

ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

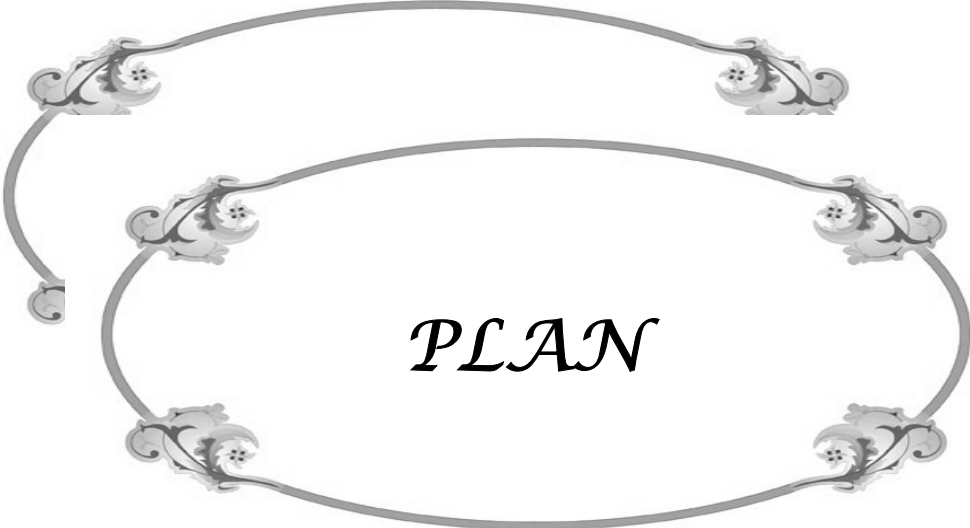
Ap	: Durée de l'onde A pulmonaire
Am	: Durée de l'onde A mitrale
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ARN	: Acide ribonucléique
ATP	: Adénosine triphosphate
BEM	: Biopsie endomyocardique
BNP	: Brain natriuretique peptide
CA	: Contraction auriculaire
Ca²⁺	: Calcium
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CI	: Contraction isovolumétrique
CMP	: Cardiomyopathie
CMI	: Chaîne mammaire interne
CO	: Contraception orale
CTH	: Chimiothérapie
DS	: Dérivation standard
DTD	: Diamètre télédiastolique
DTI	: Doppler tissulaire
Td	: Temps de décélération
DTS	: Diamètre télésystolique
DCT	: Dose cumulative totale

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

ECG	: Electrocardiogramme
E/A	: rapport de vitesse de l'onde A mitrale / vitesse de l'onde E mitrale
FC	: Fréquence cardiaque
FDR	: Facteurs de risque
FE	: Fraction d'éjection
FEVG	: Fraction d'éjection ventricule gauche
FM	: Fermeture mitrale
FR	: Fraction de raccourcissement
FC	: Fréquence Cardiaque
IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IC	: Insuffisance cardiaque
ICC	: Insuffisance cardiaque congestive
IMC	: Indice de masse corporelle
IV	: Intraveineuse
HTA	: Hypertension artérielle
MIBG	: Méta-iodobenzylguanidine
MITO Q	: Mitoquinone
NYHA	: New York Heart Association
NADH	: Nicotinamide adénine dinucléotide
NADPH	: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NOS	: Monoxyde d'azote synthétase
OG	: Oreillette gauche
OM	: Ouverture mitrale

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

OS	: Ouverture sigmoïde
O2	: Oxygène
PAD	: Pression artérielle diastolique
PAS	: Pression artérielle systolique
RL	: Radicaux libres
RR	: Remplissage rapide
RTH	: Radiothérapie
SOD	: Superoxyde de dismutase
TM	: Temps mouvement
TRIV	: Temps de relaxation isovolumétrique
TTT	: Traitement
VA	: Vitesse de l'onde A mitrale
VE	: Vitesse de l'onde E mitrale
VG	: Ventricule gauche
VTD	: Volume télédiastolique
VTS	: Volume télésystolique
Vp	: Vitesse de propagation en TM couleur
VES	: Volume d'éjection systolique
2D	: Bidimensionnel
%	: Pourcentage
>	: Supérieur \bar{a}
<	: Inférieur \bar{a}



PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
I. Type de l'étude	5
II. Objectifs de l'étude	5
III. Patients	5
IV. Méthodes	6
1- Evaluation de la fonction systolique.....	7
2- Evaluation de la fonction diastolique.....	8
V- Analyses statistiques	9
LIMITE DE L'ETUDE	10
RESULTATS	12
I. Données démographiques	13
1- Répartition des patients selon l'année de recrutement.....	13
2- Répartition des patients selon l'âge.....	13
3- Répartition des patients selon le sexe.....	14
II. Données cliniques	14
1- FDR et comorbidité chez la population étudiée.....	14
2- Examen clinique initial chez la population étudiée	15
3- Répartition des patients selon la localisation cancéreuse.....	17
4- Répartition des patients selon le traitement administré.....	18
4-1- Répartition selon le type d'anthracyclines.....	18
4-2- Répartition selon le protocole de CTH.....	19
4-3- Répartition selon la dose d'anthracyclines /cure.....	20
4-4- Répartition selon la dose cumulative totale des anthracyclines.....	20
4-5- Répartition selon les traitements cardiotoxiques associés.....	22
III. Données échocardiographiques	23
1- Etude de la fonction cardiaque systolique de base.....	23

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

2- Etude de la fonction cardiaque diastolique de base.....	23
3- Etude de la fonction cardiaque systolique après 3 ^{eme} et 6 ^{eme} cure.....	24
3-1- Etude de la FR	24
3-2- Etude de la FEVG.....	24
4- Etude de la fonction cardiaque diastolique après 3 ^{eme} et 6 ^{eme} cure.....	29
4-1- Etude du Tei index.....	29
4-2- Etude du TRIV.....	29
4-3- Etude du rapport E/A.....	30
4-4 Etude du Td et du rapport E/Ea.....	32
5- Corrélation entre Tei index, la FR et la FEVG	33
IV. Evolution et suivi.....	34
Discussion.....	35
I. Généralités sur la physiologie cardiaque.....	36
II. Généralités sur les anthracyclines	37
1- Historique des anthracyclines et de leur cardiotoxicité.....	37
2 - Pharmacologie des anthracyclines.....	38
3 - Les différents types des anthracyclines.....	40
4- Indications des anthracyclines	41
5- Toxicité des anthracyclines.....	42
III. Aspects de la cardiotoxicité des anthracyclines.....	42
1- Aspects biochimiques de la cardiotoxicité des anthracyclines.....	42
1-1- Intercalation au niveau de l'ADN	42
1-2- Intercalation au niveau de la topoisomerase II.....	43
1-3- Hypothèse radicalaire	43
1-4- Hypothèse des métabolites toxiques	46
1-5- Hypothèse liée à l'apoptose.....	46
2- Aspects anatomopathologiques de la cardiotoxicité des anthracyclines.....	47

3- Aspects cliniques de la cardiotoxicité des anthracyclines.....	49
1-1- Cardiotoxicité aiguë.....	50
1-2- Cardiotoxicité subaiguë.....	50
1-3- Cardiotoxicité chronique précoce.....	50
1-4- Cardiotoxicité chronique tardive.....	51
IV- Les FDR de la cardiotoxicité subaiguë, chronique précoce et tardive des anthracyclines..	51
1- FDR non modifiables.....	52
2- FDR modifiables.....	53
V- Diagnostic et suivi de la cardiotoxicité subaiguë et chronique des anthracyclines.....	58
1- Détection de la cardiotoxicité subaiguë et chronique des anthracyclines.....	58
2- Paramètres échocardiographiques de la cardiotoxicité des anthracyclines.....	61
VI- Traitement de la cardiomyopathie liée aux anthracyclines.....	65
VII- Prévention de la cardiotoxicité liée aux anthracyclines	65
1- La surveillance échocardiographique de la fonction cardiaque et recommandations.	66
2- Modification des modalités thérapeutiques.....	67
3- Perspectives d'avenir pour la prévention.....	68
CONCLUSION	72
ANNEXES.....	74
RESUMES	81
BIBLIOGRAPHIE	85



INTRODUCTION

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

Au Maroc, les cancers représentent une cause de mortalité chez les deux sexes. L'incidence standardisée globale des cancers est de 101 nouveaux cas / an / 100.000 habitants pour l'année 2005. Ceci correspond à 30.500 nouveaux cas de cancers au Maroc chaque année. Les Cancers gynécologiques et digestifs figurent en première position (1).

La chimiothérapie a amélioré le pronostic, la survie ainsi que la qualité de vie de plusieurs patients cancéreux (2). Outre leur action antitumorale, les anticancéreux exercent des effets secondaires sur les tissus sains de l'organisme (3). Si certaines complications sont non spécifiques, communes à la plupart des antimétabolites (digestifs et hématologiques), les effets indésirables au niveau cardiaque sont spécifiques à quelques drogues notamment les anthracyclines (4).

La chimiothérapie à base d'anthracyclines a largement prouvé son efficacité dans le traitement d'un grand nombre de tumeurs (5). Elle est largement utilisée comme traitement de référence de la leucémie, des lymphomes et différents types de tumeurs solides (cancers du sein, cancers digestifs, broncho-pulmonaires et de la sphère ORL). Cependant, l'utilisation clinique de ces médicaments est limitée par le risque de cardiotoxicité, qui peut mener à une grave insuffisance cardiaque (6). Les anthracyclines peuvent entraîner des troubles du rythme, une toxicité aiguë, mais surtout une dysfonction ventriculaire gauche chronique (7). Leur cardiotoxicité existe sous trois formes : aiguë, subaiguë et chronique (8). La cardiotoxicité aiguë est souvent réversible et n'entrave pas la poursuite de la chimiothérapie. La toxicité cardiaque tardive représente le facteur limitant majeur de leur utilisation. Elle est responsable d'une cardiomyopathie pouvant évoluer à plus ou moins long terme vers une insuffisance cardiaque congestive sévère et irréversible, engageant parfois le pronostic vital alors même que la maladie tumorale est guérie ou contrôlée (8, 9,10). L'insuffisance cardiaque peut survenir très longtemps après l'arrêt du traitement causal (8).

La vitesse de progression et le degré de sévérité de la cardiotoxicité imputables aux anthracyclines sont très variables. L'existence de facteurs favorisants peut expliquer une partie de cette variabilité. L'accumulation de ces facteurs est associée à un risque accru de survenue d'une forme précoce et sévère de cardiotoxicité. La connaissance de ces facteurs prédisposants

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

est importante pour l'identification des sujets particulièrement exposés qui devraient bénéficier d'une surveillance plus étroite (11,12).

Alors que, il y a quelques années, les taux de guérison étaient rares pour que l'on s'investisse dans la prévention des complications iatrogènes des traitements des cancers. Les projets thérapeutiques montrent qu'actuellement et dans les années à venir, il faudra non seulement guérir les pathologies cancéreuses mais également minimiser et prévenir les complications des traitements anticancéreux (13). En attendant les traitements ou les modes de prévention efficaces de ces complications, la première des démarches du clinicien doit être de les reconnaître. On conçoit donc l'intérêt du bilan cardiologique initial dont l'objectif est la recherche d'une dysfonction myocardique, puis en cours de CTH par un suivi régulier visant à éviter la cardiotoxicité (14).

Les moyens de surveillance actuels peuvent permettre de limiter cette toxicité mais demandent à être structurés. L'examen essentiel pour le suivi des patients asymptomatiques est l'échocardiographie avec toutes ses modalités (mode M ; mode bidimensionnel ; Doppler ; Doppler tissulaire) (15).

Cette cardiotoxicité peut être diminuée grâce à des modifications dans les modalités d'administration des anthracyclines, ou à l'usage de cardioprotecteurs ou à celui préférentiel de dérivés de la doxorubicine ayant une cardiotoxicité réduite, comme l'épirubicine ou les anthracyclines liposomales (16).

Au Maroc, malgré l'ampleur du problème, aucune étude ne s'est intéressée à la cardiotoxicité de ces médicaments. De même la réalisation de séries d'examens échocardiographiques au cours et après le traitement n'est pas utilisée en pratique courante. Notre travail constitue la première étude prospective échocardiographie observationnelle sur le sujet dans notre pays.



*PATIENTS
&
METHODES*

I. type de l'étude

Le service d'oncologie radiothérapie et le service de cardiologie du CHU Mohammed VI, se sont intéressés au suivi échocardiographique des patients cancéreux traités par les anthracyclines.

Nous avons mené une étude échocardiographique observationnelle prospective s'étendant sur 14 mois, entre Octobre 2008 / Décembre 2009.

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

- **Objectifs primaires**

- Evaluer l'incidence de la cardiotoxicité subaiguë et chronique précoce des anthracyclines en fonction de plusieurs paramètres (type, DCT d'anthracyclines, FDR...).
- Repérer les indices échocardiographiques les plus sensibles de l'altération de la fonction cardiaque.

- **Objectifs secondaires**

- Démontrer l'importance de la réalisation de l'échocardiographie avant, au cours et en fin du traitement.
- Proposer des mesures préventives de la cardiotoxicité des anthracyclines.

III. PATIENTS

Recrutement des patients : nous avons mené une étude portant sur un collectif de 90 patients atteints d'une maladie néoplasique, ayant reçu une chimiothérapie à base d'anthracyclines. Seulement 70 patients ont été évaluables.

▪ **Critères d'inclusion :**

- Age \geq 18 ans.
- Patients avec une fonction cardiaque initiale conservée et une FEVG \geq 60 %.
- Patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie ni de radiothérapie ni de thérapie ciblée auparavant.
- Patients atteints d'une affection néoplasique ayant une indication de CTH à base d'anthracyclines et sans contre-indications absolues de ces médicaments.

▪ **Critères d'exclusion:**

- Patients ne répondant pas aux critères d'inclusion.
- Age $<$ 18 ans.
- Altération préalable de la FEVG.
- Mauvaise échogénicité.
- Suivi échocardiographique incomplet.

▪ Au cours de l'étude 20 patients ont été exclus : 8 patientes pour mauvaise échogénicité en postopératoire après la réalisation d'une mastectomie gauche ; 6 patients n'ayant pas complété leur suivi échocardiographique ; 4 patients perdus de vue et 2 patients décédés par leur maladie cancéreuse.

IV. METHODES

Une fiche d'exploitation a été utilisée (annexe 1) englobant les données cliniques (démographiques, antécédents, FDR cardiovasculaires, localisation du cancer, signes fonctionnels, examen physique surtout cardiovasculaire), ainsi que les données thérapeutiques (protocole de CTH, type d'anthracyclines, dose /cure, dose cumulative, radiothérapie, autres traitements adjuvants) étaient recueillis à l'inclusion dans l'étude. Un ECG initial ainsi qu'une série d'examens échocardiographiques était réalisé.

Les enregistrements échocardiographiques ont été effectués de façon stéréotypée, sur un échocardiographe doppler numérique récent de marque, Vivid 3, General Electric, en utilisant une sonde adulte biconvexe multifréquence (1,5 à 3,6 MHz), imagerie 2ème harmonique accentuant la qualité de l'image et ainsi l'échogénéicité des patients. L'étude est faite en mode bidimensionnel, en mode M et en mode Doppler pulsé et continu, couleur et tissulaire en duplex et triplex. Un curseur permet de sélectionner à partir de l'image sectorielle la coupe du mode M. Les échocardiographies étaient réalisées par trois opérateurs entraînés au préalable au protocole de l'étude sous la supervision du chef de service de cardiologie du CHU Mohammed VI à Marrakech. Les examens sont archivés sur disque dur pour une relecture de contrôle aléatoire. Une étude des différents paramètres échographiques de la fonction cardiaque avant le traitement (de base), puis à la 3^{ème} cure (faible dose d'anthracyclines), puis à la 6^{ème} cure de chimiothérapie (forte dose d'anthracyclines) a été effectuée. Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation comportant deux parties, une consacrée aux oncologues radiothérapeutes (données cliniques et thérapeutiques) et l'autre aux cardiologues (paramètres échocardiographiques). L'échocardiographie a permis de recueillir les dimensions du ventricule gauche (VG) en TM, Le pourcentage de raccourcissement, la fraction d'éjection VG, les pressions de remplissage à travers l'étude des indices de la fonction diastolique dérivés du flux mitral, du flux veineux pulmonaire, du flux couleur de remplissage du VG, TEI index et les indices combinés.

Pour poser le diagnostic d'une altération de la contractilité et évaluer la dysfonction diastolique chez les patients, nous avons mesuré certains paramètres échocardiographiques évaluant la fonction systolique et diastolique :

1 – Evaluation de la fonction systolique :

- Dans notre étude, l'évaluation de la fonction systolique a reposé sur le calcul de la fraction d'éjection (**FE**) et la fraction de raccourcissement (**FR**), en comparant les diamètres ou surface télédiastolique et télésystolique (Figure 1) .

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

On retient une dysfonction systolique quand la fraction d'éjection du VG est inférieure à 60%.

- Nous avons adopté la classification suivante de l'atteinte cardiaque en se basant sur la FEVG :
 - Minime: baisse de la FEVG $> 10\%$ mais la FE reste $> 50\%$.
 - Modérée: baisse de la FEVG $> 10\%$ avec FE $< 50\%$, patient asymptomatique.
 - Sévère: baisse de la FEVG $> 10\%$ avec FE $< 50\%$, avec des signes d'IC ou
 - FEVG final $< 40\%$.

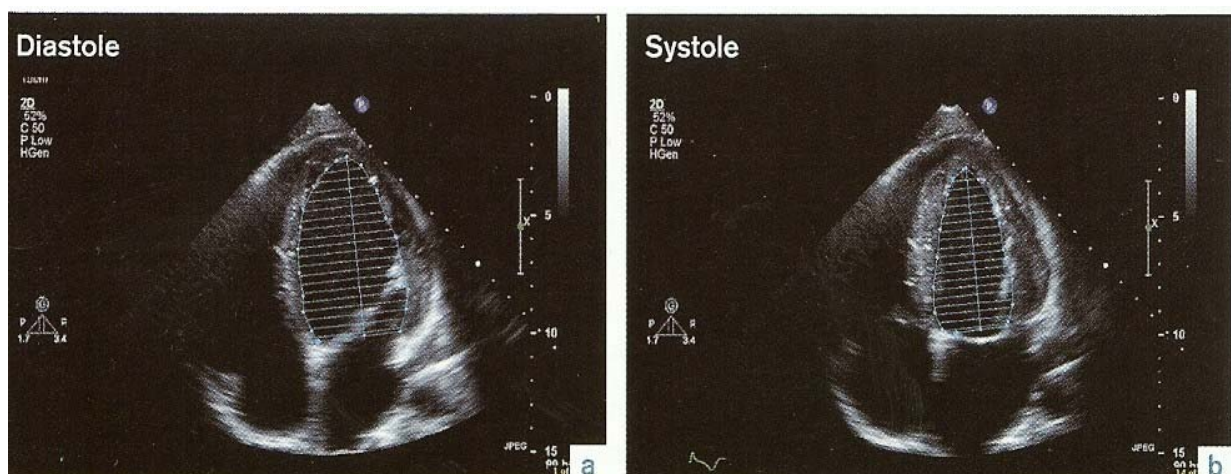


Figure 1 : calcul de la fraction d'éjection du VG

2- Evaluation de la fonction diastolique

Dans notre étude l'évaluation de la fonction diastolique a reposé sur plusieurs paramètres, dérivés des indices les plus récemment utilisés et approuvés, en se basant sur le doppler pulsé, continu, couleur et tissulaire.

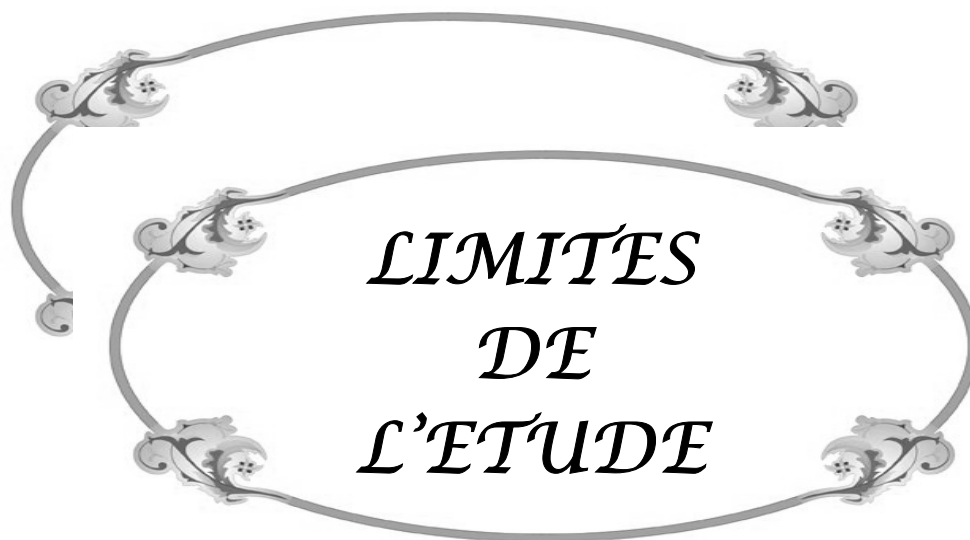
La dysfonction diastolique est retenue après l'étude du profil hémodynamique décrit par Appleton en doppler transmitral, étude des modifications du flux veineux pulmonaire et en étudiant également les nouveaux paramètres comme le DTI à l'anneau et la vitesse de propagation en TM couleur.

V. ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique a été faite à l'aide du logiciel SPSS version 11,5. Le seuil de significativité a été fixé à 5%. Nous avons réalisé :

- Une analyse descriptive : nous avons utilisé des pourcentages pour les variables qualitatives, des moyennes et écarts-types pour les variables quantitatives.
- Une analyse bivariée : à l'aide de tests statistiques notamment le test khi2 de Pearson, le test de Student et le test exact de Fisher (utilisé quand les conditions d'application du khi2 étaient absentes).
- Une analyse multivariée avec une comparaison de moyennes selon la méthode ANOVA.
- Par ailleurs, nous avons complété l'analyse des résultats par la logistique de régression linéaire et les diagrammes de dispersions.

Rapport-Gratuit.com



*LIMITES
DE
L'ETUDE*

1. La faisabilité de l'échocoeur, notamment chez les patients obèses, ou faiblement échogènes. Bien que le nombre de ces patients soit devenu faible, la mesure de la FEVG par méthode de Simpson reste parfois difficile chez eux. La visualisation de l'apex et de la paroi latérale du VG est parfois difficile, responsable d'une sous-estimation des volumes du VG.
2. La reproductibilité de l'échocoeur : l'échocardiographie permet une estimation de la masse, des volumes, ainsi que de la FEVG, en formulant des hypothèses sur la géométrie VG. Elle entraîne une surestimation de la masse, ainsi qu'une sous-estimation des volumes du VG par rapport aux techniques de référence. Les hypothèses géométriques sont erronées lorsque le VG subit des modifications de forme inhérentes aux différentes cardiopathies. L'échocardiographie 3D permet une mesure plus précise de la masse et des volumes VG. L'échocardiographie est limitée par une variabilité inter- et intra-observateurs des mesures de la FE. La variabilité inter-observateur est de l'ordre de 15 % pour les volumes VG et de 10 % pour la FEVG. La variabilité intra-observateurs est de l'ordre de 5 % pour la FEVG. La reproductibilité des mesures serait meilleure avec l'apport du 3D.
3. La grande variabilité de la population étudiée : âge sexe, IMC, localisation tumorale, stade, pronostic, type d'anthracyclines, dose cumulative, protocole de chimiothérapie.
4. Le faible échantillonnage.



RESULTATS

I. LES DONNEES DEMOGRAPHIQUES :

1- Répartition des patients selon l'année de recrutement : (Tableau I)

Tableau I : Répartition des patients selon l'année de recrutement

Année de recrutement	Nombre de patients
2008	24
2009	66
Total	90

2- Répartition des patients selon l'âge:

- La moyenne d'âge de nos patients était de 47 ans [20-68 ans].
- Soixante sept pour cent des patients avaient une tranche d'âge entre 40 et 59 ans, les patients âgés (âge > 60 ans) représentaient 14 % des cas tandis que les patients jeunes (âge < 30 ans) ne représentaient 6 % des cas (Figure 2).

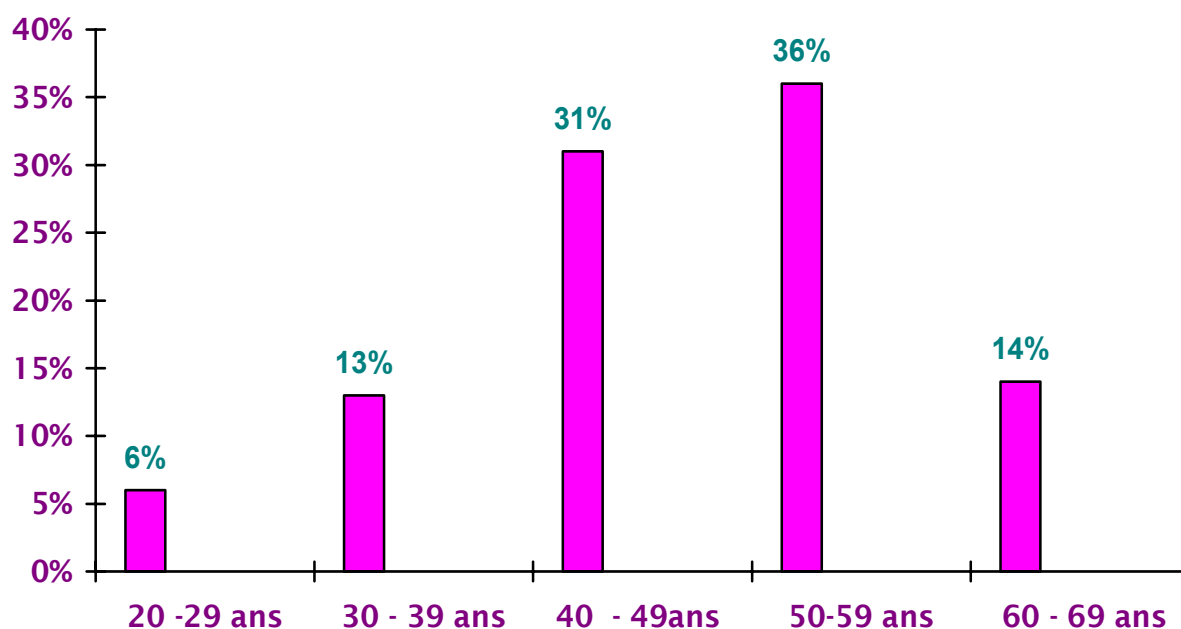


Figure 2: Répartition des patients selon la tranche d'âge

3- Répartition des patients selon le sexe :

- Parmi les 70 malades, il y avait 64 femmes (soit 91%) et 6 hommes (soit 9 %) (Figure 3).

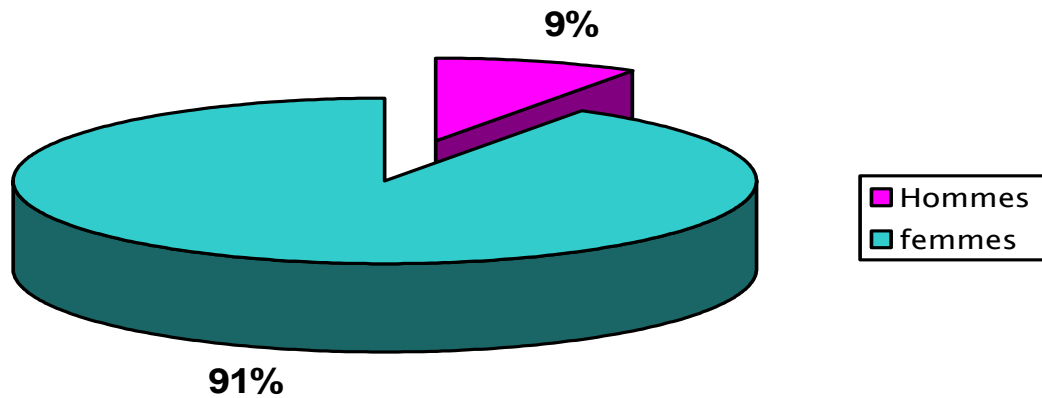


Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe

II. LES DONNEES CLINIQUES :

1- Facteurs de risque et comorbidité chez la population étudiée :

Dans notre série, nous avons relevé, comme facteurs de risque et comorbidité associés les éléments suivants: l'HTA dans 14% des cas, le diabète dans 8 % des cas, un cas de valvulopathie et un autre cas de cardiomyopathie avec FEVG conservée (Figure 4).

- **Contraception orale :**
 - Soixante huit pour cent de nos patientes étaient sous CO soit 44 patientes.
 - La durée moyenne de CO chez cette population était de 7 ans [0-20 ans].
 - **L' HTA :** retrouvé chez 14 patients (soit 20 % des cas).
 - **Le tabagisme actif :** retrouvé chez 6 patients (soit 8,6% des cas).
 - **Le diabète :** retrouvé chez 6 patients (soit 8,6% des cas).
 - **Valvulopathie :** un seul cas de RM moyennement serré.
-

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

- **Cardiomyopathie** : Un seul cas de cardiomyopathie hypertensive avec fonction cardiaque initialement conservée.
- **Coronaropathie** : aucun cas de coronaropathie n'a été retrouvé dans notre série.

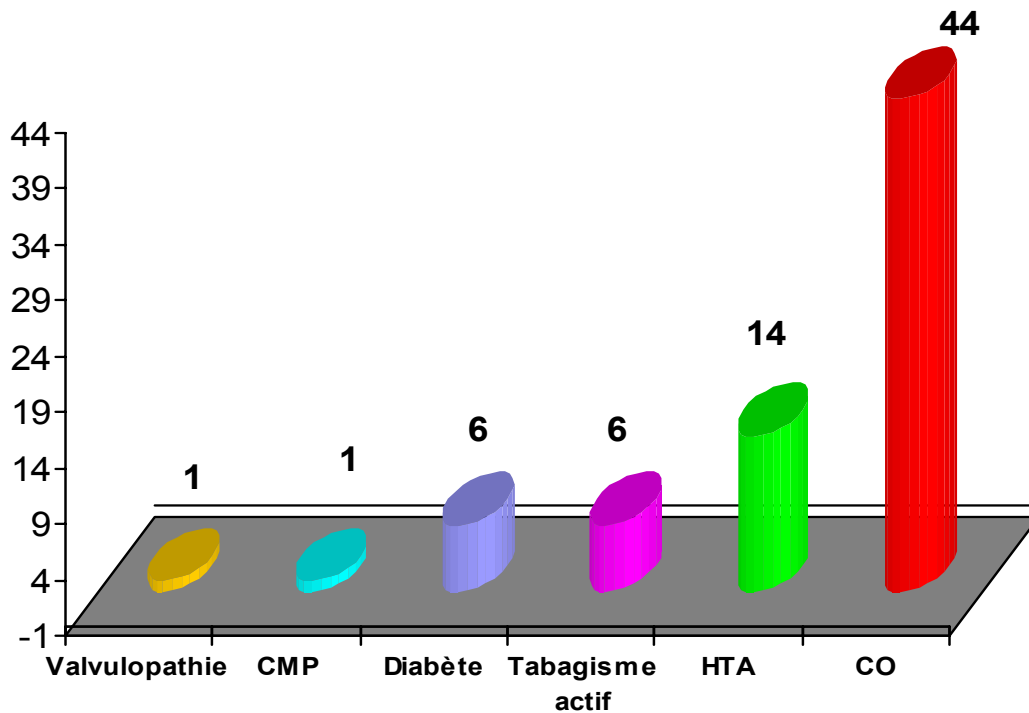


Figure 4 : FDR cardiovasculaire et comorbidités chez nos patients

2- Examen clinique initial chez la population étudiée :

2-1 Dyspnée initiale :

- La dyspnée a été classée selon les stades de la NYHA (annexe 2).
 - l'examen clinique initial a retrouvé une dyspnée chez 25 de nos patients (soit 34 % des cas).
 - La dyspnée stade 1 de la NYHA a été retrouvée chez 77% des patients dyspnéiques (Figure 5).
 - La dyspnée stade 2 de la NYHA a été retrouvée chez 20% des patients dyspnéiques.
-

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

- La dyspnée stade 3 de la NYHA a été retrouvée chez 3% des patients dyspnéiques avec des métastases pulmonaires.
- La dyspnée stade 4 de NYHA n'a été retrouvée chez aucun patient.

Les autres éléments de l'examen clinique retrouvés dans notre (Tableau II) :

2-2 Tension artérielle :

La moyenne de TA systolique à l'examen initial était de 132 mmHg [100 – 160 mmHg].

La moyenne de TA diastolique à l'examen initial était de 80 mmHg [60 –90 mmHg].

2-3 Fréquence cardiaque :

La moyenne de la fréquence cardiaque à l'examen initial était de 78 battements/minute [70 – 100 battements/minute].

2-4 Palpitations:

Retrouvées chez 17 de nos patients (24% des cas).

2-5 Surface corporelle :

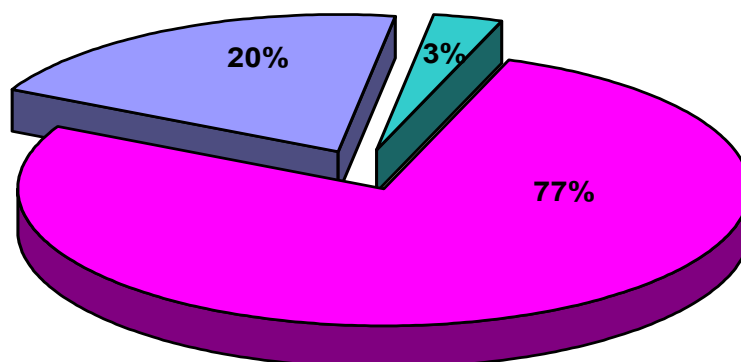
La moyenne de surface corporelle à l'examen initial était de 1,67 m² [1,36 –2 m²].

2-6 Indice de masse corporelle :

La moyenne de l'IMC à l'examen initial était 28 Kg/m² [18–35 Kg/m²], avec une surcharge pondérale chez 60% de nos patients.

2-7 Signes de cardiopathie :

Aucun signe d'IC n'a été retrouvé à l'examen initial de nos patients. Nous avons retrouvé un seul cas de souffle cardiaque.



■ Dyspnée stade 1 ■ Dyspnée stade 2 ■ Dyspnée stade 3

Figure 5: Répartition des patients dyspnéiques (n° =25) selon le stade de dyspnée

Tableau II : Eléments de l'examen clinique retrouvés chez la population étudiée

Elément de l'examen clinique	Moyenne	Extrêmes
PAS (mmHg)	132 mmHg	100 - 160 mmHg
PAD (mmHg)	80 mmHg	60 -90 mmHg
FC (bpm)	78 battements/ minute	70-100 battements/minute
Surface corporelle	1,67 m2	1,36 - 2 m2
Indice de masse corporelle	28 Kg/m2	18-35 Kg/m2

3- Répartition des patients selon la localisation cancéreuse :

Le cancer du sein représentait 85% de l'ensemble des localisations tumorales, avec 50 % des cancers du sein droit soit 35 patientes et 34 % des cancers du sein gauche soit 24 patientes. Les cancers du cavum, de l'estomac ainsi que les sarcomes des parties molles représentaient 4% chacun (3 patients chacun). Les thymomes malins étaient retrouvés chez 2 patients soit 3% de l'ensemble de localisations (Figure 6).

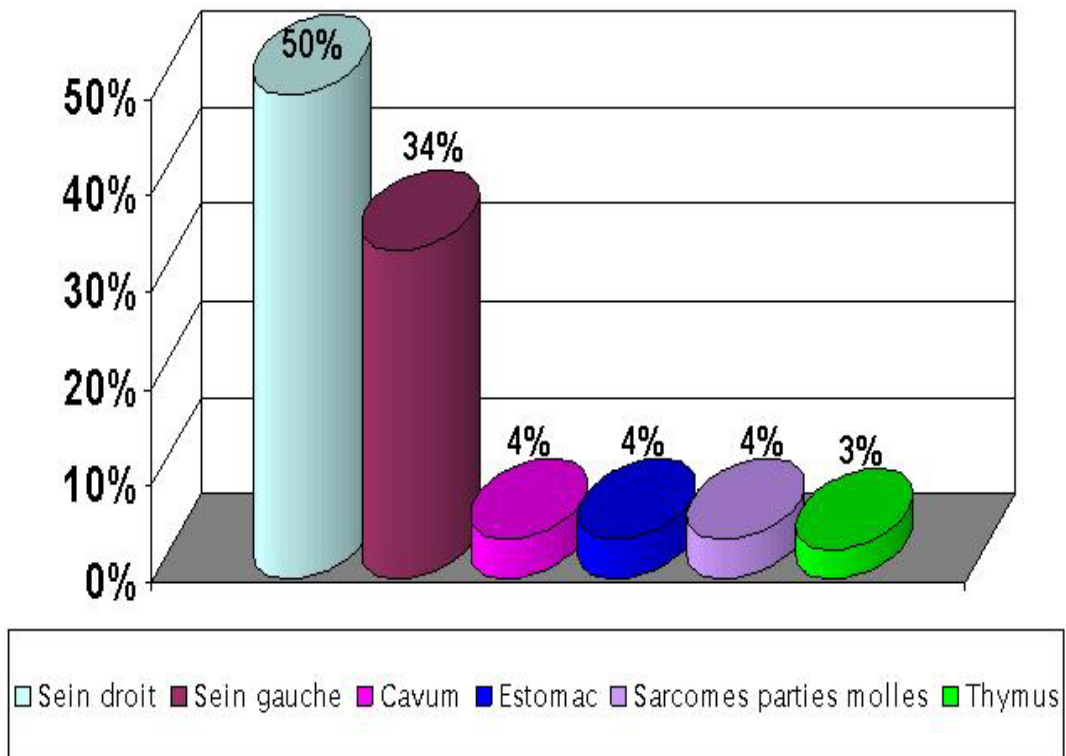


Figure 6: Répartition des patients selon la localisation cancéreuse

4- Répartition des patients selon le traitement administré :

4-1 Répartition selon le type d'anthracyclines :

Les deux types d'anthracyclines étudiés dans ce travail sont la Doxorubicine (utilisée dans 68% des cas) et l'Epirubicine (utilisée dans 32% des cas) (Figure7).

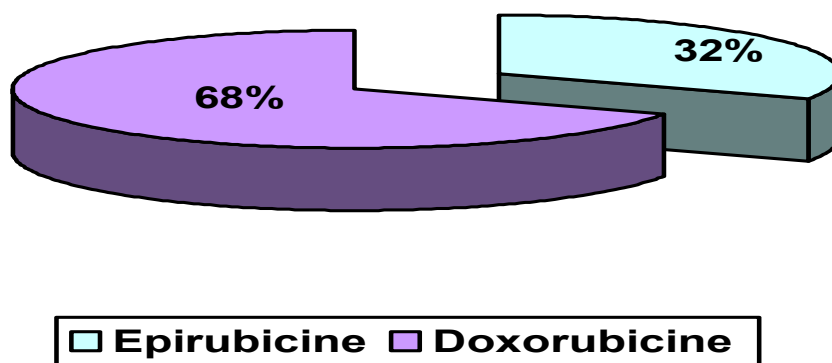


Figure 7 : Répartition des patients selon le type d'anthracyclines

4-2 Répartition selon le Protocole de chimiothérapie:

a- Protocoles de CTH incluant la Doxorubicine (Tableau IV):

1. FAC 60 : 5 Fluorouracile- Doxorubicine -Cyclofosfamide
2. AC 60 : Doxorubicine -Cyclofosfamide.
3. AP: Doxorubicine-Cisplatine.
4. AT: Doxorubicine -Taxanes.
5. CAP : Doxorubicine - Cisplatine - Cyclofosfamide.
6. CAVP : Doxorubicine - Cisplatine - Cyclofosfamide- Vincristine.
7. MAI : Methotrexate- Doxorubicine - Ifosfamide

Le protocole le plus utilisé était le FAC 60.

Tableau IV: Répartition des patients selon le protocole de CTH incluant la Doxorubicine

Localisation	Protocole CTH	Nombre de patients sous le protocole	% par rapport aux patients sous Doxorubicine
Sein	FAC 60	38	79 %
	AC 60	5	7 %
	AT	1	2 %
Cavum	AP	2	4 %
Estomac	CAP	1	2 %
Sarcome parties molles	CAVP	1	2 %
	MAI	2	4 %

b- Protocoles de CTH incluant l'Epirubicine (Tableau V):

1. FEC 100 : 5 Fluorouracile- Epirubicine- Cyclofosfamide.
2. BEC : Bléomycine- Epirubicine - Cisplatine.
3. ECF : Epirubicine- Cisplatine -5 Fluorouracile.
4. TEC : Taxanes- Epirubicine -Cyclofosfamide.

Le protocole le plus utilisé était le FEC 100.

Tableau V: Répartition des patients selon le protocole de CTH incluant l'Epirubicine

Localisation	Protocole CTH	Nombre de patients sous le protocole	% par rapport aux patients sous Epirubicine
Sein	FEC 100	14	77 %
	TEC	1	6 %
Estomac	ECF	2	11 %
Cavum	BEC	1	6 %

4-3 Répartition selon la dose d'anthracyclines/cure :

- La dose moyenne des anthracyclines administrée / cure pour les 2 types était de 70 mg/m² [30 – 100 mg/m²].
- La dose moyenne de la Doxorubicine administrée / cure était de 55 mg/m² [30 – 60 mg/m²].
- La dose moyenne de l' Epirubicine administrée / cure était de 94 mg/m² [50 – 100 mg/m²].

4-4 Répartition selon la dose cumulative totale d'anthracyclines:

- La DCT moyenne des anthracyclines pour les 2 types était de 418 mg/m² [150 – 700 mg/m²].
- La DCT de la Doxorubicine était de 356 mg/m² [150 – 500 mg/m²].
- La DCT de l'Epirubicine était de 552 mg/m² [220– 720 mg/m²].

a- Répartition selon la DCT de la Doxorubicine :

- Parmi les patients sous doxorubicine, 60% des cas ont reçu une DCT entre 350 et 450 mg/m² (Figure 8).
-

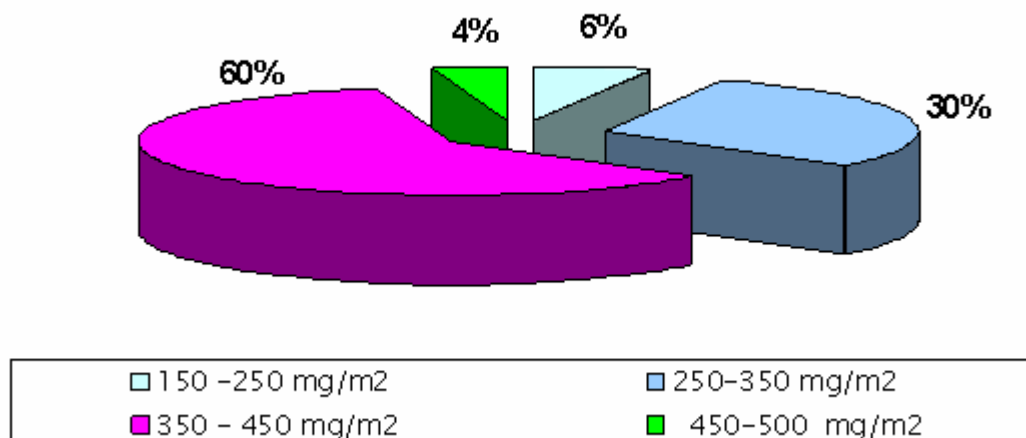


Figure 8: Répartition des patients selon la dose cumulative de la Doxorubicine

b- Répartition selon la DCT d'Epirubicine :

- Parmi les patients sous Epirubicine, 64 % des cas ont reçu DCT entre 520 et 620 mg/m² (Figure 9).

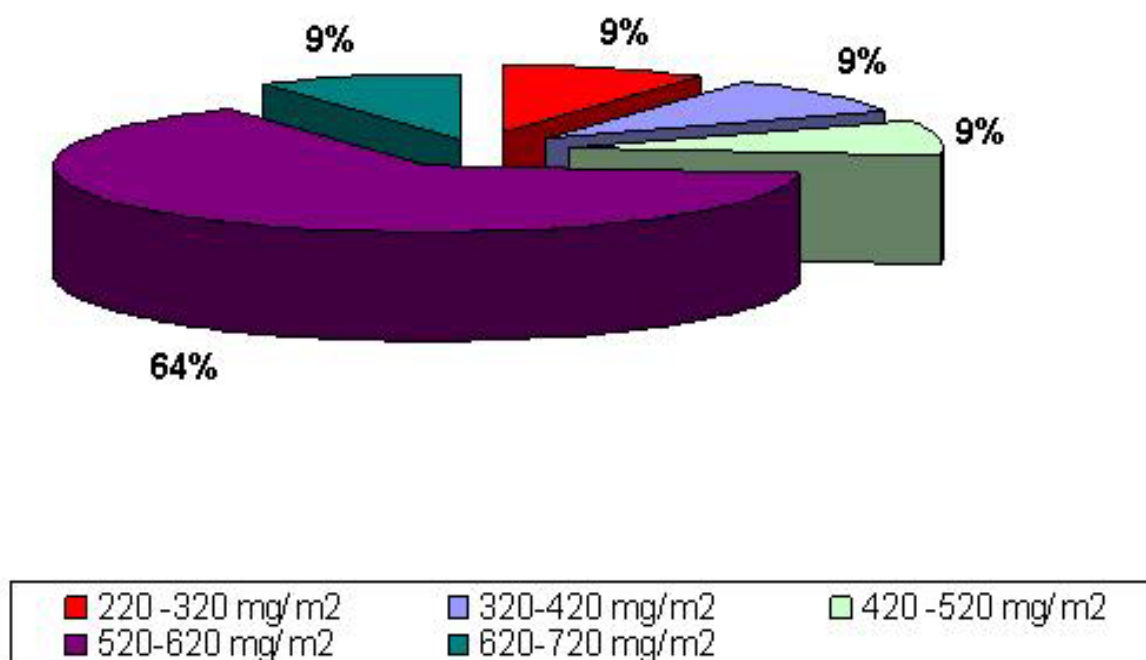


Figure 9: Répartition des patients selon la dose cumulative d'Epirubicine

4-5 Répartition selon les traitements cardiotoxiques associés aux anthracyclines:

a- Traitement associé à base de Trastuzumab:

- Seulement 5 patientes soit 7% des cas ont démarré une thérapie ciblée à base de Trastuzumab pour une durée d'une année. Ce traitement a été administré après la chimiothérapie et la radiothérapie.

b- Radiothérapie:

- La RTH adjuvante a été réalisée chez 42 patients (60% des cas).
- Les patients irradiés ont reçu une RTH externe type 2D ou 3D par le Cobalt 60 ou par accélérateur linéaire. Dans le cancer du sein, les techniques de mixage n'ont pas été réalisées chez les patientes traitées par le Cobalt 60.
- La RTH pour une pathologie mammaire représentait 90 % des cas irradiés soit 38 patients avec une irradiation de l'ensemble des volumes (paroi thoracique, chaînes mammaire interne et sus claviculaire) dans 32 cas et une RTH de la paroi thoracique seule chez 6 patientes. Dans le cancer du sein, la RTH sur la paroi thoracique a été réalisée chez 38 patients soit 54 % de l'ensemble des patients (Figure 10). Les autres sièges d'irradiation sont résumés dans le tableau suivant (tableau VI).

Tableau VI : Répartition des patients selon Siège de la RTH

Localisation cancéreuse	N° de patients	Volumes cibles	N° de patients	Coeur= organe critique	Dose délivrée en grays
sein	38/59	Ensemble des volumes du sein	32	+++	45
		Paroi thoracique seule	6	+++	50
Estomac	1	Lit tumoral gastrique+ ganglions	1	++	45
Tête et cou	3	Cavum+ ganglions	3	---	70

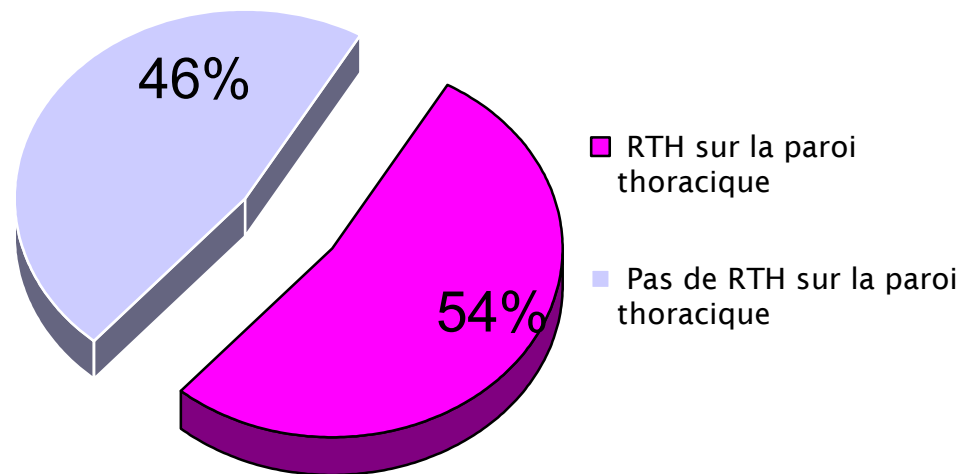


Figure 10: Patients ayant reçu une RTH sur la paroi thoracique par rapport au nombre total des patients

III. LES DONNEES échocardiographiques :

1- Etude de la fonction cardiaque systolique de base :

- La moyenne de FEVG de base : était de 66 % [62 % – 73%].
- La moyenne du DTD VG de base : était de 44 mm [30 mm – 52 mm].
- La moyenne du DTS VG de base : était de 28 mm [17mm – 40 mm].
- La moyenne de la FR de base n'a pas été précisée (résultats discordants).

2- Etude de la fonction cardiaque diastolique de base :

- La moyenne du Tei Index de base : était de 0,29 [0,22 – 0,39].

Les autres paramètres de la fonction diastolique de base sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau VII: Paramètres échocardiographiques de base retrouvés chez nos patients

Paramètres echo-cardiographiques	Valeurs normales	Moyenne baseline (avant 1 ^{ère} cure)	Extrêmes baseline
Fonction diastolique:			
VE (cm/s)	6-13	8	6 -11
VA (cm/s)	4_ 10	7	5-11
DTI :			
- TD (ms)	150-250	190	150-240
-TRIV (ms)	60-100	99 ms	70-105 ms
-Ea(cm/s)	13-20	16	14-21
-Sa (cm/s)	7-21	11	6-22

3- Etude de la fonction cardiaque systolique après la 3^{ème} et 6^{ème} cure :

3-1 Etude de la fraction de raccourcissement (FR) :

Les résultats de la fraction de raccourcissement étaient discordants probablement en rapport avec un problème technique ce qui peut expliquer la non significativité de ce paramètre dans notre étude $p=0,4863$ (Tableau XI, Figure 19).

3-2 Etude de la FEVG:

- La moyenne de FEVG à la 3^{ème} cure : était de 58% [50 % – 71%].
- La moyenne de FEVG de base à la 6^{ème} cure: était de 51% [28% – 68%].

Dans notre étude, 40 % des cas soit 28 patients ont conservé leur fonction cardiaque sous anthracyclines, 56% soit 39 patients ont développé une diminution modérée à légère de la fonction cardiaque. Trois patientes soit 4,2% des cas ont développé une cardiotoxicité sévère avec deux cas d'atteinte cardiaque symptomatique et un cas d'atteinte cardiaque asymptomatique (une à la 4^{ème} cure et les deux autres après la 6^{ème} cure). Ce qui a nécessité un arrêt du traitement et une hospitalisation en soins intensifs dans un tableau de cardiomyopathie (Figure 11).

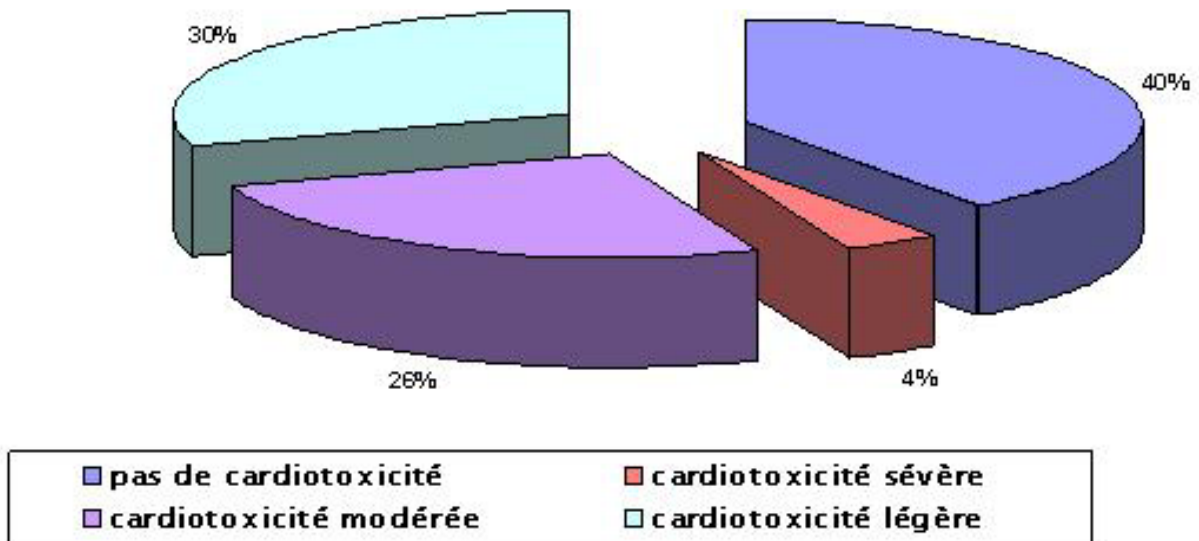


Figure 11: Patients ayant développés une cardiotoxicité

Les figures (12,13) montrent que cette cardiotoxicité devient plus importante avec la durée d'exposition aux anthracyclines (plus importante à la 6^{ème} cure par rapport à la 3^{ème}). Elle est également étroitement corrélée à la DCT et au type des anthracyclines, puisque nous avons constaté l'ascension de la cardiotoxicité pour des doses supérieures à 350mg/m² pour la doxorubicine contrairement à l'épirubicine pour laquelle la diminution des chiffres de la FEVG n'est observée qu'à partir de 700mg/m² .

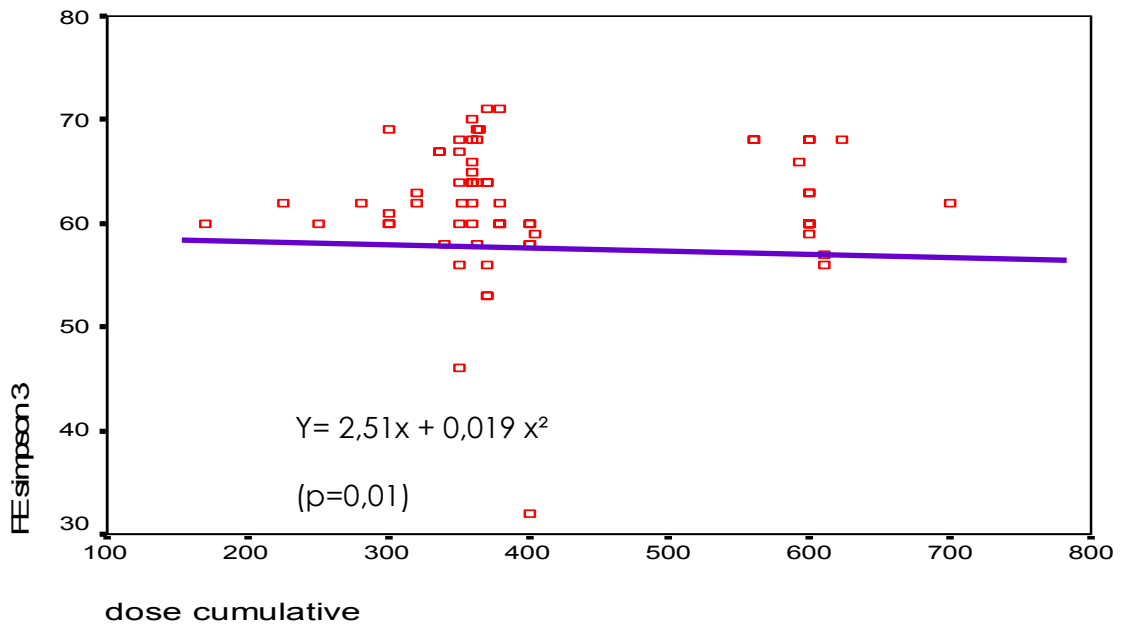


Figure 12 : Variations de la FEVG à la 3^{ème} cure selon la DCT d'anthracyclines

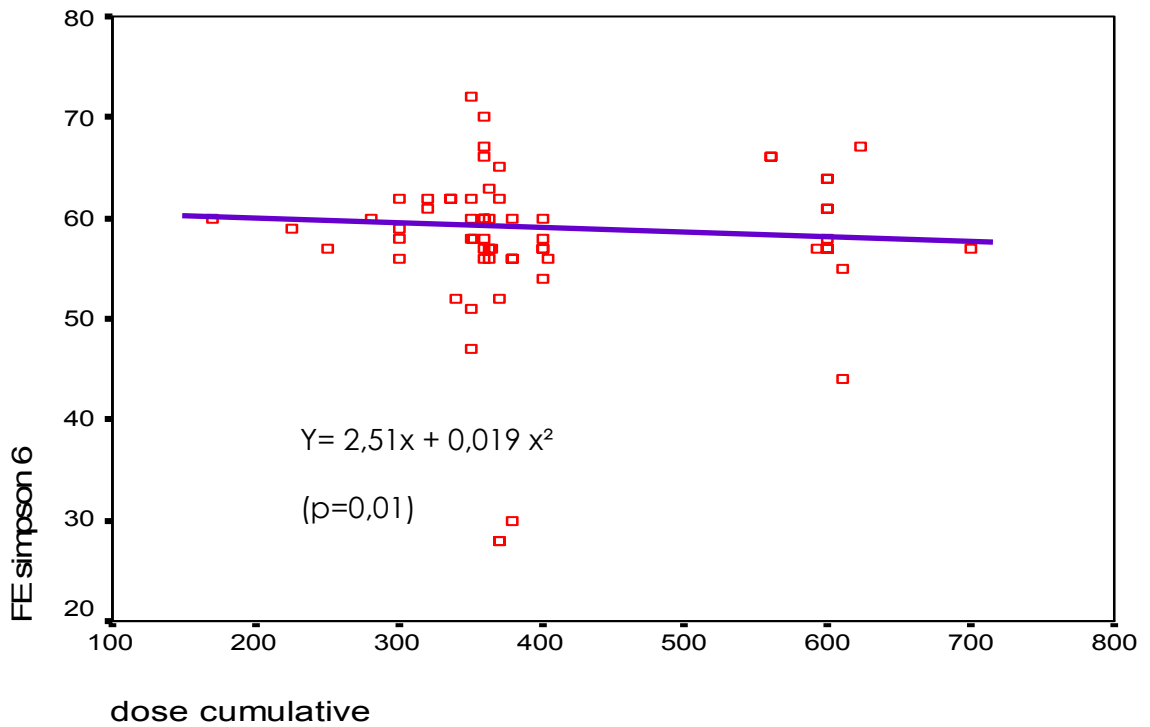


Figure 13: Variations de la FEVG à la 6^{ème} cure selon la DCT d'anthracyclines

Les figures (14,15) montrent également que la Doxorubicine est plus cardiotoxique que l'Epirubicine.

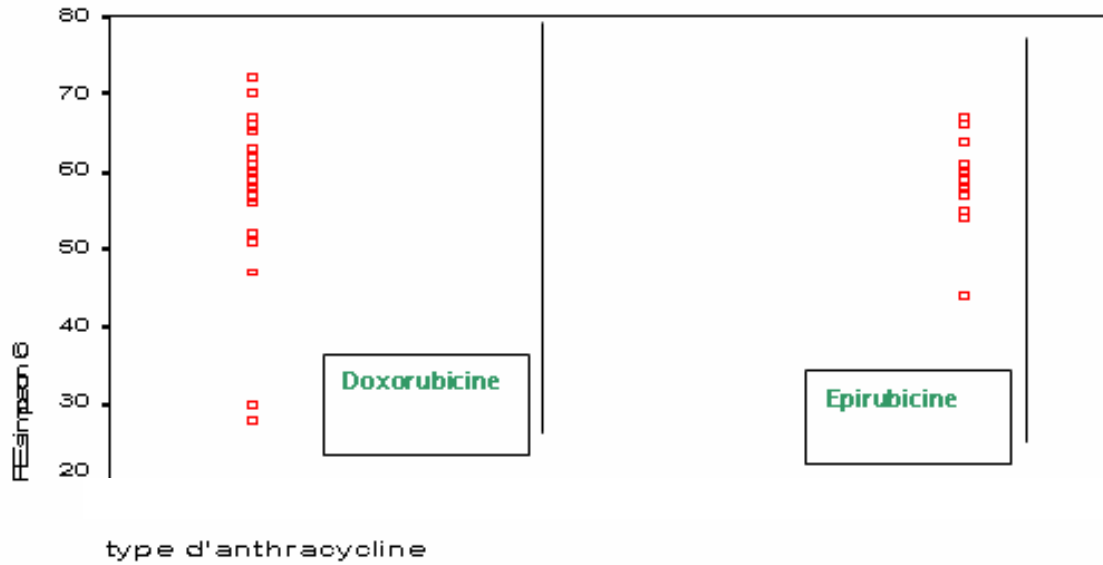


Figure 14: Variations de la FEVG à la 6^{ème} cure selon le type d'anthracyclines

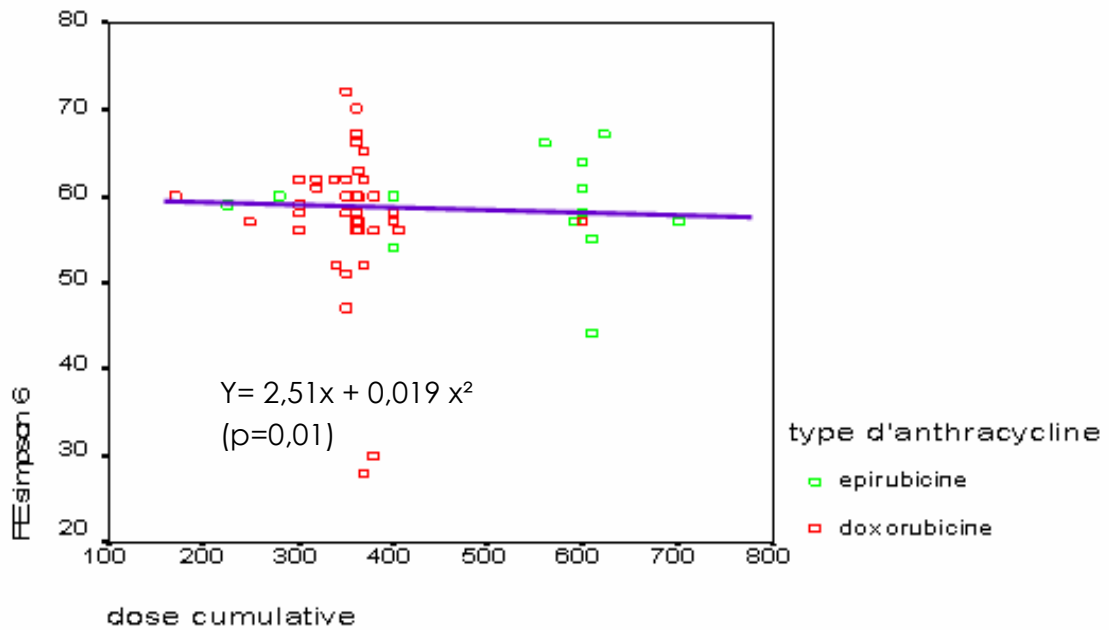


Figure 15 : Variations de la FEVG à la 6^{ème} cure selon le type et la DCT des anthracyclines

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

Les FDR les plus retrouvés chez les patients qui ont développé une cardiotoxicité sont surtout l'existence d'une HTA avec un taux de significativité $p=0,023$; d'un diabète avec un taux de significativité $p=0,04$. (Tableau VIII).

Tableau VIII: Taux de significativité des FDR et comorbidité cardiaques

FDR CARDIOVASCULAIRE	Nombre patients	P
L' HTA	14 patients	0,023
Contraception orale	44 patientes	NS
Le tabagisme actif	6 patients	NS
Le diabète	6 patients	0,04
Coronaropathie	0	NS
Age	-	NS
Sexe	-	NS

L'élément de l'examen clinique le plus significatif dans notre étude était l'existence de chiffres tensionnels élevés aux cours des différentes consultations. La présence d'un surpoids, de palpitations, d'une tachycardie ou d'une dyspnée n'est pas corrélée à l'atteinte cardiaque et n'a aucune significativité dans notre étude (Tableau IX).

Tableau IX : Taux de significativité des éléments de l'examen clinique

Elément de l'examen clinique	Chiffres	P
PAS (mmHg)	132 mmHg	0,04
Stade NYHA	I-III	NS
PAD (mmHg)	80 mmHg	NS
FC (bpm)	78 battements/ minutes	NS
Poids	68 Kg	NS
Indice de masse corporelle	26 Kg / m ²	NS

Au total les caractéristiques des patients ayant développés une cardiotoxicité sont surtout le traitent par la Doxorubicine, avec des DCT dépassant 350mg/m², plus ou moins l'existence d'un terrain sous jacent d' HTA ou de diabète (Tableau X).

Tableau X : Taux de significativité des Caractéristiques des patientes avec cardiotoxicité

Caractéristiques cliniques des patients avec cardiotoxicité	P
HTA	0,023
Dose d'anthracyclines	0,02
Type d'anthracyclines	0,03
Diabète	0,04

4- Etude de la fonction cardiaque diastolique après la 3^{ème} et 6^{ème} cure:

- La dysfonction diastolique a été retrouvée dans 40% des cas associée à une dysfonction systolique. Après l'analyse multivariée, les paramètres échocardiographiques suivants ont été allongés, seul le TEI index était à la limite de la significativité.
- TEI index
- Temps de relaxation isovolumétrique (TRIV), temps de décélération (Td),
- L'Indice combiné(E mitral / E anneau) et les vitesses des ondes E et A ont également été perturbés.

4-1 Etude du Tei Index :

- La moyenne de Tei Index à la 3^{ème} cure : était de 0,42 [0,29 - 0,53].

- La moyenne de Tei Index à la 6^{ème} cure : était de 0,57 [0,29 - 0,61].

Sur les figures (16,17), on constate un allongement du Tei index à la 6^{ème} cure par rapport à la 3^{ème} cure. Avec un nuage de points qui s'éloigne de la ligne passant par un TEI à 30%. La valeur de $p=0,04$ est à la limite de la significativité. D'autre part, l'allongement du Tei index est plus important avec la Doxorubicine (Figures 17,18).

4-2 Etude du Triv :

- La moyenne du Triv à la 3^{ème} cure : était de 99 ms [79 ms - 146 ms].

- La moyenne du Triv (à la 6^{ème} cure) : était de 102 ms [47 ms - 135 ms].

Le tableau suivant résume les paramètres échocardiographiques les plus importants qui ont été étudié dans notre série (Tableau XI).

4-3 Etude du rapport E/A :

- La moyenne du rapport E/A à la 3^{ème} cure: était de 1,5 avec des extrêmes allant de 1 à 3.
- La moyenne du rapport E/A à la 6^{ème} cure : était de 1,5 avec des extrêmes allant de 1 à 3.
- Nous avons également constaté des cas d'inversion E/A < 1 et surtout d'augmentation du rapport E/A >1.

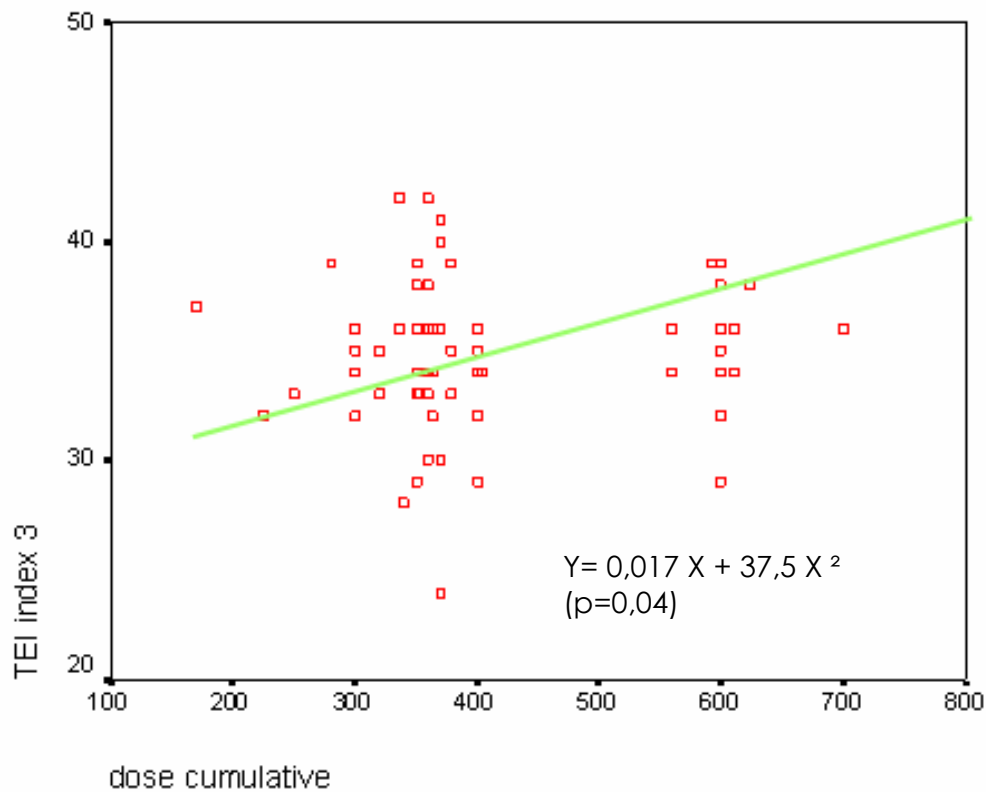


Figure 16 : Variations du Tei index à la 3^{ème} cure selon la DCT d'anthracyclines

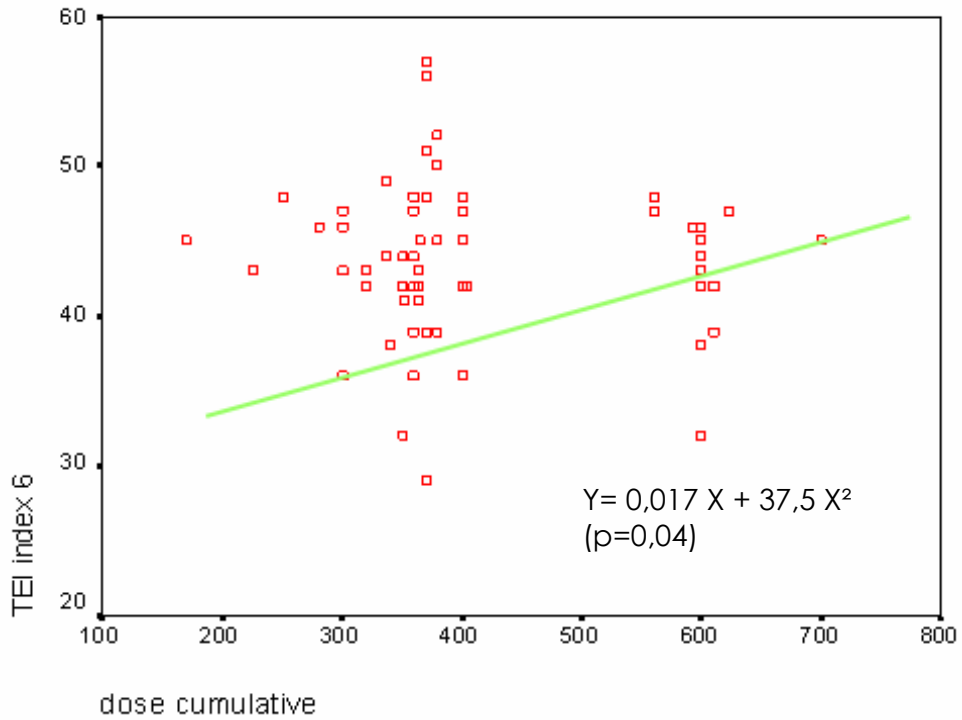


Figure 17 : Variations du Tei index à la 6^{ème} cure selon la DCT d'anthracyclines

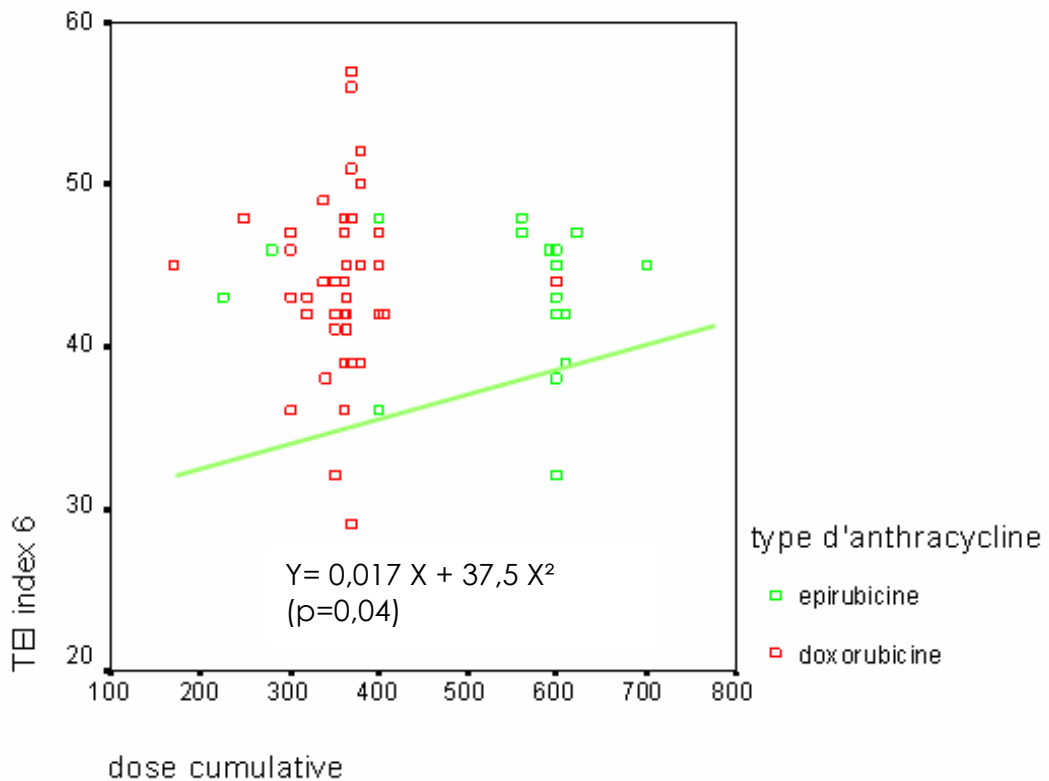


Figure 18 : Variations du Tei index à la 6^{ème} cure selon le type et la DCT d'anthracyclines

Tableau XI : les différents résultats recueillis à partir des paramètres de l'échocoeur

Paramètres echo-cardiographiques	Valeurs normales	Baseline (avant 1 ^{ère} cure)		Ecart Type	Après 3 ^{ème} cure	Après 6 ^{ème} cure	valeur p
		Moyenne					
FEVG (Simpson)	67%	Moyenne	66 %	8	58 %	51 %	0,02
		Minimale	62 %		50 %	28%	
		Maximale	73 %		71%	68 %	
Tei Index	≤ 0,47	Moyenne	0,29	0,04	0,42	0,57	0,04
		Minimale	0,22		0,29	0,29	
		Maximale	0,39		0,53	0,61	
E/A	=1,5	Moyenne	1,6	0,3	1,5	1,5	NS
		Minimale	1		1	1	
		Maximale	2		3	3	
Triv	Entre 60-90 ms	Moyenne	99	10	99	102	NS
		Minimale	70		79	47	
		Maximale	105		146	135	
Temps de décélération (Td)	150_250 ms	Moyenne	190	20	190	170	NS
		Minimale	150		160	130	
		Maximale	240		270	240	

4-4 Etude du Td et du rapport E/ Ea :

Un allongement du Td à la 3^{ème} cure, par rapport et à la 6^{ème} cure a été constaté, ainsi que des perturbations du rapport E/Ea. Néanmoins ces éléments étaient sans significativité notable dans notre étude.

5- Etude de la corrélation entre le Tei index, la FR et la FEVG :

Pour étudier la corrélation entre le Tei index, la FR et la FEVG, nous avons utilisé le test de comparaison des moyennes en définissant 3 constantes TER, FER, FRR :

$$\text{TER} = \frac{\text{Tei index 6} - \text{Tei index 1}}{\text{Tei index 1}}$$

$$\text{FER} = \frac{\text{FEVG 6} - \text{FEVG 1}}{\text{FEVG 1}}$$

$$\text{FRR} = \frac{\text{FR 6} - \text{FR 1}}{\text{FR 1}}$$

Selon cette étude nous avons obtenu un diagramme de dispersion avec une répartition linéaire uniquement pour la FEVG contrairement au Tei index et à la Fraction de raccourcissement ou le diagramme de dispersion est anarchique. Donc la FEVG est le paramètre le plus fiable, et le plus significatif à étudier. (Figure 19, Tableau XI)

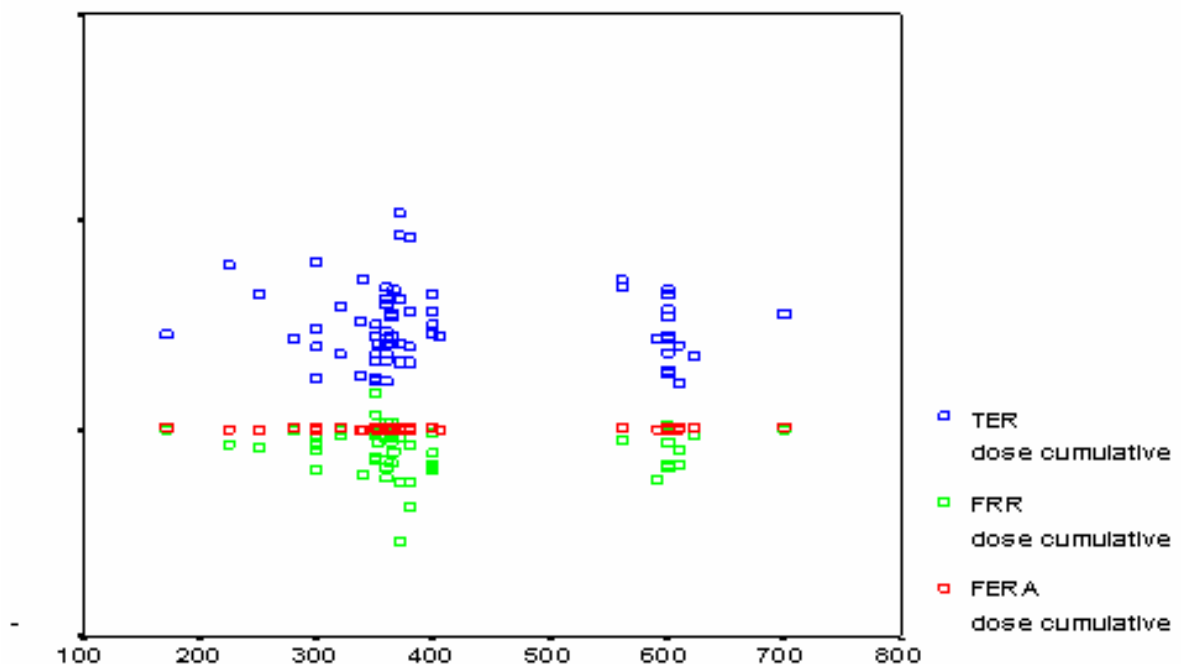
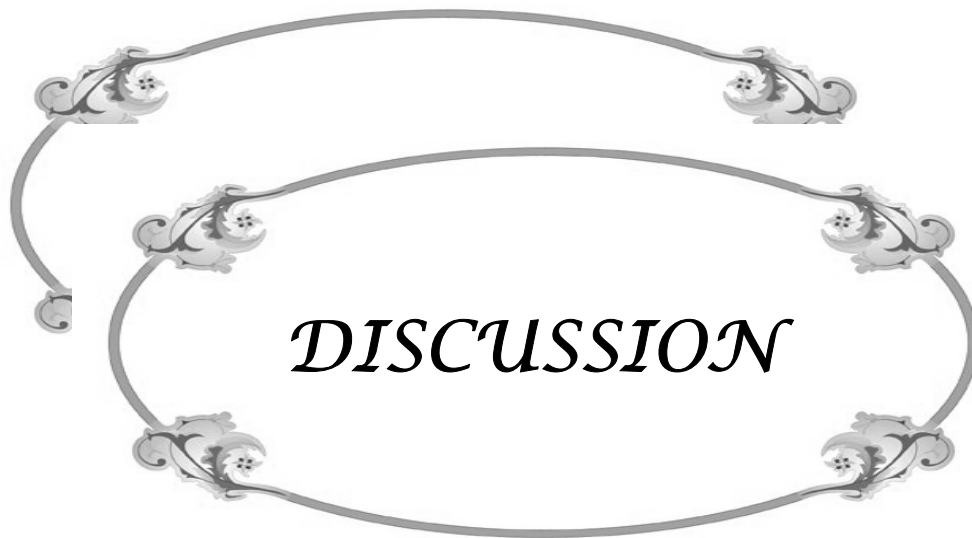


Figure 19 : Diagramme de dispersion de la TER, FRR et FER

IV. EVOLUTION ET SUIVI

Les trois patients présentant une atteinte de la fonction systolique ont été mis sous inhibiteur de l'enzyme de conversion. Nous avons observé une régression de la dyspnée et des signes de cardiopathie avec une amélioration de la FEVG dans les trois cas. On n'a pas eu de décès par insuffisance cardiaque. Nous avons changé le protocole de chimiothérapie chez les trois patients avec arrêt des anthracyclines. Nous avons préconisé une surveillance échographique minutieuse pour les patients avec une cardiotoxicité légère à modérée.



DISCUSSION

I. Généralités sur la physiologie cardiaque (annexe 3) :

Les déterminants de la performance cardiaque :

L'appareil circulatoire doit assurer une pression de perfusion suffisante pour favoriser la diffusion de l'O₂ et des nutriments du compartiment vasculaire vers les tissus. Cette pression sanguine dépend de 2 facteurs, le débit cardiaque (quantité de sang pompée par unité de temps) et les résistances périphériques (résistance à l'écoulement du sang dans les vaisseaux et les tissus, dépendant principalement du tonus vasculaire). Le débit cardiaque est conditionné par l'équation suivante : $DC = FC \times VES$. Lorsque la FC augmente, le débit cardiaque augmente. Ce phénomène devient cependant autolimitant. Lorsque la FC devient excessive, le raccourcissement de la diastole entraîne une diminution du remplissage ventriculaire, ainsi qu'une baisse de l'irrigation du myocarde, à l'origine d'une baisse du volume d'éjection systolique. Le VES est conditionné par 5 déterminants :

➤ Trois déterminants cardiaques :

- La contractilité = capacité des cardiomyocytes à se contracter. Lorsque la contractilité est altérée, le VES diminue.
- La relaxation = capacité des cardiomyocytes à se relâcher. Lorsque la relaxation est altérée, le VES diminue.

La synergie de contraction = coordination du processus de contraction des chambres cardiaques, aboutissant à une éjection optimale. Lorsque la synergie de contraction est altérée (dysynergie), le processus de contraction est altéré (arythmies) et le VES diminue.

➤ Deux déterminants extracardiaques :

- La précharge = distension des cellules cardiomyocytes en fin de diastole, avant la contraction. Elle est conditionnée par le volume et la pression du compartiment veineux, en amont du cœur, ainsi que par le volume ventriculaire résiduel (quantité de sang restant dans le ventricule en fin de systole). Lorsque la précharge augmente, le VES augmente.

- La postcharge = résistance à l'éjection systolique. Elle dépend principalement des résistances artérielles (vasoconstriction). Lorsque la postcharge augmente, le VES diminue.

II. Généralités sur les anthracyclines

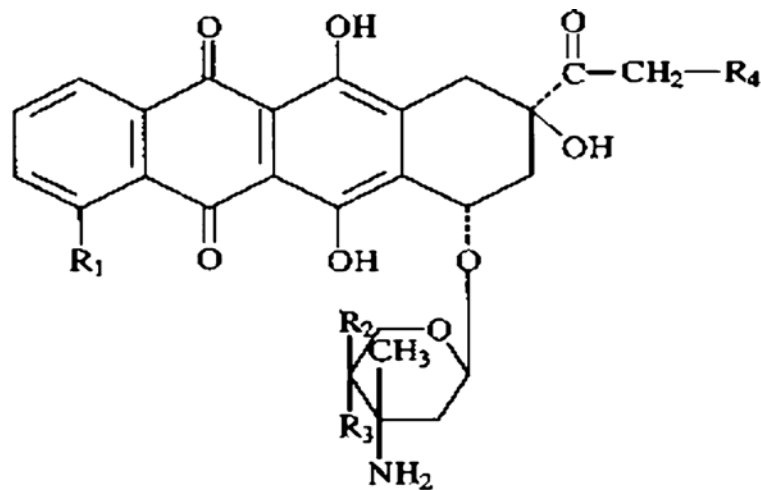
1- Historique des anthracyclines et de leur cardiotoxicité:

Les anthracyclines sont une famille de médicaments anticancéreux d'origine naturelle, isolés comme les antibiotiques de micro-organismes (actinobactéries du genre streptomyces). En 1963, Di Marco détecta une activité antitumorale d'une nouvelle classe d'antibiotiques sur certains modèles de tumeurs murines. Le nom d'anthracyclines leur sera attribué. Ces molécules sont fluorescentes et de couleur rubis (suffixe -rubicine). Elles ont été extraites à partir de cultures de différents streptomyces isolés d'échantillons de sol, en Italie près de la mer Adriatique (préfixe adria-) et en France. La première anthracycline était la daunorubicine, surtout active dans les hémopathies malignes (leucémies et lymphomes), alors que la Doxorubicine, isolée quelques années plus tard en Italie, est également active dans les adénocarcinomes et les sarcomes : on la considère comme le chef de file de ces médicaments (18) . La toxicité cardiaque, dose dépendante, potentiellement fatale, fut mise en évidence dès 1967. Les aspects cliniques de la cardiotoxicité liée à l'utilisation des anthracyclines sont bien connus depuis les années 70 (19). Depuis, autres FDR ont étaient étudiés. Deux objectifs ont guidé la recherche de nouvelles anthracyclines : découvrir des molécules ne présentant ni chimiorésistance croisée avec les premières, ni toxicité pour le coeur. D'énormes efforts de recherche ont été entrepris afin d'obtenir des molécules ayant une efficacité équivalente, voire supérieure, tout en étant moins cardiotoxique à dose équivalente. Plus de 2000 analogues ont été isolés, soit à partir de souches de Streptomyces, soit par modifications chimiques des premières anthracyclines mais seuls quelques-uns sont devenus des médicaments, parmi eux, l'épirubicine (Farmorubicine®) et l'idarubicine (Zavedos®) employés comme solution alternative à l'utilisation de la doxorubicine ou de la daunorubicine, respectivement. L'encapsulation d'anthracycline dans les liposomes (vésicules lipidiques capables d'envelopper des molécules hydrosolubles) conduit à un meilleur ciblage, à une meilleure pénétration dans certains tissus tumoraux et à une moindre accumulation au niveau myocardique (Caelyx®) (20,21).

2- Pharmacologie des anthracyclines :

2-1 Structure moléculaire :

Les anthracyclines sont d'origine fongique. Ils sont constitués d'une partie chromophore constituée de 4 anneaux aromatiques et d'un sucre (daunosamine). Elles possèdent la structure polyaromatique des tétracyclines, avec un amino-sucre, la daunosamine, qui est attachée par une liaison glycosidique. Les agents cytotoxiques de cette classe ont tous une structure quinone et hydroquinone, qui leur permet de fonctionner comme accepteur et donneur d'électrons (23). La structure moléculaire des diverses anthracyclines utilisées en clinique est représentée dans la (Figure 20).



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Doxorubicin	—OCH ₃	—H	—OH	—OH
Daunorubicin	—OCH ₃	—H	—OH	—H
Epirubicin	—OCH ₃	—OH	—H	—OH
Idarubicin	—H	—H	—OH	—H

Figure 20: La structure moléculaire des anthracyclines (23)

2-2 Absorption et élimination :

Les anthracyclines sont habituellement administrées par voie intraveineuse, généralement en perfusion, leur demi-vie plasmatique est courte et elles sont rapidement éliminées du plasma. L'élimination par voie biliaire dépasse 50 % (avec une faible fixation aux protéines plasmatiques) et par voie urinaire dans 10 %. La courbe d'élimination de la Doxorubicine est multiphasique, et le temps d'élimination est de 30 h. La glycoprotéine P diminue leur activité en les faisant sortir de la cellule. Ces substances sont rapidement captées par différents organes : coeur, reins, poumons, foie et rate. Elles ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique. La daunorubicine, la Doxorubicine et leurs dérivés sont éliminés après conversion métabolique en une variété de substances inactives ou moins actives (24).

2-3 Modalités d'administration :

- Voies d'administration : voie IV, voie intra-artérielle (artère hépatique en particulier), voies intra-séreuse (plèvre) et intra-vésicale, voie orale (lipophilie) : idarubicine.
- Schémas d'administration de la Doxorubicine : injection en IV / 3 semaines (35 à 60 mg/m²), injection IV 3 jours / 3 semaines (3 × 20 mg/m²), injection hebdomadaire (20 mg/m²), perfusion continue de 4 jours / 3 semaines (15 mg/m²), perfusion continue de longue durée : 2-3 mg/m² /jour (25). Dans notre série les patients ont reçu un traitement par voie IV sur 45 minutes, 1 à 3 jours / 3 semaines selon les protocoles de CTH.

2-4 Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action exact des anthracyclines est complexe et reste encore inconnu, mais on estime que ces médicaments interagissent avec l'ADN par insertion. Les anthracyclines sont connues pour l'interaction avec l'ADN par intercalation et inhibition de l'enzyme topoisomérase II. Ceci inhibe la progression, qui se déroule à l'ADN pour la transcription (26).

Le mécanisme d'action des anthracyclines liposomales : ces médicaments ne peuvent pas traverser la paroi capillaire mais leur extravasation est possible par des lacunes entre les cellules endothéliales des néovaisseaux tumoraux. En servant de véhicule pour des agents cytotoxiques,

ils favorisent leur distribution dans la tumeur en limitant leur diffusion dans les tissus sains (26,27). Ils sont partagés en deux grands groupes. Dans un 1er groupe, (exemple : le liposome TLC D99 contenant de la doxorubicine), les liposomes sont phagocytés par les monomacrophages, après avoir été recouverts par des protéines plasmatiques. Cela entraîne une exposition courte dans les tissus sains et donc une toxicité réduite, mais aussi une diffusion rapide dans les tissus pulmonaires, hépatiques, spléniques et médullaires. Dans le 2ème groupe, (exemple : la daunorubicine et la doxorubicine liposomales), les liposomes évitent la reconnaissance par les monomacrophages en étant de plus petite taille ce qui permettrait une meilleure diffusion intratumorale (26).

3- Différents types d'anthracyclines:

Les principales anthracyclines sont la daunorubicine, la Doxorubicine, l'épirubicine, la zorubicine, l'aclarubicine, la pirarubicine et l'idarubicine. L'encapsulation de la doxorubicine et de la daunorubicine dans les liposomes modifie leurs caractéristiques pharmacocinétiques et leur permettrait une meilleure pénétration dans certains tissus tumoraux tout en diminuant leurs effets indésirables (myélosuppression et surtout les cardiomyopathies) (27). Les anthracyclines liposomales les plus connus sont : le liposome TLC D99 contenant de la doxorubicine (Myocet®), la daunorubicine liposomale (Daunoxome®) et la doxorubicine liposomale pégylée (Caelyx®). Les différentes DCT selon les types des anthracyclines sont résumées dans le tableau XII.

Le problème qui se pose est celui de l'équivalence des doses entre les différents types d'anthracyclines (26, 27):

- Toxicité hématologique : 50 mg de doxorubicine (= 60 mg de daunorubicine, = 75 mg d'épirubicine, = 40 mg de pirarubicine, = 12 mg d'idarubicine).
 - Toxicité cardiaque : 50 mg de doxorubicine (= 90 mg d'épirubicine, = 90 mg de pirarubicine).
-

Tableau XII: Différents types d'anthracyclines et leurs DCT utilisées en clinique (27)

Anthracyclines	Spécialités pharmaceutiques	Dose cumulative totale (adulte) mg/m ²
<i>Daunorubicine</i>	CÉRUBIDINE*Inj DAUNOXOME*, liposomal	600
<i>Doxorubicine</i>	ADRIBLASTINE* CAELYX*Inj, liposomal MYOCET* Inj, liposomal	550
<i>Épirubicine</i>	FARMORUBICINE* Inj	900
<i>Pirarubicine</i>	THÉPRUBICINE* Inj	600-700
<i>Idarubicine</i>	ZAVEDOS* Inj	93
<i>Mitoxantrone</i>	NOVANTRONE* Inj	160

4- Indications des anthracyclines :

- Doxorubicine et Epirubicine:
 - Cancers du sein.
 - Sarcomes des os et des parties molles.
 - Maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens.
 - Leucémies aiguës et chroniques.
 - Tumeurs solides de l'enfant.
 - Cancers du poumon.
 - Cancers de la vessie, de l'ovaire et de l'estomac.
- Pirarubicine : adénocarcinome mammaire.
- Daunorubicine, Idarubicine : leucémies aiguës (myéloïde et lymphoblastique), leucémie lymphoïdes chroniques (22).

5- Toxicité des anthracyclines :

La Toxicité des anthracyclines est répartie en deux types (28).

- Fréquente, variée et réversible : myélosuppression, nausées et vomissements, mucite d'intensité variable, alopecie souvent complète.
- Rare, grave peu réversible :
 - toxicité cardiaque aiguë ou cumulative (+++), nécrose tissulaire si extravasation, lymphomes secondaires malins. En absence de traitement spécifique la mortalité de la forme grave de la toxicité aux anthracyclines varie entre 30 % et 70%.

III- Aspects de la cardiotoxicité des anthracyclines:

1- Aspects biochimiques de la cardiotoxicité des anthracyclines :

La meilleure connaissance des mécanismes d'action cellulaire des anthracyclines a permis de démontrer que l'activité antitumorale et la cardiotoxicité correspondaient en fait à des cibles intracellulaires différentes (29). En effet, il est classiquement admis que le mécanisme principal de cytotoxicité des anthracyclines envers les cellules tumorales est lié à l'intercalation du médicament au niveau de l'ADN, et à l'inhibition de l'enzyme nucléaire, la topoisomérase II (30). Or, cette enzyme est très peu exprimée dans les cellules cardiaques. Ce constat, ainsi que l'importance de la cardiotoxicité engendrée, ont conduit à la recherche d'autres mécanismes susceptibles de la toxicité cardiaque des anthracyclines. Plusieurs hypothèses sont alors avancées, que nous rapporterons (31).

1-1 Intercalation du médicament au niveau de l'ADN :

Liée à la structure polyaromatique plane de la molécule qui se place entre deux paires de base de l'ADN et y contracte des liaisons de haute affinité (30). (Figure 21).

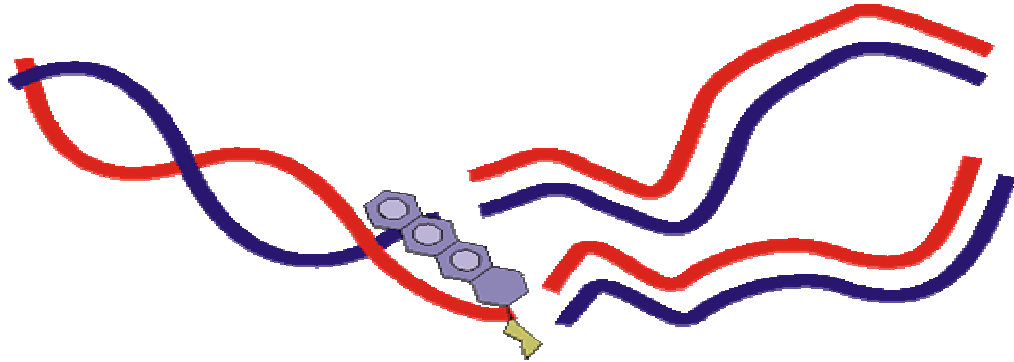


Figure 21: Intercalation des anthracyclines dans la molécule d'ADN (30)

1-2 Intercalation du médicament au niveau de l'enzyme topoisomérase II:

Récemment connu, semble le principal mécanisme de cytotoxicité antitumorale. Cette enzyme est responsable de la conservation de la structure tridimensionnelle de l'ADN. La présence de la molécule d'anthracyclines au niveau du complexe topoisomérase II - ADN stabilise les coupures double brins et inhibe l'action de l'enzyme chargée de relier les extrémités libres des brins coupés (31). (Figure 22).

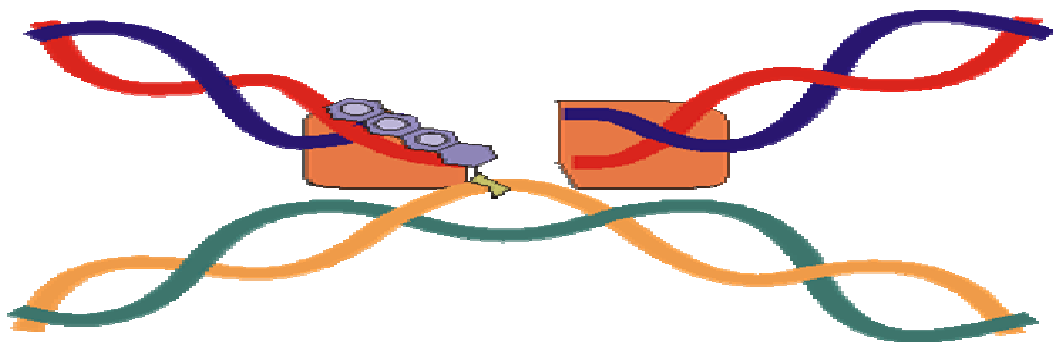


Figure 22: Action des anthracyclines par l'intermédiaire de la topoisomérase II dans la molécule d'ADN (31)

1-3 Hypothèse radicalaire de la cardiotoxicité : (Figure 23).

L'activité pharmacologique des anthracyclines provient de réactions d'oxydoréduction avec formation d'intermédiaire semiquinone par gain d'un électron cédé par le NADPH et génération d'eau oxygénée, H_2O_2 , de radicaux libres oxygène et OH^- . La conjugaison de la partie hydroquinone de la molécule d'anthracyclines avec le fer ferrique intracellulaire peut conduire à la production non enzymatique de RL (32). L'hypothèse du développement d'un stress oxydatif

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

induit par les anthracyclines a été largement documentée. L'augmentation de la production de RL associée à une diminution des systèmes de défenses antioxydantes serait à l'origine des atteintes irréversibles observées au niveau des cardiomyocytes (33).

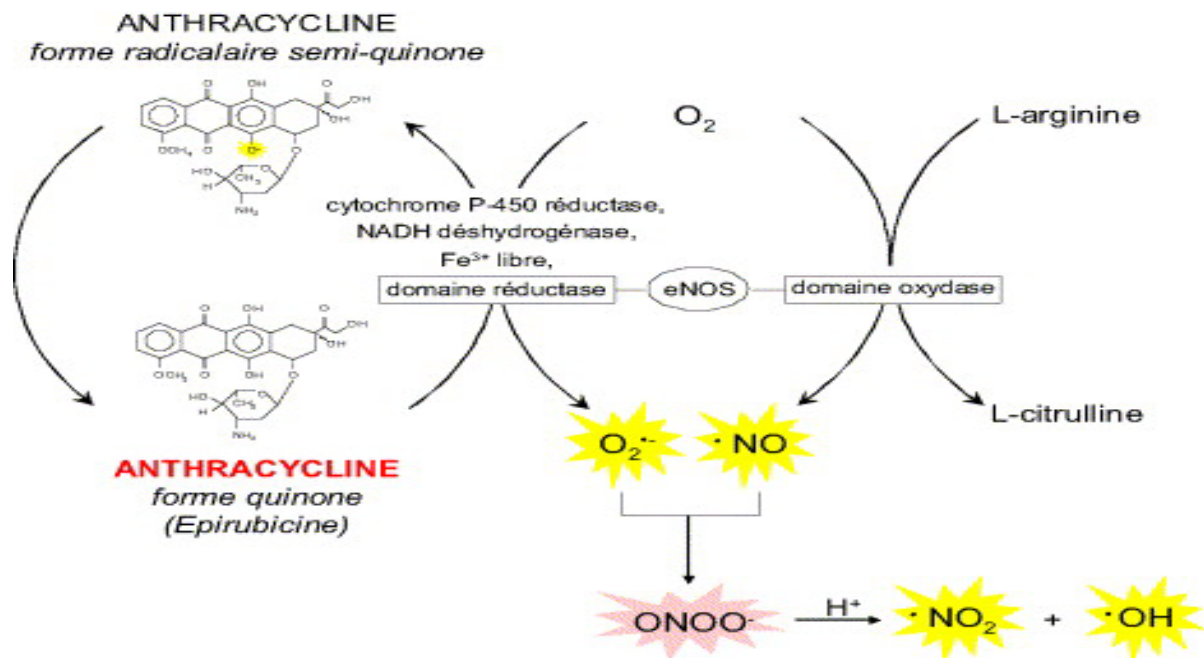


Figure 23 : Production de RL par réaction enzymatique d'oxydoréduction et formation de peroxynitrites (ONOO-) (33)

a- Formation d'espèces activées de l'oxygène lors du métabolisme des anthracyclines :

Les anthracyclines sont capables d'induire une production accrue de RL oxygénés, du fait de leur structure de type quinone, pouvant subir une réduction, catalysée par les flavines réductases (NADPH-cytochrome P-450 réductase, NADH déshydrogénase), pour aboutir à la formation d'un dérivé semi-quinone radicalaire (Figure 23) (33).

Une deuxième voie de génération de radicaux libres par les anthracyclines par la formation d'un complexe organométallique entre les anthracyclines et le fer. Au sein de la cellule, l'ion ferrique Fe³⁺ libre, libéré de ses sites de stockage, transferrine et ferritine par l'attaque des anthracyclines se lie à trois molécules d'anthracyclines pour former un complexe stable : Fe³⁺- (anthracyclines)₃. Ce complexe peut subir une oxydoréduction, donnant naissance à un complexe radicalaire Fe³⁺- (anthracyclines)₃ qui peut céder son électron à l'O₂ moléculaire

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

et aboutir ainsi à la formation de radicaux O_2^- (34). En l'absence de métaux de transition libres (fer, cuivre), les radicaux O_2^- ne sont pas très toxiques pour les structures environnantes, car ils sont transformés en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). L' H_2O_2 peut ensuite être décomposé en eau et moléculaire grâce à l'action des catalases et des glutathions peroxydases (GSH-PX). Toutefois, les catalases ne sont pas toujours efficaces, et le cœur est un des organes qui en est le moins pourvu. Cela explique que le tissu cardiaque, dont les défenses antioxydantes sont amoindries par la présence de l'anthracycline, soit particulièrement sensible au stress oxydatif engendré par cette dernière (35).

b- Formation d'espèces activées de l'azote par interactions entre les espèces radicalaires :

Du fait du contexte inflammatoire induit par les anthracyclines une grande quantité de NO. De plus, les anthracyclines peuvent être réduites par le domaine réductase des NOS endothéliales (eNOS) en dérivé radicalaire semi-quinonique qui, en présence d' O_2 moléculaire, peut conduire à la formation d' O_2^- (32, 35). Il a été démontré que la production concomitante de grandes quantités d' O_2^- et de NO pouvait induire la formation de peroxy-nitrite ($ONOO^-$), qui pouvait lui-même générer le radical OH indépendamment des processus faisant intervenir le fer (36). (Figure 23).

c- Aspects toxiques cellulaires de la production d'espèces oxydantes par les anthracyclines

La production de RL par les anthracyclines au sein des cellules myocardiques, entraîne une peroxydation lipidique responsable de l'altération des fonctions membranaires. L'homéostasie calcique est alors perturbée. Il s'ensuit une diminution de la contractilité myocardique, ainsi qu'un défaut de relaxation par « excès » du Ca^{2+} disponible au niveau des myofibrilles. De plus, le stress oxydatif associé peut induire directement des lésions mitochondriales avec une l'apoptose. La formation de $ONOO^-$, au sein des cardiomyocytes, pourrait également jouer un rôle important dans la cardiotoxicité des anthracyclines (37).

1-4 Hypothèse des métabolites toxiques issus du métabolisme des anthracyclines :

Par exemple, l'*épirubicinol*, métabolite de l'épirubicine, formé dans le cytosol par des enzymes NADPH-dépendantes serait *moins actif* sur le plan tumoral mais *plus toxique* sur le cœur que son précurseur, l'épirubicine. Ce métabolite est capable d'inhiber certaines ATPases (adénosine triphosphatase) Ca²⁺ dépendantes du réticulum sarcoplasmique telles que la SERCA 2a. Ces métabolites, une fois formés dans les cellules, pourraient altérer les mouvements ioniques, en particulier les transferts calciques (35,37) (Figure 24).

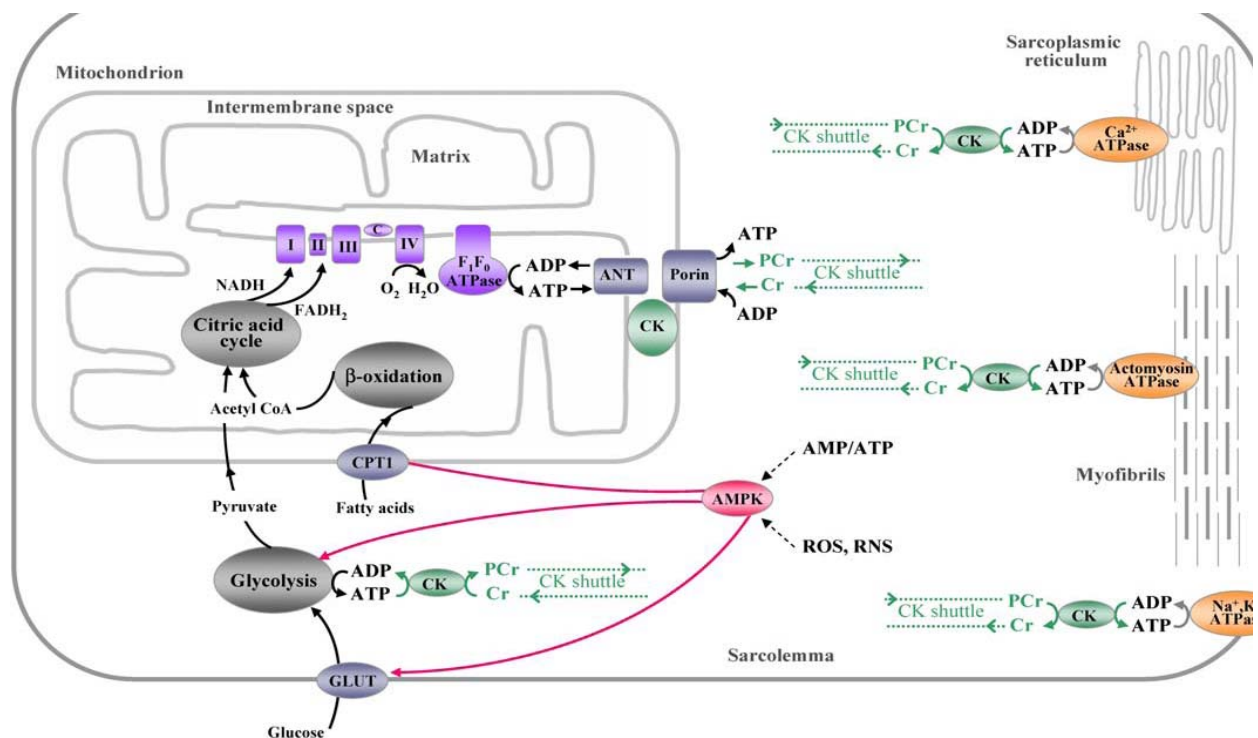


Figure 24 : Théorie de métabolites toxiques des anthracyclines

1-5 Hypothèse liée au niveau de l'apoptose cellulaire induite par les anthracyclines

Parmi les nombreuses hypothèses qui ont été évoquées comme mécanismes impliqués dans le développement de l'IC, quelle que soit son origine physiopathologique, le degré de mort cellulaire par apoptose occupe une place de choix (37). Même si l'apoptose affecte moins de 1 % des myocytes cardiaques, dix semaines après la dernière injection des anthracyclines, de nombreuses études in vitro et in vivo ont montré que ces substances pouvaient conduire à une perte de cellules cardiaques par apoptose. In vitro, une incubation courte de myocytes

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

ventriculaires de rat adulte avec de faibles concentrations de doxorubicine (0,1-0,5 μM), voisines de celles qui sont retrouvées in vivo au pic de concentration plasmatique après administration de doses conventionnelles, entraîne une apoptose cellulaire tardive . Il a été démontré par ailleurs chez le rat traité par une dose cumulative de 20 mg/kg, que l'apoptose induite était associée à une activation de la caspase 3 et à une augmentation du ratio BCl_2/Bax (38) (Figure 25).

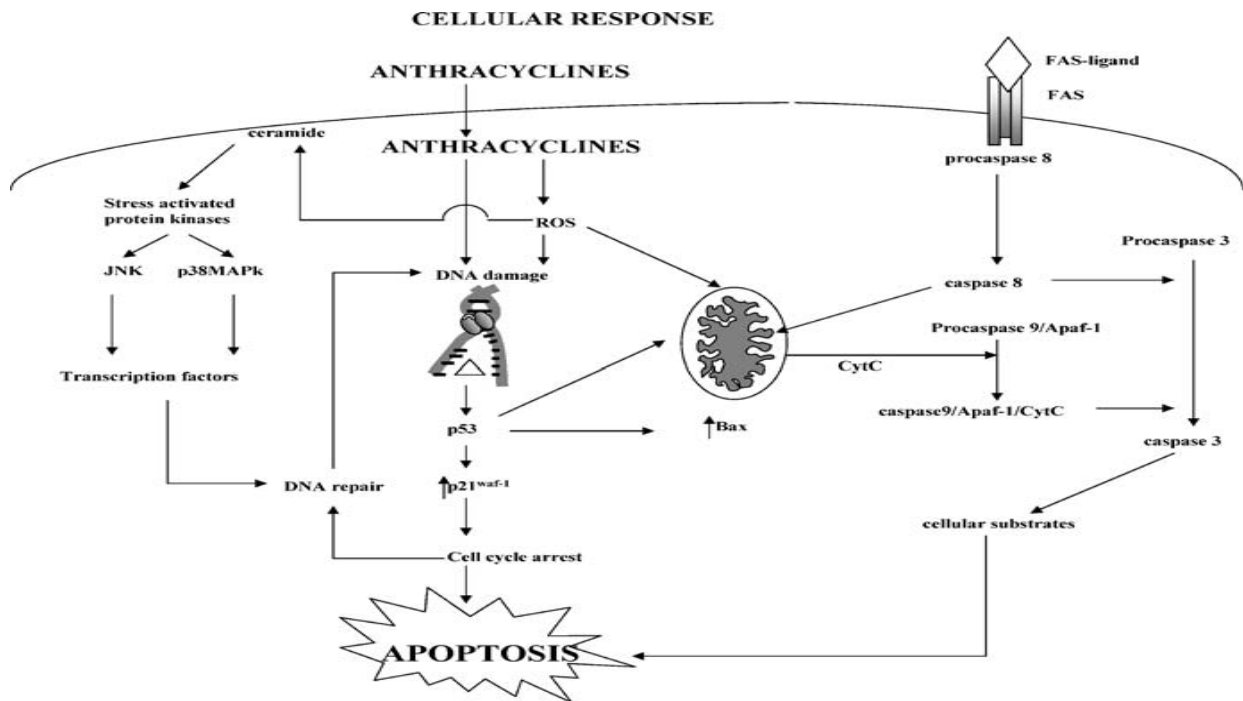


Figure 25 : Théorie de métabolites toxiques des anthracyclines (38).

2- Aspects anatomopathologiques de la cardiotoxicité des anthracyclines:

Macroscopiquement, le coeur endommagé par les anthracyclines est flasque et ses ventricules sont souvent dilatés. Occasionnellement, on découvre des thrombi pariétaux. Microscopiquement, la turgescence du réticulum sarcoplasmique peut conduire à une coalescence, avec un aspect vacuolaire. Une dégénérescence cellulaire avec des myofibrilles de plus en plus rares et d'occasionnelles « cellules fantômes » sont diffusément répandues dans le myocarde, qui montre par ailleurs un oedème interstitiel. Les myocytes perdus par nécrose ne

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

sont pas remplacés, mais les myocytes restant augmentent de taille pour compenser. A un stade avancé, il y a une augmentation du tissu interstitiel et la fibrose s'installe (38).

La microscopie électronique peut révéler une déplétion en granules de glycogène et une augmentation des mitochondries, avec une turgescence et une perturbation des membranes et des crêtes mitochondriales. On peut découvrir également une concentration accrue de la chromatine nucléaire avec des nucléoles anormaux, qui peut aller jusqu'à la dégénérescence nucléaire. L'évaluation histologique de la toxicité des anthracyclines a été rendue possible grâce au développement des techniques de biopsie endomyocardique (BEM) (39). L'examen anatomopathologique des fragments de cœur de patients décédés d'une CMP liée aux anthracyclines montre un épaissement et une fibrose interstitielle. On observe au sein des cardiomyocytes des lésions d'intensité et d'étendue variable. La première d'entre elle est la perte partielle ou quasitotale de myofibrilles. A un stade ultérieur, il existe une dégénérescence vacuolaire du sarcoplasme. Les myocytes apparaissent petits, avec un cytoplasme présentant une accumulation lipidique, des lysosomes nombreux, une perte myofibrillaire et une vacuolisation, puis un œdème mitochondrial et une dégénérescence nucléaire surviennent, conduisant à la mort cellulaire. Ces lésions pourraient être évolutives même après l'arrêt de la CTH avec hypertrophie compensatrice des myocytes intacts et fibrose cicatricielle. En fonction du nombre de cellules atteintes et de la sévérité des altérations, une classification a été établie, indiquant 3 stades de gravité en fonction des lésions histologiques constatées (Tableau 1) (38). Le stade I correspond aux modifications histologiques quasi obligatoires chez tout sujet traité au-delà d'une DCT de 250 mg/m². Le stade II correspond aux malades ayant reçu une DCT de 500 mg /m², et représente un niveau d'alerte nécessitant une vigilance supplémentaire, voire la remise en cause de la suite du TTT (39,40). Le stade III représente un niveau de cardiotoxicité certaine, incompatible avec la poursuite du TTT (41). Il existe une aggravation linéaire entre le score biopsique et la dose reçue. Le risque de développer une IC est d'autant plus grand que le grade est élevé (42).

Tableau XIII : Classification du score biopsique de gravité de la cardiotoxicité aux anthracyclines à la BEM

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

3- Aspects cliniques de la cardiotoxicité des anthracyclines:

La cardiotoxicité induite par les anthracyclines peut revêtir plusieurs aspects cliniques, bien différents dans leurs manifestations et leurs conséquences. Cette présentation clinique a fait l'objet de nombreuses publications (43,44) qui font état de complications aiguës et subaiguës, survenant quelques heures à quelques jours après la dernière injection, et de complications chroniques survenant dans les semaines et mois après celle-ci. Les séquelles tardives, de connaissance plus récente (46), sont dues à l'impact des changements hémodynamiques physiologiques sur des dégâts anatomiques dus aux anthracyclines administrées dans l'enfance ou l'âge jeune. En fonction de leur délai d'apparition par rapport à l'introduction de l'anthracycline, quatre formes cliniques de cardiotoxicité ont été décrites (47,48).

3-1 Cardiotoxicité aiguë :

Les manifestations immédiates sont fréquemment transitoires, asymptomatiques et peuvent toucher près de 30 % des patients. Elles sont représentées par des tachycardies sinusales ou des anomalies de l'électrocardiogramme (ECG), des altérations de la repolarisation portant sur le segment ST et de l'onde T, une augmentation de l'intervalle QT, un microvoltage

du complexe QRS , des extrasystoles supraventriculaires et ventriculaires . Les fibrillations auriculaires, les flutters et les blocs atrioventriculaires sont plus rares (48). Ces modifications sont très fréquentes et indépendantes de la dose et du type d'anthracycline administrée. Elles peuvent apparaître pendant l'administration 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 TTT (49). Des décès secondaires à des troubles du rythme dans les suites immédiates d'une perfusion d'anthracycline ont été très rarement rapportés (48).

3-2 Cardiotoxicité subaiguë :

La toxicité subaiguë est d'installation plus insidieuse et plus grave. Elle peut s'observer quelques jours ou quelques semaines après la dernière injection des anthracyclines. Les troubles du rythme ventriculaire, tachycardie ou fibrillation, surviennent parfois après l'apparition d'une fibrillation auriculaire, et peuvent être responsables de mort subite. L'IC aiguë se manifeste par une péricardite et/ou une myocardite. Cliniquement, un œdème pulmonaire aigu associé à un collapsus ou un état de choc cardiogénique peut survenir (50). A l'échocardiographie, le VG apparaît peu dilaté mais très hypokinétique avec une augmentation de l'épaisseur du septum et de la paroi postérieure liée à la présence d'un œdème. L'amélioration sans séquelle est possible en quelques jours avec un traitement adapté (51).

3-3 Cardiotoxicité chronique précoce :

La toxicité chronique précoce peut se manifester lors de la première année de traitement ; plusieurs semaines ou plusieurs mois (un à trois mois) après la dernière cure ; ou apparaître des années après la fin du traitement (50). Elle se traduit cliniquement par une ICC à prédominance gauche, dont la mortalité est élevée. Son risque d'apparition est dépendant de la dose cumulée d'anthracycline. Cette complication redoutable est observée, selon les études, chez 0,4 à 23 % des patients (48).

3-4 Cardiotoxicité chronique tardive :

Le suivi à long terme des patients traités par les anthracyclines a montré, en particulier chez les enfants, qu'une forme de toxicité cardiaque pouvait être diagnostiquée plusieurs années, voire des décennies après la dernière perfusion d'anthracycline et notamment chez des patients ayant reçu des doses cumulées plus faibles que celles classiquement rapportées comme toxiques. Le risque d'atteinte cardiaque tardive est majoré si l'anthracycline a été administrée à l'âge jeune, et si la dose de doxorubicine a dépassé 228 mg /m² (49).

Ces jeunes patients peuvent rester asymptomatiques pendant des années, mais une IC peut également survenir tardivement. Une telle évolution secondaire est retrouvée dans 10 % des cas, quatre à cinq ans après la dernière cure et 20 % de ces IC ont conduit à une transplantation cardiaque (soit chez 2 % des patients traités) (48). Le suivi à long terme de ces jeunes patients permet de détecter chez plus de 40 % d'entre eux des décompensations très tardives se manifestant par des anomalies électriques et échographiques de contractilité myocardique, 20 ans après la fin du traitement, entraînant ainsi secondairement l'apparition de l'ICC (51).

IV. Les FDR de la cardiotoxicité subaiguë, chronique précoce et tardive des anthracyclines:

La vitesse de progression et le degré de sévérité de la toxicité cardiaque imputables aux anthracyclines sont des plus variables. L'existence de facteurs favorisants peut expliquer la totalité ou une partie de cette variabilité. Leur accumulation est associée à un risque accru de survenue d'une forme chronique précoce (avant la fin de la première année de la période post-traitement) (51, 52). La connaissance de ces facteurs prédisposants est importante pour l'identification des sujets particulièrement exposés qui devraient bénéficier entre autres mesures d'une surveillance plus étroite (53). On distingue deux types de FDR : les modifiables et ceux qui ne le sont pas.

1- FDR non modifiables :

- **La durée du suivi** : l'intérêt d'une réévaluation continue des sujets ayant exprimé ou non une toxicité cardiaque aux anthracyclines est majeur. Le temps écoulé depuis l'arrêt du traitement constitue en effet un facteur de risque essentiel. La prévalence et la sévérité de l'atteinte toxique chronique sont accrues (53, 54). S'agissant d'un réel continuum, on peut donc ainsi assister soit à l'émergence d'une forme chronique tardive soit à l'accentuation d'une anomalie déjà détectée dans le cadre d'une toxicité chronique à expression précoce (54). La nécessité de ce suivi très prolongé est soulignée par les données rapportées par Lipshultz et al. (55).
 - L'essentiel des autres facteurs de risque non modifiables est imputable au terrain :
 - _ **Les âges extrêmes (< 15 ans et > 65 ans)** : les enfants, et les personnes âgées semblent les plus vulnérables. Dans l'expérience de Lipshultz et al. (55,56), un traitement débuté précocement (avant l'âge de 4 ans) constitue un réel facteur prédisposant à la survenue d'une dysfonction cardiaque. Enfin, deux études rétrospectives ont montré, avec une étude multivariée portant respectivement sur 630 et 2 553 patients, que l'âge supérieur à 65 ans est un facteur de risque de l'IC secondaire aux anthracyclines (57, 58) .
 - _ **Le sexe féminin** : à dose cumulée identique, les femmes sont plus à risque que les hommes, avec un risque multiplié par deux par rapport aux hommes. Le déterminisme de cette différence demeure inconnu. Certains auteurs ont suggéré le rôle possible de la constitution corporelle spécifique quant à la teneur en graisse. Ainsi les variations métaboliques constatées chez les femmes entraînent un stockage de l'anthracycline dans une masse lipidique plus importante et une diminution de la clairance de l'anthracycline (58, 59).
 - _ **Les facteurs génétiques**: la grande variabilité interindividuelle quant à l'apparition et à la vitesse de progression de la pathologie suggère que des facteurs génétiques (innés ou acquis) pourraient être impliqués. Les mutations concernant le
-

métabolisme du fer sont particulièrement intéressantes à cet égard (33, 59, 60).

Des modifications au niveau de l'ADN mitochondrial après exposition aux anthracyclines ont aussi été invoquées. Les patients trisomiques 21 et les sujets Noirs Américains (61), seraient également des terrains favorables.

- **L'existence d'une agression du myocarde** : Certaines situations comme le diabète, l'hypertension ou une cardiopathie préexistante, favorisent l'apparition d'une cardiotoxicité au cours ou après traitement par anthracyclines (59, 60, 62).

Dans notre série, nous avons relevé, comme FDR non modifiables et comorbidité associés l'HTA dans 14% des cas (avec un taux de significativité $p=0,023$), le diabète dans 8% des cas (avec un taux de significativité $p=0,04$), un cas de RM moyennement serré et un autre cas de CMP (Tableau VIII). L'étude du sexe des patients comme FDR n'était pas possible dans notre étude vue la prédominance des femmes 91 % des cas. Ceci est lié principalement à l'utilisation prédominante des anthracyclines chez les patientes avec un cancer du sein dans notre contexte.

2- FDR modifiables :

Leur connaissance permet dans une certaine mesure de réduire le risque de survenue de la toxicité cardiaque imputable aux anthracyclines :

2-1 La dose totale cumulée DTC d'anthracyclines (tableau XIV):

Le facteur le plus important, Von Hoff et al. ont noté une augmentation continue exponentielle de l'incidence de la cardiopathie toxique avec l'augmentation de la DTC (62). Si sa probabilité d'apparition est $< 10\%$ pour des DTC $< 550\text{ mg/m}^2$, le risque croît considérablement pour des doses supérieures. Ces données ont conduit à considérer la dose de 550 mg/m^2 de doxorubicine comme la limite supérieure à ne pas dépasser (62,63). Dans une étude récente portant sur 630 patientes, le risque était de 26% pour une DTC de 550 mg/m^2 et 48% pour une DTC de 700 mg/m^2 (64). Dans d'autres études la fréquence d'ICC est évaluée

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

classiquement à 0,14 % pour une DTC de 400 mg/m², 7 % pour une DTC de 550 mg/m², 18 % pour une DTC de 700 mg/m² et jusqu'à 50 % pour une DTC de 1 000 mg/m². Toutefois, de grandes variations interindividuelles existent, la DTC de doxorubicine responsable d'une IC pouvant varier de 75 à 5 000 mg/m² (64, 65). Il n'existe donc pas de dose sûre. Le corollaire de cette grande variation interindividuelle est qu'une limitation arbitraire de la DTC à 550 mg/m² de Doxorubicine. Le tableau XIV montre la fréquence des IC constatées lors du suivi des patients avec un cancer du sein sous CTH adjuvante à base d'anthracyclines

2-2 Le type d'anthracyclines : (Tableaux XIV, XV)

L'Epirubicine analogue de la doxorubicine, apparaît moins toxique (Tableau XV). La dose maximale tolérée n'a cependant pas été définie. Elle se situerait aux alentours de 900–1 000 mg/m² (64, 65). Le Groupe français d'études adjuvantes (GFEA) a étudié rétrospectivement les anomalies symptomatiques de la FEVG chez 2553 patientes atteintes de cancer du sein et traitées par épirubicine entre 1986 et 2001 dans 8 études adjuvantes randomisées (66). Trente-trois patientes (1,3 %) ont développé un dysfonctionnement du VG symptomatique. Chez 27 (82 %) d'entre elles, ce dysfonctionnement s'est normalisé. Un décès toxique cardiaque a été enregistré. Par analyse multivariée, les deux FDR de développer un dysfonctionnement du VG étaient l'âge d'au moins 65 ans et l'IMC élevé, pour des doses cumulées ≤ 628 mg/m². La dose cumulée d'épirubicine n'apparaissait pas comme FDR. L'efficacité équivalente d'une même dose de doxorubicine et d'épirubicine a été démontrée dans le cancer du sein métastatique grâce à deux études randomisées regroupant 673 patientes (66, 67). À la dose de 50 mg /m², la doxorubicine et l'épirubicine (FAC50 ou FEC50) permettaient d'obtenir des taux de réponse et des survies identiques. La cardiotoxicité était significativement plus faible avec l'Epirubicine. De ce fait, un ratio d'équicardiotoxicité entre doxorubicine et épirubicine a été établi à 1/1,8 (68). La toxicité moindre de l'épirubicine a permis d'augmenter la dose intensité et la survie en doublant la dose d'épirubicine dans le traitement adjuvant du cancer du sein. Le doublement de la posologie de l'épirubicine chez 565 malades de mauvais pronostic permettait une augmentation significative à 10 ans de la survie sans récurrence (45,3 versus 50,7 %, p = 0,036) et

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

de la survie globale (50 versus 54,8 %, $p = 0,038$) (68, 69). Cette amélioration de la survie était accompagnée par 21 % d'altérations asymptomatiques de la FEVG et 2,4 % d'ICC pour les patientes traitées avec 100 mg/m² d'Epirubicine (Tableaux XIV, XV).

Tableau XIV: ICC dans les études de CTH adjuvante à base d'anthracyclines pour le cancer du sein (67)

Référence	Protocole CTH	Dose cumulée (mg/m ²)	Nombre de patients	Suivi médian (mois)	IC (%)	Mortalité cardiaque (%)
Shapiro <i>et al.</i> (81)	Doxorubicine 45, J1	225	140	72	4,3	0,7
		450	136	72	11,7	3,7
Zambetti <i>et al.</i> (82)	Doxorubicine 75, J1	300	637	132	1,0	0,6
Levine <i>et al.</i> (83)	Épirubicine 60, J1 et J8	720	351	120	1,1	0
Basser <i>et al.</i> (84)	Épirubicine 200, J1	600	99	39	2	0
Wils <i>et al.</i> (85)	Épirubicine 50, J1 et J8	600	303	58	0,7	0
Notre Série	Épirubicine 100, J1	550	22	5	0	0
	Doxorubicine 60, J1	350	48	5	4	0

Les anthracyclines liposomales: Le TLC D99 et la doxorubicine liposomale pégylée ont été comparés dans des études de phase III à la doxorubicine non liposomale en monothérapie. Les deux doxorubicines liposomales offraient un taux de réponse et une survie identiques, mais une cardiotoxicité significativement diminuée (70, 71). Le TLC D99 associé au cyclophosphamide a été comparé de manière randomisée aux associations doxorubicine-cyclophosphamide et épirubicine-cyclophosphamide (71). La cardiotoxicité de l'association TLC D99-cyclophosphamide était plus faible que celle de l'association avec la doxorubicine mais identique à celle de l'association avec l'épirubicine (Tableau XV) (71, 72).

Tableau XV : Études de phase III comparant Doxorubicine non liposomale et Doxorubicine (72)

Référence	Protocole	Nombre de patients	Taux de réponse (%)	Survie globale (mois)	ICC (%)
O'Brien et al. (86)	doxorubicine 60 mg/m ²	255	38	22	4,7
	Caelyx® 50 mg/m ²	254	33	18	0,8
Erdkamp et al. (87)	Cyclophosphamide + Myocet® 75 mg/m ²	80	46	18	4
	Cyclophosphamide + épirubicine 75 mg/m ²	80	39	16	4
Batist et al. (88)	Cyclophosphamide + Myocet® 60 mg/m ²	142	43	21	0
	Cyclophosphamide + doxorubicine 60 mg/m ²	155	43	16	4*
Harris et al. (89)	Myocet® 75 mg/m ²	108	26	16	1,8
	Doxorubicine 75 mg/m ²	116	26	20	7,7

2-3 Le mode d'administration :

Un pic sérique élevé des anthracyclines lors de perfusions courtes a également été incriminé. Cette concentration sérique peut être modifiée par la perfusion du produit sur une période prolongée. Actuellement, même si certains auteurs en rediscutent l'intérêt réel (73), l'utilisation d'une perfusion prolongée constitue un standard (74,75).

2-4 L'irradiation médiastinale :

Est fréquemment associée aux protocoles de chimiothérapie tant chez l'enfant que chez l'adulte. Cette irradiation myocardique est notamment possible lors du traitement adjuvant du cancer du sein avec une irradiation mammaire gauche. Dans l'étude de l'Institut national des tumeurs de Milan portant sur 637 patientes traitées par chimiothérapie adjuvante à base d'adriamycine, la fréquence de l'insuffisance cardiaque était de 0,4 % sans irradiation mammaire gauche et de 3 % avec irradiation mammaire gauche avec un recul médian de 11 ans (78, 79). De ce fait, l'irradiation pariétale en association avec les anthracyclines est contre-indiquée.

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

2-5 L'association simultanée avec d'autres cytotoxiques :

Majore cette toxicité cardiaque en modifiant le métabolisme des anthracyclines. Cela a été notamment décrit avec le paclitaxel, le cyclophosphamide, l'actinomycine D, la mitomycine, la dacarbazine, la bléomycine, l'étoposide, le cisplatine, le méthotrexate, la vincristine, le trastuzumab (Herceptin) et le Bevastuzumab . Tableau XVI (79, 80).

Tableau XVI : Les différents agents cytotoxiques pouvant interférer avec les anthracyclines (80)

Agents	Toxicité (%)
Trastuzumab	Immédiates (1 à 5%) : arythmies, péricardites. Retardées (4 à 50 %) : ICC favorisées surtout par l'association ou l'exposition préalable importante aux anthracyclines ainsi qu'une cardiopathie sous-jacente.
5-fluoro uracile et apparentés	Immédiates (1,5 à 18 %) : ischémie myocardique par myocardite toxique et arythmies.
Paclitaxel	Immédiates (0,5%) : troubles du rythme, de la conduction, et ischémie survenant en cas de perfusions longues. Retardées (7,7 à 18 %) : essentiellement ICC en cas de non-respect des règles d'administration en association avec les anthracyclines.
Docétaxel	Immédiates (1,7 à 4%) : hypotensions et troubles du rythme.
Cyclophosphamide à fortes dose	Immédiates (7 à 25 %) : myocardites et péricardites compliquées d'IC avec risque majoré en cas de dose/cycle > 120 mg/kg, d'irradiation médiastinale et d'exposition préalable aux anthracyclines.
Amsacrine	Immédiates (1%) : tachycardies, CMP, IC entraînant le décès dans un tiers des cas. Ces accidents sont favorisés par l'existence d'une hypokaliémie, des doses élevées d'amsacrine, une administration antérieure d'anthracyclines et une association à l'aracytine.

Dans notre étude, les deux types d'anthracyclines qui ont été étudiés sont la doxorubicine (68% des cas) et l'épirubicine (32% des cas). L'épirubicine était moins utilisée par faute de moyens. Les protocoles de CTH les plus utilisés étaient le FAC 60 et le FEC 100. L'association des anthracyclines était fréquente surtout avec le 5 Fluorouracile et le Cyclofosfamide. L'association avec le Trastuzumab n'a représenté que 7% des cas. La moyenne

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

de dose administrée par cure était de 55 mg/m² pour la doxorubicine, et 94 mg/m² pour l'épirubicine. La moyenne de DCT d'anthracyclines était de 356 mg/m² pour la doxorubicine, et de 552 mg/m² pour l'épirubicine. Parmi les patients sous épirubicine, 64 % des cas ont reçu une DCT entre 520 et 620 mg/m². Pour les patients sous doxorubicine, 60% des cas ont reçu une DCT entre 350 et 450 mg/m². Nous avons constaté dans notre étude que la cardiotoxicité devient plus importante avec la durée d'exposition (plus importante à la 6^{ème} cure par rapport à la 3^{ème}). Elle est également étroitement corrélée à la dose cumulative et au type d'anthracyclines, puisque nous avons constaté l'ascension de la cardiotoxicité à partir de doses > 350 mg/m² pour la doxorubicine et à partir de doses > 700mg/m² pour l'épirubicine. La RTH adjuvante a été réalisé chez 60% des cas. Une irradiation pariétale a été effectuée dans 54 % des cas.

L'impact de la RTH sur la cardiotoxicité liée aux anthracyclines n'a pas été étudié dans notre série puisqu' on s'est arrêté à la 6^{ème} cure de CTH. Un complément de l'étude à long terme permettrait d'analyser cet élément.

Dans notre étude, 40 % des cas ont conservé leur fonction cardiaque sous anthracyclines, 56% ont développé une diminution modérée à légère de la fonction cardiaque. Trois patientes ont développé une cardiotoxicité sévère avec deux cas d'atteinte cardiaque symptomatique et un cas d'atteinte cardiaque asymptomatique (une à la 4^{ème} et les deux autres après la 6^{ème} cure). Ce chiffre dépasse de loin les chiffres rapportés dans la littérature d'autant plus que la durée de suivi dans notre série était limitée.

V. Diagnostic et suivi de la cardiotoxicité subaiguë et chronique des anthracyclines:

1- Détection de la cardiotoxicité subaiguë et chronique des anthracyclines:

Plusieurs techniques permettent d'identifier l'atteinte cardiaque au stade infraclinique. Ainsi on peut surveiller et quantifier la gravité de la toxicité cardiaque pouvant survenir à un moment donné du traitement chez un patient donné. Ces différentes techniques ont eu un succès variable, le but étant de fournir au patient une marge de sécurité et de comparer l'index

thérapeutique des différents médicaments. Certaines de ces techniques sont limitées par la sécurité, la disponibilité, le coût, l'exactitude et le confort du patient. Les moyens d'investigation non invasifs sont souvent limités par la disparité entre la progression anatomique et physiologique. Aucune méthode n'est infaillible ; il paraît donc indispensable de combiner les différentes techniques afin d'éclaircir les situations qui exigent la plus grande exactitude. Les techniques le plus couramment employées sont les suivantes (90,91) :

1-1 L'ECG :

Les anomalies du complexe QRS et du segment ST-T ont de tout temps été utilisées pour indiquer la toxicité. Les troubles de la repolarisation sont non spécifiques et peuvent être affectés par maints autres facteurs tels les troubles électrolytiques. La diminution d'amplitude du QRS accompagne souvent des dégâts déjà importants. L'ECG n'est donc pas une technique utile dans la détection précoce des lésions cardiaques induites spécifiquement par les anthracyclines. Cependant l'ECG à haute amplification offre une meilleure résolution, et donc une possibilité de détection plus précoce. En effet, il existe des potentiels électrocardiographiques de faible amplitude, dont la manifestation sur la surface corporelle est trop faible pour être détectée par des techniques de mesure de routine (91).

1-2 Echocardiographie :

En mode 2D et M utile pour démontrer la détérioration infraclinique de la fonction cardiaque. La surveillance s'est souvent concentrée sur les modifications de la fonction globale (TEI index, FE) systolique (FE, FR) mais les paramètres diastoliques (flux transmitral, index de remplissage du VG) sont également affectés par la toxicité des anthracyclines (91, 92). De plus, l'étude de l'augmentation du travail cardiaque provoquée par l'exercice ou chimiquement permet une analyse de la réserve cardiaque, souvent diminuée après traitement par anthracyclines, alors que la fonction au repos est encore dans les normes (93). La FEVG n'est en effet qu'un témoin imparfait de la contractilité intrinsèque myocardique. D'autres paramètres mesurables en échographie Doppler sont utiles pour une meilleure évaluation de la fonction contractile VG et de la situation hémodynamique du patient (94): mesure du débit cardiaque, mesure de la contrainte

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

téléstolique à partir du mode TM, profil de remplissage transmitral au Doppler pulsé pour l'estimation des pressions de remplissage, cinétique VG segmentaire, fonction du VG (95). Le Doppler tissulaire myocardique (imagerie de déformation, strain) permet l'étude quantifiée de la contractilité myocardique segmentaire intrinsèque. L'avantage majeur de l'échocardiographie est finalement sa disponibilité, et son utilisation possible par tous les cardiologues, si nécessaire au lit du patient, ainsi bien sûr que son faible coût. L'échographie cardiaque et la ventriculographie isotopique permettent d'évaluer la contractilité du myocarde et peuvent déceler une dégradation de la FEVG, mais sans spécificité (96).

1-3 Angioscintigraphie :

Permet d'étudier la FEVG et les profils de remplissage diastoliques. Les modifications sous stress peuvent également être considérées, comme témoins de la réserve cardiaque. L'angioscintigraphie à l'effort a été proposée pour le suivi de la cardiotoxicité des anthracyclines mais ce test n'a pas connu une importante diffusion peut-être en raison de sa lourdeur (97, 98).

1-4 Biopsie endomyocardique (BEM):

C'est le seul test spécifique et sensible pour diagnostiquer précocement une cardiotoxicité aux anthracyclines. Un score a été créé par Billingham et al. (99) (Tableau XIII) s'élève de I à III selon l'extension des lésions constatée à la biopsie myocardique. Il existe une corrélation linéaire entre ce score et la dose d'anthracycline. Le risque d'apparition d'une IC symptomatique est < 10 % pour un score de II ; entre 10 et 25 % pour un score de II B ; et > 25 % pour un score de III . Cette technique a l'inconvénient d'être invasive (100).

1-5 Le dosage de taux sériques de troponine :

Comme reflet d'une atteinte myocardique est un moyen d'investigation intéressant car peu invasif. (101).

1-6 Dosage sérique des protéines cardiaques :

Des études préliminaires ont montré qu'une élévation de la concentration sérique de l'isoforme cardiaque de la troponine BMP pendant un traitement par les anthracyclines

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

permettrait de sélectionner des patients avec un risque élevé de développer une toxicité cardiaque (100). La libération de l'atrial natriuretic peptide (ANP) et le brain natriuretic peptide (BNP), est aussi un signe précoce d'agression myocardique (100, 102). L'élévation de la concentration sérique de ces protéines n'est pas spécifique de la toxicité induite par les anthracyclines et leur dosage reste encore du domaine de la recherche clinique. Depuis ces dernières années, l'utilisation du *dosage du BNP* comme marqueur biologique semble présenter un intérêt majeur dans l'aide au diagnostic et dans le suivi de l'IC.

1-7 Le dosage des anticorps monoclonaux antimyosine :

Ne sont pas encore assez développées pour servir de base au suivi de la cardiotoxicité des anthracyclines mais pourraient offrir un moyen de détection des patients à risque au moment où les doses cumulatives restent modérées de l'ordre de 240-300 mg/m² (103).

Au total, pour la surveillance des patients, l'ECG est une méthode insuffisamment précise; la BEM est quant à elle difficilement défendable en terme de lourdeur de l'examen d'acceptabilité par les patients, de risques et de coût. Pour ces raisons la méthode retenue dans les recommandations pour la surveillance de la cardiotoxicité aux anthracyclines reste l'échocardiographie (95,96).

2- Paramètres échocardiographiques de la cardiotoxicité liées aux anthracyclines:

2-1 Paramètres de la fonction systolique :

a- Etude de la FEVG :

Reste parmi les méthodes, les plus utilisées, en effet une baisse de plus de 20 % ou en dessous de la limite normale est pathognomonique d'une atteinte cardiaque (93,95).

Classification de l'atteinte cardiaque selon la FEVG (96) :

- Minimale: baisse de la FEVG $> 10\%$ mais la FE reste $> 50\%$.
- Modérée: baisse de la FEVG $> 10\%$ avec FE $< 50\%$, patient asymptomatique.
- Sévère: baisse de la FEVG $> 10\%$ avec FE $< 50\%$, avec des signes d'IC ou FEVG final $< 40\%$.

Dans notre étude, 40 % des cas ont conservé leur FEVG sous anthracyclines. Parmi eux 56% ont développé une diminution modérée à légère de la FEVG. L'atteinte cardiaque modérée a été retrouvée dans 26 % des cas et celle légère a été retrouvée dans des cas 30 %. La cardiotoxicité sévère a été retrouvée dans 4 % des cas. Ces chiffres sont supérieurs à ceux rapportés dans la littérature. Ceci peut être dû essentiellement à l'utilisation prédominante de la doxorubicine, à l'âge et aux facteurs de comorbidité retrouvés chez nos patients.

b- Etude de la FR :

L'analyse statistique de nos données montre une tendance à la baisse de la FR finale en relation avec la DTC d'anthracyclines ou la durée d'observation de la fonction cardiaque. Les tests statistiques nous indiquent que cette tendance n'atteint cependant pas un seuil statistiquement significatif. En outre, la valeur finale de la FR diffère de la valeur initiale qui diminue globalement pour tous les patients.

2-2 Paramètres de la fonction diastolique :

a- Etude du TEI index :

La FEVG est restée le gold standard pour l'évaluation de la cardiotoxicité mais elle n'est pas suffisante du fait du manque de sensibilité et également du fait que c'est le paramètre le plus tardif à s'altérer. L'étude du TEI index et des paramètres de la fonction diastolique étaient donc proposés (95). Tei Index permet une approche globale de fonction myocardique systolique et diastolique, c'est le premier paramètre à s'altérer. Il est inversement proportionnel à la FEVG, il est reproductible et bien corrélé à l'augmentation des DCT (**Figure 26**)

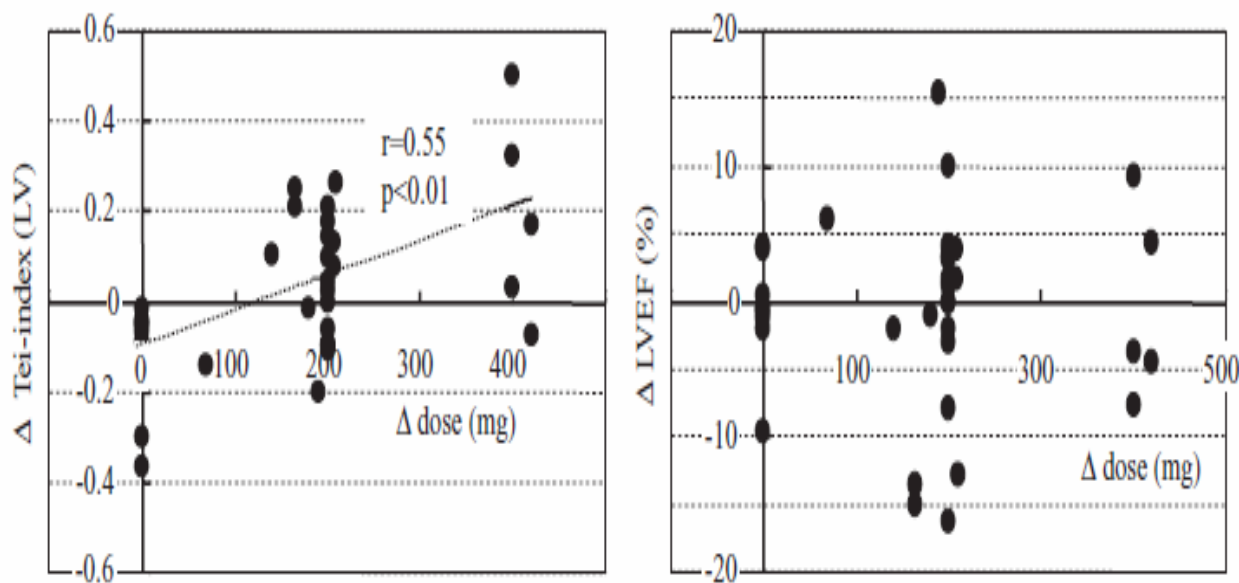


Figure 26 : Corrélation entre Tei Index et FEVG pour des doses additionnelles d'anthracyclines

Dans notre série La moyenne de Tei Index (à la 3^{ème} cure) : était de 0,42 contre 0,57 (à la 6^{ème} cure). On constate un allongement de Tei index à la 3^{ème} mais surtout à la 6^{ème} cure. La valeur du $p=0,04$ est à la limite de la significativité. D'autre part, si l'on rapporte le Tei index à la dose cumulée totale d'anthracyclines, nous constatons que ce paramètre tend à s'allonger progressivement avec l'augmentation des doses d'anthracyclines, et que cette détérioration est plus importante avec la doxorubicine. Néanmoins nous n'avons pas pu démontré la supériorité du Tei Index par rapport à la FEVG, contrairement à ce qui est décrit dans la littérature.

b- Etude des paramètres diastoliques (TRIV, rapport E/A, Td) :

La FEVG est la référence pour la détection et pour la surveillance de la cardiomyopathie. Cependant, entre 5 et 15% des patients asymptomatiques ont une FE au repos un peu abaissée. Cette population constitue un groupe à haut risque de cardiotoxicité, sans contre-indication de traitement, mais nécessitant une surveillance plus étroite (avant chaque dose supplémentaire des anthracyclines). (92).

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

La détérioration de paramètres de la fonction diastolique (TRIV, E/A.....) semble plus précoce que l'atteinte ventriculaire (96).

L'échographie pratiquée régulièrement permet de détecter précocement l'altération de la fonction myocardique due à la cardiotoxicité des anthracyclines.

L'altération de la fonction diastolique du VG sans modification de la fonction systolique confirme le caractère d'emblée toxique des anthracyclines.

Les modifications écho-Doppler dues aux anthracyclines sont les suivantes (96) :

- Précocement : inversion du rapport E/A (< 1), augmentation de Td (>240 ms), augmentation du TRIV (>100 ms) (trouble de la relaxation du VG) ;
- Plus tard, doivent donner l'alerte : hypokinésie segmentaire sans dilatation du VG, diminution de 20% de la FR par rapport aux valeurs initiales du patient, dysfonction diastolique du VG avec $E/A > 1$, Td < 150 ms, TRIV < 70 ms (Profil restrictif).

Les critères diastoliques imposant l'arrêt de la chimiothérapie pour éviter une altération myocardique irréversible sont :

- une augmentation du DTD du VG au-delà de 60mm.
- une augmentation du DTS du VG au-delà de 40mm.
- le profil diastolique restrictif du VG sans altération de la fonction systolique (critère controversé).

Ainsi nous avons retrouvé une inversion du rapport E/A à la 6^{ème} cure et un allongement du TRIV à la 3^{ème} cure, par rapport à la 6^{ème} cure. Néanmoins ces éléments restent sans significativité notable dans notre étude.

Au total, selon notre étude nous avons obtenu un diagramme de dispersion avec une répartition linéaire uniquement pour la FEVG contrairement au Tei index et à la FR. La FEVG est le paramètre le plus fiable, et le plus significatif avec un $p=0,02$. Le taux de significativité du Tei index $p=0,04$. La FR était sans significativité. L'interprétation des résultats est rendue difficile par le fait que cette étude porte sur un collectif relativement petit. Une étude prospective incluant un collectif plus important, préconisant un suivi standardisé et régulier (en tenant

compte de la variabilité des paramètres en fonction de la toxicité aiguë et chronique), à plus long terme, permettrait de tirer des conclusions plus significatives.

VI. Traitement de la cardiomyopathie liée aux anthracyclines:

Le TTT de la cardiopathie toxique repose sur les mêmes principes que celui des IC « classiques » : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les bêtabloquants et les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone. Le pronostic péjoratif attaché à la cardiopathie toxique aux anthracyclines s'est amélioré grâce à l'utilisation de ces classes thérapeutiques (103). Ainsi, plus le traitement est précoce plus le risque de passage vers la chronicité est réduit (104). Dans quelques courtes séries, une amélioration clinique substantielle, voire une normalisation de la fonction cardiaque a été rapportée au cours du suivi. Les digitaliques et les diurétiques améliorent les symptômes. L'utilisation des IEC a permis une amélioration substantielle des dimensions du VG ainsi que de la post-charge, de la fonction systolique et de la masse VG (105). Chez les sujets réfractaires et considérés comme « guéris » de leur cancer, une transplantation cardiaque peut être proposée. L'utilisation d'hormone de croissance a pu être proposée dans la mesure où elle peut maintenir une masse VG adéquate chez les enfants ayant survécu à leur cancer. Chez l'adulte, les études randomisées n'ont trouvé aucun bénéfice clinique de ce traitement en dépit d'une augmentation de la masse VG. Enfin, comme dans la prise en charge habituelle de l'insuffisant cardiaque, on insiste sur l'éducation thérapeutique, la diététique avec un régime à teneur contrôlée en sodium, la lutte contre l'obésité et les FDR cardiovasculaire en général et la réadaptation (102).

VII. Prévention de la cardiotoxicité liée aux anthracyclines:

La meilleure prise en charge de tels patients consiste en la prévention de l'atteinte cardiaque. Ceci est au mieux réalisé en cours de traitement par anthracycline. Diverses approches ont été tentées avec des résultats contrastés. Actuellement, les résultats les plus intéressants, sont ceux obtenus avec des le dexrazoxane (Cardioxane), chélateur intracellulaire du fer (103).

1. Surveillance échocardiographique de la fonction cardiaque et recommandations :

La prévention de la cardiotoxicité repose, avant tout initiation d'un traitement à base d'anthracycline, sur l'évaluation de la fonction cardiaque, comprenant la réalisation d'un examen clinique soigneux, d'un ECG et d'une mesure de la FEVG. Cette mesure se fait par échocardiographie et/ou angiographie isotopique (95, 97). Ainsi, la détection précoce de la cardiotoxicité des anthracyclines permettrait de diminuer la morbidité et la mortalité associées à l'IC. En pratique quotidienne, nous pouvons considérer l'existence de deux types de patients, selon l'existence ou non de facteurs de risque :

- ✦ Patients n'ayant pas de FDR particuliers : une évaluation de la fonction du VG peut être pratiquée à partir du moment où une dose cumulative potentiellement toxique est atteinte. Une FEVG < 30 % impose l'arrêt du traitement.
- ✦ Patients ayant un ou plusieurs FDR : une surveillance plus attentive doit être réalisée. Il est souhaitable d'évaluer la fonction du VG avant le traitement, puis de la contrôler régulièrement, idéalement avant chaque cycle de CTH à base d'anthracycline, et impérativement dès que la moitié de la dose théorique est atteinte.

Des règles de prescription de la doxorubicine ont été proposées par Schwartz et al. Selon la valeur de la FEVG (tableau XV) (92). Le suivi strict de ces règles permettrait de diviser le risque d'IC par quatre. D'autres équipes ont conseillé des règles plus restrictives. Un âge d'au moins 50

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

ans et une FEVG initiale de 60 % au plus avec une baisse en cours de traitement à 50 % prédiraient, dans 70 % des cas, l'apparition d'une IC (102) . Ces recommandations ne reposent sur aucune étude prospective validée. Néanmoins, l'apparition d'une baisse de la FEVG est déjà le signe d'une dégradation importante de la fonction cardiaque et « le mal est déjà fait ».

Tableau XV : Recommandations de prescription des anthracyclines

FEV < 30 %	30 % ≤ FEV ≤ 50%	FEV > 50%
Contre-indication aux anthracyclines	<ul style="list-style-type: none">▪ Réévaluation de la FEV :<ul style="list-style-type: none">- à chaque cure▪ Arrêt du traitement :<ul style="list-style-type: none">- si baisse de la FEV de 10 %- si FEV < 30 %	<ul style="list-style-type: none">▪ Réévaluation de la FEV :<ul style="list-style-type: none">- à la DCT de doxorubicine = 300 mg/m²- à la dose cumulée de 450 mg/m²▪ Arrêt du traitement :<ul style="list-style-type: none">- si baisse de la FEV de 10 %- si FEV < 50 %

selon la FEV D'après Schwarts et al.(92)

2. Modification des modalités thérapeutiques :

2-1 Développement d'analogues des anthracyclines :

L'épirubicine (Farmorubicine®) (Tableau XIII): C'est l'anthracycline la plus largement utilisée dans un protocole de chimiothérapie. L'efficacité équivalente d'une même dose de doxorubicine et d'épirubicine a été démontrée (66,67). Les anthracyclines liposomales offraient un taux de réponse et une survie identiques, mais une cardiotoxicité significativement diminuée par rapport à la doxorubicine non liposomale (tableau XIV) (70, 72).

2-2 Limitation de la dose cumulée totale (DCT) :

La limitation de la DCT est depuis longtemps recommandée. La DCT à ne pas dépasser n'est pas la même pour toutes les anthracyclines. Ainsi, pour la doxorubicine, elle est estimée à 550 mg/m². Pour les autres anthracyclines les équivalents de cette dose maximale théorique sont résumés dans le tableau XII (62,63). Cependant cette stratégie, n'est pas suffisante du fait d'une grande variabilité des susceptibilités individuelles. Cette limitation peut conduire à stopper arbitrairement un traitement chez un patient répondeur, qui pourrait bénéficier de doses plus importantes, sans manifester de signes de cardiotoxicité. De plus, elle ne permet pas

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

d'éliminer le risque de cardiotoxicité, puisque 3 % des patients traités développeront une cardiotoxicité pour des doses cumulées, bien inférieures aux doses limites d'où la nécessité d'une surveillance rigoureuse dès les premières cures.

2-3 Modification du schéma d'administration :

Une perfusion continue plusieurs jours de suite plutôt qu'une injection en bolus, toutes les trois semaines, a été envisagée. Outre l'existence de résultats discordants quant à l'efficacité d'un tel schéma d'administration, la perfusion continue présente certains inconvénients. Une étude randomisée a comparé, chez 62 patientes, avec l'administration de doxorubicine en 15 minutes ou en 6 heures. Une moindre réduction de la FEVG était constatée de manière significative chez les patientes traitées avec une perfusion de 6 heures. Donc la protection cardiaque est offerte surtout par une perfusion lente des anthracyclines (73,74).

2-4 Diminution des associations thérapeutiques cardiotoxiques :

Éviter les associations avec des traitements concomitants aux anthracyclines notamment le trastuzumab (herceptine) et la radiothérapie. Amélioration de nouvelles techniques de RTH conformationnelle et avec les méthodes de mixage des rayons au niveau de la CMI afin de diminuer les doses délivrées au niveau cardiaque.

3. Perspectives d'avenir pour la prévention de la cardiotoxicité des anthracyclines (figure 27) :

Les voies de protection qui sont envisagées ici concernent les approches tant expérimentales que cliniques. Toutefois, dans bien des cas, les validations cliniques ne sont qu'à l'état de projets.

3-1 Antioxydants :

Plusieurs composés, possédant des propriétés antioxydantes, se sont révélés cardioprotecteurs lors d'essais réalisés in vitro, en revanche les approches in vivo sont apparues assez décevantes. La catalase, la N-acétylcystéine, le coenzyme Q, la vitamine C (acide

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

ascorbique) et la vitamine E (α -tocophérol), la *trimétazidine* (Vastarel®), in vitro, limitent le degré des lésions cardiaques en présence de la doxorubicine (103). Cependant, ils demandent à être validés chez l'homme. L'administration de probucol avant et pendant la CTH apparaît limiter la cardiomyopathie (104). Les anti-ischémiques avec des effets protecteurs vis-à-vis des RL, administrés de manière concomitante à la CTH, permettraient de maintenir une contractilité myocardique normale en prévenant les perturbations des mouvements calciques intracytoplasmiques (105).

3-2 Chélateurs de fer :

L'utilisation de molécules telles que le *dexrazoxane* (Cardioxane®) capables de chélater le fer intracellulaire libre, de diminuer la formation du complexe Fe^{3+} - (anthracyclines)₃ et par conséquent de réduire la production de RL, apparaît comme une voie prometteuse pour limiter la cardiotoxicité des anthracyclines (106). Récemment, la coadministration d'anthracycline et de *carvédilol*, bêtabloquant utilisé dans le traitement de l'IC a conduit à des résultats très intéressants dans la protection de la cardiotoxicité mitochondriale in vitro.

3-3 Accélérateurs de la dégradation des peroxy-nitrite (métalloporphyrine) :

Capables soit de mimer l'activité de la SOD et de la catalase, soit de catalyser la dégradation des peroxy-nitrites en nitrate (107).

3-4 Agents découplants de la NO synthase (NOS) :

Composés qui empêchent le découplage enzymatique de la NOS, tels que la tétrahydrobioptérine, et qui s'avèrent efficaces pour prévenir les effets délétères du peroxy-nitrite au cours de l'hypertrophie ventriculaire (106).

3-4 Vecteurs antioxydants mitochondriaux :

Augmentent les défenses endogènes mitochondriales, telles que MITO Vit E ou MITO Q (103) et semblent être intéressants comme nouvel axe thérapeutique dans la prévention de la cardiotoxicité liée aux anthracyclines.

3-5 Dans notre contexte :

En absence de ces nouvelles molécules cardioprotectrices et de doxorubicine lysosomale, nous proposons quelques mesures préventives:

- L'administration en perfusion lente.
- La réduction de la DCT à 450 mg/m² pour la doxorubicine.
- L'utilisation de l'Epirubicine le plus possible (problème de moyens).
- Eviter les associations thérapeutiques concomitantes cardiotoxiques (Trastuzumab, taxanes, RTH).
- La surveillance attentive surtout par l'échocardiographie (avant, pendant et après le TTT).
- LE TTT précoce de la cardiotoxicité pour éviter le passage à la chronicité.
- L'information, l'éducation des patients .

3-6 Développement de nouvelles méthodes d'exploration cardiaque :

Nouvelle technique d'échocoeur (Strain, ou par isotopes) (108)

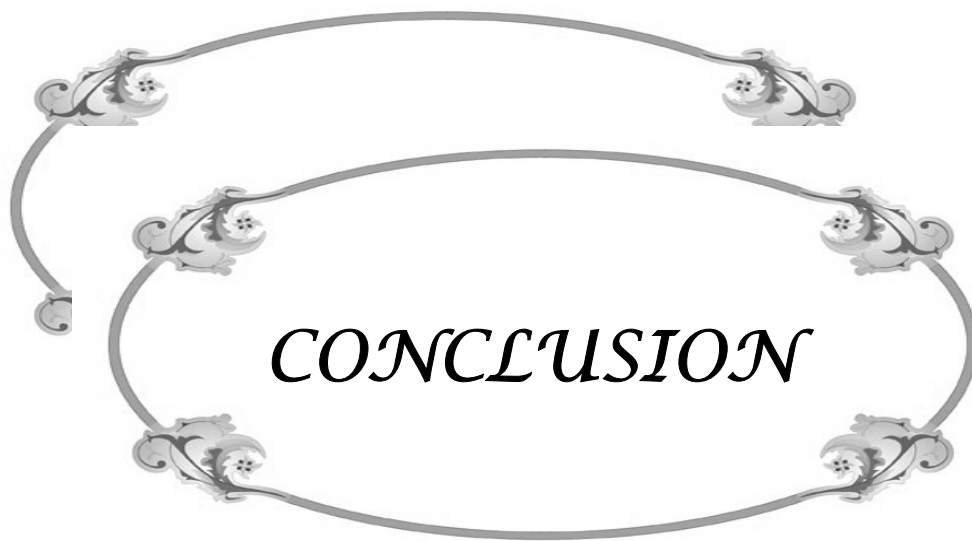
Techniques de biologie moléculaire (identification des sujets avec prédisposition génétiques) (103)

3-7 Développement de nouvelles de RTH

Amélioration de nouvelles techniques de RTH conformationnelle et avec les méthodes de mixage des rayons au niveau de la CMI afin de diminuer les doses délivrées au niveau cardiaque.



Figure 27: Stratégies pour prévenir la cardiotoxicité induite par l'administration d'anthracyclines(103) : (* méthodes utilisées en pratique clinique, § études expérimentales).



CONCLUSION

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

Lorsque la cardiotoxicité des anthracyclines a été initialement étudiée dans les années 1970, les anthracyclines étaient principalement utilisées en phase métastatique. La survie des patients était courte et cette cardiotoxicité n'avait souvent pas le temps d'apparaître. Grâce au dépistage et aux progrès thérapeutiques, le nombre de survivants à long terme augmente. Un grand nombre de ces survivants a été traité par anthracyclines (66). Les anthracyclines se trouvent maintenant installées en phase adjuvante avec une ambition curatrice. Les études de suivi évaluent à 5 % les patients traités par anthracyclines développant une IC après le traitement. Il est donc nécessaire d'anticiper le risque de cardiotoxicité dès le début du traitement, en choisissant un schéma lent d'administration, en respectant la DCT, en favorisant l'emploi des anthracyclines moins cardiotoxiques ou en prescrivant un cardioprotecteur. Il faut également avoir présent à l'esprit que cette cardiotoxicité potentielle pourra être majorée par les thérapies concomitantes. La surveillance attentive, l'information des patients et le suivi précis dominé surtout par l'échocardiographie permet le diagnostic précoce de la cardiotoxicité et En terme de prévention, les données les plus abouties sont en faveur de l'utilisation du dexrazoxane. En cas de dysfonction du VG symptomatique ou non, l'utilisation des modalités du traitement de l'IC « standard » s'appliquent et ont permis d'obtenir des résultats encourageants (95).

La cardiotoxicité liée à l'administration des anthracyclines doit alerter le corps médical et le pousser à tout mettre en oeuvre pour tenter de réduire au minimum ce risque. Pour ce faire, une surveillance adéquate doit être établie et des mesures de prévention doivent être prises en compte.



ANNEXES

ANNEXE 1 :

Fiche d'exploitation cardiotoxicité des Antracyclines

Identité : Non : Prénom :..... . Téléphone :.....

N°D'enregistrement :..... N° Dossier :.....

Age : Sexe : F M

Diagnostic : primitif métastases

-Siège :.....

Antécédents :

- Insuffisance coronaire HTA diabète

- cardiomyopathie : Si oui type :.....

- valvulopathie : Si oui type :.....

- contraception orale : Durée.....

- tabagisme : Nombre en PA.....

- irradiation antérieur mammaire gauche

- trastzumab Si oui délai.....

Signes cliniques :

- dyspnée : Si oui stade NYHA

- palpitations :

- TA :..... FC..... poids :..... SC :.....

- IC : galop Tachycardie râles crépitants HPM

TVJ RHJ OMI souffle

TTT :

-Type d' Antracycline: Adriblastine Epiubicine

-Protocole chimiothérapie :.....

-Dose Antracycline/ cure (mg/m²) :.....

-Dose cumulative (mg/m²).....

- irradiation antérieur mammaire gauche

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

- trastuzumab Si oui délai.....

ECG initial : RR QT Tb de rythme.....

Ischémie Tb de conduction.....

Echo coeur	initiale	Pdt Cure N° 3	Pdt Cure N° 6
Fonction systolique VG: -DTD VG : -DTS VG : -FE(TM) : -FE (simpson) : -TEI index :			
Fonction systolique du VD : -DTD VD : -DTS VD: -FE: -S(DIT): -TAPSE:			
Fonction diastolique: -Flux mitral: E A TD -TRIV DTI : -Ea -Sa VP: AUTRES :			

Etude prospective de la cardiotoxicité des anthracyclines

ECG de contrôle : RR QT Tb de rythme.....

Ischémie Tb de conduction.....

N°cure	1ème cure	2ème cure	3ème cure	4ème cure	5ème cure	6ème cure
Sg Cliniques						
- dyspnée (stade NYHA) :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
- palpitations	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
- ICD	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
- ICG	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>

Si toxicité prouvée :

- type.....

- traitement instauré.....

évolution.....

ANNEXE 2

Classification de la dyspnée selon l'échelle de la *New York Heart Association*

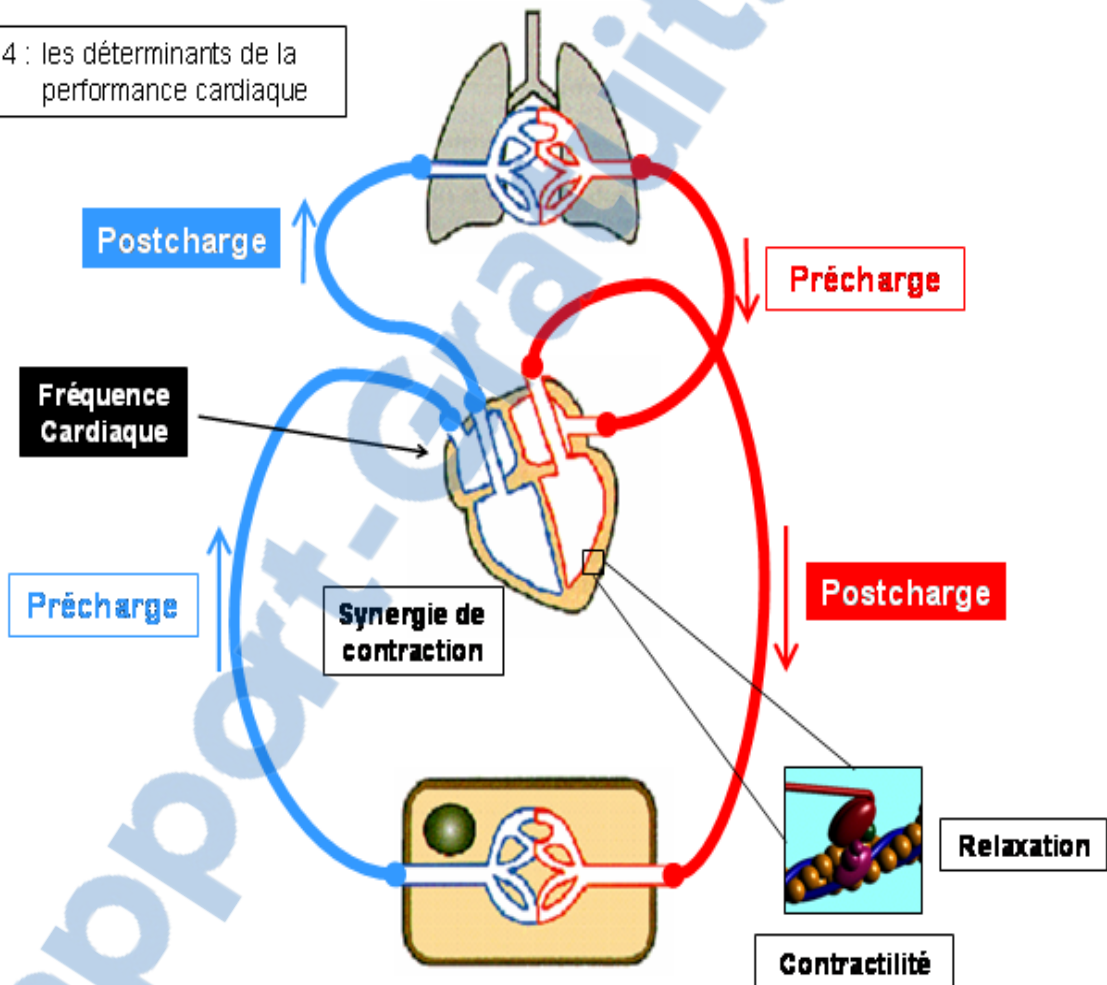
L'échelle de la *New York Heart Association* (pour grader l'insuffisance cardiaque qui donne la dyspnée, x/4)

- NYHA 1 = Dyspnée à l'effort intense, aucune limitation pour les efforts physiques habituels.
- NYHA 2 = Limitation minimale de la capacité d'effort : le patient est bien au repos mais les efforts habituels provoquent palpitations ou dyspnée.
- NYHA 3 = Limitation évidente de la capacité d'effort : le patient est bien au repos, mais un effort minimal provoque palpitations ou dyspnée.
- NYHA 4 = Le patient est dyspnéique ou ressent des palpitations au repos.

ANNEXE 3

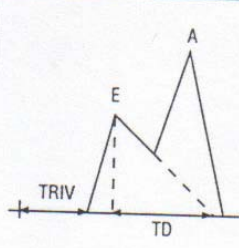
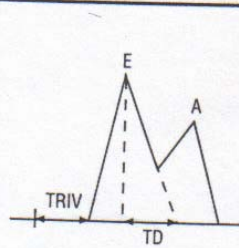
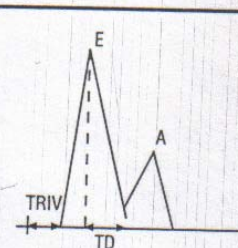
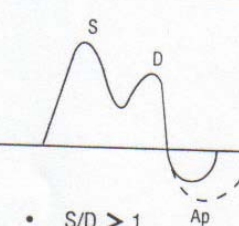
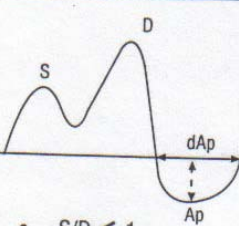
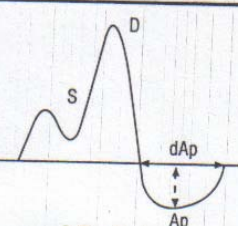
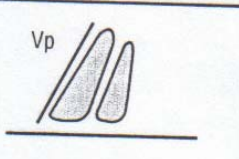

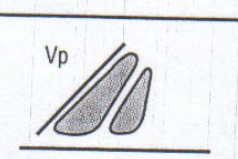
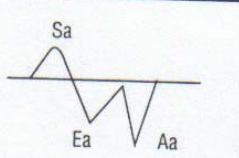
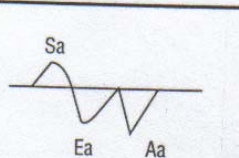
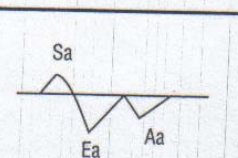
Déterminants de la performance cardiaque

Fig. 4 : les déterminants de la performance cardiaque



ANNEXE 4

Caractéristiques des trois profils de dysfonction diastolique du VG (Masson, 2005)

	PROFIL I (troubles de la relaxation)	PROFIL II (pseudonormal)	PROFIL III (restrictif)
Flux mitral	 <ul style="list-style-type: none"> • $E/A < 1$ • $TD > 220$ ms • $TRIV > 100$ms 	 <ul style="list-style-type: none"> • E/A • TD • $TRIV$ normaux	 <ul style="list-style-type: none"> • $E/A > 2$ • $TD < 150$ ms • $TRIV < 60$ ms
Flux veineux pulmonaire	 <ul style="list-style-type: none"> • $S/D > 1$ • PTDVG normal $Ap < 35$ cm/s $dAp < dAm$ • PTDVG élevée $Ap > 35$ cm/s $dAp > dAm$ 	 <ul style="list-style-type: none"> • $S/D < 1$ • $Ap > 35$ cm/s • $dAp > dAm$ 	 <ul style="list-style-type: none"> • $S/D \ll 1$ • $Ap > 35$ cm/s • $dAp > dAm$
TM couleur	 <ul style="list-style-type: none"> • $Vp < 45$ cm/s 	 <ul style="list-style-type: none"> • $Vp < 45$ cm/s 	 <ul style="list-style-type: none"> • $Vp \ll 45$ cm/s
DTI mitral	 <ul style="list-style-type: none"> • $Ea < 8$ cm/s • $Ea/Aa < 1$ 	 <ul style="list-style-type: none"> • $Ea < 8$ cm/s • $Ea/Aa < 1$ 	 <ul style="list-style-type: none"> • $Ea \ll 8$ cm/s • $Ea/Aa > 1$

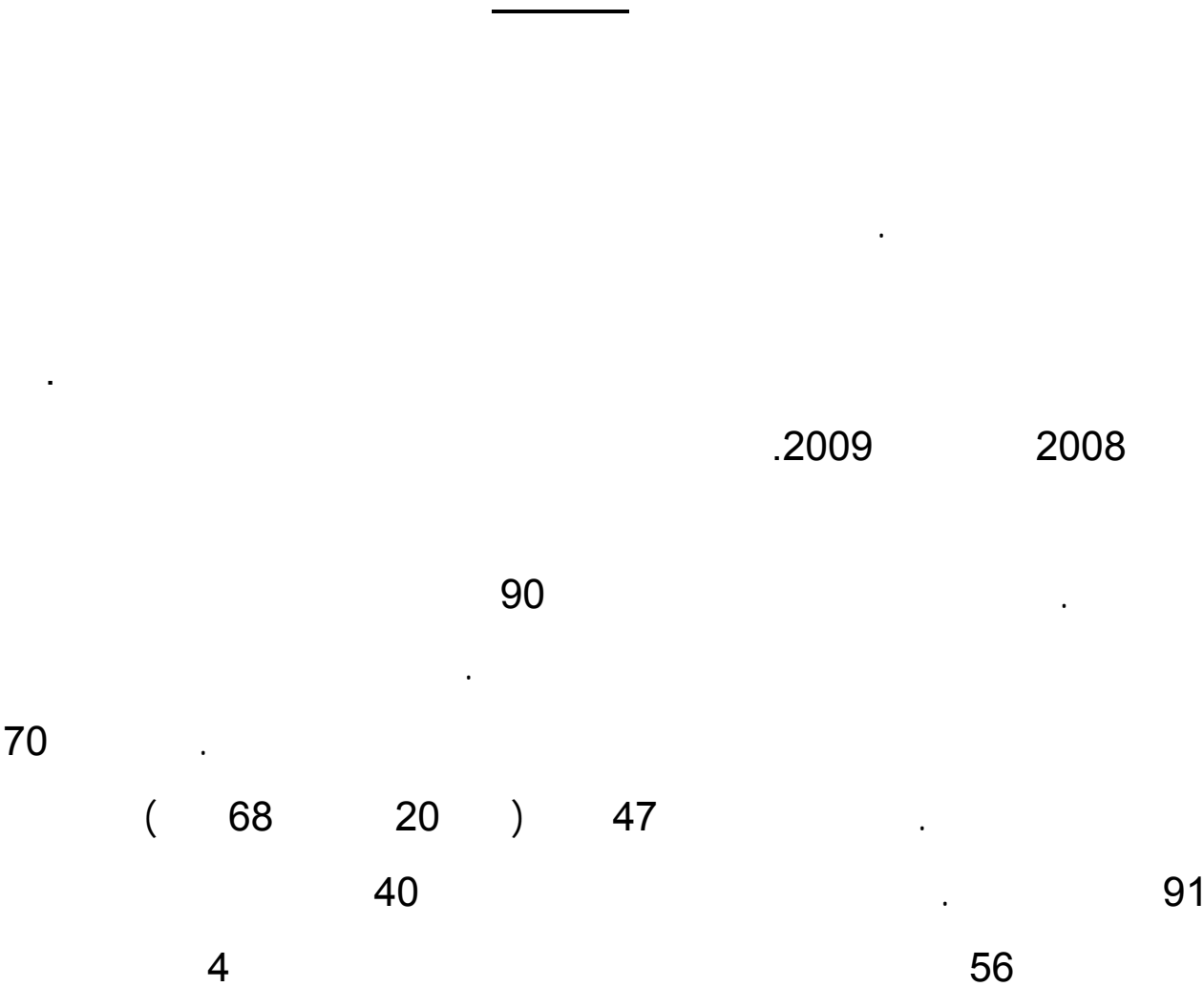


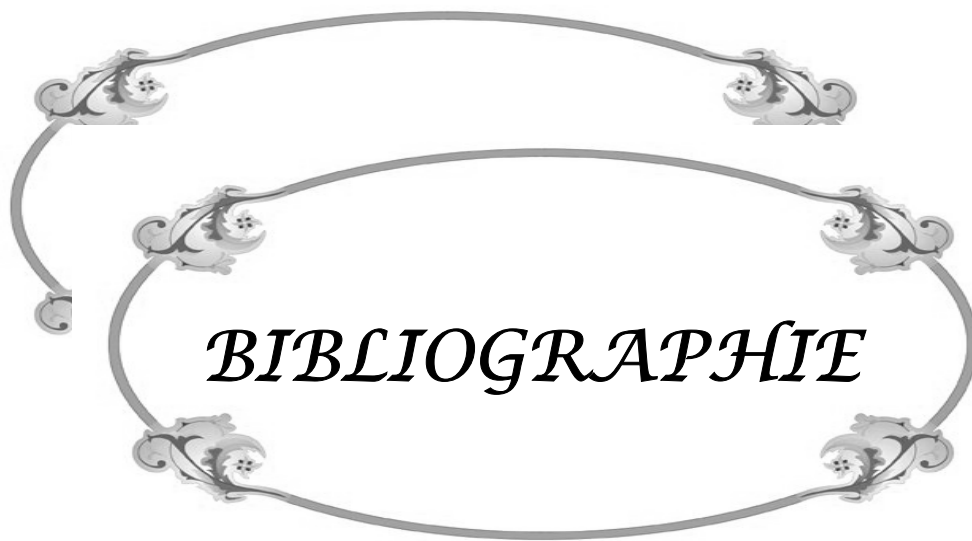
Résumé

Les atteintes cardiaques et de la fonction ventriculaire secondaires à la chimiothérapie à base d'anthracyclines sont fréquentes et peuvent être graves. C'est la première étude prospective échocardiographie observationnelle sur le sujet au Maroc. Elle a pour objectif d'analyser la cardiotoxicité liée aux anthracyclines, ces facteurs de risque ainsi que les paramètres échocardiographiques qui sont fiables et qui s'altèrent précocement. Nous avons mené une étude prospective entre octobre 2008 et décembre 2009 auprès de 90 patients suivis au service d'oncologie et de radiothérapie et mis sous chimiothérapie à base d'anthracyclines. Nous avons réalisé une étude des différents paramètres échographiques de la fonction cardiaque avant le traitement à base d'anthracyclines, puis à la 3^{ème} cure de chimiothérapie et à la 6^{ème} cure. Seulement 70 patients ont été évaluables. L'âge moyen était de 47 ans (extrêmes de 20 ans et de 68 ans) ; 91% étaient de sexe féminin. La fonction cardiaque a été conservée dans 40 % des cas. Parmi nos patients 56 % ont développé une diminution modérée à légère de la fonction cardiaque et 4% des patients ont développé une cardiotoxicité subaiguë sévère. Le paramètre échocardiographique le plus significatif dans notre série était la FEVG, suivie du TEI index. Nous avons retrouvé une cardiotoxicité étroitement corrélée à la dose la dose cumulative, au type d'anthracyclines et à la comorbidité associée. La cardiotoxicité aux anthracyclines est assez fréquente dans notre série, ce qui impose plusieurs mesures préventives minutieuses y compris la surveillance par l'échocardiographie.

Abstract

There is evidence that anthracyclins may affect the heart and ventricular function. This cardiac toxicity is frequent and serious. It is the first study in Morocco to investigate the frequency of anthracyclins cardiotoxicity. It has for objective to analyze the cardiotoxicity connected to anthracyclins, these risk factors as well as the echocardiographic parameters which deteriorate prematurely. We led a forward-looking study between October 2008 and December 2009. With 90 patients followed in the service of oncology -radiotherapy and put under chemotherapy with anthracyclins. We conducted a study of various ultrasound parameters of cardiac function, before with anthracyclins, the third cure of chemotherapy, then in the 6th cure of treatment. Only 70 patients have been assessable. L' average age was of 47 years (20 - 68 years); 91 % were female. The cardiac function was preserved in 40 % of the cases. Among our patients 56 % developed a decrease moderated in light of the cardiac function and 4 % of cases developed a severe cardiotoxicity. The echocardiographic parameter most significant in our series was LVEF, followed by TEI index. We found a cardiotoxicity was strictly correlated with the cumulative dose, anthracyclin type and associated comorbidity. The anthracyclins cardiotoxicity is quite common in our series, which requires more thorough preventive measures including monitoring by echocardiography.





BIBLIOGRAPHIE

1. **Registre de cancérologie de population grand Casablanca**
Publié en 2006
 2. **Wojtacki J, Lewicka–Nowak E, Lesniewski–Kmak K**
Anthracycline induced cardiotoxicity: clinical course, risks factors, pathogenesis, detection
and prevention: review of the literature
Med Sci Monit 2000; 6:411–20
 3. **Olson RD, Mushlin PS**
Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses
FASEB J 1990;4:3076–86
 4. **Minotti G, Cairo G, Monti E**
Role of iron in anthracycline cardiotoxicity: new tunes for an old song?
FASEB J 1999; 13:199–212
 5. **Noori A, Lindenfeld J, Wolfel E, et al.**
Beta–blockade in adriamycin–induced cardiomyopathy.
J Card Fail 2000; 6: 115–9
 6. **Weiss RB**
The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin?
Semin Oncol 1992; 19:670–686
 7. **Zhou S, Starkov A, Froberg MK et al.**
Cumulative and irreversible cardiac mitochondrial dysfunction induced by doxorubicin
Cancer Res 2001; 61:771–777
 8. **Pai VB, Nahata MC**
Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents. Incidence, treatment and prevention
Drug Safety 2000; 22:263–302
 9. **Cini Neri G, Neri B, Bandinelli M et al.**
Anthracycline cardiotoxicity: in vivo and in vitro effects
Oncology 1991; 8:327–333
 10. **El–Demerdash E, Ali AA, Sayed–Ahmed MM et al.**
New aspects in probucol cardioprotection against doxorubicininduced Cardiotoxicity
Cancer Chemother Pharmacol 2003; 2:411–416
-

11. **Souid AK, Tacka KA, Galvan KA et al.**
Immediate effects of anticancer drugs
Biochem Pharmacol 2003; 66:977-987
 12. **Adams MJ, Lipshultz SE**
Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention
Blood Cancer 2005; 44(7):600-606
 13. **El-Demerdash E, Ali AA, Sayed-Ahmed MM, Osman AM.**
New aspects in probucol cardioprotection against doxorubicin-induced cardiotoxicity.
Cancer Chemother Pharmacol 2003; 52: 411-6.
 14. **Abdel-Aleem S, El-Merzabani MM, Sayed-Ahmed M et al.**
Acute and chronic effects of adriamycin on fatty acid oxidation in isolated cardiac myocytes
J Mol Cell Cardiol 1997; 29:789-797
 15. **Singal PK, Iliskovic N, Li T et al.**
Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention
FASEB J 1997; 11:931-936
 16. **Olson RD, Mushlin PS**
Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses
FASEB J 1990; 4:3076-3086
 17. **Singal PK, Iliskovic N**
Doxorubicin induced cardiomyopathy
N Engl J Med 1998; 339:900-5
 18. **Pai VB, Nahata MC.**
Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention.
Drug Saf 2000; 22: 263-302.
 19. **Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE et al.**
Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside
J Clin Oncol 2008; 26:3777-3784
 20. **Minotti G, Menna P, Salvatorelli E et al.**
Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity
Pharmacol Rev 2004; 56:185-229
-

21. **Wassmuth R, Hauser IA, Schuler K et al**
Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging—a pilot study
Am Heart J 2001; 141(6):1007–1013
 22. **Horenstein MS, Vander Heide RS, L'Ecuyer TJ**
Molecular basis of anthracycline-induced cardiotoxicity and its prevention
Mol Genet Metab 2000; 71:436–444
The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin?
Semin Oncol 1992; 19:670–686
 23. **Goormaghtigh E, Huart P, Praet M, et al.**
Structure of the adriamycin-cardiolipin complex role in mitochondrial toxicity
Biophys Chem 1990; 35:247–57
 24. **Jain D**
Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives
J Nucl Cardiol 2000; 7:53–62
 25. **Singal PK, Iliskovic N**
Doxorubicin-induced cardiomyopathy
N Engl J Med 1998; 339:900–905
 26. **Adachi K, Fujuiira Y, Mayumi F, et al.**
A deletion of mitochondrial DNA in murine doxorubicin-induced cardiotoxicity.
Biochem Biophys Res Commun, 1993; 195:945–51.
 27. **Gille L, Nohl H.**
Analyses of the molecular mechanism of adriamycin-induced cardiotoxicity.
Free Radic Biol Med, 1997; 23:775–82.
 28. **Launchbury AP, Habboubi N.**
Epirubicin and doxorubicin: a comparison of their characteristics, therapeutic activity and toxicity.
Cancer Treat Rev 1993; 19: 197–228.
 29. **Goormaghtigh E, Huart P, Praet M, et al.**
Structure of the adriamycin cardiolipin complex role in mitochondrial toxicity.
Biophys Chem 1990; 35:247–57.
-

30. **Miura T, Muraoka S, Fujimoto Y**
Inactivation of creatine kinase by Adriamycin during interaction with horseradish peroxidase
Biochem Pharmacol 2000; 60:95-99
31. **Hrelia S, Fiorentini D, Maraldi T et al.**
Doxorubicin induces early lipid peroxidation associated with changes in glucose transport in cultured cardiomyocytes
Biochim Biophys Acta 2002; 1567:150-156
32. **Lanzarini L, Bossi G, Laudisa ML et al.**
Lack of clinically significant cardiac dysfunction during intermediate dobutamine doses in cancer survivors exposed to anthracyclines
Am Heart J 2000;140(2):315-323
33. **Lattanzi F, Spirito P, Picano E et al.**
Quantitative assessment of ultrasonic myocardial reflectivity in hypertrophic cardiomyopathy
J Am Coll Cardiol 1991; 17:1085-1090
34. **Siveski-Iliskovic N, Kaul N, Singal PK**
Probucol promotes endogenous antioxidants and provides protection against adriamycin-induced cardiomyopathy in rats
Circulation 1994; 89:2829-2835
35. **Sayed-Ahmed MM, Shaarawy S, Shouman SA et al.**
Reversal of doxorubicin-induced cardiac metabolic damage by L-carnitine
Pharmacol Res 1999; 39:289-295
36. **Sayed-Ahmed MM, Shaarawy S, Shouman SA et al.**
Reversal of doxorubicin-induced cardiac metabolic damage by L-carnitine
Pharmacol Res 1999; 39:289-295
37. **Ueno M, Kakinuma Y, Yuhki K, Murakoshi N, Iemitsu M, Miyauchi T, Yamaguchi I.**
Doxorubicin induces apoptosis by activation of caspase-3 in cultured cardiomyocytes in vitro and rat cardiac ventricles in vivo.
J Pharmacol Sci 2006; 101:151-158. [PubMed: 16766856]
-

38. **Andrieu-Abadie N, Jaffrezou JP, Hatem S et al.**
L-Carnitine prevents doxorubicin-induced apoptosis of cardiac myocytes: role of inhibition of ceramide generation
FASEB J 1999; 13:1501-1510
 39. **Billingham ME, Mason JW, Bristow MR, et al.**
Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes
Med Biol 2001; 27(12):1605-1614
 40. **Bristow MR, Lopez MB, Mason JW et al.**
Efficacy and cost of cardiac monitoring in patients receiving Doxorubicin
Cancer 1982; 50:32-41.
 41. **Billingham ME, Mason JW, Bristow MR, et al**
Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes.
Cancer Treat Rep 1978; 62: 865-72.
 42. **Gharib MI, Burnett AK.**
Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis.
Eur J Heart Failure 2002; 4: 235-42
 43. **Doroshov JH**
Doxorubicin-induced cardiac toxicity
N Engl J Med 1991; 324:843-5.
 44. **Dolci A , Dominici R , Cardinale D , Sandri MT , Panteghini M .**
Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic Review of the literature and recommendations for use.
Am J Clin Pathol. 2008 ; 130 (5): 688 - 695.
 45. **Yeh ET , Bickford CL .**
Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management .
J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 (24): 2231 - 2247.
 46. **Sereno M , Brunello A , Chiappori A , et al .**
Cardiac toxicity: old and new issues in anti-cancer drugs .
Clin Transl Oncol. 2008 ; 10 (1): 35 - 46
-

47. **Wojtacki J, Lewicka–Nowak E, Lesniewski–Kmak K.**
Anthracycline induced cardiotoxicity: clinical course, risks factors, pathogenesis, detection and prevention review of the literature.
Med Sci Monit 2000; 6:411–20.
49. **Cottin Y, Touzery C, Dalloz F, Coudert B, Toubreau M, Riedinger A, et al.**
Comparison of epirubicin and doxorubicin cardiotoxicity induced by low doses: evolution of the diastolic and systolic parameters studied by radionuclide angiography.
Clin Cardiol 1998; 21(9):665–70.
50. **Gewirtz DA**
A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin
Biochem Pharmacol 1999; 57:727–741
51. **Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD et al.**
Late cardiac effects of Doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood
N Engl J Med 1991; 324:808–15.
52. **Gligorov J.**
Cardioprévention : le point de vue oncologique.
Bull Cancer 2004; 91(special): S192–S200.
53. **Remme WJ, Swedberg K.**
Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure.
Eur Heart J 2001; 22:1527–60.
54. **Frishman WH, Sung HM, Yee HC, Liu LL, Keefe D, Finzig AI, et al.**
Cardiovascular toxicity with cancer chemotherapy.
Curr Probl Cancer 1997; 21: 301–60.
55. **Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM et al.**
Female and higher drug dose as risk factor for late cardiotoxic effects of Doxorubicin therapy for childhood cancer
N Engl J Med 1995; 332:1738–43.
56. **Ganame J, Claus P, Uyttebroeck A et al.**
Myocardial dysfunction late after low dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients
J Am Soc Echocardiogr 2007; 20(12):1351–1358

57. **Fumoleau P, Roché H, Kerbrat P, Bonneterre J, Fargeot P, Namer M et al.**
Cardiac toxicity in operable breast cancer patients after adjuvant chemotherapy with epirubicin : analysis in 3577 patients of French Adjuvant Study Group trials.
Br Cancer Res Treat 2002; 76: abstr 640.
 58. **Swain SM, Whaley FS, Ewer MS.**
Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin : a retrospective analysis of three trials.
Cancer 2003; 97: 2869–79.
 59. **Minotti G, Cairo G, Monti E.**
Role of iron in anthracycline cardiotoxicity:New tunes for an old song?
FASEB J 1999; 13:199–212
 60. **Shan K, Lincoff A, Young J.**
Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996; 125: 47–58.
 61. **Frishman WH, Sung HM, Yee HC, Liu LL, Keefe D, Finzig AI, et al.**
Cardiovascular toxicity with cancer chemotherapy. *Curr Probl Cancer* 1997; 21: 301–60
 62. **Swain SM, Whaley FS, Ewer MS.**
Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869–79.
 63. **Speyer J, Wasserheit C.**
Strategies for reduction of anthracycline cardiac toxicity.
Semin Oncol 1998; 25: 525–37.
 64. **Bonneterre J, Roché H, Kerbrat P, Brémond A, Fumoleau P, Namer M, et al.**
Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 10-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial
Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: abst. 93
 65. **Erdkamp F, Chan S, Davidson N, Pluzanska L, Hooftman L, Azarnia N, et al.**
Phase III study of TLC D-99 plus cyclophosphamide versus epirubicin plus cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer.
Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: abst. 459
-

66. **Bonneterre J, Roche H, Kerbrat P, et al.**
Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: French adjuvant study group.
J Clin Oncol 2004; 22: 3070-9.
67. **Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, et al.**
Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer
J Clin Oncol 1998; 16:3502-8
68. **Cottin Y, Touzery C, Dalloz F, et al.**
Comparison of epirubicin and doxorubicin cardiotoxicity induced by low doses: evolution of the diastolic and systolic parameters studied by radionuclide angiography
Clin Cardiol 1998; 21:665-70
69. **Schaadt B, Kelbaek H**
Age and left ventricular ejection fraction identify patients with advanced breast cancer at high risk for the development of epirubicin-induced heart failure
J Nucl Cardiol 1997; 4:494-501
70. **Sparano J, Winer EP.**
Liposomal anthracyclines for breast cancer.
Semin Oncol 2001; 28(Suppl. 12): 32-40.
71. **Gabizon A, Catane R, Uziely B, Kaufman B, Safra T, Cohen R, et al.**
Prolonged circulation time and enhanced accumulation in malignant exsudates of doxorubicin encapsulated in polyethylene-glycol coated liposomes.
Cancer Res 1994; 54: 987-92.
72. **Kanter PM, Bullarg GA, Pilkiewicz FG, Mayer LD, Cullis PR, Pavelic ZP, et al.**
Preclinical toxicology of liposome encapsulated doxorubicin (TLC D-99) comparison with doxorubicin and empty liposomes in mice and dogs.
In Vivo 1993; 7: 85-95
73. **Hortobagyi GN, Frye D, Buzdar AU, Ewer MS, Fraschini G, Hug V, et al.**
Decreased cardiac toxicity of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma.
Cancer 1998 ; 63 : 37.
-

74. **Shapira J, Gotfried M, Lishner M, Ravid M.**
Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen: a prospective randomized evaluation.
Cancer 1990 ; 65 : 870-3 Handerson C, Frei E
75. **Lipshultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR, Kimball Dalton V, Asselin BL, Barr RD, et al.**
Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective : the Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol.
J Clin Oncol 2002; 20: 1677-82
76. **Hortobagyi GN, Frye D, Buzdar AU, Ewer MS, Fraschini G, Hug V, et al.**
Decreased cardiac toxicity of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma.
Cancer 1998; 63: 37.
77. **Sparano JA, Brown DL, Wolff AC.**
Predicting cancer therapy-induced cardiotoxicity. The role of troponins and other markers. Drug Saf 2002; 25: 301-11.
78. **Jurcut R, Ector J, Erven K et al.**
Radiotherapy effects on systolic myocardial function detected by strain rate imaging in a left-breast cancer patient
Eur Heart J 2007; 28(24):2966
79. **Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al.**
Postoperative radiotherapy in high risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy
N Engl J Med 1997; 337:949-55
80. **Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, Vindevoghel A, Michel J, Focan C, et al.**
Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19: 3103-10
81. **Shapiro CL, Harrigan P, Hardenbergh, et al.**
Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients
J Clin Oncol 1998; 16:3493-501
-

82. **Zambetti M, Moliterni A, Materazzo C, Stefanelli M, Cipriani S, Valagussa P, et al.**
Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patients given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicin and breast irradiation.
J Clin Oncol 2001; 1: 37-43
83. **Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VHC, Shepherd LE, Tu D, Paul N et al.**
A randomized trial comparing CEF to CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of NCIC CTG MA.5.
Br Cancer Res Treat 2002; 76: (suppl. 1), abstr 17.
84. **Basser RL, Abraham R, To LB, Fox RM, Green MD.**
Cardiac effects of high-dose epirubicin and cyclophosphamide in women with poor prognosis breast cancer.
Ann Oncol 1999; 10: 53-8.
85. **Wils JA, Bliss JM, Marty M, Coombes MG, Fontaine C, Morvan F, et al.**
Epirubicin plus tamoxifen versus tamoxifen alone in node-positive post-menopausal patients with breast cancer: a randomized trial of the International Collaborative Cancer Group.
J Clin Oncol 1999; 17: 1988-98.
86. **Hasinoff BB. Chemistry of dexrazoxane and analogues.**
Semin Oncol 1998; 25: 3-9.
87. **Erdkamp F, Chan S, Davidson N, et al.**
Phase III study of TLC D-99 plus cyclophosphamide versus epirubicin plus cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer.
Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18 abstr. 459.
88. **Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS et al.**
Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized multicenter trial of metastatic breast cancer.
J Clin Oncol 2001; 19(5):1444-1454
89. **Harris L, Batist G, Belt R, et al.**
Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast cancer.
Cancer 2002; 94: 25-36.
-

90. **Hoffmann R, von Bardeleben S, Kasprzak JD et al.**
Analysis of regional left ventricular function by cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging and unenhanced and contrast enhanced echocardiography. A multicenter comparison of methods.
J Am Coll Cardiol 2006; 47(1):121-128
91. **Ioannidis JP, Trikalinos TA, Danias PG**
Electrocardiogram gated single-photon emission computed tomography versus cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of left ventricular volumes and ejection fraction: a meta-analysis
J Am Coll Cardiol 2002; 39:2059-2068
92. **Wilson GM, Rahko PS**
The clinical utility of automatic boundary detection for the determination of left ventricular volume: a comparison with conventional off-line echocardiographic quantification
J Am Soc Echocardiography 1995; 8:822-829
93. **Bountiukos M, Doorduijn JK, Roelandt JR et al.**
Repetitive dobutamine stress echocardiography for the prediction of anthracycline cardiotoxicity
Eur J Echocardiogr 2003; 4(4):300-305
94. **Gottlieb S, Keren A, Khoury Z et al.**
Findings of automatic border detection in subjects with left ventricular diastolic dysfunction by echocardiography
J Am Soc Echocardiogr 1995; 8:149-161
95. **Civelli M, Cardinale D, Martinoni A et al.**
Early reduction in left ventricular contractile reserve detected by echo predicts high-dose chemotherapy-induced cardiac toxicity
Int J Cardiol 2006; 111(1):120-126
96. **Ford P, Chatziioannou S, Moore H et al.**
Overestimation of the LVEF by quantitative gated SPECT in simulated left ventricles
J Nucl Med 2001; 42:454-459
97. **Kim RJ, Wu E, Rafael A et al.**
The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction
N Engl J Med 2002; 343(20):1445-1453
-

98. **Achenbach S, Daniel WG**
Current role of cardiac computed tomography.
Herz 2007; 32(2):97-107
99. **Nelson MA, Frishman WH, Seiter K, Keefe D, Dutcher J.**
Cardiovascular considerations with anthracycline use in patients with cancer.
Heart Disease 2001; 3 : 157-68.
100. **Sparano JA, Brown DL, Wolff AC.**
Predicting cancer therapy-induced cardiotoxicity. The role of troponins and other markers.
Drug Saf 2002; 25 : 301-11
101. **Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH**
B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease
Lancet 2003; 362:316-322
102. **Daugaard G, Lassen U, Bie P et al.**
Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction
Support Care Cancer 2008; 16:437-445 443
103. **Barry E, Alvarez JA, Miller TL, Lipshultz SE.** Anthracycline-induced cardiotoxicity: Course, pathophysiology, prevention and management.
Expert Opin Pharmacother
2007; 8:1039-58.
104. **Siveski-Iliskovic N, Hill M, Chow DA, Singal PK.**
Probucol protects against adriamycin cardiomyopathy without interfering with its antitumor effect.
Circulation 1995; 91:10-5.
105. **Elbl L, Hrstkova H, Tomaskova I et al.**
Late anthracycline cardiotoxicity protection by dexrazoxane (ICRF-187): echocardiographic follow-up
Support Care Cancer 2006; 14:128-136
106. **Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, Lipshultz SE.**
Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies.
Br J Haematology 2005; 131:561-78.
-

107. Youssef G, Links M.

The prevention and management of cardiovascular complications of chemotherapy in patients with cancer.

Am J cardiovasc Drug 2005; 5:235–43.

108. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F et al.

Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations

Eur J Echocardiogr 2000; 1:154–170
