'anthracycline mais surviennent plus fréquemment dans les heures qui suivent la perfusion. Cette forme de toxicité aiguë, qui est rarement grave sur le plan clinique, ne permet habituellement pas de prédire la survenue de manifestations de toxicité chronique et n'est généralement pas une cause d'arrêt du traitement.

La cardiotoxicité chronique est redoutable et est observée, selon les études, chez 0,4 à 23 % des patients traités et se traduit par une IC congestive, à prédominance gauche, dont la mortalité est élevée. La survenue des signes cliniques est décalée par rapport à l'administration de l'anthracycline. Cette forme de toxicité chronique apparaît le plus souvent plusieurs semaines ou plusieurs mois (un à trois mois) après la dernière cure de chimiothérapie, délai pouvant aller, selon certains auteurs, jusqu'à deux ans.

Les signes clinique peuvent englober une dyspnée , un œdème aigu du poumon avec une toux incessante et des sueurs ainsi que des signes de dysfonction cardiaque gauche avec une diminution du FEVG et remodelage du VG. (63)

La physiopathologie de la cardiotoxicité des Anthracyclines est très diverse et complexe, elle fait essentiellement intervenir le métabolisme du fer et le stress oxydant. Par ailleurs, un autre mécanisme participerait à la cardiotoxicité des anthracyclines. Il ferait intervenir le Doxorubicinol . Ce métabolite de la Doxorubicine entraînerait un dysfonctionnement dans la production d'énergie par la cellule, l'altération des membranes cellulaires et la perturbation dans les mouvements ioniques avec une accumulation de calcium intracellulaire avec perte de l'homéostasie calcique. (63)

D'autres mécanismes semblent participer à cette toxicité cardiaque comme l'activation de facteurs de transcription conduisant à l'initiation des mécanismes d'apoptose cellulaire.

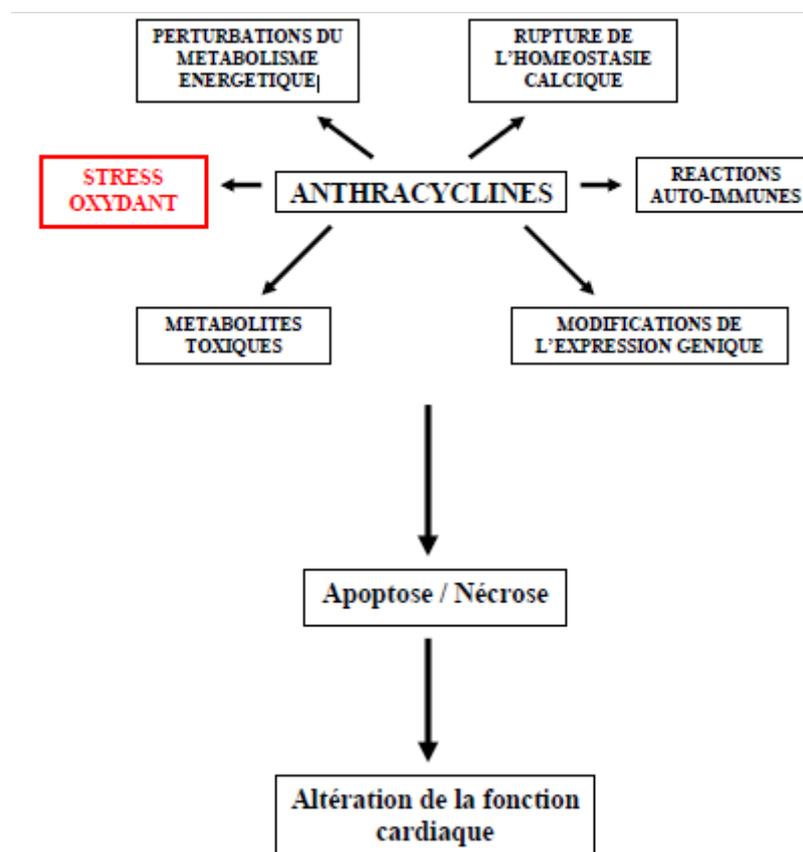


Figure 10: Mécanismes physiopathologiques de la cardiotoxicité des Anthracyclines.

4.2.2 Taxanes

Les taxanes présentent leurs effets anticancéreux en favorisant la polymérisation de la tubuline, conduisant au développement de microtubules dysfonctionnels et perturbant la division cellulaire. Un autre mécanisme possible est la libération massive d'histamine.

Bien que la plupart des cas de cardiotoxicité induite par le paclitaxel soient représentés par une bradycardie sinusale infraclinique (environ 30 %), le paclitaxel peut induire un bloc cardiaque avec syncope, des arythmies supraventriculaires ou ventriculaires et une ischémie myocardique par des mécanismes inconnus.

De plus, les taxanes potentialisent la cardiotoxicité induite par les anthracyclines en augmentant les taux plasmatiques de doxorubicine et en favorisant la formation du métabolite alcoolique toxique doxorubicinol dans les cardiomyocytes. Le docétaxel provoque moins de toxicité cardiaque que le paclitaxel.

4.2.3 Fluoropyrimidine

Bien que l'insuffisance cardiaque aiguë, l'arythmie et les modifications de l'ECG aient été associées au traitement par le 5-FU, l'effet secondaire cardiaque le plus fréquemment décrit et le plus grave est l'ischémie myocardique, qui varie cliniquement de l'angor à l'infarctus aigu du myocarde.

Il a été montré que la fréquence des événements cardiaques, y compris le syndrome coronarien aigu, est de 7,6 % et le taux de mortalité est de 2,2 % après perfusion continue de fortes doses de 5-FU (64). Bien que l'étiologie soit encore inconnue, la cardiotoxicité semble être liée à un dysfonctionnement endothélial et à un vasospasme des artères coronaires.

Cependant, l'hypothèse du spasme ne permet pas de répondre à toutes les interrogations. En effet, dans certains cas, les médicaments sont inefficaces dans la prévention de la survenue des spasmes. Par ailleurs, la réalisation de tests au méthergin chez ces patients n'induit pas systématiquement un spasme et les signes électrocardiographiques et échocardiographiques de cette cardiotoxicité apparaissent diffus contrairement au spasme qui ne touche qu'un territoire myocardique. Les autres hypothèses avancées pour expliquer cette cardiotoxicité sont multiples. On retrouve entre autre:

- Des phénomènes auto-immuns.
- Une toxicité directe sur l'endothélium coronaire conduisant à l'activation de l'agrégation plaquettaire et la formation de thrombus.
- Une toxicité directe sur le myocarde aboutissant à une véritable myocardite confirmée histologiquement.
- Toxicité secondaire à la présence d'impuretés fluorées se transformant en composés cardiotoxiques. Le 5-FU est métabolisé en 5-fluoro-beta-alanine qui est transformé à son tour

en fluoro-acétate puis en fluoro-citrate qui conduit à une accumulation d'acide citrique et à une déplétion en adénosine triphosphate.

Certains facteurs ont été reconnus comme favorisant cette cardiotoxicité. Parmi eux, les antécédents de maladie coronaire, une chimiothérapie cardiotoxique ou une radiothérapie concomitante et l'administration continue de 5-FU. La survenue de manifestations cardiaques sous 5-FU doit conduire à un arrêt définitif de cette thérapeutique. Même si cette cardiotoxicité apparaît réversible après arrêt du traitement, la reprise du 5-FU conduit dans 82% des cas à une récurrence plus précoce et plus importante de cette cardiotoxicité qui n'apparaît pas prévenue par l'administration de traitements anti-ischémiques.

La capécitabine peut également provoquer une ischémie myocardique et des arythmies ventriculaires, bien qu'elle semble moins toxique que le 5-FU.

4.2.4 Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide ne provoque généralement pas de cardiotoxicité pertinente. Cependant, l'administration rapide de fortes doses peut induire une péricardite aiguë mortelle et une myocardite hémorragique. Bien que l'étiologie ne soit pas entièrement comprise, une lésion cardiaque oxydative directe a été impliquée. Contrairement aux anthracyclines, la toxicité associée au cyclophosphamide semble être liée à une dose unique et non à des doses cumulées. De plus, les patients qui ont déjà reçu des anthracyclines ou qui ont subi une irradiation thoracique sont plus susceptibles de souffrir de cardiotoxicité induite par le cyclophosphamide.

4.2.5 Cardiotoxicité des agents alkylants

Parmi les agents alkylants, le Cyclophosphamide peut conduire à une atteinte cardiaque sévère. Elle peut 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. On assiste cependant parfois à l'apparition de troubles du rythme ou de la conduction, des épisodes de décompensation cardiaque voire de véritables chocs cardiogéniques. Le Cyclophosphamide est aussi à l'origine d'une ischémie myocardique du fait de phénomènes vasospastiques et thrombotiques au niveau vasculaire. Cette cardiotoxicité n'est pas corrélée à la dose cumulée mais plutôt à l'importance d'une dose. Toutes ces complications sont plus fréquentes chez les personnes âgées, les patients ayant déjà été traités par anthracyclines ou ayant bénéficiés d'une irradiation médiastinale. La cardiotoxicité d'un autre agent alkylant, le Cisplatine, doit d'être citée. En plus d'une toxicité

aigüe, le Cisplatine possède une cardiotoxicité chronique qui prend la forme d'une cardiomyopathie hypertrophique ou d'une cardiomyopathie ischémique. Cette toxicité apparaît 10 à 20 ans après l'administration de cette chimiothérapie. On constate aussi plus d'hypertension artérielle et d'accidents vasculaires cérébraux ainsi qu'une perturbation de l'agrégation plaquettaire chez les patients ayant été traités par cette molécule. Par ailleurs, le Cisplatine comme l'Ifosfamide possède une néphrotoxicité qui peut conduire au retard dans l'élimination de métabolites cardiotoxiques ou qui peut être responsable de troubles hydro électrolytiques potentiellement arythmogènes. La Mitomycine C est peu utilisée actuellement mais elle possède une cardiotoxicité réelle. La description des 1ers cas de toxicité cardiaque secondaire à l'administration de Mitomycine C remonte aux années 1970. Elle se manifeste essentiellement sous la forme d'insuffisance cardiaque et se manifeste plusieurs semaines après l'administration de multiples cycles de Mitomycine. Elle est extrêmement sévère puisqu'elle conduit au décès du patient dans 25% des cas. Dans les microsomes, cette molécule est réduite en radical semi-quinone qui va subir une oxydation à l'intérieur des myocytes cardiaques. Il en résulte la production de radicaux superoxydes cardiotoxiques expliquant la synergie de cardiotoxicité entre les anthracyclines et la Mitomycine C. De plus, l'apparition d'une microangiopathie thrombotique associant anémie hémolytique, insuffisance rénale et hypertension artérielle est une complication classique de l'administration de Mitomycine. Cette microangiopathie peut parfois conduire à une atteinte cardiaque.

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

Tableau 5 : Les différentes classes de chimiothérapie : indications principales et effets secondaires

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

4.3 Dépistage et prévention :

4.3.1 Prévention primaire de la cardiotoxicité

La prévention de la cardiotoxicité commence avant le début du traitement anticancéreux. Le cardiologue et l'oncologue travaillant ensemble. L'évaluation du profil cardiovasculaire par le cardiologue doit être prise en compte par les oncologues lors de la sélection de la meilleure approche thérapeutique pour chaque patient, en termes de choix de médicament et du schéma d'administration.

La présence de facteurs de risque cardiovasculaire peut augmenter le risque de cardiotoxicité. La réduction des facteurs de risque cardiovasculaire avec un contrôle approprié de la pression artérielle, du cholestérol et de la glycémie, ainsi que l'arrêt du tabac sont suggérés chez tous les patients pour la prévention primaire de la cardiotoxicité.

4.3.2 Diagnostic et surveillance

Tous les patients pour lesquels une chimiothérapie est envisagée doivent subir une évaluation cardiovasculaire détaillée. Néanmoins, seul un sous-groupe de patients développera des complications cardiovasculaires. Par conséquent, l'identification précoce des patients à haut risque devrait être une cible fondamentale pour les oncologues dans la planification d'une stratégie thérapeutique antinéoplasique personnalisée.

4.3.3 La détection précoce

Les patients considérés pour une chimiothérapie doivent subir un électrocardiogramme de base et doivent être évalués pour un bloc de conduction ou des anomalies de repolarisation.

La FEVG mesurée par échocardiographie est l'un des prédicteurs les plus importants du pronostic, même s'il n'y a pas de consensus international clair sur la fréquence et la méthode d'évaluation de la FEVG. Cependant, l'évaluation échocardiographique de la FEVG et l'angiographie avec des radionucléides ont montré une faible sensibilité diagnostique et un faible pouvoir prédictif dans la détection des lésions myocardiques infracliniques. Une échocardiographie Doppler de base avec l'évaluation de la FEVG doit être obtenue notamment en présence de facteurs de risque cardiovasculaire, âge > 60 ans, antécédent de maladie cardiovasculaire, irradiation médiastinale antérieure. Le raccourcissement fractionnaire du VG et la FEVG sont les indices les plus courants pour l'évaluation de la fonction cardiaque avant de commencer un traitement anticancéreux (65).

Des évaluations supplémentaires de la FEVG sont recommandées après administration de la moitié de la dose prévue, ou après administration d'une dose cumulée de 300 mg/m² pour la doxorubicine, de 450 mg/m² pour l'épirubicine, ou après une dose cumulée de doxorubicine de 240 mg/m² ou épirubicine de 360 mg/m² chez les patients âgés de plus de 60 ans ; puis après 3–6–12 mois après la fin du traitement (66)

Une réduction de la FEVG de ≥ 20 % par rapport au départ malgré une fonction normale ou une baisse de la FEVG < 50 % nécessite une réévaluation ou l'arrêt du traitement et des contrôles cliniques et échocardiographiques supplémentaires. L'utilisation d'autres indicateurs tels que le profil lipidique et les marqueurs sériques pour surveiller la cardiotoxicité est à l'étude.

Le rôle prédictif des biomarqueurs n'est pas suffisamment défini pour les inclure dans les mesures de dépistage de routine. Il a été démontré que l'élévation de la troponine I peu après la chimiothérapie prédit le développement futur de la baisse de la FEVG et identifie les patients à différents risques d'événements cardiaques futurs (67) (68). Il a également été

démontré que le peptide natriurétique de type B (BNP) est positivement corrélé aux événements cardiaques et à la cardiotoxicité infraclinique et il semble être davantage corrélé au dysfonctionnement diastolique qu'au dysfonctionnement systolique (69) (70).

4.3.4 La prévention

Les patients sous thérapie anticancéreuse doivent être encouragés à suivre les guidelines standard pour réduire le risque cardiovasculaire, telles que le contrôle de la pression artérielle, la réduction du taux de lipides, l'arrêt du tabac et les modifications du mode de vie, comme suggéré par les guidelines de l'ESMO (European Society For Medical Oncology) . En outre, un traitement médical des patients, même asymptomatiques, qui présentent une DVG à l'échocardiographie Doppler après un traitement par anthracycline est obligatoire, surtout s'ils pouvaient avoir une survie à long terme. À l'heure actuelle, les guidelines de l'American College of Cardiology et American Heart Association et de la HF Society of America sont disponibles. Tous les patients doivent recevoir une association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et d'un bêta-bloquant, sauf contre-indication. (44)

Partie

Pratique

Deuxième partie : Partie pratique

Chapitre I : Matériel et Méthodes

1 Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle analytique réalisée au niveau du service d'Oncologie Médicale du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen, incluant les patients traités en ambulatoire, durant la période Janvier 2021 – Janvier 2022.

2 Patients et méthode

2.1 Critères d'inclusion

- Les patients atteints d'un cancer du pancréas quelque soit le stade (localisé, localement avancé, métastatique) avec confirmation diagnostique par un examen anatomo-pathologique, et candidats à un traitement par chimiothérapie.
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche initiale préservée, c'est-à-dire supérieure ou égale à 50%.
- Fonction hépatique normale.
- Fonction rénale normale.
- Bilan hématologique dans la limite de la normale.
- Ionogramme sanguin normal.

2.2 Critères de non inclusion

- Les patients avec antécédent d'insuffisance cardiaque ou de cardiomyopathie.
- Antécédent de cardiopathie ischémique.
- Les patients avec fraction d'éjection ventriculaire gauche basse (FEVG inférieure à 50%).
- Sujets présentant une métastase qui influence anatomiquement la fonction cardiaque.
- Cardiopathie valvulaire sévère ne permettant pas l'administration d'un traitement par chimiothérapie.
- Les patients avec fibrillation atriale.

3 Définition des paramètres d'étude :

3.1 Paramètres cliniques

- La notion de tabagisme est défini chez un patient ayant fumé au moins la moitié d'un paquet de cigarettes par jour et avoir fumé au moins une cigarette dans les 3 semaines précédant la première cure de chimiothérapie.
- L'hypertension est définie par une TA supérieure ou égale à 140/90 mmHg, ou par l'utilisation de médicaments antihypertenseurs.
- Le diabète sucré est défini comme une glycémie à jeun supérieure à 126 mg/dl ou l'utilisation de médicaments hypoglycémiants.
- La dyslipidémie : L'hypercholestérolémie est définie par un taux de cholestérol à jeun supérieur à 2 g/l ou par l'utilisation d'un traitement hypolipémiant.

3.2 Paramètres anthropométriques

- *Taille* : mesurée chez un sujet déchaussé, pieds joints, la tête droite face à l'examineur et la colonne vertébrale plaquée le long de la toise.
- *Poids* : mesuré sur un sujet légèrement vêtu à l'aide d'une balance.
- *L'IMC* : est défini par le rapport entre le poids en kilogramme et la taille en mètre carré et est calculé par la formule suivante : $IMC = [Poids (kg) / Taille (m^2)]$.

Les sujets sont classés comme suit :

- ✓ $20 < IMC < 25 \text{ kg/m}^2$: poids idéal.
- ✓ $25 \leq IMC < 30 \text{ kg/m}^2$: surcharge pondérale
- ✓ $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$: obésité.

3.3 Paramètres biologiques

- Le bilan lipidique est considéré comme normal si : LDL-c $< 1,6 \text{ g/l}$ ($4,1 \text{ mmol/l}$), les triglycérides (TG) $< 1,50 \text{ g/l}$ ($1,7 \text{ mmol/l}$) et HDL-c $> 0,4 \text{ g/l}$ (1 mmol/l),
- si TG $\geq 4 \text{ g/l}$ ($4,6 \text{ mmol/l}$), quel que soit le niveau de cholestérol total, on est en présence d'une hypertriglycéridémie (plus rarement d'une hyperlipidémie mixte),
- lorsque le LDL-c $> 1,6 \text{ g/l}$ ($4,1 \text{ mmol/l}$), il s'agit d'une hypercholestérolémie.

3.4 Paramètres électrocardiographiques

Analyser les 12 dérivations standards. L'analyse porte sur :

- La mesure de : la fréquence cardiaque (FC), amplitude de P, durée de P, PR, QRS.
- La recherche d'une hypertrophie ventriculaire gauche par les indices les plus utilisés en pratique courante Indice de Sokolow-Lyon : SV1 + RV5 ou V6 en faveur d'une HVG

lorsqu'il dépasse 35 mm chez un sujet de plus de 35ans et plus de 45mm Chez les sujets en dessous de 35 ans. L'indice de Cornell : $RaVL + SV3$: HVG si >28 mm chez l'homme, > 20 mm chez la femme.

- L'existence d'un éventuel trouble conductif (atrio-ventriculaire ou intra-ventriculaire), d'un trouble de repolarisation secondaire à l'HVG ou d'un trouble de l'excitabilité.

3.5 Paramètres échocardiographiques

- Analyse de la fonction contractile du ventricule gauche (FEVG) et calcul de la différence entre la FEVG initiale (FEVG0) et la FEVG après chimiothérapie (FEVG1) : $\Delta FEVG =$

$FEVG1 - FEVG0$

- Evaluation de la fonction diastolique du ventricule gauche : E, A, E/A, E', E/E'

- Etude de la fonction systolique longitudinale (2D strain), et calcul de la différence entre le GLS initial (GLS0) et le GLS après chimiothérapie (GLS1) : $\Delta GLS = GLS1 - GLS2$

4 Modalités et déroulement de l'étude

4.1 Recueil de données

Le recueil des données a été effectué grâce à un questionnaire que nous avons élaboré et divisé en trois parties

La première concerne les données personnelles du patient, ses antécédents personnels et familiaux, médicaux notamment cardiovasculaires et les antécédents chirurgicaux, ainsi que les médicaments dont le patient prend

La seconde partie du questionnaire résume toutes les informations qui concernent la maladie cancéreuse et le traitement anticancéreux reçu.

La troisième partie détaille les données de l'ECG et de l'échographie 2D du cœur avant de recevoir la chimiothérapie et après l'avoir reçu, ainsi que les différents évènements cardiovasculaires.

4.2 Analyse des variables

Un événement cardiovasculaire a été défini comme la survenue d'au moins une des complications suivantes :

- $\Delta FEVG$ supérieur ou égal à 10,
- ΔGLS supérieur ou égal à 10,

- Insuffisance cardiaque symptomatique,
- Maladie thrombo-embolique,
- Accident vasculaire cérébral,
- Hypertension pulmonaire,
- Insuffisance coronaire,
- Valvulopathie,
- Arythmie,
- Mort subite.

4.3 Analyse statistique

- Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS (*Graduate Pack for Windows*, version 26).
- La régression logistique est une approche de modèle mathématique qui peut être utilisée afin de montrer la relation entre une ou plusieurs variables indépendante(s) et une variable dépendante qui, dans notre cas, est la baisse de la FEVG ou du GLS.
- L'analyse multi variée se réalisera par des modèles de régression logistique conditionnelle pas à pas (*stepwise*), procédures qui sélectionnent les variables une à une, soit pour les retirer progressivement du modèle (procédure descendante), soit pour les y ajouter progressivement (procédure ascendantes). Elle nous permet de sélectionner les variables réellement associées à la baisse de la FEVG ou du GLS.

4.4 Présentation des résultats

- Les variables qualitatives seront exprimées sous forme de fréquences absolues (n=effectifs) et fréquences relatives (%).
- Les variables quantitatives seront exprimées sous forme de moyennes (m) \pm l'écart type (ET) et valeurs extrêmes (Minimum et Maximum).
- Les Odds Ratio (OR) seront présentés avec leur intervalle de confiance à 95 %, ainsi que leur test de significativité.
- Pour l'ensemble des tests statistiques, nous retiendrons un seuil de signification (p) de 5%.

Chapitre II : Résultats

1 Analyse descriptive

1.1 Description des caractéristiques de l'échantillon sujet de notre étude

L'étude a concerné une population de 21 patients de cancer du pancréas traités au niveau du service d'Oncologie Médicale du CHU Tlemcen pris en charge entre Janvier 2021 et Janvier 2022. Leurs caractéristiques sont consignées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Caractéristiques des patients atteints de cancer du pancréas, traités au niveau du service d'Oncologie Médicale entre Janvier 2021 et Janvier 2022

Effectif	21 (100%)
Age (ans)	56,8 ± 12,6 [49 – 79]
Sexe	
Homme	13 (61,9%)
Femme	8 (38,1%)
IMC (Kg/m²)	
Moyen	22,0 ± 4,3
IMC < 25	78%
25 ≤ IMC < 30	22%
IMC ≥ 30	00%
Tabagisme	6 (28,5%)
HTA	12 (57,1%)
Diabète	13 (61,9%)
Dyslipidémie	3 (14,3%)
HTA + Diabète	9 (52,8%)
HTA + Dyslipidémie	1 (4,8%)
Diabète + Dyslipidémie	2 (9,5%)
HTA + Diabète + Dyslipidémie	1 (4,8%)
Situation thérapeutique	
Adjuvante	4 (19,1%)
Première	8 (38,1%)
Palliative	9 (42,8%)
Protocole de chimiothérapie	
FOLFIRINOX	8 (38,1%)
Gemcitabine	13 (61,9%)

Au regard du tableau 6, Le diabète était le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquent (61,9%), et environ la moitié des patients (52,8%) étaient à la fois diabétiques et hypertendus. Parmi les 21 patients traités, plus de 60% d'entre eux sont des hommes, et la

majorité (78%) avait une IMC normale. La notion d'obésité n'existait pas. La chimiothérapie a été proposée essentiellement en situation palliative (42%) et première (38%).

1.2 Caractéristiques cliniques de la population

1.2.1 HTA

1.2.1.1 Fréquence et ancienneté de l'HTA

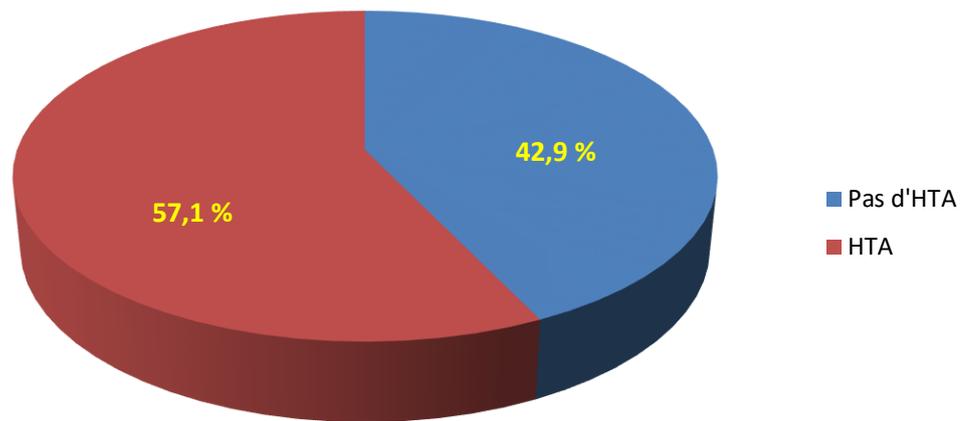


Figure 11 : Fréquence de l'HTA dans la population générale

L'HTA est présente chez plus de la moitié des patients (12/21)

L'ancienneté de l'HTA est en moyenne de **7,2 ± 6,1 ans** avec des extrêmes de **1 à 22 ans**.

1.2.1.2 Traitement de l'HTA

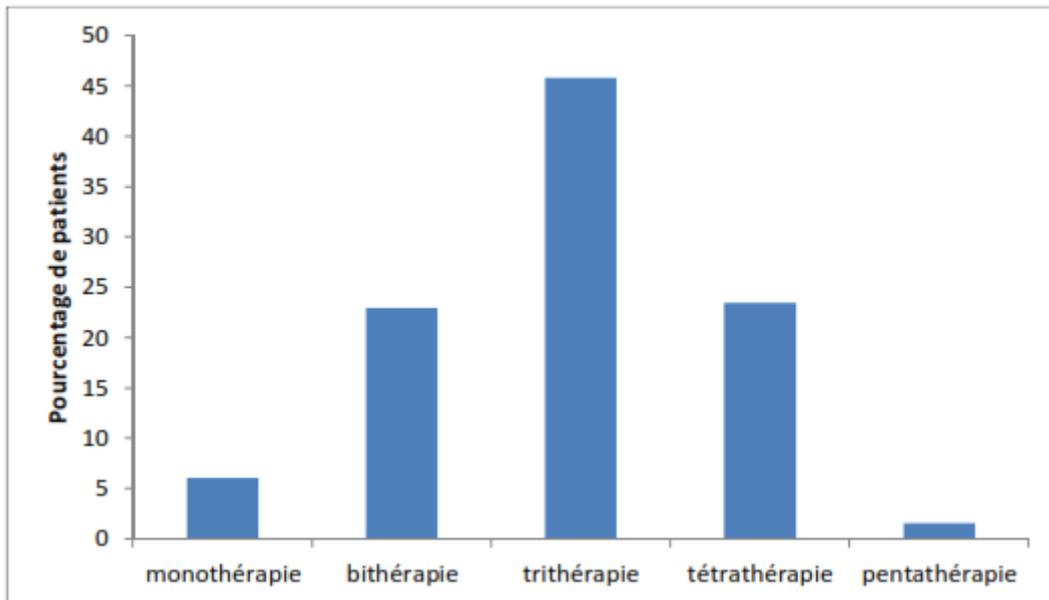


Figure 12 : Nombre d'antihypertenseurs utilisés

- Seuls **6%** avaient un seul antihypertenseur et **71%** avaient trois médicaments hypotenseurs et plus.
- Les médicaments hypotenseurs les plus utilisés par nos patients sont représentés sur la figure 13.

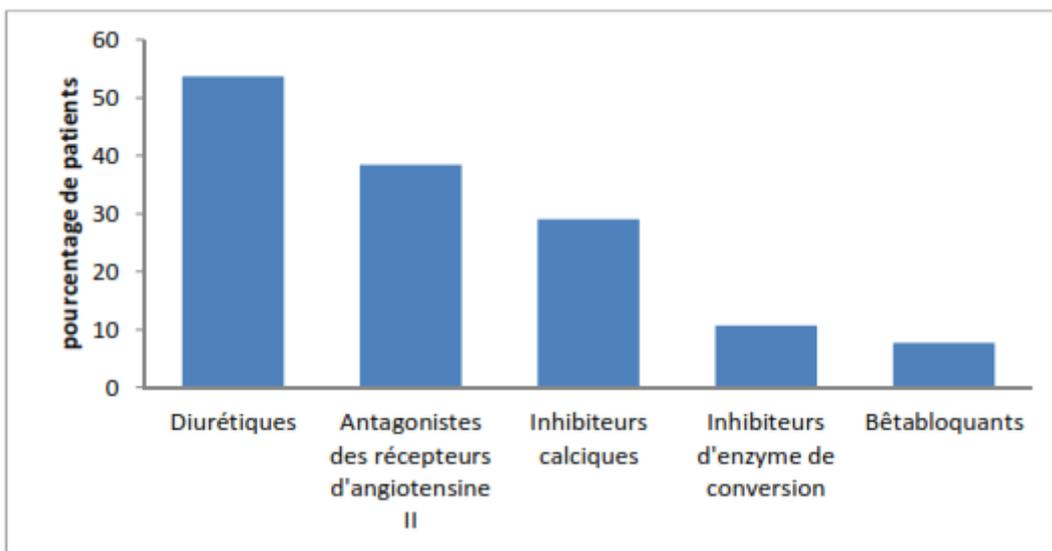


Figure 13 : Fréquence des différentes classes d'antihypertenseurs

- Plus de la moitié des patients (53,7%) avaient des diurétiques, 38,5% étaient sous antagonistes des récepteurs d'angiotensine II et 29% étaient sous inhibiteurs calciques.

1.2.2 Diabète

1.2.2.1 Fréquence du diabète

Tous nos patients diabétiques avaient un traitement antidiabétique. Le diabète était présent chez 13 de nos patients, soit environ les deux tiers de notre population (61,9%).

1.2.2.2 Caractéristiques du diabète de la population générale

Tableau 7 : Caractéristiques du diabète de la population générale

Type du diabète	
Diabète type 1	2 (9,52%)
Diabète type 2	19 (90,48%)
Traitement	
Insuline	2 (9,52%)
ADO	15 (71,43%)
Insuline + ADO	4 (19,08%)

ADO : Antidiabétiques oraux

Nous notons une prédominance du diabète de type 2 dans notre population à 90,5%. L'insulinothérapie était rarement utilisée (6 patients seulement)

1.2.2.3 Diabète et HTA

Plus de la moitié des diabétiques de notre population, ont une HTA associée (52,8%)

Tableau 8 : Répartition de la population diabétique en fonction de l'HTA

Diabète	Diabète (+)	Diabète (-)	χ^2	P
HTA	9 (52,8%)	3 (14,3%)	16,5	0,000

χ^2 : Khi-deux, P : Précision

1.2.3 Dyslipidémie

- Les dosages du cholestérol total et des triglycérides ont été effectués chez tous les patients.
- 3 patients seulement de cette population (14,3%), avaient des antécédents de dyslipidémie et étaient traités par des statines.

Tableau 9 : Profil lipidique de la population générale

Paramètres	Moyennes	Extrêmes
Triglycérides (g/l)	1,6 ± 0,4	0,7 – 2,8
Cholestérol (g/l)	1,7 ± 0,5	0,8 – 2,9

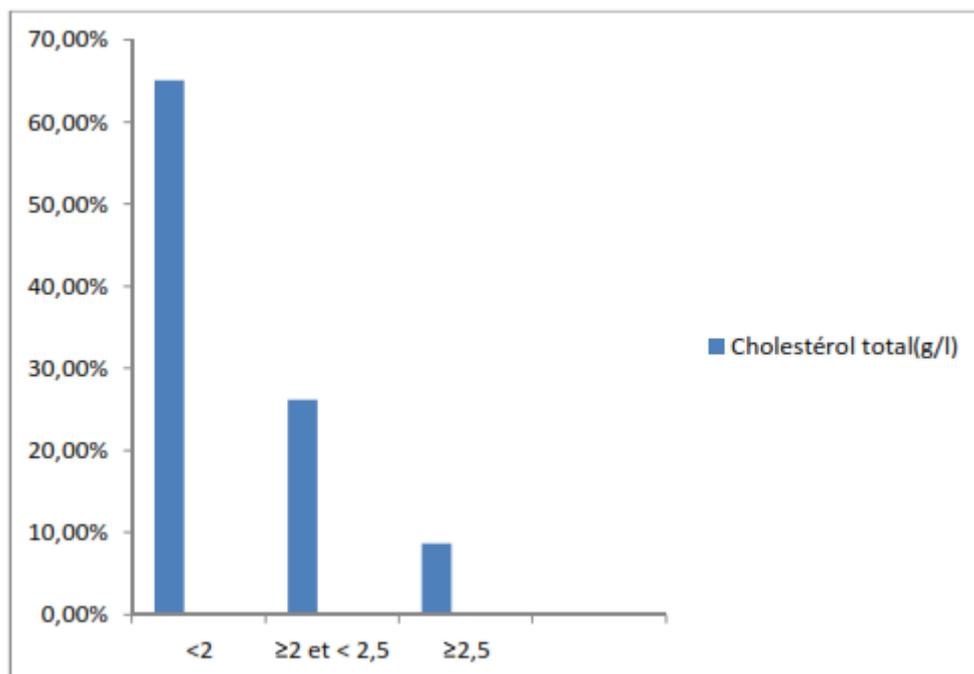


Figure 14 : Répartition de la population selon les taux de cholestérol total

Nous remarquons que 35% de notre population présente une cholestérolémie supérieure à 2g/l

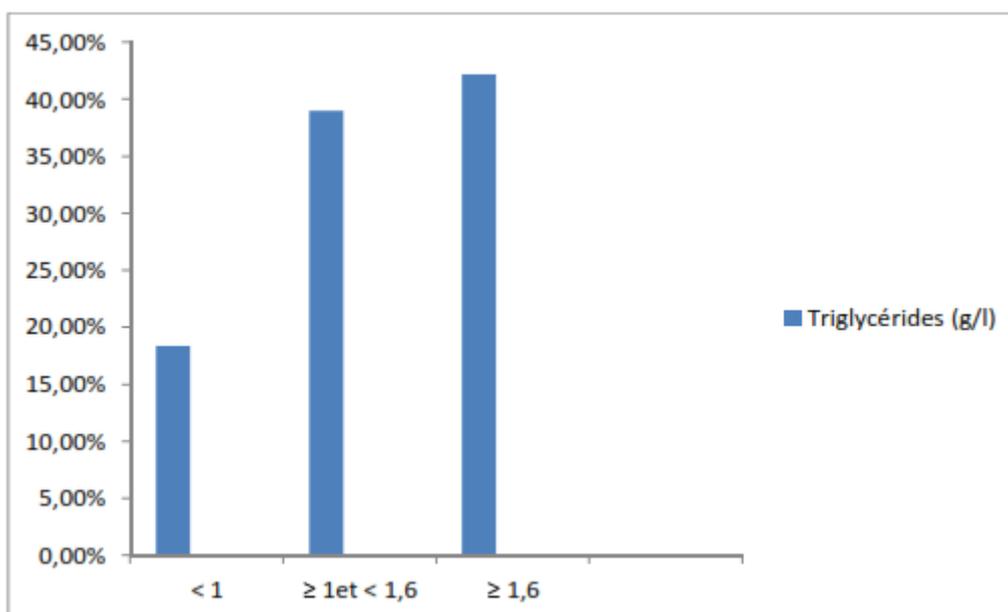


Figure 15 : Répartition de la population selon les taux de triglycéridémie

Presque la moitié de notre population (42,2%) a des taux de triglycérides plasmatiques élevés, supérieurs à 1,6g/l

1.3 Etude de l'électrocardiogramme

Tableau 10 : Paramètres électro-cardiographiques avant et après fin de traitement par chimiothérapie

Variabes	T0	T1	P
FC (bpm)	74,44 ± 12,89	82,83 ± 11,33	0,013
Amplitude de P (mV)	0,11 ± 0,03	0,12 ± 0,03	0,454
Durée de P (ms)	95,53 ± 12,05	95,61 ± 11,60	0,973
Intervalle PR (ms)	148,97 ± 20,37	148,05 ± 21,29	0,835
Axe QRS (°)	39,33 ± 30,13	37,83 ± 30,28	0,769
Durée de QRD (ms)	87,05 ± 13,88	87,02 ± 12,88	0,989
QTc (ms)	410,18 ± 27,64	421,61 ± 25,53	0,032
SV1 (mV)	1,18 ± 0,41	1,30 ± 0,41	0,144
RV5 (mV)	0,74 ± 0,33	0,79 ± 0,38	0,512
SV1 + RV (mV)	1,92 ± 0,59	2,08 ± 0,61	0,151

bpm : battements par minute, **mV** : millivolt, **ms** : milliseconde

Nous remarquons une augmentation statistiquement significative de la FC et de la durée de QTc.

1.4 Etude de l'échocardiographie 2D

1.4.1 Analyse de la fonction systolique du ventricule gauche

Tableau 11 : Paramètres de la fonction systolique du ventricule gauche

Variabes	FEVG0	FEVG1	P
FEVG	63,2 ± 6,2	61,8 ± 4,3	0,530
FR	35,2 ± 6,6	35,4 ± 5,8	0,560

FR : Fraction de raccourcissement

Tous nos patients avaient une FEVG calculée par la méthode de Simpson Biplan, initialement supérieure à 50%. Il n'y a pas eu d'influence de la chimiothérapie sur la fonction systolique du ventricule gauche comme le montre le tableau 11.

Nous notons un Δ **FEVG** = **2,54 ± 0,7**

1.4.2 Analyse de la fonction diastolique du ventricule gauche

Tableau 12 : Paramètres de la fonction diastolique du ventricule gauche

Variables	T0	T1	P
E	0,85 ± 0,36	0,76 ± 0,26	0,371
E'	0,08 ± 0,03	0,07 ± 0,02	0,096
E/E'	11,02 ± 4,2	11,71 ± 8,04	0,275

E : Onde du flux mitral, E' : Onde du flux mitral en doppler pulsé

Aucun impact négatif de la chimiothérapie sur la fonction diastolique du ventricule gauche.

1.4.3 Etude de la fonction systolique longitudinale (2D strain)

Tableau 13 : Strain longitudinal global avant et après chimiothérapie

Variables	GLS0	GLS1	P
GLS	-17,7 ± 1,21	-15,8 ± 1,81	0,042

Nous notons un Δ **GLS = -1,9 ± 1,01** qui est faible, mais statistiquement significatif (**p=0,042**) comme mentionné dans le tableau XII

1.5 Etude des événements cardiovasculaires

Nous avons remarqué la survenue **d'un seul événement cardiaque** parmi ceux définis dans le protocole de notre étude Il s'agit d'un seul cas de **douleur thoracique angineuse** chez un patient sous chimiothérapie de type FOLFIRINOX, survenue deux jours après le deuxième cycle. L'exploration électrocardiographique et échocardiographique était strictement normale.

○ Analyse multivariée des facteurs de risque de la baisse du GLS

Nous avons effectué une régression logistique conditionnelle pas à pas pour sélectionner les variables potentiellement associées à la baisse du GLS chez nos patients.

Tableau 14 : Facteurs de risque indépendants de la baisse du GLS résultant d'une régression logistique

Facteurs de risque	OR	IC à 95%	P
Sexe	1,205	1,001 – 1,421	0,152
IMC	1,754	1,520 – 1,950	0,210
HTA	1,415	1,007 – 1,987	0,045
Diabète	1,985	1,001 – 3,937	0,040
Dyslipidémie	1,110	1,081 – 1,860	0,118

Chapitre III : Discussion :

La cardiotoxicité est un effet secondaire bien connu de divers agents antinéoplasiques comme les anthracyclines et le 5-fluorouracil.

Afin de déterminer le risque de toxicité cardiaque secondaire aux protocoles de chimiothérapie proposés chez cette catégorie de patients, nous avons examiné dans la présente étude les caractéristiques démographiques, cliniques, et paracliniques chez une population constituée de 21 patients atteints de cancer du pancréas traités au niveau du service d'Oncologie Médicale du CHU Tlemcen, entre Janvier 2021 et Janvier 2022 .

Au sein de notre population d'étude, on note une nette prédominance du sexe masculin 61,9 % (sex ratio=1.63) avec un âge moyen de $56,8 \pm 12,6$ [49 – 79]. Ceci est en parfait accord avec les données des autres études qui estiment que le cancer du pancréas est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes (23). Chez l'ensemble des patients, la chimiothérapie a été proposée essentiellement en situation palliative (42%) et première (38%), dont la majorité était sous le protocole de chimiothérapie Gemcitabine (61.9%) et l'autre minorité (38.1%) était sous le protocole FOLFIRINOX. Ces résultats sont concordants avec la littérature qui nous montre que plus de 50 % des patients ont une maladie métastatique à distance à la présentation, 29% des patients sont à un stade localement avancé et seulement 10 % des patients sont au stade localisé (19). Ce retard de diagnostic est essentiellement dû aux signes cliniques qui sont pauvres et non spécifiques, ainsi qu'à la situation anatomique du pancréas.

Les facteurs de risque connus pour les maladies cardiovasculaires, notamment le tabagisme, le diabète, l'hypertension, la dyslipidémie et l'obésité, peuvent exacerber la toxicité cardiovasculaire liée à la chimiothérapie. Dans notre analyse des facteurs de risques cardiovasculaires, on constate que le diabète constitue le facteur le plus fréquent, commun chez 61.9 % de la population, suivi par l'HTA chez 57.1 % de la population, et environ la moitié (52.8%) des patients était à la fois diabétique et hypertendus. Néanmoins, il est actuellement impossible de prédire avec certitude la toxicité cardiovasculaire liée à certaines molécules de chimiothérapie, dont le 5-FU sur la base de la présence de ces facteurs de risque (71).

En effet, sur 21 patients, nous avons constaté la survenue d'un événement cardiaque unique. Il s'agit d'un cas de douleur thoracique angineuse chez un patient recevant une chimiothérapie de type FOLFIRINOX, survenue deux jours après le deuxième cycle.

L'exploration électrocardiographique et échocardiographique étaient tout à fait normaux. Nos résultats peuvent soutenir le concept que le traitement par de la 5-FU contenu dans le protocole FOLFIRINOX, peut engendrer une toxicité cardiaque de type vasospasme coronarien, avec une incidence variant de 1.2 à 18 % (72).

Bien que nous n'ayons remarqué aucun cas de toxicité cardiaque liée à la Gemcitabine, il a été rapporté dans la littérature des cas d'infarctus aigu du myocarde, d'arythmies comme la tachycardie supraventriculaire et de péricardite suite à l'utilisation de cette molécule, mais les données sont rares.

Les mécanismes par lesquels plusieurs agents chimiothérapeutiques produisent des toxicités cardiaques ont également été étudiés. Le 5-FU a des effets toxiques directs sur l'endothélium vasculaire qui impliquent l'oxyde nitrique (NO) synthase endothélial et conduisent à des spasmes coronariens et à une vasoconstriction indépendante de l'endothélium via la protéine kinase C (73) . Concernant le mécanisme de cardiotoxicité du Gemcitabine, il reste toujours inconnu.

Les médicaments anticancéreux peuvent avoir des effets proarythmiques, y compris l'allongement de l'intervalle QT. Des augmentations significatives de QTmax et QTd ont été observées dès 24h après le traitement au 5-FU mais la fréquence est inconnue (74). Dans notre échantillon, nous remarquons effectivement dans l'analyse de l'électrocardiogramme, une augmentation de la FC et du QTc. En revanche, il n'y a pas eu d'influence de la chimiothérapie ni sur la fonction systolique du ventricule gauche avec une $\Delta \text{FEVG} = 2,54 \pm 0,7$ ni sur la fonction diastolique du même ventricule. Nous notons également un $\Delta \text{GLS} = -1,9 \pm 1,01$ qui est faible, mais statistiquement significatif ($p=0,042$). D'autres études , qui ont utilisé la mesure du GLS pour détecter la cardiotoxicité liée à la chimiothérapie, ont trouvé que le GLS peut être utilisé pour documenter l'altération de la fonction cardiaque chez les patients traités par les anthracyclines, le trastuzumab ou les deux après avoir remarqué un GLS anormal chez 33 % des patients étudiés (75). Cependant nous n'avons pas trouvé des études concluantes sur la modification de GLS suite au traitement antinéoplasique dans le cancer du pancréas

Selon des études antérieures, les anomalies de l'ECG ne sont pas très sensibles pour détecter les anomalies dues à la toxicité cardiovasculaire liée à la chimiothérapie, néanmoins, les arythmies supraventriculaires, une tachycardie ventriculaire ou un allongement du QT

peuvent être répertoriées comme des anomalies de l'ECG attribuables à la toxicité cardiovasculaire. Dans ce cas le Holter-ECG est plus utile (71).

L'échocardiographie peut détecter une hypokinésie ventriculaire gauche diffuse ou focale ou une diminution de la fraction d'éjection (FE) causée par les Fluoropyrimidines. De plus, les déformations longitudinales stratifiées GLS sont plus sensibles pour la détection des lésions myocardiques infracliniques à un stade précoce (76).

Dans le cadre du contrôle de la toxicité cardiaque suite aux traitements anticancéreux, une réduction des facteurs de risque cardiovasculaire avec un contrôle approprié de la pression artérielle, du cholestérol et de la glycémie, ainsi que l'arrêt du tabac sont suggérés chez tous les patients pour la prévention primaire de la cardiotoxicité. En plus d'une évaluation cardiovasculaire détaillée avant d'entamer le traitement, doit s'ajouter la surveillance et les contrôles du bilan cardiaque régulièrement au cours du traitement afin de détecter les troubles précocement, essentiellement chez les patients à haut risque cardiovasculaire. Cela peut se faire à l'aide d'un électrocardiogramme et une échographie cardiaque.

Les limites de l'étude :

La limite majeure de notre travail est la petite taille de l'échantillon qui contient que 21 patients, dû à la faible incidence du cancer du pancréas. De plus, le déficit de certaines informations dans les dossiers des malades étudiés ainsi que l'intervalle de l'étude qui était d'une durée d'une année. Et enfin, Le taux de survie des patients atteints de cancer du pancréas qui est faible du fait que la plupart des patients se présentent à un stade avancé au moment du diagnostic. De ces faits ces constatations doivent être confirmées par d'autres études dans une population plus large.

Conclusion

En conclusion, la chimiothérapie utilisée pour traiter le cancer du pancréas est susceptible de provoquer une cardiotoxicité qui, dans certaines circonstances, est sévère et peut contribuer à la morbidité et à la mortalité liées au cancer. Par conséquent, tous les patients envisageant une chimiothérapie doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de contrôler les facteurs de risque cardiovasculaire dans le but de réduire l'iatrogénicité associée à ces molécules et d'améliorer la survie et la qualité de vie de ces patients.

D'autres études sont recommandées pour mieux comprendre les mécanismes pathogéniques des lésions cardiovasculaires. Cela pourrait aider à la prise en charge médicale de ces affections et rendre les traitements contre le cancer plus sûrs.

BIBLIOGRAPHIE :

1. **Carol E DeSantis 1, Chun Chieh Lin, Angela B Mariotto, Rebecca L Siegel, Kevin D Stein, Joan L Kramer, Rick Alteri, Anthony S Robbins, Ahmedin Jemal.** *Cancer treatment and survivorship statistics, 2014.* 2014, CA Cancer J Clin ., p. 20.
2. **Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KKW.** *Chemotherapy-induced Cardiotoxicity: Detection, Prevention and Management.* s.l.: Canadian Journal of Cardiology, 2014. doi: 10.1016/j.cjca.2014.04.029.
3. **Canet, G. Dumas · E.***Cardiovascular Toxicity Due to Chemotherapy, Targeted Therapies, and Immunosuppressive Drugs.* s.l. : SRLF et Lavoisier SAS 2015, 2015. doi: 10.1007/s13546-015-1161-4.
4. **Lenihan D, Cardinale D.***Late cardiac effects of cancer treatment.* s.l. : J Clin Oncol, 2012. 30:3657–64.
5. **Cipolla2, Daniela Cardinale 1 & Gina Biasillo2 & Carlo Maria.***Curing Cancer, Saving the Heart: A Challenge That Cardiology Should Not Miss.* s.l. : Springer Science+Business Media New York 2016, 2016. doi : 10.1007/s11886-016-0731-z.
6. **Maître de conférence, Michel HELLER-** *Histologie du Cœur.*
7. *Histologie du coeur. médecine, Cours de deuxième année.* Batna : s.n.
8. —. *médecine, Cours de deuxième année.* Batna : s.n.
9. **Le blog du matériel médical.** ECG : définition et principe de l'électrocardiogramme. s.l. : extrait du site : blog.mediprostore.com.
10. **le magazine TOP SANTE.** L'échographie cardiaque, c'est quoi ? *Extrait du site : .topsante.com.*
11. **Clinique cardiologique CHU de Grenoble.** sémiologie et pathologie cardiovasculaires. *extrait du site : www-sante.ujf-grenoble.fr.*
12. **Werner G. Daniel, M.D., and Andreas Mügge, M.D.***Transesophageal Echocardiography.* s.l. : The New England Journal Of Medicine, 1995. doi : 10.1056/NEJM199505113321906.
13. **Gillian C.Nesbitt, Sunil Mankad, Jae K.Oh.***Strain imaging in echocardiography: methods and clinical applications.* s.l.: The International Journal of Cardiovascular Imaging, 2009. doi : 10.1007/s10554-008-9414-1.
14. **H.Thibault.** *Imagerie de déformation/strain ventriculaire gauche : puis-je m'en passer au quotidien ?May I overlook myocardial strain in my daily practice?* s.l.: ELSEVIER, 2020. doi : 10.1016/j.amcp.2020.10.005.
15. **American Society of Echocardiography Task Force on Standards and Guidelines for the Use of Ultrasonic Contrast in EchocardiographySharon L.MulvaghMD, ChairAnthony N.DeMariaMD, CochairSteven B.FeinsteinMDPeter N.BurnsPhDSanjivKaulMDJames G.MillerPhD.** *Contrast Echocardiography: Current and Future Applications.* s.l.: ELSEVIER, 2000. doi : 10.1067/mje.2000.105462.
16. **toxicologie industrielle et environnementale.** *Evaluation de la toxicité de la chimiothérapie taxol chez des patients soignés dans le service d'oncologie de maghnia.* Tlemcen : Mémoire pour l'obtention de diplôme de Master , 2020.

17. **Unité hépatobiliaire et pancréatique de Strasbourg.***Pathologie; Anatomie.* s.l. : Extraite du site : foie-pancreas-strasbourg.eu.
18. **DR Guy SCEMAMA (CIEM).***Cancer du pancréas: retard au diagnostic.* PARIS : egora , 2018.
19. **Bender, Eric.***The pancreas problem.* s.l. : Cancer Diagnosis, 2020, Vol. VOL 579.
20. **Linda C. Chu, Michael G. Goggins, Elliot K. Fishman,.** *Diagnosis and Detection of Pancreatic Cancer.* s.l. : Cancer J, 2017. Doi : 10.1097/PPO.0000000000000290.
21. **SOCIÉTÉ SAVANTE DES MALADIES ET CANCERS DE L'APPAREIL DIGESTIF.** *Cancer du pancréas.* s.l. : extrait du site : snfge.org.
22. **Jonathan D Mizrahi, Rishi Surana, Juan W Valle, Rachna T Shrof.** *Pancreatic cancer.* s.l. : Lancet, 2020. doi : 10.1016/S0140-6736(20)30974-0.
23. **ALILICHE Amina, BOUKERCHE Fatima Z, ZIADA Amina.** *Etude rétrospective et descriptive du cancer de pancréas de quelques Wilayas de l'Est Algérien: analyse épidémiologique, biochimique et clinicopathologique.* s.l. : Mémoire de fin d'études sur : <http://dSPACE.univ-jijel.dz/>.
24. **Robert J. Torphy, Yuki Fujiwara, Richard D. Schulick.** *Pancreatic cancer treatment: better, but a long way to go.* s.l. : Surgery Today, 2020. doi : 10.1007/s00595-020-02028-0.
25. **Kleeff, J. et al.***Pancreatic cancer.* s.l. : Nat. Rev. Dis Primers 2, 2016. 16022.
26. **Burriss HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD.** *Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial.* s.l. : J Clin Oncol, 1997. PMID: 9196156.
27. **Christoph Springfeld, Dirk Jäger , Markus W. Büchler, Oliver Strobel, Thilo Hackert, Daniel H. Palmer, John P. Neoptolemos.** *Chemotherapy for pancreatic cancer.* s.l. : Quarterly Medical Review, 2019. doi : 10.1016/j.lpm.2019.02.025.
28. **Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR.** *Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis.* JAMA 293:715–22. s.l. : JAMA, 2005. 293:715–22.
29. **Tsibiribi, P., et al., .** *Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in 1350 patients with no prior history of heart disease.* s.l. : Bull Cancer, , 2006. . 93(3): p. E27-30..
30. **Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, et al.***Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular.* 2000.
31. **Rixe O, Billemont B, Izzedine H.** *Hypertension as a predictive factor of Sunitinib activity.* s.l. : Ann Oncol, 2007. 18:1117.
32. **Kamba T, McDonald DM.***Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer.* s.l. : Br J Cancer, 2007. 96:1788–95 .
33. **Sack GH, Levin J,.***Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features.* . s.l. : Bell WR, 1977. Medicine (Baltimore) 56:1–37.
34. **Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA.***Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment.* . 2003. Am J Hematol 72:43–52.

35. **Kakkar AK, Williamson RC.** *Prevention of venous thromboembolism in cancer patients.* . s.l. : Semin Thromb Hemost, 1999. 25:239–43.
36. **Sambasivan K, Mahmoud S, Kokache A, et al .***Hypersensitivity reactions to etoposide phosphate.* s.l. : J Oncol Pharm Pract , 2014. 20:158–60 .
37. - **Corpus Médical [Internet].***Traitement des cancers :chirurgie.* s.l. : extrait du site: <http://medidacte.timone.univ-mrs.fr/webcours/>, 2015 Jul 15.
38. **Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al.** *Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a populationbased case-control study.* s.l. : . Arch Intern Med , 2000. 160:809–15.
39. **Mitchell L, Hoogendoorn H, Giles AR, et al.** *Increased endogenous thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia: risk of thrombotic complications in l’asparaginaseinduced antithrombin III deficiency.* s.l. : Blood, 1994. 83:386–391.
40. **Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, et al.** *Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary.* s.l. : Cancer, 2009. 115:4442–9.
41. **Kuenen BC, Levi M, Meijers JCM, et al.** *Potential role of platelets in endothelial damage observed during treatment with.* s.l. : J Clin Oncol, 2003. 21:2192–8.
42. **Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al.** *Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis.* s.l. : JAMA, 2008. 300:2277–85.
43. **Vogelzang NJ, Benowitz SI, Adams S, et al.** *Clinical cancer advances 2011: Annual Report on Progress Against Cancer from the American Society of Clinical Oncology.* . s.l. : J Clin Oncol, 2012. 30:88–109.
44. **Rossana Berardi *, Miriam Caramanti, Agnese Savini, Silvia Chiorrini, Chiara Pierantoni,.** *State of the art for cardiotoxicity due to chemotherapy and to targeted therapies.* Italy : Critical Reviews in Oncology / Hematology , 2013. doi : 10.1016/j.critrevonc.2013.02.007.
45. **Jean-Michel Halimi, Michel Azizi, Guillaume Bobrie ,Olivier Bouche, Gilbert Deray,.** *Effets vasculaires et renaux des médicaments anti-angiogéniques : recommandations françaises pour la pratique (SN, SFHTA, APNET, FFCD).* France : Elsevier Masson SAS et Association Societe de Nephrologie, 2008. doi : 10.1016/j.nephro.2008.10.002.
46. **Jassem, Elzbieta Senkus _ Jacek.** *Cardiovascular effects of systemic cancer treatment.* Poland : Cancer Treatment Reviews, 2011. doi : 10.1016/j.ctrv.2010.11.001.
47. **Yusuf SW, Razeghi P, Yeh ETH.** *The diagnosis and management of cardiovascular disease in cancer patients.* s.l. : Curr Probl, 2008. 33:163–96.
48. **Yeh ETH, Bickford CL.** *Cardiovascular complications ocancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management.* 2009.
49. **Giuseppe Curiglianoa 1, Erica L. Mayer, Harold J. Burstein ,Eric P. Winer , Aron Goldhirsch.** *Cardiac Toxicity From Systemic Cancer Therapy : A Comprehensive Review.* USA : Progress in Cardiovascular Diseases, 2010. doi : 10.1016/j.pcad.2010.05.006.
50. **van Heeckeren WJ, Ortiz J, Cooney MM, Remick SC.** *Hypertension, proteinuria, and antagonism of vascular endothelial growth factor signaling: clinical toxicity, therapeutic target, or novel biomarker? .*s.l. : J Clin Oncol, 2007. 25:2993–5..

51. **ET, Yeh.** *Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy.* s.l. : Annu Rev Med, 2006. 57:485–98..
52. **Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al.** *Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia.* s.l. : N Engl J Med, 2002. 346:645–52.
53. **Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al.** *Cardiac dysfunction in ithe Trastuzumab Clinical Trials Experiences.* s.l. : J Clin Oncol, 2002, Vol. 20. doi : 10.1200/JCO.2002.20.5.1215.
54. **Bird BR, Swain SM.** *Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems.* s.l. : Clin Cancer Res ., 2008. 14:14-24..
55. **de Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, et al.** *Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study.* s.l. : J Clin Oncol, 1992. 10:1795–1801.
56. **Jensen SA, Sørensen JB.** *Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine.* s.l. : Cancer Chemother Pharmacol 58 : 487–493, 2006. doi : 10.1007/s00280-005-0178-1.
57. **Meyer CC, Calis KA, Burke LB, et al.** *Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil.* s.l. : Pharmacotherapy, 1997. 17:729–36.
58. **Lejonc JL, Vernant JP, Macquin J, Castaigne A.** *Myocardial infarction following vinblastine treatment.* s.l. : Lancet Lond Engl, 1980. 2:692.
59. **Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, et al.** *Cardiac disturbances during the administration of taxol.* s.l. : J Clin Oncol, 1991. 9:1704–12.
60. **Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, et al.** *Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer.* s.l. : . J Clin Oncol, 2000. 18:1725–32.
61. **Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al.** *Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma.* s.l. : N Engl J Med, 2007. 356:125–34.
62. **Wojtacki J, Lewicka-Nowak E, Lesniewski-Kmak K.** *Anthracycline induced cardiotoxicity: clinical course, risks factors, pathogenesis, detection and prevention: review of the literature.* s.l. : Med Sci Monit, 2000. 6:41120.
63. **S. Delemasure, C. Vergely, M. Zeller, Y. Cottin, L. Rochette.** *Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclins. From basic concepts to clinical data.* s.l. : Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, 2006. doi: 10.1016/j.ancard.2006.02.005.
64. **Collins C, Weiden PL.** *Cardiotoxicity of 5-fluorouracil.* s.l. : Cancer Treatment Reports ., 1987. 71:733–6.
65. **Cardinale, Daniela, Biasillo, Gina et Cipolla, Carlo Maria.** *Curing Cancer, Saving the Heart: A Challenge That Cardiology Should Not Miss.* New York : CARDIO-ONCOLOGY (SA FRANCIS, SECTION EDITOR) Curr Cardiol Rep, 2016. doi : 10.1007/s11886-016-0731-z.
66. **Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, et al.** *Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after antracycline treatment t in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study.* s.l. : European Journal of Echocardiography, 2006. 7:141–6..
67. **Shan K, Lincoff AM, Young JB.** *Anthracycline-induced cardiotoxicity.* s.l. : Annals of Internal Medicine, 1996. 125:47–58..

68. **Ewer MS, Lenihan DJ.** *Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground ?* s.l. : Journal of Clinical Oncology, 2008. 26:1201–3..
69. **Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, et al.** *Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction.* s.l. : Journal of Internal Medicine, 2002. 251:228–34..
70. **Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, et al.** *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction.* s.l. : Clinical Chemistry, 2005. 51(8):1405–10.
71. **Taro Shiga, Makoto Hiraide.** *Cardiotoxicities of 5-Fluorouracil and Other Fluoropyrimidines.* s.l. : Cardio-oncology., 2020. DOI : 10.1007/s11864-020-0719-1.
72. **Vaflard P, et al.** *La toxicité cardiaque des fluoropyrimidines : 5-fluorouracile, capécitabine, le composé S-1 et le trifluridine/tipiracil.* s.l. : Bull Cancer, 2018 . Doi : 10.1016/j.bulcan.2018.05.005.
73. **Rossana Berardi *, Miriam Caramanti, Agnese Savini, Silvia Chiorrini, Chiara Pierantoni, .** *State of the art for cardiotoxicity due to chemotherapy and to targeted therapies.* italy : Medical Oncology, Università Politecnica delle Marche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Umberto I., 2013. doi : 10.1016/j.critrevonc.2013.02.007..
74. **Jialin Duan, Jingwen Tao et AL.** *Anticancer drugs-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death: current evidence and future research perspectives.* 39, s.l. : Oncotarget, 2018, Vol. 9. DOI : 10.18632/oncotarget.25008.
75. **European society of cardiology.** *Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection.* s.l. : European Heart Journal Cardiovascular Imaging., 2014. DOI:10.1093/ehjci/jet159.
76. **Yang Anqi MM, Zhang Yu MD, et AL.** *Use of echocardiography to monitor myocardial damage during anthracycline chemotherapy.* s.l. : WILEY, 2018. DOI: 10.1111/echo.14252.