

LISTE DES ABBREVIATIONS

123 I-BMIPP : = 123 I-méthylpentadécanoïque

123 I-MIBG : 123 I-méta-iodo-benzyl-guanidine

5-FU : 5-fluorouracile

99Tc-MUGA : Multigated radionuclide angiography = ventriculographie isotopique au technétium-99m

BNP : brain natriuretic peptide

Bpm : Battements/minute

CHU : Centre Hospitalier et universitaire

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DTD : Diamètre télediastolique

DTI : Doppler Tissulaire

DTS : Diamètre télésystolique

ECG : électrocardiogramme

ESC : European Society of Cardiology

FA : fibrillation atriale

FC : Fréquence cardiaque

FDRCV : Facteur de risque cardiovasculaire

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

FR : Fraction de raccourcissement

FS : Fonction systolique

GLS : Global longitudinal strain = déformation longitudinale globale

Gy : Gray

HALD : Hôpital Aristide Le Dantec

Hb : Hémoglobine

HTA : Hypertension artérielle

IC : Insuffisance cardiaque

IDM : Infarctus du myocarde

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

ITV : intégrale temps/vitesse

MAPSE : Mitral annular plane systolic excursion = excursion systolique plan de l'anneau mitral

MUGA : multigated radionuclide angiography (ventriculographie isotopique)

MVG : masse ventriculaire gauche

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PAPS : Pression artérielle pulmonaire systolique

RS : Réticulum sarcoplasmique

SB : Simpson Biplan

SCA : Syndrome coronaire aigu

SPECT : Single-photon emission computed tomography = tomographie d'émission de positons

TAPSE : Tricuspid annular plane systolic excursion = excursion systolique plan de l'anneau tricuspidé

TDE : Temps de décélération de l'onde E

TnI : Troponine I

TRI : Temps de relaxation isovolumétrique

TVP : Thrombose veineuse profonde

VD : Ventricule droit

VG : Ventricule gauche

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Risque d'événements cardiaques selon l'élévation de troponine I initiale/au décours du traitement.....	19
Figure 2 : Surveillance échographique du traitement par anthracyclines. DTD : diamètre télédiastolique ; DTS : diamètre té ésystolique.	20
Figure 3 : Méthode de calcul de la fraction de raccourcissement à l'échographie cardiaque. DTD : diamètre télédiastolique ; DTS : diamètre télésystolique.	21
Figure 4 : Schémas explicatifs du rapport dp/dt du ventricule gauche (à gauche) et de l'indice de tei, index de performance myocardique (à droite).....	22
Figure 5 : Patiente incluse dans notre mémoire : Exemple d'une image d'un strain avec la machine d'échocardiographie Doppler du service de cardiologie de l'hôpital A. Le Dantec.	24
Figure 6 : Répartition des patients selon la tranche d'âge	39
Figure 7 : Répartition de la population d'étude selon le genre	40
Figure 8 : Répartition selon le niveau socio-économique.....	41

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Toxicité comparée des anthracyclines	9
Tableau II : Facteurs de risque de complications de la radiothérapie.....	13
Tableau III : Fréquence des valvulopathies en fonction du délai après irradiation médiastinale chez 294 patients atteints de maladie de Hodgkin	15
Tableau IV : Avantages et inconvénients des différentes méthodes de diagnostic de la maladie coronaire après radiothérapie thoracique.	17
Tableau V : Valeurs biologiques retenues dans notre étude	34
Tableau VI : Normes échocardiographiques retenues pour cette étude selon la Société Française de cardiologie	36
Tableau VII : Répartition des patients selon leur statut matrimonial	40
Tableau VIII : Répartition des patientes selon la gestité	41
Tableau IX : Répartition des patientes selon la parité.....	42
Tableau X : Répartition des patients selon le nombre de facteurs de risque cardio-vasculaire	42
Tableau XI : Extrêmes et moyenne des résultats biologiques de nos patients ...	43
Tableau XII : Type de néoplasie étudiée	44
Tableau XIII : Localisation des métastases retrouvées à la tomodensitométrie	45
Tableau XIV : Récapitulatif des dimensions et de la masse ventriculaires gauches	45
Tableau XV : Extrêmes et moyenne des ITV sous-aortiques et des débits cardiaques	46
Tableau XVI : Extrêmes et moyenne de différents paramètres de fonction systolique du ventricule gauche.....	46
Tableau XVII : Les extrêmes et la moyenne de la fraction d'éjection du ventricule gauche au Simpson	47
Tableau XVIII : Extrêmes et moyenne du strain global longitudinal.....	47
Tableau XIX : Profil mitral des patients	48

Tableau XX : Extrêmes et moyenne des paramètres diastoliques	48
Tableau XXI : Répartition en fonction de la dimension des oreillettes	48
Tableau XXII : Extrêmes et moyennes de la taille des oreillettes	49
Tableau XXIII : Extrêmes et moyennes de la taille du ventricule droit	49
Tableau XXIV : Extrêmes et moyennes des données de la fonction ventriculaire droite	49
Tableau XXV : Protocoles de chimiothérapie rencontré dans notre étude	51
Tableau XXVI : Evolution clinique et paraclinique des patients symptomatiques	52
Tableau XXVII : Variation de la FEVG au Simpson Biplan chez 6 patients ...	53
Tableau XXVIII : Evolution de la moyenne des fractions d'éjection du ventricule gauche au cours de notre étude	53
Tableau XXIX : Patientes ayant eu une réduciton significative de leur strain et les protocoles utilisés	54
Tableau XXX : Diminution du strain GL en fin d'étude	55
Tableau XXXI : Evolution de la moyenne du strain global longitudinal au cours de notre étude	56
Tableau XXXII : Corrélation entre la baisse du strain global longitudinal et le protocole utilisé.....	56
Tableau XXXIII : Corrélation entre protocole à base d'anthracyclines et diminution du strain global longitudinal	57
Tableau XXXIV : Corrélation entre la baisse du strain et la présence de FDRCV.....	57
Tableau XXXV : Evolution de la moyenne des MAPSE au cours de notre étude	58
Tableau XXXVI : Evolution de la moyenne des indices de Tei au cours de notre étude	59
Tableau XXXVII : Variation du temps de décélération de l'onde E entre le début et la fin de l'étude	59

Tableau XXXVIII: Evolution de la moyenne des diamètres diastoliques de ventricule gauche au cours de notre étude	60
Tableau XXXIX : Récapitulatif des résultats de notre étude	61

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE	3
I. Rappel sur la thérapeutique anti-cancéreuse	4
1. Chimiothérapie	4
2. Radiothérapie	4
3. Chirurgie	5
4. Autres :	5
II. La chimotoxicité cardiaque	6
1. Complications des chimiothérapies	6
1.1. Complications liées aux anthracyclines et apparentés	6
1.1.1. Complications aigues = cardiotoxicité précoce	7
1.1.2. Complications chroniques = cardiotoxicité tardive	8
1.2. Agents alkylants	9
1.2.1. Cyclophosphamide et apparenté	9
1.2.2. Sels de platine	10
1.3. Antimétabolites : 5-Fluorouracile (5-FU).....	11
1.4. Antimicrotubules	12
2. Complications des radiothérapies	12
2.1. Péricardites radiques	14
2.2. Atteintes myocardiques.....	14
2.3. Atteintes valvulaires	14
2.4. Atteintes coronaires	16
3. Surveillance	18
3.1. Biomarqueurs	18
3.2. Imagerie.....	19
3.2.1. Échocardiographie	19
3.2.2. Autres	24

DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE.....	26
I. Matériels et méthodes.....	27
1. Cadre d'étude :.....	27
1.1. Service de cardiologie.....	27
1.2. Service de Cancérologie	29
2. Objectifs	30
2.1. Général	30
2.2. Spécifiques	30
3. Type et durée d'étude	30
4. Population d'étude	30
4.1. Critères d'inclusion	30
4.2. Critères de non-inclusion	31
4.3. Critères d'exclusion	31
5. Méthodologie	32
5.1. Matériel	32
5.1.1. Instruments de mesure :	32
5.1.2. Saisie des données et méthode d'analyse statistique :	32
5.1.3. Aspects éthiques et réglementaires.....	32
6. Variables étudiées.....	32
6.1. Données épidémiologiques	32
6.2. Données cliniques	33
6.3. Données paracliniques	33
6.3.1. Biologie	33
6.3.2. Electrocardiographie	34
6.3.3. Echocardiographie Doppler	35
6.3.4. L'histologie	37
6.3.5. TDM cervicale +/- thoracique +/- abdominale	37
6.4. Sur le plan thérapeutique	37
6.5. Sur le plan évolutif	37

RESULTATS	38
II. Résultats	39
1. Les données épidémiologiques	39
1.1. Répartition selon l'âge	39
1.2. Répartition selon le genre	40
1.3. Répartition selon le statut matrimonial.....	40
1.4. Répartition selon le niveau socio-économique	41
1.5. Répartition selon le profil gynécologique	41
2. Données cliniques.....	42
2.1. Répartition selon les facteurs de risque cardio-vasculaire associés.....	42
2.2. Répartition selon l'examen clinique	42
3. Signes paracliniques	43
3.1. Biologie	43
3.2. L'histologie	44
3.3. L'électrocardiographie	44
3.4. La tomodensitométrie	44
3.5. L'échocardiographie Doppler	45
3.5.1. Dimensions et masse du ventricule gauche	45
3.5.2. Intégrale temps/vitesse sous-aortique et débit cardiaque	45
3.5.3. Fonction systolique du ventricule gauche.....	46
3.5.3.1. Onde S mitrale	46
3.5.3.2. Excursion systolique plane de l'anneau mitral (MAPSE)	46
3.5.3.3. Index de Tei	46
3.5.3.4. Fraction d'éjection du ventricule gauche.....	47
3.5.3.5. Strain global longitudinal.....	47
3.5.4. Fonction diastolique du ventricule gauche	47
3.5.4.1. Temps de décélération de l'onde E	47
3.5.4.2. Rapport E/A	47
3.5.4.3. Rapport E/E'	48

3.5.5. Taille des oreillettes	48
3.5.6. Dimensions du ventricule droit	49
3.5.7. Fonction ventriculaire droite	49
3.5.8. L'endocarde	50
3.5.9. Le péricarde	50
3.6. Répartition selon le protocole de traitement	50
3.7. Evolution des patients	52
3.7.1. Evolution clinique	52
3.7.2. Evolution de la fraction d'éjection du ventricule gauche	52
3.7.3. Évolution du strain global longitudinal	54
3.7.3.1. Survenue d'une baisse du strain global longitudinal	54
3.7.3.1.1. A 3 mois de la chimiothérapie	54
3.7.3.1.2. A 6 mois de la chimiothérapie	55
3.7.3.1.3. Comparaison entre le début et la fin de l'étude	55
3.7.3.2. Corrélation entre strain global longitudinal et protocole utilisé	56
3.7.3.3. Corrélation entre strain global longitudinal et présence de FDRCV	57
3.7.4. Evolution des autres paramètres de fonction systolique du ventricule gauche	58
3.7.4.1. Onde S mitrale	58
3.7.4.2. Excursion systolique plane de l'anneau mitral (MAPSE)	58
3.7.4.3. Indice de Tei	58
3.7.5. Evolution de la fonction diastolique	59
3.7.6. Evolution des dimensions du ventricule gauche	60
3.7.7. Evolution du débit cardiaque	60
3.7.8. Evolution des autres paramètres	60
COMMENTAIRES	62
I. Sur la population d'étude	63
II. Sur le plan clinique	64
III. Sur le plan échocardiographique	64

3.1. Dimensions du ventricule gauche	64
3.2. Fonction systolique du ventricule gauche	64
3.2.1. Onde S mitrale	64
3.2.2. Excursion systolique plane de l'anneau mitral (MAPSE).....	65
3.2.3. Indice de Tei.....	65
3.2.4. Fraction d'éjection du ventricule gauche.....	65
3.2.5. Le strain global longitudinal	66
3.2.6. Fonction diastolique du ventricule gauche	67
3.2.7. Fonction ventriculaire droite	68
3.2.8. Endocarde et péricarde.....	68
IV. Sur le plan thérapeutique	68
CONCLUSION	70
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	76
ANNEXES	

INTRODUCTION

Les complications cardio-vasculaires sont l'une des plus grandes problématiques des patients traités pour cancer.

En effet, avec les progrès thérapeutiques, il y a une augmentation de la survie chez ces patients qui peuvent se retrouver secondairement avec une détérioration de leur qualité de vie du fait d'une atteinte cardiaque notamment par dysfonction du ventricule gauche.

Le bilan initial, avant chimiothérapie, comporte régulièrement une évaluation cardiaque avec échographie. La surveillance est continue, pendant et après le traitement, afin de guetter l'apparition d'atteintes cardiovasculaires telles que l'insuffisance cardiaque, la cardiomyopathie toxique, le syndrome coronaire aigu (SCA), les troubles rythmiques, la poussée hypertensive, le thrombose veineuse profonde (TVP), l'embolie pulmonaire, l'infection de cathéter, l'endocardite, l'épanchement péricardique néoplasique...

La prise en charge cardiaque des malades atteints d'un cancer est de ce fait devenue une nécessité pour prévenir et/ ou traiter ces complications.

Au Sénégal, aucune étude n'a à ce jour porté sur l'impact de la thérapeutique anti-cancéreuse sur l'appareil cardio-vasculaire.

C'est ainsi que nous nous sommes donnés comme objectif général :

- d'évaluer la toxicité cardiaque de la chimiothérapie chez des patients porteurs d'une néoplasie

Nos objectifs spécifiques consistaient :

- à déterminer l'incidence de la toxicité cardiaque
- à évaluer les délais de survenue de cette toxicité cardiaque
- à décrire les différentes manifestations cardiaques de cette toxicité et à suivre leur évolution

PREMIERE PARTIE

I. Rappel sur la thérapeutique anti-cancéreuse

1. Chimiothérapie

La chimiothérapie est une méthode de traitement du cancer qui repose sur l'administration d'une ou plusieurs molécules chimiques s'attaquant aux cellules cancéreuses présentes dans l'organisme. L'administration peut être effectuée par perfusion, par voie orale ou par voie cutanée (cancer de la peau). Parfois, plusieurs voies d'administration peuvent être combinées.

La chimiothérapie peut être utilisée seule, mais le plus souvent elle est couplée à une ou plusieurs autres thérapies. [20] On parle de chimiothérapie :

- Néo-adjuvante : elle est administrée avant le traitement loco-régional (chirurgical ou radiothérapie) pour réduire la taille de la tumeur
- Adjuvante : elle est administrée après la chirurgie ou la radiothérapie pour éliminer les maladies micro-métastatiques et diminuer le risque de récidive.
- Radio-chimiothérapie : elle est administrée concomitamment à la radiothérapie.

2. Radiothérapie

Elle consiste dans l'utilisation des rayons à haute énergie pour détruire ou endommager les cellules cancéreuses.

La radiothérapie existe sous trois formes : la radiothérapie externe (à l'extérieur du corps), la curiethérapie (à l'intérieur du corps) et la thérapie par radio-isotopes (avec des substances radioactives). Le patient peut soit subir une seule forme de radiothérapie, soit une combinaison de plusieurs formes.

La radiothérapie peut être le seul traitement mis en place pour traiter un cancer, mais elle est généralement couplée à une ou plusieurs autres thérapies [28] :

- Radiothérapie néo-adjuvante : radiothérapie administrée avant l'intervention chirurgicale pour réduire la taille d'une tumeur
- Radiothérapie adjuvante : après l'ablation chirurgicale d'une tumeur, la radiothérapie peut être utilisée pour éliminer les éventuelles cellules cancéreuses subsistant localement.
- Chimio-radiothérapie

3. Chirurgie

La chirurgie est le traitement traditionnel du cancer. Il s'agit de la méthode la plus efficace pour éliminer la plupart des types de cancer avant qu'il ne se métastase.

La chirurgie n'est cependant pas le traitement privilégié pour tous les cancers au stade précoce. En effet, certains cancers se développent dans des régions inaccessibles ou dans d'autres cas, touche un organe fondamental qui peut être endommagé lors de la chirurgie. Dans de tels cas, d'autres thérapeutiques peuvent être préférable.

La chirurgie peut être utilisée seule ou en association avec d'autres traitements (chimiothérapie, radiothérapie). [21]

4. Autres :

→ **L'hormonothérapie** : consiste à bloquer l'action ou la production d'hormones naturelles afin d'empêcher le développement des cellules cancéreuses. Contrairement à la chimiothérapie ou à la radiothérapie, l'hormonothérapie vise à entraîner leur destruction à plus long terme en créant un milieu hormonal qui leur est défavorable. [24]

→ **L'immunothérapie** : vise à "mobiliser" les défenses immunitaires du patient contre sa maladie. Il s'agit d'une piste importante de la recherche cancérologique actuelle. Plusieurs traitements d'immunothérapie sont d'ores et déjà disponibles.

[25]

→ **Les thérapies ciblées** : cible les anomalies spécifiques du cancer, comme des gènes, des protéines ou des modifications de l'environnement tissulaire qui contribuent à la croissance du cancer. Ce type de traitement cherche à éliminer les cellules cancéreuses ou à bloquer leur croissance et leur propagation tout en limitant les dommages aux cellules normales. Ils ont généralement moins d'effets secondaires que les autres médicaments anti-cancéreux. [26]

II. La chimiotoxicité cardiaque

Les nouvelles thérapies anti-cancéreuses ont rallongé l'espérance de vie des patients et une proportion croissante d'entre eux est en rémission complète grâce à ces traitements. Leur cardiotoxicité est l'un des effets secondaires les plus craints car elle est responsable d'une augmentation de la mortalité du fait de complications cardiaques. La détection précoce des lésions myocardiques est cruciale d'autant plus qu'elle peut faciliter la mise en place de mesures thérapeutiques.

L'incidence de la cardiotoxicité dépend de différents facteurs liés à la chimiothérapie (type de drogue, dose administrée à chaque cycle, dose cumulée, calendrier et voie d'administration, pic de concentration des anthracyclines, combinaison à d'autres drogues cardiotoxiques comme l'Endoxan® et le trastuzumab, association à la radiothérapie) ou liés aux patients (âge >60 ans ou <15 ans, sexe féminin, présence de facteurs de risque cardiovasculaires, antécédents de pathologie cardiovasculaire, radiothérapie médiastinale préalable). La fréquence de cette cardiotoxicité augmente également avec le temps. [29]

1. Complications des chimiothérapies

1.1. Complications liées aux anthracyclines et apparentées

Les anthracyclines sont des agents intercalants utilisés pour traiter de nombreuses affections malignes. Les plus employés sont la doxorubicine (Adriblastine*), la daunorubicine et ses dérivés l'idarubicine, l'épirubicine. Tous ont une toxicité cardiaque qui est leur principal facteur limitant.

Ainsi, on attribue deux mécanismes physiopathologiques différents, souvent associés [10] :

- à l'action anticancéreuse : intercalation, inhibition de la topoisomérase, apoptose
- et à la toxicité cardiaque : radicaux libres.

La répétition des cures d'anthracyclines entraîne des lésions histologiques myocardiques responsables d'une altération des fonctions diastolique puis systolique ventriculaire gauche. L'importance des lésions histologiques et de la dysfonction cardiaque est corrélée à la dose cumulative d'anthracycline administrée.

L'administration d'anthracyclines entraîne des lésions des myocytes et du tissu interstitiel cardiaques.

Dès les premières heures qui suivent l'injection de doxorubicine, apparaissent des modifications du réticulum sarcoplasmique (RS) et des mitochondries myocytaires. Ces lésions s'aggravent ensuite aboutissant en trois à cinq jours à une raréfaction des citernes terminales du RS, parfois à sa disparition complète avec aspect de vacuoles, et à un œdème mitochondrial, suivis de lésions des myofibrilles, désorganisées puis détruites.

Ces mêmes lésions sont observées, à doses thérapeutiques (30–60 mg/m²) [11] :

- minimes après une injection unique (biopsie myocardique)
- caricaturales après administration prolongée (= doses cumulatives élevées) avec surcharge de dépôts calciques des mitochondries.

1.1.1. Complications aigues = cardotoxicité précoce

La toxicité précoce aux anthracyclines apparaît dans les heures suivant la perfusion. Elle n'est pas dose-dépendante et est imprévisible.

Apparaissent de simples modifications électrocardiographiques transitoires, asymptomatiques (30% des cas), fréquentes et bénignes ou des troubles du rythme (fibrillation atriale, extrasystoles auriculaires ou ventriculaires) moins fréquents. Cette toxicité est aigue et ne contre-indique pas la poursuite du

traitement. Il est toutefois conseillé de veiller à un bon équilibre hydro-électrolytique et à éviter les hypokaliémies.

Exceptionnellement peuvent survenir, particulièrement chez l'enfant, des atteintes myocardiques et/ou péricardiques d'installation progressive mais évoluant irrémédiablement vers une insuffisance cardiaque sévère irréversible en quelques semaines. [29]

1.1.2. Complications chroniques = cardiotoxicité tardive

Les anthracyclines entraînent une toxicité cardiaque cumulative, se manifestant d'abord par une altération de la fonction diastolique ventriculaire pour des doses cumulatives de doxorubicine de 200 mg/m^2 puis par une atteinte de la fonction systolique, à partir de $450 \text{ à } 600 \text{ mg/m}^2$.

Une grande variabilité interindividuelle existe cependant ; certains patients étant atteints pour des doses moindres alors que d'autres tolèrent 1000 mg/m^2 , voire plus. La toxicité dépend également de la nature de l'anthracycline utilisée.

(Tableau I) [10]

Tableau I : Toxicité comparée des anthracyclines [10]

Molécule	Spécialité	Dose cumulative à partir de laquelle la toxicité devient fréquente
Doxorubicine	Adriblastine®	400–500 mg/m ² a
Daunorubicine	Cerubidine®	600 mg/m ²
4' -épodoxorubicine	Farmorubicine®	800 mg/m ² a
Idarubicine	Zavedos®	225 mg/m ² a
Iodoxorubicine		b
Mitoxantrone	Novantrone®	160 mg/m ²
Aclacynomycine-A	Aclacinomycine®	b
Amsacrine	Amsidine®	b

a Cardiotoxicité répétée inférieure à celle de la doxorubicine, surtout pour la mitoxantrone. Mais tout dépend de la dose cumulative

b Surtout troubles rythmiques ventriculaires, potentiellement graves, favorisés par l'hypokaliémie.

Certains facteurs de risque de survenue d'une cardiotoxicité ont été rapporté : l'âge avancé, l'association à d'autres anticancéreux, tels que cyclophosphamide, trastuzumab, taxanes (docétaxel, paclitaxel) ou à une radiothérapie médiastinale. Il faut également souligner la plus grande sensibilité des enfants, peut-être du fait de la moindre efficacité du système antioxydant qu'est le glutathion.

La présence d'une cardiopathie sous-jacente majore aussi le risque et doit être prise en considération avant de débuter le traitement. [10]

1.2. Agents alkylants

1.2.1. Cyclophosphamide et apparentés

Le cyclophosphamide (Endoxan®) est un agent alkylant très utilisé, relativement bien toléré à faible dose, mais exposant à des accidents graves à forte dose, se manifestant par une défaillance cardiaque aiguë avec altération de

la fonction ventriculaire gauche et une augmentation de la masse cardiaque (œdème interstitiel), plus rarement une réaction péricardique d'abondance variable. Cette complication, habituellement régressive en plusieurs jours ou semaines, survient lorsque de très fortes doses sont employées, supérieures ou égales à 60 mg/kg par jour. Le fractionnement en deux injections quotidiennes permettrait de limiter l'altération de la fonction systolique régulièrement observée.

L'atteinte cardiaque se manifeste histologiquement par une nécrose hémorragique avec œdème interstitiel et dépôts fibrineux, associés à des lésions endothéliales, avec souvent présence de microthrombus qui majorent l'ischémie. Des bandes de contraction sont d'ailleurs souvent constatées dans les myofilaments.

Cependant, lorsque cette phase aiguë peut être surmonté, la dysfonction ventriculaire est réversible. [10]

1.2.2. Sels de platine

Les sels de platines sont une classe pharmacologique majeure en oncologie. Leur chef de file, le cisplatine, est connu depuis de nombreuses années.

Il peut être à l'origine de poussées hypertensives, ce d'autant qu'une hyperhydratation associée à son administration est requise pour prévenir sa toxicité rénale. Des manifestations d'ischémie myocardique ont été rapportées, syndrome coronaire aigu avec ou sans élévation enzymatique le plus souvent. La survenue d'accidents de défaillance ventriculaire gauche est enfin possible, plus fréquente lorsque le médicament est associé au cyclophosphamide, à une irradiation médiastinale ou chez des sujets âgés. [9]

Le carboplatine est un cytostatique dont les propriétés biochimiques sont similaires à celles du cisplatine. [19]

Il possède un profil de toxicité différent et semble mieux toléré avec un impact potentiel favorable en termes de qualité de vie. Il a été développé dans la majorité des indications du cisplatine. [9]

1.3. Antimétabolites : 5-Fluorouracile (5-FU)

La toxicité cardiaque du 5-FU compte parmi ses principaux facteurs limitants. Elle atteint une proportion non négligeable des patients traité , dont le nombre est lui-même important, et dont l'âge souvent avancé (cancers digestifs, oto-rhino-laryngologiques [ORL]) expose au risque de pathologie cardiovasculaire sous-jacente, qui majore le risque de toxicité cardiaque du médicament.

L'incidence de cette complication quadruplerait en présence d'une cardiopathie préalable. [13]

Plusieurs types de manifestations ont été rapporté , comprenant des cas d'insuffisance cardiaque aiguë réversible, des hypotensions plus ou moins sévères, associées ou non à des troubles de repolarisation à l'electrocardiographie (ECG).

La complication la plus fréquemment rencontrée (avec les posologies de 1000 mg/m² par jour, répéte s quatre à cinq jours de suite, que l'on utilise couramment) est la survenue de manifestations d'ischémie myocardique, douleurs angineuses, troubles de repolarisation plus ou moins sévères, infarctus du myocarde. Plus fréquentes chez les coronariens, elles se voient régulièrement aussi chez des sujets indemnes de coronaropathie, à coronaires normales à l'angiographie.

Le traitement de la cardotoxicité du 5-FU, symptomatique en cas d'hypotension, de défaillance cardiaque ou d'une ischémie myocardique d'allure spastique, repose surtout sur la prévention. Lorsqu'une cardotoxicité a eu lieu lors d'une première cure, elle a deux chances sur trois de se reproduire à la cure suivante, dont l'évolution peut être défavorable. Aucun traitement de type vasodilatateur (nitrés) ou antispastique (dérivés calciques) n'a montré jusqu'à présent d'efficacité préventive sur les récidives lors des traitements ulté ieurs. Aussi, la meilleure prévention consiste-t-elle à recourir à un autre antimitotique au décours d'un épisode de cardotoxicité à éviter le 5-FU chez le coronarien

avéré et à dépister la maladie coronaire avant traitement chez les patients à risque. [10]

1.4. Antimicrotubules

Le paclitaxel (Taxol*) et son dérivé le docétaxel (Taxotère*), développés dans le traitement de première intention des cancers de l'ovaire et du sein (en séquentiel), interagissent avec les microtubules, en polymérisant la tubuline. Leur emploi occasionne une bradycardie sinusale asymptomatique mais peut aussi exposer à des complications rythmiques plus sévères marqués par des troubles de conduction symptomatiques, des épisodes de tachycardie ventriculaire ou d'ischémie myocardique.

La survenue au deuxième jour des traitements d'une insuffisance cardiaque rebelle a été rapporté .

Tous les taxanes (paclitaxel, docétaxel), lorsqu'ils sont associés aux anthracyclines, en particulier lors de cures simultanées chez des patientes traitées pour cancer du sein, majorent leur risque de toxicité aigüe raison pour laquelle il est nécessaire d'espacer les deux perfusions d'au moins trois heures.

[10]

2. Complications des radiothérapies

Les complications de la radiothérapie sont généralement retardées de plusieurs années, voire de plusieurs dizaines d'années, par rapport au traitement. Leur prévalence est classiquement de l'ordre de 10 à 30 % dans les 5 à 10 ans suivant l'irradiation, mais elle est en réalité mal connue avec les modalités modernes de radiothérapie ayant pour but de les limiter. Elles sont associées à un mauvais pronostic, puisque la mortalité cardiaque est la première cause non cancérologique de décès chez les patients ayant eu une radiothérapie thoracique. Les cancers en cause sont principalement les lymphomes et les cancers du sein (gauche plutôt que droit), mais il peut également s'agir de cancers du poumon, de l'œsophage, ou de thymomes.

Les facteurs favorisant ces complications doivent être connus car leur présence incite à un dépistage plus précoce. [22] Ils sont indiqués dans le tableau II.

Tableau II: Facteurs de risque de complications de la radiothérapie [22]

Facteurs de risque
<ul style="list-style-type: none">• Importance de la dose totale reçue (>30 grays)• Importance de la dose fractionnée reçue (> 2 grays/jr)• Siège antérieur ou thoracique gauche de l'irradiation• Absence de protection• Importance du volume cardiaque irradié• Présence d'une extension intracardiaque ou paracardiaque de la tumeur• Association à une chimiothérapie, notamment par anthracyclines• Association à des facteurs de risque conventionnels• Association à une cardiopathie préexistante• Âge jeune lors de l'irradiation (<50 ans)• Délai important écoulé depuis l'irradiation

La radioprotection cardiaque fait appel outre aux progrès récents du ciblage des champs par l'imagerie tomodensitométrique et IRM, au ciblage temporel ou dynamique. Ainsi, le volume cardiaque inclus dans le champ d'irradiation d'un cancer du sein dépend de la ventilation. Il diminue de 40 % (11 cm^3) lorsque l'irradiation est délivrée en fin d'inspiration et augmente de 21 % (4 cm^3) lorsqu'elle l'est en fin d'expiration. [10]

Les complications cardiaques de la radiothérapie peuvent concerner l'ensemble des structures cardiaques : péricarde, myocarde, valves, artères coronaires. Un point important est que ces complications peuvent assez fréquemment s'associer chez un même patient. [22]

2.1. Péricardites radiques

Leur présentation clinique est variable.

La péricardite aiguë en cours de radiothérapie est rare. Elle est plus fréquemment retardée de quelques semaines avec une régression souvent lente.

La péricardite chronique tardive survient jusque chez 20 % des patients dans les 2 ans suivant l'irradiation.

La péricardite chronique constrictive concerne 4 à 20 % des patients(1). Elle est souvent très retardée par rapport au traitement, avec un délai pouvant dépasser 10 ans. Le pronostic après péricardectomie est moins bon que pour les autres causes de constriction péricardique, en raison des autres complications de la radiothérapie qui lui sont fréquemment associées, et notamment des atteintes myocardiques. [22]

2.2. Atteintes myocardiques

Il peut s'agir d'une myocardite aiguë d'une fibrose myocardique diffuse tardive et, au maximum, d'une cardiomyopathie restrictive secondaire à la fibrose et responsable d'une dysfonction diastolique sévère et d'une insuffisance cardiaque.

En échographie, on peut observer des troubles de la cinétiqe segmentaire (qui ne sont pas spécifiques d'une maladie coronaire), des signes de dysfonction diastolique et systolique.

L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) est indispensable au diagnostic de myocardite et de fibrose. [22]

2.3. Atteintes valvulaires

Elles se manifestent par un épaississement, une fibrose et des calcifications valvulaires. Elles concernent principalement les valves du coeur gauche, et sont plus souvent fuyantes que sténosantes. En cas de sténose, la valve aortique est préférentiellement concernée, et le rétrécissement aortique représente la principale indication opératoire en cas de valvulopathie post-radique.

La plupart des lésions sont asymptomatiques, une minorité seulement se manifestant par une dysfonction valvulaire modérée à sévère. Le délai d'apparition des symptômes, retardé de plusieurs années, est de l'ordre de 98 mois après l'irradiation en moyenne. [4] (tableau III)

Tableau III: Fréquence des valvulopathies en fonction du délai après irradiation médiastinale chez 294 patients atteints de maladie de Hodgkin [10]

Délai après irradiation (ans)	2 – 10 ans	11 – 20 ans	>20 ans	Population générale
Patients (N)	N = 89	N = 132	N = 73	
Insuffisance aortique :				
Peu importante (%)	3,4	20	45	1,3
Moyenne à sévère (%)	1,1	2,3	15	0,15
Rétrécissement aortique (%)	0	1	16	< 0,5
Insuffisance mitrale :				
Peu importante (%)	24	37	48	13
Moyenne à sévère (%)	2,3	3,8	4,1	0,54
Insuffisance tricuspidie :				
Peu importante (%)	9	14	22	13
Moyenne à sévère (%)	0	0,8	4,1	0,55
Insuffisance pulmonaire :				
Peu importante (%)	2	7	12	< 0,5
Moyenne à sévère (%)	0	0	0	< 0,5

Un dépistage échographique de ces valvulopathies est justifié 5 à 10 ans après l'irradiation, puis tous les 5 ans par la suite. [22]

2.4. Atteintes coronaires

Elles se manifestent très à distance de l'irradiation, après plusieurs années, souvent plus de dix, par un angor ou un infarctus myocardique inaugural, atteignant un patient classiquement jeune.

Les lésions peuvent être mono- ou pluritronculaires . [10]

Elles concernent classiquement les ostia coronaires et la partie proximale des artères épicardiques. Elle est aggravée par les facteurs de risque conventionnels associés. [22]

Ces lésions peuvent rester longtemps asymptomatiques (50% des patients), ne se manifestant que par des zones d'hypoperfusion lors de scintigraphies myocardiques, ou se traduire par une maladie coronaire (angor, syndrome coronaire aigu [SCA]), une insuffisance cardiaque, voire une mort subite. [10]

Les avantages et les inconvénients des différentes méthodes de diagnostic de la maladie coronaire sont indiqués dans le tableau IV.

Il apparaît donc que l'échographie de stress, et notamment d'effort, semble se positionner assez favorablement pour le dépistage de la maladie coronaire dans cette population, mais ce seront finalement les disponibilités et l'expertise locale qui orienteront souvent le choix de la méthode. [22]

Tableau IV : Avantages et inconvénients des différentes méthodes de diagnostic de la maladie coronaire après radiothérapie thoracique. [22]

Méthodes	Avantages	Inconvénients
ECG d'effort	Large disponibilité Evaluation fonctionnelle	*Précision diagnostique *Limitée chez la femme
Echographie de stress	Large disponibilité Méthode non irradiante Spécificité élevée Evaluation fonctionnelle	Mauvaise échogénicité
Scintigraphie de stress	Evaluation fonctionnelle	*Méthode irradiante *Spécificité médiocre
Coroscanner	Sensibilité élevée	*Méthode irradiante *Produit de contraste iodé *Analyse difficile en de calcifications sévères *Nécessite une fréquence cardiaque non rapide *Méthode anatomique sans évaluation fonctionnelle
IRM de stress	Méthode non irradiante	*Disponibilité limitée *Stress uniquement pharmacologique *Utilisation du gadolinium
Coronarographie	Méthode de référence	Inappropriée à un dépistage (invasive et irradiante)

3. Surveillance

Les méthodes de surveillance cardiovasculaire des malades traité pour une affection maligne se sont diversifiées, avec le recours aux biomarqueurs cardiaques plasmatiques (troponines et peptides natriurétiques), à des imageries non invasives en échographie (2D, 3D ou Strain), en ventriculographie isotopique (multigated radionuclide angiography [MUGA]), en tomographie d'émission de positons (single-photon emission computed tomography [SPECT]), en scintigraphie au 123 I-métaiodobenzylguanidine (123I-MIBG) ou en IRM. Ces méthodes diffèrent l'une de l'autre par leur précision, leur sensibilité dans la détection des atteintes précoces de la toxicité, leur reproductibilité, mais aussi leur disponibilité d'un centre à un autre, leurs coûts respectifs et leurs possibilités d'emploi dans une perspective de suivi individuel échelonné dans le temps. [10]

3.1. Biomarqueurs

Peptides natriurétiques

Le dosage du brain natriuretic peptide (BNP) a très tôt été appliqué au suivi des chimiothérapies. Son augmentation a été noté chez des malades dont la FEVG avait diminué de plus de 10 %, mais au cours du suivi séquentiel, les dosages successifs ne permettaient pas de prédire la survenue ultérieure de la dysfonction cardiaque. [10]

Troponines

Les troponines, marqueurs biochimiques très sensibles des lésions myocytaires au cours de l'ischémie myocardique et des myocardites, renseignent aussi sur les lésions myocardiques induites par les traitements cytotoxiques anticancéreux. L'augmentation progressive de la troponine I (TnI) avec les cycles de chimiothérapie par anthracyclines est corrélée à la survenue ultérieure d'une dysfonction ventriculaire gauche. [10]

Ainsi, l'élévation de la troponine I peut dépister dès la première cure le patient à risque de développer une toxicité myocardique (figure 1)

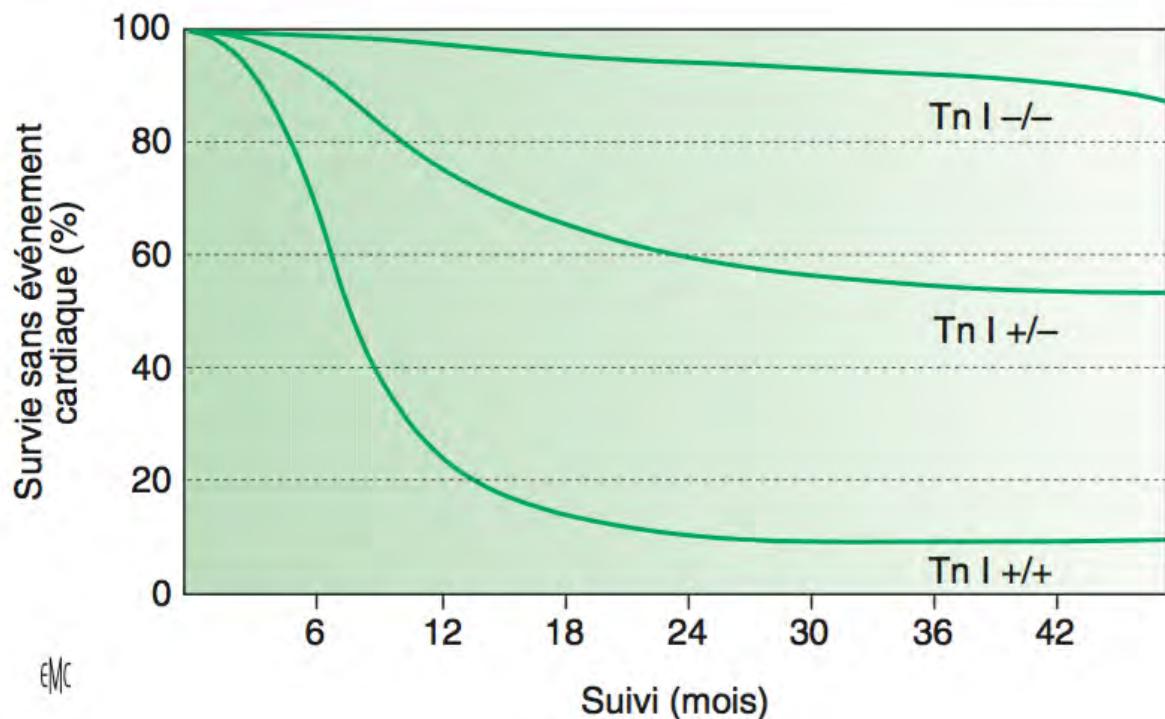


Figure 1 : Risque d'événements cardiaques selon l'élévation de troponine I initiale/au cours du traitement

3.2. Imagerie

3.2.1. Échocardiographie

Le monitoring de la FEVG est de loin le paramètre le plus utilisé. Celle-ci est habituellement évaluée par l'échocardiographie. La FEVG est le meilleur facteur pronostique mais sa fréquence d'évaluation n'est pas clairement précisée dans les recommandations internationales.

Cependant, cette méthode a montré une mauvaise sensibilité diagnostique et une faible valeur prédictive pour les formes pauci-symptomatiques.

Toutes les modalités de l'échocardiographie pour l'évaluation de la FEVG doivent être utilisées : Simpson Biplan, 3D, contraste, échographie de stress.

Autres indicateurs échocardiographiques

• Paramètres diastoliques

L'altération des paramètres diastoliques survient avant l'atteinte de la fonction systolique évaluée par la FEVG. De nombreuses études ont montré que les anthracyclines altèrent les paramètres diastoliques mesurés en échographie tels que le rapport E/A, le temps de décélération de l'onde E (TDE) et la relaxation isovolumétrique. D'autres études ont montré des résultats identiques avec le Doppler tissulaire (DTI) avec la mesure de E' et du rapport E/E'. [23] (Figure 2)

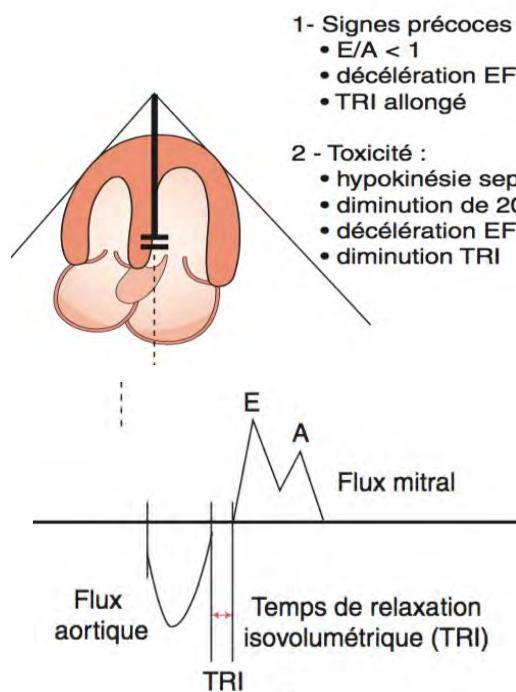


Schéma d'échocardiographie Doppler fenêtre apicale coupe 5 cavités, curseur à mi-chemin entre la voie mitrale et la voie aortique : enregistrement simultané des flux mitral et aortique.

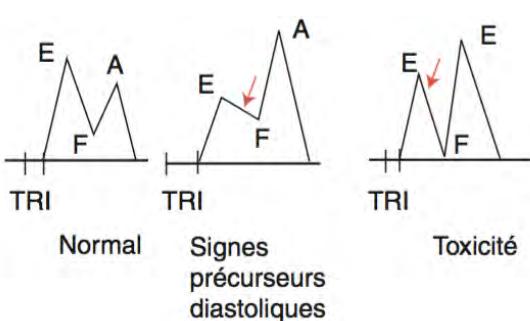


Schéma de flux mitraux décrivant les modifications du TRI et de la pente EF témoins d'une cardiotoxicité

Figure 2: Surveillance échographique du traitement par anthracyclines.
DTD : diamètre téldiestolique ; DTS : diamètre télystolique. [10]

Toutefois, une atteinte précoce de la fonction diastolique n'a pas de valeur prédictive du développement ultérieur d'une cardiotoxicité avec altération de la fonction systolique. [23]

Plusieurs travaux consacrés à l'analyse de la fonction diastolique au cours des traitements thérapeutiques ont confirmé la validité de cette approche. [10]

• Paramètres systoliques

L'apparition d'une altération de la fraction de raccourcissement des fibres circulaires ventriculaires gauches témoigne, en fait, d'une toxicité plus avancée, avec altération de la fonction systolique pour laquelle l'interruption est déjà trop tardive (figure 3). [10]

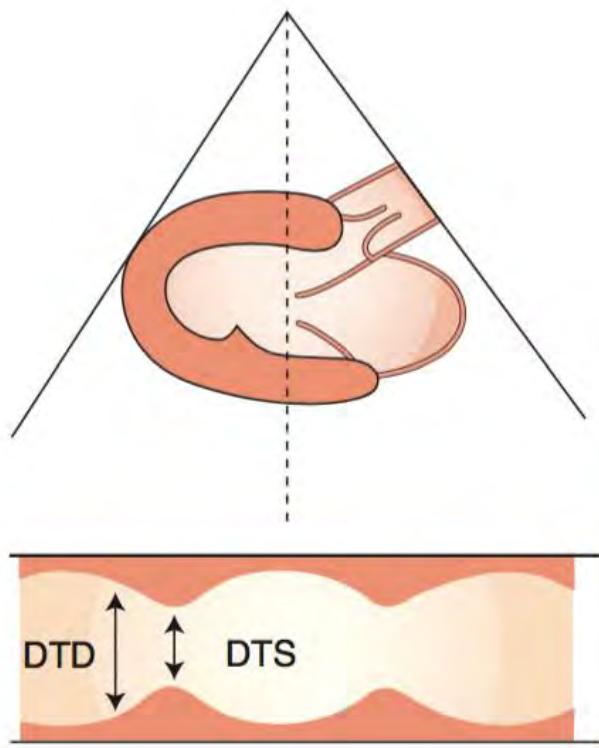


Schéma d'échocardiographie Doppler, fenêtre parasternale gauche, coupe grand axe, mode TM avec ligne de tir sur le VG : Calcul de la FR

$$\frac{DTD - DTS}{DTD} = \text{Fraction de raccourcissement (FR)}$$

L'altération de la fonction systolique, traduite par une diminution du pourcentage de raccourcissement (FR), est précédée par l'atteinte diastolique

Figure 3: Méthode de calcul de la fraction de raccourcissement à l'échographie cardiaque. DTD : diamètre télediastolique ; DTS : diamètre télesystolique. [10]

L'habitude d'interrompre ou de contre-indiquer le traitement pour des fractions de raccourcissement inférieures à 26 % repose sur ce principe, mais expose souvent au risque de voir la cardiopathie évoluer ensuite. Il en va de même en définissant les seuils de toxicité à partir d'une mesure de la FEVG en planimétrie 2D par la méthode de Simpson Biplan avec une FEVG inférieure à 50% ou une variation de FEVG supérieure à 10 %. On peut aussi recourir à d'autres paramètres tels que l'indice de Tei ou la dp/dt mesurée sur le flux Doppler d'une insuffisance mitrale associé, pour la fonction systolique, et la mesure des pressions de remplissage par le Doppler tissulaire à l'anneau mitral (figure 4).

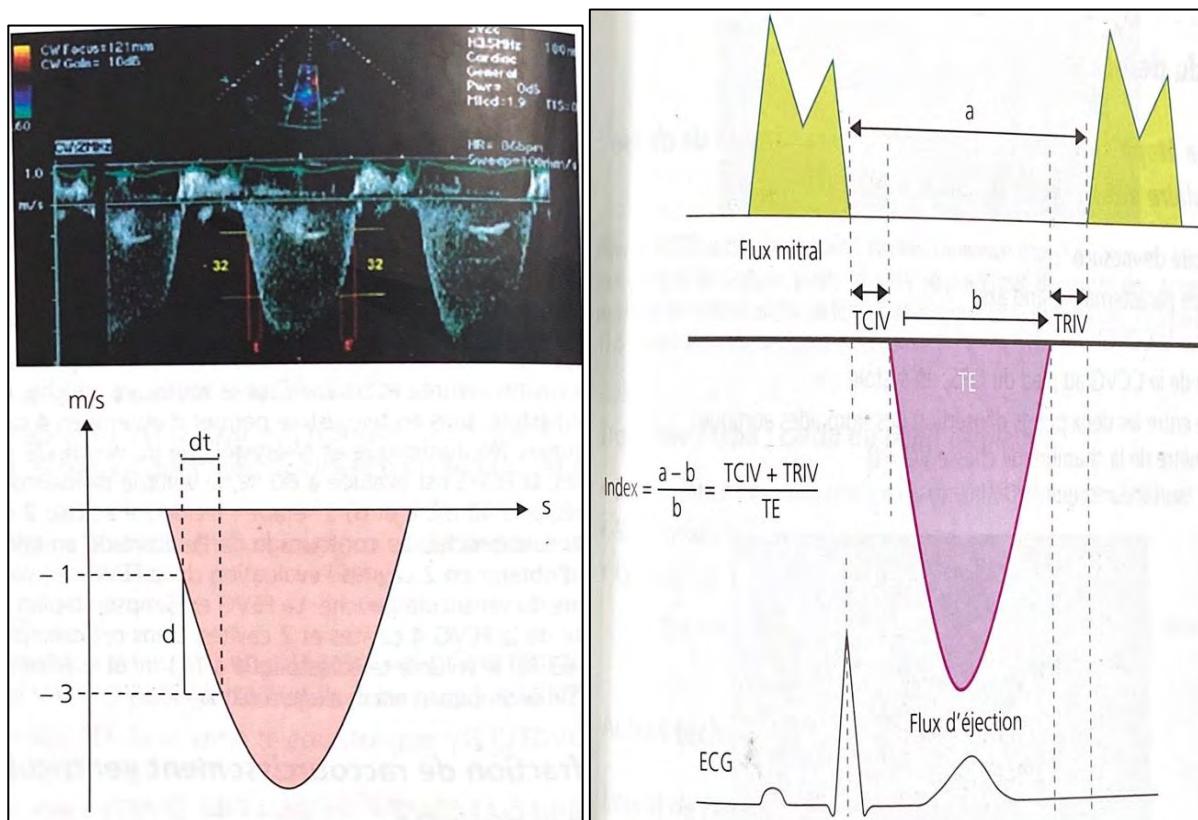


Figure 4 : Schémas explicatifs du rapport dp/dt du ventricule gauche (à gauche) et de l'indice de tei, index de performance myocardique (à droite) [2]

Malheureusement, l'altération des paramètres de fonction systolique n'est la plupart du temps observée qu'après la constitution de lésions histologiques irréversibles. [10]

- **Strain et strain rate**

Cette technique permet d'évaluer les déformations longitudinale, radiale et circonférentielle ; la plus étudiée étant la déformation longitudinale. (figure 5). La FE ou la FR évalue la fonction ventriculaire gauche globale. Il peut être important d'étudier la dysfonction régionale qui peut précéder la déformation globale. De plus, la FE dépend de la pré- et de la postcharge.

Les paramètres de déformation sont moins sensibles aux variations de charge. Depuis 2011, il a été démontré que le strain longitudinal prédit le développement d'une cardiototoxicité chez les patients traités par les anthracyclines.

On retiendra avec les recommandations de l'ESC 2016 une réduction relative de la déformation longitudinale globale (GLS) $> 15\%$ par rapport à la déformation de base. Ces résultats restent à confirmer car il existe une grande variation de la norme en fonction des appareils utilisés pour la mesure. [23]

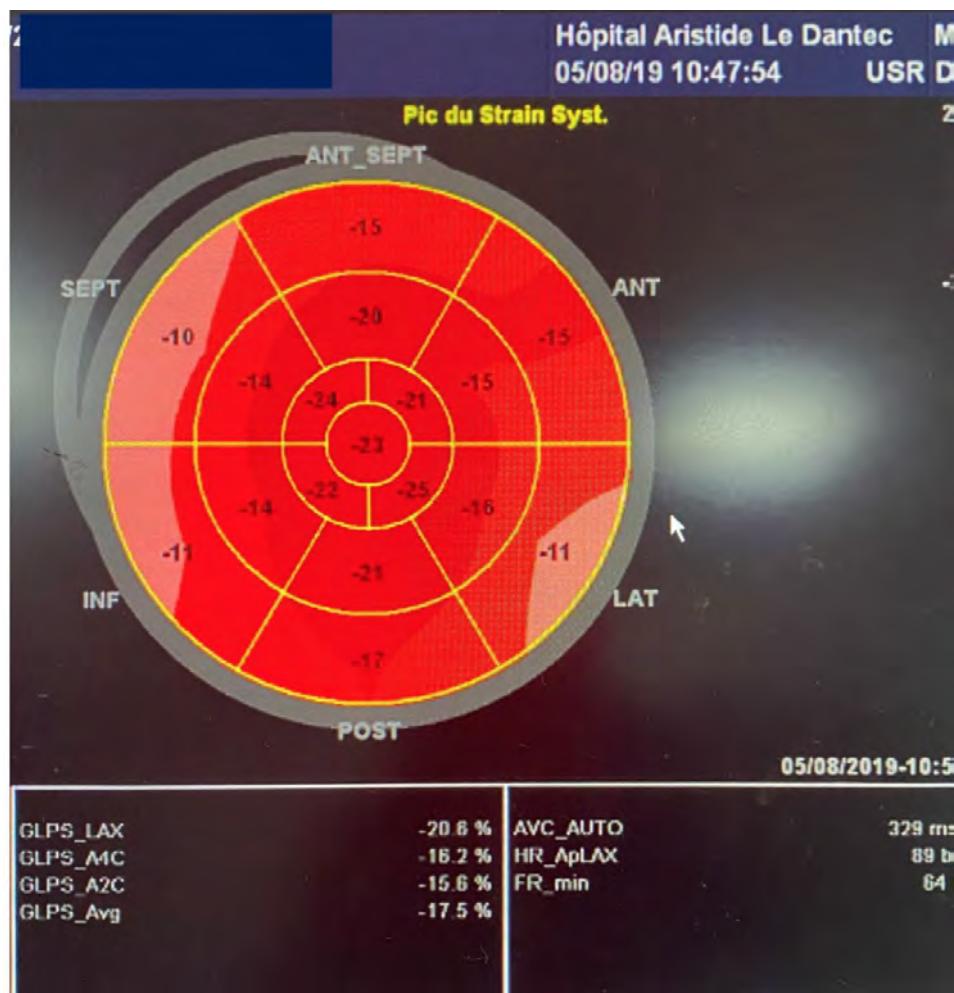


Figure 5: Patiente incluse dans notre mémoire : Exemple d'une image d'un strain avec la machine d'échocardiographie Doppler du service de cardiologie de l'hôpital A. Le Dantec.

3.2.2. Autres

IRM cardiaque

L'IRM cardiaque, malgré sa précision et sa reproductibilité de mesure des volumes et de la fonction ventriculaire gauche, reste peu utilisée en routine, en raison de la faible disponibilité des équipements et des personnels spécialisés, de son prix et de la longueur des examens peu compatible avec leur répétition dans un suivi clinique.

L'IRM apporte des informations supplémentaires, en particulier de caractérisation tissulaire. Un œdème myocardique a ainsi été retrouvé chez 50 % des malades traités par doxorubicine, associé à une augmentation progressive des diamètres et volumes télediastoliques ventriculaires gauches. [10]

Imagerie nucléaire

La quantification itérative de la FEVG par la ⁹⁹Tc-MUGA a longtemps été considérée le gold standard du dépistage de la survenue d'une cardiotoxicité chez l'adulte traité pour cancer. Compte tenu de la bonne reproductibilité de la méthode, une diminution de la FEVG en dessous de 50 % ou une diminution de plus de 10 % par rapport aux valeurs initiales ont été proposées comme seuils pour décider l'interruption des anthracyclines. Néanmoins, l'altération de la FEVG, dont on a souligné le retard par rapport aux premières lésions histologiques, est peu sensible pour le dépistage prédictif à un stade précoce et d'autres méthodes ont été proposées.

La scintigraphie au ¹²³I-MIBG, en visualisant les innervations efférentes sympathiques cardiaques, permet une détection précoce des modifications d'innervation cardiaque sympathique avant que la fonction ventriculaire gauche ne se dégrade. Plusieurs études ont montré la réduction progressive de la captation cardiaque de ¹²³I-MIBG avec l'administration d'anthracyclines.

La scintigraphie myocardique à l'acide ¹²³I-méthylpentadécanoïque (123I-BMIPP), traceur des acides gras libres, s'est révélée sensible de façon précoce dans la détection de la dysfonction myocardique liée aux taxanes, en particulier lorsqu'ils sont couplés au carboplatine.

D'autres scintigraphies myocardiques utilisant des marqueurs encore plus sophistiqués sont en cours de développement. [10]

DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE

I. Matériels et méthodes

1. Cadre d'étude :

Cette étude s'est déroulée dans les services de cardiologie et de cancérologie du Centre Hospitalier Universitaire Aristide Le Dantec (CHU-HALD) de Dakar (Sénégal).

Le CHU-HALD est une structure hospitalière de niveau 3, constituée de services de médecine, de chirurgie, de biologie, d'imagerie médicale et de maintenance.

1.1. Service de cardiologie

La clinique cardiologique est située à 300 mètres environ de la porte principale, derrière le service de stomatologie et à côté du service de bactériologie. Elle comprend :

- une unité de consultation comportant trois salles où sont reçus les urgences cardio-vasculaires et les malades suivis en ambulatoire ;
 - une unité d'hospitalisation qui comporte 39 lits avec une unité d'hospitalisation à froid et une unité de soins intensifs :
- ✓ L'unité d'hospitalisation à froid est constituée de salles communes et de cabines qui font au total 35 lits. Elle est divisée en :
- une salle commune pour les femmes avec 8 lits ;
 - une salle commune pour les hommes avec 6 lits ;
 - des cabines à deux lits au nombre de 8 (dont 5 en réfection);
 - des cabines individuelles au nombre de 5 (dont 3 en réfection).
- ✓ L'unité de soins intensifs cardiaques (USIC) est équipée de 4 lits dotés de scope, de matériel de réanimation cardio-vasculaire, d'un défibrillateur externe, d'un appareil d'électrocardiographie de marque Edan SE-Express®,
- ✓ Une unité d'exploration non invasive comprenant :
- une salle d'électrocardiographie doté d'un appareil de marque Schiller AT-2 Plus® ;

- deux salles d'échocardiographie-Doppler comportant deux appareils : l'un de marque Vivid 7 ® ; et l'autre de marque Vivid E9®, avec des sondes cardiaques adulte et pédiatrique, une sonde vasculaire et une sonde transoesophagienne ;
- une salle de Holter ECG (3 appareils), de MAPA (3 appareils) de marque Schiller® et de test d'inclinaison ou tilt test composée d'une table basculante motorisée, d'un monitoring et de matériel de réanimation ;
- une salle d'épreuve d'effort équipée d'un tapis roulant de marque Schiller® couplé à un ECG de marque Schiller AT-104 PC®.
- Une unité d'exploration invasive avec deux salles d'angiographie.
- Une salle de contrôle de pacemaker avec des programmeurs : Biotronik®, Medtronic®, Merlin Saint Jude®, Ela Sorin®, Guidant®.

✓ **Les locaux administratifs :**

- les bureaux, au nombre de 10 (dont 5 en réfection) ;
- la salle de réunion qui abrite les staffs du matin et les enseignements post-universitaires ;
- une salle de bibliothèque et des archives ;
- une salle d'informatique ;
- les secrétariats qui sont au nombre de deux.

✓ **Le personnel du service**

- Le personnel médical est composé de deux (02) professeurs titulaires, d'un (01) maître de conférences agrégé, de deux (02) maîtres assistants, d'un (01) assistant-chef de clinique, de médecins en formation dans le cadre du diplôme d'études spéciales au nombre de soixante-cinq (65) et de seize (16) internes des hôpitaux.

- Le personnel paramédical comprend six (06) infirmières d'état, dix-huit (18) infirmières brevetées, six (06) vacataires (infirmières d'état et aide-infirmières), six (06) garçons de salle et deux (02) filles de salle.
- Le personnel administratif est composé de trois (3) secrétaires.

✓ **Les activités du service :**

Elles comprennent les consultations, les hospitalisations, les explorations non invasives et invasives de la cardiologie interventionnelle.

1.2. Service de Cancérologie

La clinique de cancérologie est située à environ 200 mètres de la porte principale, au bout de l'allée principale de l'hôpital. Elle comprend :

→ Une unité de consultation comportant 5 salles où sont reçus les urgences et les malades suivis en ambulatoire ;

→ Une unité d'hospitalisation qui comporte 25 lits avec une unité d'hospitalisation à froid, une salle de réanimation et une unité de transfusion :

❖ L'unité d'hospitalisation à froid est constituée de salles communes et de cabines qui font au total 14 lits. Elle est divisée en :

- Une salle commune pour les femmes avec 5 lits ;
- Une salle commune pour les hommes avec 4 lits ;
- 5 cabines

❖ La salle de réanimation comprend 4 lits et l'unité de transfusion 7 lits.

✓ **Le personnel du service**

Le personnel médical est composé de deux (02) professeurs titulaires, d'un (01) maître de conférence agrégé, de deux (02) maîtres assistants, d'un (01) médecin en soins palliatifs, d'un (01) radiothérapeute, d'une (01) physicienne, de neuf (09) médecins en formation dans le cadre du diplôme d'études spéciales et de deux (02) internes des hôpitaux.

Le personnel paramédical comprend de 06 techniciens en radiothérapie, trois (03) infirmières d'Etat, deux (02) infirmières brevetées, neuf (09) infirmiers prestataires, trois (03) aide-infirmières, deux (02) aide-instrumentistes.

Le personnel administratif est composé de deux (02) secrétaires médicales, un (01) aide-archiviste.

✓ **Les activités du service**

Elles comprennent les consultations, les hospitalisations, les interventions chirurgicales, les séances de chimiothérapie et de radiothérapie.

2. Objectifs

2.1. Général

Evaluer la toxicité cardiaque de la chimiothérapie chez des patients atteints d'un cancer à 3mois, 6mois et 1an

2.2. Spécifiques

- Déterminer l'incidence de la toxicité cardiaque
- Evaluer les délais de survenue de cette toxicité
- Evaluer les différentes manifestations cardiaques de cette toxicité

3. Type et durée d'étude

Il s'agit d'une étude préliminaire de cohorte prospective, évaluative allant du 01 Janvier 2019 au 30 Juin 2020 (18 mois).

4. Population d'étude

4.1. Critères d'inclusion

Etaient inclus les patients :

- présentant un cancer diagnostiqué et stratifié
- n'ayant pas reçu de chimiothérapie et/ou de radiothérapie antérieure
- indice OMS ≤ 2
- venus en cardiologie pour évaluation pré-chimiothérapie et ayant bénéficié d'une électrocardiographie ainsi que d'une échocardiographie Doppler.

4.2. Critères de non-inclusion

N'étaient pas inclus les patients :

- Présentant une insuffisance rénale avec un DFG < 40 mL/min/1,73m², une insuffisance hépatique ou une insuffisance cardiaque
- Taux d'hémoglobine \leq 8,5 g/dL et taux de plaquettes \leq 140000/mm³
- Dont la fraction d'éjection du ventricule gauche était altérée à la première visite
- Présentant un trouble psychiatrique majeur ou neurologique
- Présentant une infection non contrôlée

4.3. Critères d'exclusion

Les patients étaient exclus selon les critères qui suivent :

- Impossibilité de faire l'objet d'un suivi pour des raisons familiales, sociales et/ou géographiques.
- Décès avant le deuxième contrôle échocardiographique (à 6mois)
- Indisponibilité des données de suivi

5. Méthodologie

5.1. Matériel

5.1.1. Instruments de mesure :

- Fiche d'enquête de recueil des données (annexe 1)
- Outils : biologie initiale, électrocardiographie initiale, échocardiographie Doppler initiale et de suivi.

5.1.2. Saisie des données et méthode d'analyse statistique :

L'ensemble des données collectées a été saisi et analysé à l'aide du logiciel SPSS 17.0.

Pour les variables en échelle, nous avons calculé les moyennes et les extrêmes ; quant aux variables qualitatives, nous avions établi des pourcentages.

Les variables continues ont été comparées à l'aide du test ANOVA et celles en échelle à l'aide du test Khi 2 ou du test exact de Fisher. Le seuil de signification retenu était de 0,05.

5.1.3. Aspects éthiques et réglementaires

L'étude s'est déroulée après approbation des autorités hospitalières en charge des services concernés et avec le consentement éclairé des patients.

6. Variables étudiées

6.1. Données épidémiologiques

Nous avons étudié l'âge, le genre, la situation matrimoniale, le profil gynécologique (gestité, parité, ménopause).

Le niveau socio-économique a également été apprécié mais de manière subjective. Il était jugé :

- **Bon** : si le patient ne présentait aucune difficulté financière lors de son traitement pour la chimiothérapie (prise en charge complète, examens complémentaires dans le privé, aucun retard de prise en charge).
- **Moyen** : si le patient n'a pas eu de problème financiers en début de traitement mais dont les ressources ont commencé à s'épuiser (retard de réalisation de TDM, attente d'une aide étrangère...)

- **Bas** : si la patiente a posé des problèmes financiers dès son diagnostic, ayant nécessité de l'aide d'une association ou des médecins.

6.2. Données cliniques

Nous avons :

- recherché l'existence de FDRCV : HTA, diabète, obésité, dyslipidémie connue
- recherché l'existence de symptôme et de syndrome cardio-pulmonaire : dyspnée, douleur thoracique, palpitations, insuffisance cardiaque, syndrome de condensation pulmonaire, syndrome d'épanchement pleural
- apprécié l'état général avec l'indice de performance OMS
 - **0** : Capable d'une activité identique à celle précédent la maladie, sans aucune restriction
 - **1** : Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail
 - **2** : Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps
 - **3** : Capables de seulement quelques soins personnels. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps
 - **4** : Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence
- la localisation clinique de la néoplasie

6.3. Données paracliniques

6.3.1. Biologie

Nous nous sommes intéressés :

- A la numération formule sanguine
- A la fonction rénale : urémie, créatininémie avec calcul du débit de filtration glomérulaire (DFG)
- Aux transaminases : ASAT, ALAT

Les normes biologiques détaillées dans le tableau V sont celles du service, de biologie de l'Hôpital Aristide Le Dantec.

Tableau V : Valeurs biologiques retenues dans notre étude

Constantes biologiques	Valeurs
Hémoglobine (Hb) en g/dL	≥ 13 : normale chez l'homme ≥ 12 : normale chez la femme
Urémie (g/L)	0,18 – 0,45 : normale
Créatininémie (mg/L)	7 – 13 : normale chez l'homme 6 – 11 : normale chez la femme
Débit de filtration glomérulaire (ml/min/1,73m²)	≥ 90 : normal 60 – 89 : Insuffisance rénale (IR) légère 30 – 59 : IR modérée 15 – 29 : IR sévère < 15 : IR terminale
ASAT (UI/L)	40
ALAT (UI/L)	45

6.3.2. Electrocardiographie

Elle nous a permis de caractériser le rythme, la fréquence (FC) et l'axe du cœur aussi bien que d'identifier les anomalies.

Les normes suivantes ont été retenues :

- Tachycardie pour une FC ≥ 100 battements/minute (bpm) et bradycardie pour une FC ≤ 60 bpm
- Axe normal entre -30 et 90° ; dévié à gauche $\leq 30^\circ$; dévié à droite $\geq 90^\circ$
- QT_{calculé} normal entre 340ms et 450ms chez l'homme et 340ms et 470ms chez la femme (calculé via l'application medicalcul selon la formule de Bazett)

6.3.3. Echocardiographie Doppler

→ **Machine d'échocardiographie** : GE Vivid E9 XD clear

→ **Opérateurs** : Pr M.B. Ndiaye, Pr F. Aw Leye, Dr S. BA

Elle a apprécié les éléments qui suivent et qui sont détaillés dans le tableau 6 :

- La taille des ventricules et la masse ventriculaire gauche indéxée
- La taille des oreillettes
- La fonction systolique du ventricule gauche : excursion plan de l'anneau mitral (MAPSE : Mitral annular plane systolic excursion), onde S mitrale, indice de Tei, FEVG au Simpson Biplan, strain global longitudinal
- La fonction diastolique du ventricule gauche : TDE, rapport E/A, rapport E/E'
- L'état hémodynamique du ventricule gauche : Intégrale Temps/Vitesse (ITV) sous-aortique, débit cardiaque indéxé
- La fonction systolique du ventricule droit : excursion plane de l'anneau tricuspidé (TAPSE : Tricuspid annular plane systolic excursion), onde S tricuspidé,
- L'état hémodynamique du ventricule droit : insuffisance tricuspidé (IT), pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS),
- L'état des valves et l'existence de fuite ou de stéose
- L'état du péricarde : épanchement, épaissement
- L'état de la veine cave inférieure : dimension et compliance

Tableau VI : Normes échocardiographiques retenues pour cette étude selon la Société Française de cardiologie [2]

Paramètres	Normes échocardiographiques
VG diastole	N \leq 58mm homme / N \leq 52 femme
VG systole	25-40 mm homme / 22-35mm femme
Masse ventriculaire gauche	N \leq 115g/m ² homme N \leq 95 femme
Onde S mitrale	N > 8cm/s
MAPSE	N \geq 13 homme / N \geq 11mm femme :
Temps de décélération de l'onde E	compris entre 160 et 240ms
E/A	Profil mitral : - Type 1 : <1 - Type 2 : entre 1 et 2 - Type 3 : > 2
Rapport E/E'	N < 14
Indice de Tei	N \leq 0,47
ITV sous aortique	N \geq 14 cm
Débit cardiaque	N > 2 L
FE au SB	N > 52% homme / > 54% femme
surface OG	\leq 20cm ²
volume OG ind.	\leq 34ml/m ²
surface OD	N \leq 18cm ²
strain global longitudinal	N < -20%
VD basal	N \leq 41mm
VD médian	N \leq 35mm
TAPSE	\geq 17mm
S tricuspidé	\geq 10cm/s
fuite tricuspidé	< 2
PAPS (IT) et PAPS (IP)	N < 25mmHg
VCI	Non dilatée < 10mm compliante : diminution d'au moins
VG : Ventricule gauche ; MAPSE : Excursion systolique plane de l'anneau mitral ; OG : Oreillette gauche ; OD : Oreillette droite ; VCI : veine cave inférieure	

6.3.4. L'histologie

Nous a permis de poser le diagnostic positif de tumeur maligne et de la stratifier

6.3.5. TDM cervicale +/- thoracique +/- abdominale

Cela nous a permis de stratifier la tumeur et de rechercher des métastases.

6.4. Sur le plan thérapeutique

Nous avons étudié :

- Les données de la chimiothérapie : les protocoles utilisés, les doses cumulées
- L'association ou non à une radiothérapie
- La réalisation ou non d'une chirurgie

6.5. Sur le plan évolutif

Nous avons recherché la survenue des anomalies suivantes à 3mois, à 6mois et à 1an du début de la chimiothérapie :

- Une symptomatologie cardio-pulmonaire
- Une altération du strain global longitudinal ou d'une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG au Simpson Biplan, Onde S mitrale, MAPSE, Indice de Tei)
- Une dilatation cavitaire ou d'une augmentation de la masse VG (VG en diastole, Masse ventriculaire gauche)
- Une dysfonction diastolique (Rapport E/A, TDE)
- Une modification du débit aortique (ITV sous-aortique, débit aortique indiqué)
- Une dysfonction du VD (TAPSE, Onde S tricuspidale)
- Une atteinte endocardique ou péricardique

RESULTATS

II. Résultats

Notre étude a porté sur 19 patients après exclusion de 16 patients :

- deux patients pour barrière linguistique
- cinq décédés au cours de l'étude
- quatre perdues de vue
- cinq non échogènes aux contrôles

1. Les données épidémiologiques

1.1. Répartition selon l'âge

L'âge moyen était de 46,6 ans avec des extrêmes de 30 ans et 82 ans.

La tranche d'âge la plus représentée était entre 40 et 49 ans avec 47% comme le montre la figure 6.

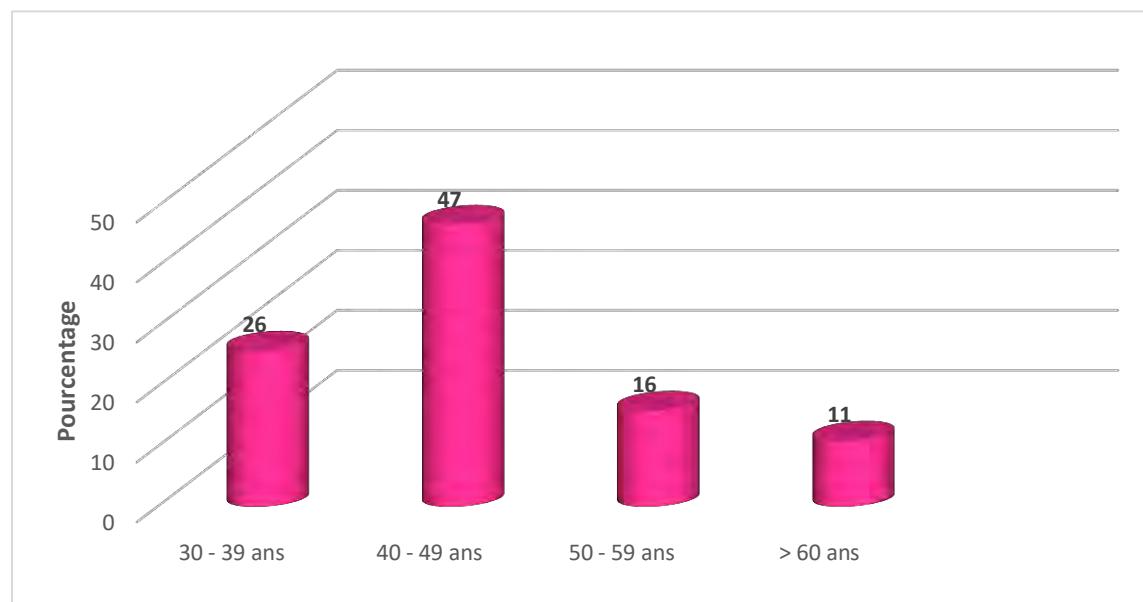


Figure 6 : Répartition des patients selon la tranche d'âge (N= 19)

1.2. Répartition selon le genre

On notait une prédominance féminine de 84 % (figure 7) avec un sex ratio à 0,18.

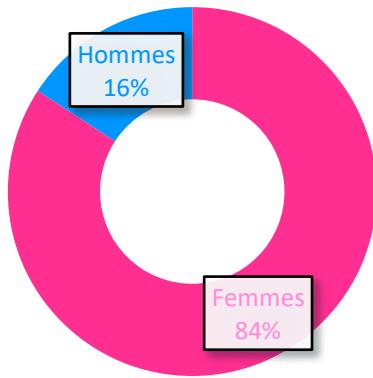


Figure 7 : Répartition de la population d'étude selon le genre

1.3. Répartition selon le statut matrimonial

Dans notre série, 14 patients étaient mariés (74%). Le tableau 7 classe les patients selon leur statut matrimonial.

Tableau VII: Répartition des patients selon leur statut matrimonial (N= 19)

Statut matrimonial	Effectifs	Pourcentage (%)
Célibataire	2	10,5
Divorcé	1	5
Marié	14	74
Veuf	2	10,5
Total	19	100

1.4. Répartition selon le niveau socio-économique

Le niveau socio-économique de nos patients était bas dans 42% des cas et moyen dans la même proportion comme modélisé dans la figure 8.

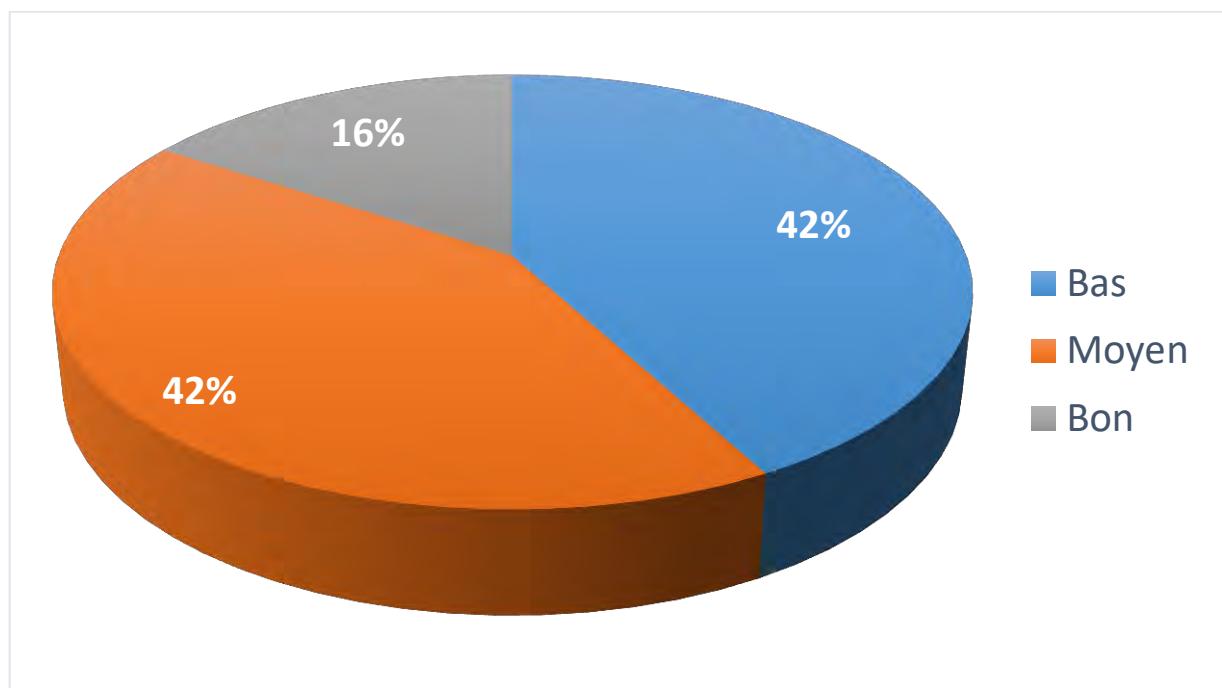


Figure 8 : Répartition selon le niveau socio-économique

1.5. Répartition selon le profil gynécologique

- Chez 16 patientes porteuses d'une néoplasie gynécologique (84%),
 - Trois étaient ménopausées soit 19 %.
 - Deux utilisées un moyen de contraception soit 12,5%.
- La gestité moyenne était de 4,8 avec des extrêmes de 1 et 9 comme décrit sur le tableau VIII.

Tableau VIII: Répartition des patientes selon la gestité (N= 16)

Gestité	Nombre de femmes	Pourcentage (%)
1-3	5	31%
4 et plus	11	69 %

→ La parité moyenne était de 4 avec 10 multipares et une limite supérieure de 8 pares. (tableau IX)

Tableau IX : Répartition des patientes selon la parité (N= 16)

Parité	Nombre de femmes	Pourcentage
0	1	6%
1-3	5	31%
4 et plus	10	63%

2. Données cliniques

2.1. Répartition selon les facteurs de risque cardio-vasculaire associés

Des facteurs de risque cardio-vasculaires étaient retrouvés chez 10 patients comme décrit sur le tableau X.

Tableau X: Répartition des patients selon le nombre de facteurs de risque cardio-vasculaire (N=10)

FDRCV	Nombre de patients	Pourcentage
Surcharge pondérale	5	26%
HTA	2	11%
Tabagisme	1	5%
HTA, tabagisme, surpoids	1	5%
HTA, alcool, surpoids	1	5%
Total	10	52%

2.2. Répartition selon l'examen clinique

Aucun patient ne présentait une symptomatologie cardio-pulmonaire.

A l'examen, treize (13) patientes présentaient une masse mammaire (68,5%), deux (02) une masse cervicale antérieure (10,5%), deux (02) une induration du col de l'uté us, les deux (02) autres avaient un examen physique normal.

3. Signes paracliniques

3.1. Biologie

Une anémie était retrouvée chez 9 patients (47,3%) avec un taux d'hémoglobine compris entre 8,5 et 12 g/dL.

Une thrombopénie modérée concernait 2 patients (10,5%) avec des taux de plaquettes à 140.000 et 144.000 éléments/mm³

Une altération modérée de la fonction rénale avec des DFG à 41 et 55 mL/min/1,73m² était retrouvée chez 2 patients (10,5%)

Les maxima, les moyennes et les minima des valeurs biologiques sont résumées dans le tableau XI.

Tableau XI: Extrêmes et moyenne des résultats biologiques de nos patients (N=19)

	Minimum	Maximum	Moyenne
Globules rouges (10⁶/mm³)	3	6	4
Hémoglobine (g/dL)	9	15	12
Hématocrite (%)	28	45	37
VGM (fL)	66	108	82
CCMH (g/dL)	28	35	33
Globules blancs (/mm³)	3530	10060	5881
Plaquettes (/mm³)	140000	561000	311368
urée (g/L)	0,12	0,45	0,23
Créatininémie (mg/L)	6	20	10
DFG (mL/min/1,73m²)	41	151	94
ASAT (UI/L)	13	50	25
ALAT (UI/L)	9	49	18
DFG : Débit de filtration glomérulaire			

3.2. L'histologie

La majorité des patients (13 soit 68,4%) présentaient un cancer du sein : 7 concernés le sein droit et 6 le sein gauche.

Les différents cancers retrouvés lors de notre étude sont détaillés dans le tableau XII.

Tableau XII : Type de néoplasie étudiée (N=19)

Type de néoplasie	Effectifs	Pourcentage (%)
Estomac (antro-pylorique)	1	5,5
Vessie	1	5,5
Col utérin	2	10,5
ORL (hypopharynx, larynx)	2	10,5
Sein	13	68
Total	19	100

3.3. L'électrocardiographie

Le rythme était sinusal régulier chez tous les patients avec une moyenne des FC à 80bpm dont 2 tachycardies (10,5%).

L'axe était normal chez 18 patients (94,5%) et gauche chez 1 patient.

On retrouvait :

- Une hypertrophie ventriculaire gauche diastolique chez 6 patients (31,5%)
- Une hypertrophie auriculaire droite chez un patient (5,5%).
- Un bloc de branche droit incomplet chez un patient (5,5%).
- Un intervalle QT allongé à 476ms chez un patient (5,5%).

3.4. La tomodensitométrie

La tomodensitométrie retrouvait neuf (09) patients au stade de métastase soit 47,5% avec une prédominance de localisation pulmonaire retrouvée chez 5 patients comme le montre le tableau XIII.

Tableau XIII : Localisation des métastases retrouvées à la tomodensitométrie

Localisation des métastases	Effectifs	Pourcentage (%)
poumons	5	55,5
foie	3	33
os	1	11
vessie	1	11
Thyroïde	1	11
œsophage	1	11

3.5. L'échocardiographie Doppler

3.5.1. Dimensions et masse du ventricule gauche

On ne notait pas de dilatation du ventricule gauche ni d'augmentation de la masse VG. Les dimensions du ventricule gauche sont détaillées dans le tableau XIV.

Tableau XIV : Récapitulatif des dimensions et de la masse ventriculaires gauches

	Minimum	Maximum	Moyenne
VG télédiastole (mm)	37	53	46,21
VG télésystole (mm)	23	38	30,05
Masse VG (g/m ²)	39	88	64,32

3.5.2. Intégrale temps/vitesse sous-aortique et débit cardiaque

On retrouvait 3 cas d'hyperdébit aortique à 5,45 ; 5,38 et 5,38 L/min/m², dont 2 corrélés à une anémie. Le tableau XV résume les extrêmes et les moyennes de l'ITV sous-aortique et du débit cardiaque.

Tableau XV : Extrêmes et moyenne des ITV sous-aortiques et des débits cardiaques

	Minimum	Maximum	Moyenne
ITV sous-aortique (cm)	13,6	27,6	19,55
Débit cardiaque indexé (L/min/m²)	2	5,45	3,3

3.5.3. Fonction systolique du ventricule gauche

3.5.3.1. Onde S mitrale

On notait une altération de l'onde S chez 2 patients (11,5%) ; les extrêmes et la moyenne sont détaillés dans le tableau XVI.

3.5.3.2. Excursion systolique plane de l'anneau mitral (MAPSE)

Aucune altération du MAPSE n'a été retrouvé chez nos patients ; le tableau XVI résume les extrêmes et la moyenne.

3.5.3.3. Index de Tei

L'index de Tei était augmenté chez 3 patients (20%) témoin d'une dysfonction systolique. Les extrêmes et la moyenne sont détaillés dans le tableau XVI.

Tableau XVI : Extrêmes et moyenne de différents paramètres de fonction systolique du ventricule gauche.

	Minimum	Maximum	Moyenne
Onde S mitrale (cm/s)	5	13	10
MAPSE (mm)	11	24	15,6
Index de Tei	0,1	0,67	0,34

3.5.3.4. Fraction d'éjection du ventricule gauche

Tous les patients avaient une FEVG normale. La FE minimale était de 51%, la maximale à 74% et la moyenne à 60,84% comme décrit dans le tableau XVII.

Tableau XVII : Les extrêmes et la moyenne de la fraction d'éjection du ventricule gauche au Simpson

	Minimum	Maximum	Moyenne
FE au SB	51%	74%	60,84%

3.5.3.5. Strain global longitudinal

Le strain global longitudinal était altéré chez 11 patients soit environ 58% de notre population d'étude. Le tableau XVIII précise les extrêmes et la moyenne.

Tableau XVIII : Extrêmes et moyenne du strain global longitudinal

	Minimum	Maximum	Moyenne
Strain 3cav	-8	-24	-18,21
Strain 4cav	-14	-25	-19,53
Strain 2cav	-15	-26	-21,11
Strain global	-15	-24	-19,63

3.5.4. Fonction diastolique du ventricule gauche

3.5.4.1. Temps de décéléation de l'onde E

Un allongement du TDE a été observé chez 3 patients (16%) et un raccourcissement chez 2 autres (10,5%). Les extrêmes et la moyenne des TDE ont été regroupés dans le tableau XX.

3.5.4.2. Rapport E/A

Plus de la moitié des patients présentaient un profil mitral de type 2 comme décrit dans le tableau XIX.

Tableau XIX : Profil mitral des patients

Profil mitral	Type 1	Type 2	Type 3
Nombre de patients	7	11	1
Pourcentage (%)	37	58	5

3.5.4.3. Rapport E/E'

On ne retrouvait aucun rapport $E/E' \geq 14$ chez nos patients et les détails des extrêmes et de la moyenne sont dans le tableau XX.

Tableau XX : extrêmes et moyenne des paramètres diastoliques

	Minimum	Maximum	Moyenne
TDE (ms)	111	164	186
E/A	0,65	1,79	0,95
E/E'	4	13	8

3.5.5. Taille des oreillettes

On ne notait pas de dilatation de l'oreillette droite, une patiente avec une augmentation de la surface de l'oreillette gauche et une autre avec une augmentation du volume de l'oreillette gauche. (Tableau XXI)

Tableau XXI : Répartition en fonction de la dimension des oreillettes

	Normale	augmentée
Surface OD (cm^2)	100%	0%
Surface OG (cm^2)	95%	5%
Volume OG (mL/m^2)	95%	5%

Les extrêmes et les moyennes sont regroupés dans le tableau XXII.

Tableau XXII : Extrêmes et moyennes de la taille des oreillettes

	Minimum	Maximum	Moyenne
Surface OG (cm²)	8	22	14,16
Surface OD (cm²)	7	15	11,32
Volume OG	10,59	34,72	22,54

3.5.6. Dimensions du ventricule droit

On ne notait pas de dilatation du ventricule droit. Le tableau XXIII résume les minimas, maximas et moyennes.

Tableau XXIII: Extrêmes et moyennes de la taille du ventricule droit

	Minimum	Maximum	Moyenne
VD médian (mm)	16	36	32,9
VD basal (mm)	26	44	26,2

3.5.7. Fonction ventriculaire droite

On ne notait aucune altération de la fonction ventriculaire droite comme détaillé dans le tableau XXIV.

Tableau XXIV : Extrêmes et moyennes des données de la fonction ventriculaire droite

	Minimum	Maximum	Moyenne
TAPSE (mm)	16	30	21,5
Onde S tricuspidé	12	22	14,2

3.5.8. L'endocarde

On ne notait aucune atteinte significative de l'endocarde.

Un seul patient présentait une insuffisance aortique modérée.

3.5.9. Le péricarde

On ne notait aucune anomalie du péricarde.

3.6. Répartition selon le protocole de traitement

Tous les patients avaient, en cours de suivi, bénéficié de cures de chimiothérapie (100%). Elle était néo-adjuvante chez 18 patients (94,5%) et adjuvante pour un seul.

Les protocoles à base d'anthracycline avaient été utilisés chez 13 de nos patients soit 68%.

Les protocoles utilisés ainsi que leur composition sont décrits dans le tableau XXV.

Tableau XXV : Protocoles de chimiothérapie rencontré dans notre étude

Dénomination des protocoles	Composition	Nombre de patients et pourcentage
FAC	5FU : 500mg/m ² Adriamycine*(doxorubicine) : 60 mg/m ² Cyclophosphamide : 500mg/m ²	4 soit 21%
AC	Adriamycine*(doxorubicine) : 60 mg/m ² Cyclophosphamide : 600mg/m ²	2 soit 11%
ECX + XeLox	Epirubicine : 50 mg/m ² Carboplatine : selon AUC5 Xeloda*(capécitabine) : 1000mg/m ² x 2 /jour + Xeloda* (capécitabine) Oxaliplatine	1 soit 5%
Carbo-Taxol	Carboplatine : selon AUC5 Placitaxel : 80mg/m ²	5 soit 26%
Taxanes	Taxotère* (docetaxel) : 75 à 100mg / m ² Ou Taxol* (paclitaxel) : 80mg/m ²	1 soit 5%
FAC + Tax (en séquentiel)	5FU Adriamycine*(doxorubicine) Cyclophosphamide + taxanes	2 soit 11%
AC + Tax (en séquentiel)	Adriamycine*(doxorubicine) Cyclophosphamide + taxanes	4 soit 21%

3.7. Evolution des patients

3.7.1. Evolution clinique

Durant le suivi, 4 patients (21%) ont développé une symptomatologie cardio-pulmonaire. Comme décrit dans le tableau XXVI, cette dernière pouvait être reliée à une atteinte cardiaque (3 soit 16%) et/ou pulmonaire selon les cas.

Tableau XXVI : Evolution clinique et paraclinique des patients symptomatiques (N=4)

	Symptomatologie	Examen physique	Outils d'orientation
1 ^{er} cas	Dyspnée d'effort	RAS	* Echo : FEVG à 43%
2 ^{ème} cas	Dyspnée, Palpitations, fièvre	*Désaturation	* Echo : FEVG à 50% * AngioTDM : non faite
3 ^{ème} cas	Dyspnée aigue et d'effort	*Désaturation *Crépitants basaux bilatéraux	Echo : FEVG à 45% AngioTDM : atteinte parenchymateuse en verre dépoli
4 ^{ème} cas	Dyspnée de repos	*Crépitants à la base pulmonaire gauche	AngioTDM : Pneumopathie alvéolo-interstitielle

3.7.2. Evolution de la fraction d'éjection du ventricule gauche

On notait la survenue d'une altération de la FEVG chez 4 de nos patients à la fin du suivi soit 21%. (Tableau XXVII).

Tableau XXVII : Variation de la FEVG au Simpson Biplan chez 6 patients

Patientes	Variation de la FE entre le début et la fin d'étude	Diminution de la FEVG de	symptômes
1	De 56 à 16%	40%	symptomatique
2	De 65 à 49%	16%	asymptomatique
3	De 60 à 50%	10%	asymptomatique
4	De 52 à 45%	7%	symptomatique

→ On note une baisse significative de la FEVG à 3 mois, à 6 mois et non à 1 an comme matérialisée dans le tableau XXVIII.

Tableau XXVIII: Evolution de la moyenne des fractions d'éjection du ventricule gauche au cours de notre étude (N=4)

FE au SB	Moyenne	Significativité
Avant chimiothérapie	60,84	0,000
A 3 mois	59,69	0,000
A 6 mois	51,29	,000
A 1 an	39,00	0,077

3.7.3. Évolution du strain global longitudinal

3.7.3.1. Survenue d'une baisse du strain global longitudinal

3.7.3.1.1. A 3 mois de la chimiothérapie

On note une diminution globale du strain de 3,9% (soit un pourcentage de 32%) par rapport à la valeur initiale avec des extrêmes de 11,1% et 0,2%.

Quatre patientes ont eu des baisses significatives respectivement de 9,2, 11, 11,1 et 14,4 %.

Elles étaient porteuses d'un cancer du sein et avaient bénéficié respectivement des protocoles FAC, AC+TAX avec des doses cumulées d'anthracyclines respectivement de 600mg, de 300mg et 325mg. (Tableau XXIX)

Tableau XXIX : Patientes ayant eu une réduction significative de leur strain et les protocoles utilisés

A M3	Baisse du strain de	Protocoles et nombre de cure	Doses cumulées
Patient 1	9,2 %	FAC : 6 cures	F : 5040 mg A : 600 mg C : 5040 mg
Patient 2	11 %	AC : 3 cures + TAX : 3 cures	A : 300 mg C : 3000 mg Taxol : 120 mg
Patient 3	11,1 %	FAC : 5 cures	F : 4500mg A : 525mg C : 4500mg
Patient 4	14,4%	AC : 4 cures	A : 400mg C : 4000mg

F : 5fluoro-uracile ; A : Adriamycine ; C : Cyclophosphamide

3.7.3.1.2. A 6 mois de la chimiothérapie

On notait une diminution globale du strain de 24,25% par rapport à la valeur initiale avec des extrêmes de 8,2% et 0,5%.

La patiente, ayant baissé significativement son strain de 8,2%, était porteuse d'un cancer du sein et avaient bénéficié d'un protocole AC+TAX avec une dose cumulative d'anthracyclines de 420mg comme décrit sur le tableau XXX.

3.7.3.1.3. Comparaison entre le début et la fin de l'étude

En comparaison avec le début, 9 patients (47%) ont diminué significativement leur strain global longitudinal comme décrit sur le tableau XXXI. Parmi eux, 4 patients ont développé une dysfonction VG.

Tableau XXX : Diminution du strain GL en fin d'étude (N=9)

Patients	Diminution du strain global longitudinal en fin d'étude (%) comparé à la valeur de départ
1	11,1
2	14,4
3	7,8
4	8,2
5	6,6
6	7,5
7	6,7
8	9,2
9	11

→ On note une baisse significative de la moyenne du strain entre le début et à 3 mois puis à 6mois, comme décrit sur le tableau XXXI.

Tableau XXXI : Evolution de la moyenne du strain global longitudinal au cours de notre étude

	Moyenne des strain globaux longitudinaux	Significativité (p)
Avant chimiothérapie	-19,63	0,000
A 3 mois	-16,77	0,000
A 6 mois	-14	0,000
A 1an	-7,33	0,148

3.7.3.2. Corrélation entre strain global longitudinal et protocole utilisé

La majorité des patients traités par anthracyclines (92,3%) avait une réduction de leur strain comparée à 83,3% des patients sans anthracyclines sans seuil de significativité ($p : 0,508$). Cependant, les baisses les plus significatives étaient retrouvées dans les protocoles à base d'anthracyclines comme le prouve le tableau XXXII.

Tableau XXXII: Corrélation entre la baisse du strain global longitudinal et le protocole utilisé

Nombre de patient	Protocole de chimiothérapie	Diminution du strain en fin d'étude (%)
2	FAC	11,1 / 9,2
1	AC	14,4
1	ECX + Xelox	7,8
3	AC + tax	8,2 / 7,5 / 11
2	FAC + Tax	6,6 / 6,7

→ Tous les patients traités par un protocole à base de doxorubicine (FAC ou AC) associés aux taxanes ont présenté une baisse de leur strain ($p : 0,3$) ; et ce quel que soit la dose cumulée de doxorubicine. (tableau XXXIII)

Tableau XXXIII : Corrélation entre protocole à base d'anthracyclines et diminution du strain global longitudinal

Protocoles	Dose cumulée d'anthracyclines (mg/m ²)	Diminution du strain en fin d'étude (%)
AC + Tax	221	0,2
AC + Tax	220	8,2
FAC + Tax	132	6,6
AC + Tax	241	7,5
FAC	357	2,6
FAC + Tax	184	6,7
FAC	350	9,2
AC + Tax	167	11

3.7.3.3. Corrélation entre strain global longitudinal et présence de FDRCV

On ne notait pas de relation entre la présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire et la baisse du strain ou de la FEVG comme matérialisée dans le tableau XXXIV.

Tableau XXXIV : Corrélation entre la baisse du strain et la présence de FDRCV.

FDRCV		Effectif	Baisse du strain		Total
			oui	non	
non	Effectif	9	0	9	9
	% compris dans FDR	100%	0%	100%	
oui	Effectif	8	2	10	10
	% compris dans FDR	80%	20%	100%	
Total	Effectif	17	2	19	

3.7.4. Evolution des autres paramètres de fonction systolique du ventricule gauche

3.7.4.1. Onde S mitrale

Dans notre étude, on notait une dégradation de l'onde S :

- Chez 2 patients à 3mois, avec conservation de leur FSVG
- Chez 3 patients à 6mois, concomitant à une dysfonction VG à 51%, 43% et 45% au SB.

3.7.4.2. Excursion systolique plane de l'anneau mitral (MAPSE)

Une seule patiente a eu une altération de son MAPSE à 1an mais cela est survenu postérieurement à sa dysfonction VG de 6mois.

On note tout de même une baisse significative à 3 mois et à 6 mois du MAPSE comme prouvée dans le tableau XXXV.

Tableau XXXV : Evolution de la moyenne des MAPSE au cours de notre étude

MAPSE	Moyenne	Significativité (p)
A 3 mois	15,67	0,000
A 6 mois	13,29	0,000
A 1 an	15,33	0,053

3.7.4.3. Indice de Tei

L'indice de Tei a augmenté chez 7 patients à la fin de notre étude avec :

- trois patients qui ont présenté un indice altéré bien avant la chimiothérapie
- trois patients (16%) au contrôle de 3mois
- deux patientes (10,5%) au contrôle de 6mois

Au cours de notre étude, l'indice de Tei a augmenté significativement à 3 mois et à 6 mois (tableau XXXVI).

Tableau XXXVI : Evolution de la moyenne des indices de Tei au cours de notre étude

Indice de Tei	Moyenne	Significativité (p)
A 3 mois	0,33	0,142
A 6 mois	0,43	0,039
A 1 an	0,67	0,078

3.7.5. Evolution de la fonction diastolique

Entre le début et la fin de notre étude, le tableau 38 retrouve les éléments suivants :

- cinquante pour cent des patients qui avaient un TDE normal (entre 160 et 240ms) sont restés inchangés ; 16,7% ont allongé leur TDE et 33,3% l'ont raccourci
- soixante-six virgule sept pour cent des patients qui avaient un TDE allongé l'ont normalisé et 33,3% sont resté inchangés
- cinquante pour cent des patients qui avaient un TDE raccourci l'ont normalisé tandis que les autres sont restés inchangés

Le p était non significatif à 0,710.

Tableau XXXVII : Variation du temps de décéléation de l'onde E entre le début et la fin de l'étude.

		TDE			Total
		normal	allongé	raccourci	
TDE	Normal	50,0%	16,7%	33,3%	100%
	allongé	66,7%	33,3%	0,0%	100%
	raccourci	50,0%	0,0%	50,0%	100%
Total		52,9%	17,6%	29,4%	100%

3.7.6. Evolution des dimensions du ventricule gauche

→ Deux patientes ont présenté une dilatation du ventricule gauche au cours de l'étude :

- La première avec un diamètre diastolique du ventricule gauche à 53mm à 6mois sans altération de la FEVG mais avec cependant une baisse de 7%.
- La seconde avec un diamètre diastolique du ventricule gauche à 54mm. Cette dilatation du VG, survenue à 6mois de chimiothérapie, était concomitant à une dysfonction VG modérée puis sévère à 1 an.

→ On note une augmentation significative de la moyenne des diamètres du ventricule gauche à chaque contrôle comme le montre le tableau XXXVIII.

Tableau XXXVIII: Evolution de la moyenne des diamètres diastoliques de ventricule gauche au cours de notre étude

Diamètre du VG en diastole	Moyenne	Significativité (p)
A 3 mois	45,69	0,000
A 6 mois	48,29	0,000
A 1 an	50,00	0,008

3.7.7. Evolution du débit cardiaque

On retrouvait un bas débit aortique chez 2 patients en fin d'étude avec :

- Chez l'un, un strain GL très altéré à -1,4 et une dysfonction VG sévère à 16% au SB.
- Chez le second, un strain très altéré à -10,4% avec FEGV conservée à 52%.

3.7.8. Evolution des autres paramètres

Au cours de notre étude, on ne notait pas de changement significatif concernant :

- La masse ventriculaire gauche
- Le ventricule droit (taille, fonction systolique ou pression artérielle pulmonaire systolique)

- L'endocarde
- Le péricarde

Les résultats de notre étude ont été résumés dans le tableau récapitulatif XL.

Tableau XXXIX : Récapitulatif des résultats de notre étude

Patients	Protocoles de chimiothérapie	Résumé des patients	Altération du strain
1	FAC	Cancer du sein / Strain, FEVG : normaux	-
2	AC	Cancer du sein / Baisse du strain à -15,1 / FEVG normale	A 6mois
3	FAC	Cancer du sein / Strain altéré à -10,1 / FEVG normale /Décédée	A 3mois
4	Docetaxel	Cancer du sein métastasé / Altération du strain à -18,8 / FEVG normale	A 6mois
5	AC	Strain altéré à - 15,8 / A 6mois : Symptômes + Dysfonction VG à 43% puis 16%	Avant chimiothérapie
6	Carbotax	Cancer de la vessie / Strain normal / FE normale	-
7	AC + Taxol	Cancer du sein / Strain normal / FEVG normale / Décédée	-
8	ECX + Xelox	Cancer gastrique métastasé / Altération du strain à -10,4 / FEVG à 52%	A 1 an
9	Carbotax	Cancer du col utérin / Strain normal / FEVG normale	-
10	Carbotax	Cancer du larynx métastasé / Strain normal FE normale / décédé	-
11	AC + tax	Cancer du sein / Altération du strain à -11,6 et FEVG à 50% / Symptomatique / Décédée	A 6mois
12	FAC + Tax	Cancer du sein métastasé / Symptômes à M6 / atteinte pulmonaire / strain altéré – 19 / Dysfonction VG à 45% / Décédée	A 6mois
13	AC +Tax	Cancer du sein métastasé / strain altéré à -11,1 / Dysfonction VG à 49%	A 6mois
14	Carbotax	Cancer du col utérin métastasé / Dilatation du VG à 6mois / FEVG à 60% et strain à - 18,8	A 1 an
15	FAC	Cancer du sein / Strain altéré à -12,4 / FEVG normale	A 6mois
16	FAC + Tax	Cancer du sein / Symptômatique à 3 mois pneumopathie alveolo-interstitielles / Strain altéré à -13,6 et FEVG à 43% / Décédée	A 3mois
17	FAC	cancer du sein / FEVG à 52% / strain altéré à -12,3	A 3mois
18	AC + Tax	Cancer du sein / Strain altéré -13,5 / FEVG à 54%	A 3mois
19	Carbotax	Cancer hypopharynx métastasé / Strain altéré à -15 / FEVG à 56%	A 3mois

COMMENTAIRES

I. Sur la population d'étude

Notre étude a concerné 19 patients avec une prédominance féminine de 84,2% et un âge moyen de 46,6 ans. Le suivi s'est fait à 1 an pour la majorité (mortalité de 31%).

Aucune étude comparative n'a été retrouvé au Sénégal.

Notre échantillon, bien que faible, est similaire à celui de S. Tassan-Mangina (20 patients dont 16 avec un suivi complet bien que d'une durée plus longue à 3 ans de la chimiothérapie) [17] ou Jurcut (16 porteuses d'un cancer du sein d'un âge moyen de 69,8ans). [7]

De plus grosses études ont cependant été faites, du fait de la nécessité d'en apprendre davantage sur les complications cardiaques liées à la chimiothérapie et plus précisément aux anthracyclines.

Au Kenya, par exemple, on retrouve une étude de ODUNGA ABUODHA J. sur 141 patients avec un âge moyen de 47,7 ans et une prédominance féminine de 85,1%. [27]

On peut également citer l'étude de Bristow sur 3941 patients traités par anthracyclines [10] ou celle de Von Hoff sur 4018 patients traité par anthracyclines. [18]

On note une nette prédominance féminine sur toutes les études ce qui peut être expliquée par le fait que la majorité des patients traités par anthracyclines sont porteurs de cancer du sein, retrouvées surtout chez la femme.

Ainsi, notre échantillon, quoiqu'hétéroclite, était majoritairement composé de cancer du sein (68%). Notre but étant de comparer l'incidence de la chimiothérapie indifféremment du type de néoplasie, ou de la présence d'anthracyclines dans le traitement.

La majorité des cohortes portant sur ce sujet étudiait exclusivement les cancers du sein : c'est l'exemple de Ryberg avec 1097 cancers du sein métastasés. [15]

II. Sur le plan clinique

Sur le plan clinique, 3 patients (16%) ont développé une insuffisance cardiaque symptomatique à type de dyspnée d'effort dans notre étude avec dysfonction ventriculaire gauche associée.

Le même nombre de patients a été retrouvé par El Alouani dans sa thèse (3,3%) en 2010 au Maroc. [3]

Jensen en a retrouvé 10 soit 8% [6] et Swain 5.1% [16]

III. Sur le plan échocardiographique

3.1. Dimensions du ventricule gauche

On ne notait pas d'anomalie de dimension du VG au début de l'étude. Cependant, deux patientes ont présenté une dilatation du ventricule gauche au cours de l'étude :

- **Patiente 1** : dilatation du VG à 54mm, survenue à 6 mois concomitante à une dysfonction VG modérée puis sévère à 1 an.
- **Patiente 2** : dilatation du VG à 53mm à 6 mois avec une baisse de 7% de sa FEVG sans dysfonction VG.

Cette dilatation cavitaire est largement décrite dans la littérature comme témoin d'une altération de la fonction contractile du cœur.

Negareh, dans son étude portant sur 2234 patients traités par anthracyclines, a également démontré que la dimension télediastolique du VG (indexée ou non) était prédictive de survenue d'événements cardiaques majeurs. [12]

3.2. Fonction systolique du ventricule gauche

3.2.1. Onde S mitrale

Dans notre étude, on note une diminution de l'onde S chez 5 patients (26%) et ce dès le contrôle à 3 mois.

Il en de même dans l'étude de Tassan-Mangina sur 20 patients traité par doxorubicine pendant six mois, où l'on n'observe une diminution de la vitesse maximale de l'onde S, témoin d'une atteinte de la fonction systolique débutante. [17]

Cependant, on ne notait pas d'altération de la fonction systolique ventriculaire gauche concomittante.

Une baisse significative de l'onde S mitrale avait également été observé dans l'étude de Israa AS à 3mois après traitement par anthracycline chez 78 patients. [5]

Le Doppler tissulaire s'est cependant avéré décevant dans d'autres études comme dans celle de Apple où il n'a pas permis de dépister correctement la survenue d'une dysfonction VG chez 80 femmes traité s par anthracyclines pour cancer du sein. [1]

3.2.2. Excursion systolique plane de l'anneau mitral (MAPSE)

Dans notre étude, le MAPSE n'était pas prédicteur de survenue de dysfonction VG ; sa baisse étant survenu après la dysfonction VG. Contrairement à l'étude de Israa AS, où une baisse significative du MAPSE été retrouvé à seulement 3mois. [5]

3.2.3. Indice de Tei

L'indice de Tei est un indicateur de la fonction systolique. Il n'est cependant pas très utilisé en pratique courante et encore moins lors des études.

El Alouani C. a constaté un allongement de l'indice de Tei à la 6^{ème} cure par rapport à la 3^{ème} cure de doxorubicine chez 70 patients lors de sa thèse. [3]

On notait, de notre côté une augmentation de l'indice chez 7 de nos patients (37%) patients. Cela n'était cependant corrélé à la survenue d'une dysfonction VG que chez 2 patientes.

3.2.4. Fraction d'éjection du ventricule gauche

Au total, 6 patients (31,5%) ont présenté une altération de la FSVG à la fin de notre étude, dont 2 symptomatiques (11%).

Cela reste supérieur à l'étude rétrospective de Von Hoff, qui sur 4000 patients traité par doxorubicine ne retrouvait que 2,2% d'insuffisance cardiaque symptomatique. [18]

Jensen retrouvait 45% de réduction de la FEVG à 3 ans sur 120 patients traités par epirubicine pour cancer du sein. [6]

Israa AS, quant à lui, n'avait pas retrouvé de dysfonction VG à la fin de son étude (6 mois). [5]

On retrouvait au moins un FDRCV chez 4 des 6 patients qui présentaient une dysfonction VG : HTA, surpoids, tabagisme sans aucune corrélation retrouvée.

Cependant, la patiente qui avait présenté la dysfonction VG sévère associait 3 FDRCV non contrôlés (HTA, Tabagisme, Obésité).

Les 3 autres patientes présentaient une dysfonction VG modérée.

3.2.5. Le strain global longitudinal

Dans notre étude, on notait une baisse significative du strain chez

- 3 patients au contrôle de 3mois
- 1 patient au contrôle de 6mois
- 5 patients à 1an

Mercuro a montré une diminution précoce du strain rate sans modifications des autres paramètres conventionnels.

Des résultats voisins ont été rapporté par Ganame et al., qui ont retrouvé une diminution du pic de strain rate longitudinal après trois cycles de chimiothérapie par anthracyclines chez l'enfant. [10]

Negareh M, dans son étude portant sur 2234 patients traités par anthracyclines, a également démontré à 6mois que le SGL était prédictif de survenue d'événements cardiaques majeurs. [12]

Une étude de Negishi K. incluant 81 patientes traitées par anthracyclines et trastuzumab, a montré que c'est l'altération des paramètres de strain mesurés au 6ème mois qui sont prédictifs de dysfonction ventriculaire gauche à terme (à 1 an). [30]

Il en est de même pour Sawaya H. qui a démontré sur 43 femmes atteintes de cancer du sein et traitées par anthracyclines et trastuzumab que le strain longitudinal prédit le développement d'une cardiotoxicité dès le contrôle de 3mois. [23]

D'autres études ont montré des altérations encore plus précoces de la déformation myocardique.

Ainsi Ganame J., sur une population de 30 enfants, a démontré que les paramètres de strain s'altèrent dès la première administration d'anthracyclines alors que la diminution de la fraction de raccourcissement et de la FEVG n'était détecté qu'après le second cycle de chimiothérapie ; la déformation était mesurée très précocement (moins de 2heures après chaque dose d'anthracycline) et avant les seuils réputés toxiques. [30]

3.2.6. Fonction diastolique du ventricule gauche

Dans notre travail, 17,6% des patients avaient un TDE allongé au dernier contrôle.

Plusieurs travaux consacrés à l'analyse de la fonction diastolique au cours des traitements thérapeutiques ont confirmé la validité de cette approche.

Lee, puis Marchandise, avait montré l'allongement du TDE chez des patients dont la fraction de raccourcissement n'était pas encore détectée. [10]

L'étude de Ganame a mis en évidence des anomalies de la fonction diastolique chez 15 % de la population pédiatrique alors que la fonction systolique restait dans les limites de la normale. [30]

Cependant, dans certaines études, une atteinte précoce de la fonction diastolique n'avait pas de valeur prédictive du développement ultérieur d'une cardiotoxicité avec altération de la fonction systolique.

Ainsi Sawaya et al. en 2011, sur un suivi de 6 mois n'avait pas pu montrer une valeur prédictive d'une atteinte de la fonction diastolique. [23]

3.2.7. Fonction ventriculaire droite

Aucune altération de la fonction ventriculaire droite n'a été retrouvée. Cependant, nous n'avons utilisé que les paramètres TAPSE et onde S tricuspidé. D'autres paramètres plus récents d'étude du VD sont apparus.

Ainsi, une étude américaine qui a utilisé le strain global longitudinal sur le VD, sur 35 patients traités par doxorubicine pour un lymphome retrouvait une dysfonction sub-clinique du VD sans altération concomittante de la FEVG. [14]

3.2.8. Endocarde et péricarde

Nous n'avons observé aucun cas d'atteinte grave de l'endocarde ou du péricarde chez nos patients. Il faut cependant savoir que ces atteintes sont le plus souvent l'apanage des radiothérapies et qu'elles ne surviennent que de nombreuses années après. Une seule de nos patientes a reçu des séances de radiothérapie mais n'a été évalué que 3 mois après sans anomalie noté .

Dans la série Heidenreich portant sur 294 patients irradiés, la fréquence et la sévérité des lésions valvulaires augmentaient en fonction de l'ancienneté de la radiothérapie (allant de 2ans à plus de 20ans). [10]

Quant à l'atteinte péricardique, Lancellotti P. retrouvait à l'imagerie 4 à 20% de patients présentant une péricardite chronique constrictive après plus de 10ans d'une irradiation. [8]

IV. Sur le plan thérapeutique

A la fin de notre étude, une altération significative du strain global longitudinal était retrouvée chez 9 patients (47%) parmi lesquels 6 qui ont développé une dysfonction VG (32%). Et ce à partir d'une dose cumulé d'anthracyclines de $300\text{mg}/\text{m}^2$.

Bristow retrouve ainsi, en analysant le suivi de 3941 patients traités par anthracyclines, 88 insuffisances cardiaques (soit 2,2%) :

- 0,14 % des patients, en dessous d'une dose cumulative de $400\text{ mg}/\text{m}^2$
- 7 % pour $550\text{ mg}/\text{m}^2$

- 18 % au-delà de 700mg/m².

L'augmentation rapide de cette courbe dose-toxicité à partir de 500 - 550mg/m² a permis de fixer la zone toxique à partir de 550mg/m². [20]

Notre étude a montré que les protocoles FAC ou AC suivis de taxanes entraînent une diminution plus importante du strain et de la FEVG par rapport au protocole FAC ou AC seul.

Cela a également été prouvé lors de l'étude de Tan chui E. rapportant que les combinaisons séquentielles d'anthracyclines et de cyclophosphamide, suivies de paclitaxel et trastuzumab chez les malades atteints de cancer du sein entraînent dans 4,1% d'insuffisance cardiaque, alors que cette proportion n'est que de 0,8 % avec les anthracyclines et le cyclophosphamide seuls. [20]

CONCLUSION

CONCLUSION

La cardotoxicité des chimiothérapies est un problème majeur en oncologie mais également en cardiologie. Son incidence exacte n'est pas connue au Sénégal. De survenue précoce ou tardive, elle est variable selon le type de chimiothérapie, les doses, les associations de traitements utilisées mais aussi l'existence préalable de FDRCV.

Elle grève le pronostic des patients atteints d'une néoplasie et est responsable d'une morbi-mortalité non négligeable rencontrée dans notre pratique quotidienne.

Sa survenue impose la modification des protocoles avec risque de recrudescence de la néoplasie, de développement d'une insuffisance cardiaque aigue et à long terme d'une cardiomyopathie toxique.

Une surveillance rapprochée ainsi qu'une collaboration cardio-oncologique est donc nécessaire afin de guetter l'apparition d'une cardotoxicité. Pour cela, l'échocardiographie Doppler reste l'outil de référence avec notamment l'appréciation de la FEVG mais surtout les nouvelles techniques d'exploration myocardique tels que le GLS qui permet une détection plus précoce de la survenue de cette toxicité.

C'est ainsi que nous nous sommes fixés comme objectifs dans ce travail :

- D'évaluer la toxicité de la chimiothérapie chez des patients atteints d'un cancer à 3mois, 6mois et 1an.
- Déterminer l'incidence de cette toxicité cardiaque
- D'évaluer les délais de survenue de cette toxicité
- D'évaluer les différentes manifestations cardiaques de cette toxicité

Nous avons abouti aux résultats suivants :

➤ **Sur le plan épidémiologique :**

L'âge moyen de nos patients était de 46,6 ans avec 81,7% des patientes, qui avaient entre 30 et 49 ans et une prédominance féminine de 84,2%.

73,7% des patients étaient marié , 42,1% des patients étaient d'un niveau socio-économique bas et 42,1% d'un niveau socio-économique moyen.

84% des patients étaient porteurs d'un cancer gynécologique. La gestité moyenne était de 4,8 et la parité moyenne 4.

➤ **Sur le plan clinique :**

53% des patients avaient au moins un FDRCV mais on ne retrouvait aucune

symptomatologie cardio-pulmonaire dans notre population.

➤ **Sur le plan paraclinique :**

La biologie avait retrouvé 9 cas d'anémie, 2 de thrombopénie modérée et 2 avec une altération légère de la fonction rénale.

La TDM retrouvaient 68,4% de cancers du sein, 10,5% ORL, 10,5% du col utérin, 5,3% de la vessie et 5,3% de l'estomac. 47,4% des patients étaient au stade de métastase avec une prédominance pulmonaire à 55,5%.

L'échocardiographie Doppler ne retrouvait pas de dilatation ventriculaire, ni d'augmentation de la masse VG. 1 patient présentait une dilation de l'oreillette gauche.

On retrouvait 3 cas d'hyperdébit aortique dont 2 corrélés à une anémie.

On ne notait pas d'altération de la FLSVD.

Concernant la FSVG :

- Aucun patient ne présentait une altération du MAPSE, de la FEVG,
- 2 patients (11,5%) présentaient une diminution de l'onde S mitrale
- 3 (20%) une augmentation de l'indice de Tei
- 11 (58%) une altération du strain global longitudinal

Concernant la fonction diastolique :

- trois patients présentaient un allongement du TDE et 2 un raccourcissement
- sept patients présentaient un profil mitral de type 1, 11 de type 2 et 1 de type 3
- trois patients présentaient un rapport $E/E' \geq 14$

Aucune anomalie de l'endocarde ou du péricarde n'a été retrouvé.

Tous de nos patients avaient bénéficié de cures de chimiothérapie dont 94,7% néo-adjuvante et 69% à base d'anthracyclines.

Dans notre étude, les paramètres ont évolué comme suit :

- Baisse significative de la FEVG à 3 mois puis à 6 mois et non significative à 1 an avec survenue d'une altération de la FEVG chez 6 patients, symptomatique dans 2 cas.
- Baisse significative de l'onde S mitrale à 3 mois, 6 mois et 1 an
- Un cas d'altération du MAPSE à 1 an avec cependant des baisses significatives à chaque contrôle
- Une baisse significative du strain global longitudinal chez 9 patients au total (soit 47%) dont 6 qui ont développé une dysfonction VG secondaire :
 - ✓ Presque tous les patients traités par anthracyclines ont altéré leur strain
 - ✓ Les cures à base d'anthracycline suivies de taxane ont entraîné une baisse non significative du strain
 - ✓ Aucun lien entre altération du strain GL et la présence de FDRCV a été établi
- Deux patientes ont présenté une dilatation du VG
- Deux un bas débit aortique
- On ne notait pas de changement significatif concernant la Masse VG, le VD (fonction et dimensions), l'endocarde et le péricarde.

RECOMMANDATIONS

A l'issue de ce travail, nous pouvons formuler un certain nombre de recommandations :

→ A l'endroit de l'administration hospitalière

- Augmenter le nombre de machine d'échocardiographie-Doppler de dernière génération permettant la réalisation de cette étude dans tous les centres.
- Réfléchir à un système de dossier médical électronique permettant un suivi plurilatéral des patients et une meilleure collaboration inter-service pour le bien des patients.

→ A l'endroit de tous les cardiologues et cancérologues

- S'assurer d'un bon suivi des patients porteurs d'une néoplasie et devant bénéficier de thérapeutiques anti-cancéreuses dans le but de prévenir la survenue de complications cardiaques, aigues fatales ou chroniques invalidantes.

Cela doit passer par la réalisation d'une échocardiographie Doppler avant tout début de traitement, en cours de traitement (au moins à 3 mois ou à 6 mois) avec mesure systématique et comparative de la fraction d'éjection du ventricule gauche au Simpson Biplan mais surtout du strain global longitudinal afin d'anticiper sur la survenue d'une insuffisance cardiaque.

- Prendre en charge précocement la toxicité cardiaque des chimiothérapies en collaboration avec nos collègues de la cancérologie.
- Faire une étude avec une population plus importante pouvant nous permettre de connaître la prévalence exacte des cardiomyopathies toxiques liées à la thérapeutique anticancéreuse au Sénégal, d'améliorer leur prise en charge multidisciplinaire afin d'en réduire les complications.

- Recueillir les données de l'étude au fur et à mesure pour éviter les pertes

→ **A l'endroit des populations**

- Informer les populations de l'intérêt d'un dépistage précoce des cancers notamment le cancer du sein chez la femme jeune.
- Améliorer les mesures d'hygiène de vie afin de lutter contre la survenue des facteurs de risque cardio-vasculaire

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Apple JM, Sogaard P, Mortensen CE et al.

Tissue-Doppler assessment of cardiac left ventricular function during short-term adjuvant epirubicin therapy for breast cancer. Journal of the American Society of Echocardiography. 2011 ; 24(2), 200-206.

2. Cohen A, Soulard-Dufour L.

Fonction ventriculaire. Dans Echocardiographie en pratique (Lavoisier éd. 2017 ; p. 122-123). Médecine Sciences Publications.

3. El Alouani C.

Etude prospective sur la cardiototoxicité des anthracyclines (Thèse 94). 2010. Université CADI AYYAD.

4. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK et al.

Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. Journal of the American College of Cardiology. 2003 ; 42(4), 743-749.

5. Israa AS, Mohammed MQ, Al-Timimi AKA et al.

Detection of Subclinical Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patient Treated with Anthracycline Chemotherapy : A Comparative Analysis Between Different LV Systolic Echocardiographic Parameters. International Journal of Advanced Research in Biological Sciences. 2019 ; 6(8), 143-147.

6. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL et al.

Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity : a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. Annals of Oncology. 2002 ; 13(5), 699-709.

7. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J et al.

Strain rate imaging detects early cardiac effects of pegylated liposomal doxorubicin as adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer. Journal of the American Society of Echocardiography. 2008 ; 21(12), 1283-1289.

8. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP et al.

Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults : a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography. 2013 ; 26(9), 1013-1032.

9. Moncharmont C, Auberdiac P, Melis A et al.

Cisplatine ou carboplatine, telle est la question. Bulletin du Cancer. 2011 ; 98(2), 164-175.

10. Monsuez J-J, Peloso C, Herlin C et al.

Complications cardiaques des maladies malignes et de leurs traitements. EMC – Cardiologie. 2008 ; 3(1), 7-23.

11. Monsuez J-J. (2012).

Detection and prevention of cardiac complications of cancer chemotherapy. Archives of Cardiovascular Diseases. 2012 ; 105(11), 593-604.

12. Mousavi N, Tan TC, Ali M et al.

Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50-59% treated with anthracyclines. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2015 ; 16(9), 977-984.

13. Ng M, Cunningham D, Norman AR.

The frequency and pattern of cardiotoxicity observed with capecitabine used in conjunction with oxaliplatin in patients treated for advanced colorectal cancer (CRC). European Journal of Cancer. 2005 ; 41(11), 1542-1546.

14. Planek MIC, Manshad A, Hein K et al.

Prediction of doxorubicin cardiotoxicity by early detection of subclinical right ventricular dysfunction. Cardio-Oncology. 2020 ; 6(1), 10.

15. Ryberg M, Nielsen D, Cortese G et al.

New Insight Into Epirubicin Cardiac Toxicity : Competing Risks Analysis of 1097 Breast Cancer Patients. Journal of the National Cancer Institute. 2008 ; 100(15), 1058-1067.

16. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS.

Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. Cancer. 2003 ; 97(11), 2869-2879.

17.Tassan-mangina S, Codorean D, Metivier M et al.

Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults : Early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. European Journal of Echocardiography. 2006 ; 7(2), 141-146.

18.Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al.

Risk Factors for Doxorubicin-Induced Congestive Heart Failure. Annals of Internal Medicine. 1979 ; 91(5), 710.

REFERENCES ELECTRONIQUES

19. Carboplatine

Dernière adaptation le 16/01/2013

Disponible sur : <https://www.vidal.fr/substances/810/carboplatine/>

[Consulté en Mars 2020]

20. Chimiothérapie

Dernière adaptation le 28/07/2017

Disponible sur : <https://www.cancer.be/les-cancers/traitements/chimiotherapie>

[Consulté en Mars 2020]

21. Gale RP.

Chirurgie du cancer. Manuels MSD pour le grand public. Août 2018.

Disponible sur :

<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/cancer/pr%C3%A9vention-et-traitement-du-cancer/chirurgie-du-cancer>

[Consulté en Mars 2020]

22. Gallet B.

Complications cardiaques de la radiothérapie - Le point de vue du radiothérapeute. Cardiologie Pratique. (30 Octobre 2018).

Disponible sur : <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0027221-complications-cardiaques-radiotherapie-point-vue-radiotherapeute>

[Consulté en Mars 2020]

23. Gibelin P.

Cardiomyopathies aux anthracyclines : prévention et traitement.

Cardiologie Pratique. (1 Février 2019).

Disponible sur : <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0026768-cardiomyopathies-aux-anthracyclines-prevention-traitement>

[Consulté en Mars 2020]

24. Hormonothérapie

Dernière adaptation le 26/06/2018

Disponible sur :

<https://www.cancer.be/les-cancers/traitements/hormonoth-rapie>

[Consulté en Mars 2020]

25. Immunothérapie

Dernière adaptation le 26/10/2020

Disponible sur :

<https://www.cancer.be/les-cancers/traitements/immunoth-rapie>

[Consulté en Mars 2020]

26. Les nouveaux traitements ciblés

Dernière adaptation le 26/10/2020

Disponible sur : <https://www.cancer.be/les-cancers/traitements/les-nouveaux-traitements-cibl-s>

[Consulté en Mars 2020]

27. Odinga Aboucha J, Shaikh AJ, Shah J et al.

Anthracycline associated cardiotoxicity in a sub-Saharan African population - tertiary care experience. Research Square. 16 Mars 2020.

Disponible sur : <https://www.researchsquare.com/article/rs-17301/v1>

[Consulté en Mars 2020]

28. Radiothérapie

Dernière adaptation le 25/10/2018

Disponible sur : <https://www.cancer.be/les-cancers/traitements/radiotherapie>

[Consulté en Mars 2020]

29. Reant P.

Echocardiographie et chimiothérapie (N° 27). LE POINT SUR... Mars 2012.

Disponible sur :

https://ctinjection.com/images/easyblog_images/408/cardiology/toxicity/echo_chimio.pdf

[Consulté en Mars 2020]

30. Szymanski C.

L'échographie des patients sous chimiothérapie. Cardiologie Pratique. 7 Juillet 2017.

Disponible sur :

<https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0012910-lechographie-des-patients-sous-chimiotherapie>

[Consulté en Mars 2020]

ANNEXES

Fiche d'enquête

Numéro patient : Dossier cancéro :

Date :.....

IDENTITE

Nom et prénom..... Sexe / _ /

Date de naissance : Age : ans

Race : statut matrimonial :

Niveau socio-économique : Faible /_ / Moyen /_ / élevé /_ /

Adresse :.....

.....
Téléphone : /

Néoplasie :.....

Métastases :

ANTECEDENTS

→ Médicaux : cardiovasculaires :

.....
cancérologique :

→ Chirurgicaux :

EXAMEN PHYSIQUE

Etat général : OMS Recruté(e) : Oui Non

Notes :

PARCOURS DU PATIENT

DATE	RENDEZ-VOUS (chimio, radio, cardio...)	DATE	RENDEZ-VOUS (chimio, radio, cardio...)

Consultations en cardiologie

Avant traitement :

BIOLOGIE	GSRh :	ELECTROCARDIOGRAMME (Marque :
GR :.....	GB :.....	Rythme :.....
Hb :.....	CCMH:	FC :..... Axe :.....
TGMH.....	VGM :.....	Troubles du rythme :
Ht :.....		Oui /_ / Non /_ / préciser.....
Urée :.....	créat :..... DFG :.....	Troubles de la conduction :
ASAT :	ALAT :	Oui /_ / Non /_ / préciser.....
Plaq :		HVG HVD
		Troubles de la repolarisation :
		Oui /_ / Non /_ / préciser.....
		Voltage : Bas / Micro/normal
		QTm = QTc :
		Autres :.....

CLINIQUE

Avant traitement	M3	M6	M12
TA : BG : mmHg BD : mmHg FC : bpm FR : cpm T : °c Poids : kg Taille : m IMC : kg/m ²	TA : BG : mmHg BD : mmHg FC : bpm FR : cpm T : °c Poids : kg Taille : m IMC : kg/m ²	TA : BG : mmHg BD : mmHg FC : bpm FR : cpm T : °c Poids : kg Taille : m IMC : kg/m ²	TA : BG : mmHg BD : mmHg FC : bpm FR : cpm T : °c Poids : kg Taille : m IMC : kg/m ²

EXAMEN DES APPAREILS

Signes d'insuffisance cardiaque gauche

Avant traitement	M3	M6	M12
Dyspnée :	Dyspnée :	Dyspnée :	Dyspnée :
Bruit de galop gauche :			
Râles crépitants :	Râles crépitants :	Râles crépitants :	Râles crépitants :
Souffle d'IM :	Souffle d'IM :	Souffle d'IM :	Souffle d'IM :

Signes d'insuffisance cardiaque droite

Avant traitement	M3	M6	M12
TSVJ /_ / Hépatomégalie /_ /			
RHJ /_ / Ascite /_ /			
Harzer /_ / Souffle d'IT /_ /			
Galop droit /_ /			
OMI	OMI /_ /.....	OMI /_ /.....	OMI /_ /.....
éclat du B2 pulmonaire /_ /			
Epanchement pleural liquidiens /_/ Siège :.....			
Abondance :.....	Abondance :.....	Abondance :.....	Abondance :.....
Autres :.....	Autres :.....	Autres :.....	Autres :.....

ETT

Echocardiographie transthoracique (Marque :)			
Cœur gauche (dimensions)			
AVANT TRAITEMENT	M3	M6	M12
VG diastole :mm	VG diastole :mm	VG diastole :mm	VG diastole :mm
VG systole :mm	VG systole :mm	VG systole :mm	VG systole :mm
Diamètre OG :mm	Diamètre OG :mm	Diamètre OG :mm	Diamètre OG :mm
Surface OG :cm ²	Surface OG :cm ²	Surface OG :cm ²	Surface OG :cm ²
Volume de l'OG :mL	Volume de l'OG :cm ³	Volume de l'OG :cm ³	Volume de l'OG :cm ³
Indexé :ml/m ²	Indexé :ml/m ²	Indexé :ml/m ²	Indexé :ml/m ²

Cœur gauche (fonction systolique)			
AVANT TRAITEMENT	M3	M6	M12
FR :%	FR :%	FR :%	FR :%
FE VG (TM) :	FE VG (TM) :	FE VG (TM) :	FE VG (TM) :
FE VG (SB) :	FE VG (SB) :	FE VG (SB) :	FE VG (SB) :

Onde S'	Onde S'	Onde S'	Onde S'
MAPSE:.....mm Indice de tei :			

Cœur gauche (Strain longitudinal)			
AVANT TRAITEMENT	M3	M9	M15

Cœur gauche (valves)			
AVANT TRAITEMENT	M3	M6	M12
Fuite mitrale : grade.....			
SOR/VR :.....	SOR/VR :.....	SOR/VR :.....	SOR/VR :.....
Fuite aortique : grade :.....			
SOR/VR	SOR/VR	SOR/VR	SOR/VR
Aspects des valves :			
.....
ITV ssAo :			
Diam. Ss-Ao :			

Cœur gauche (Doppler)			
AVANT TRAITEMENT	M3	M6	M12
Onde E =TDe=.....			
Onde A =E/A =.....			
Onde e' lat=..... sept :			
E'moy : E/E' :			

Cœur droit (Dimensions)			
AVANT TRAITEMENT	M3	M6	M12
Ventricule Droit :	Ventricule Droit :	Ventricule Droit :	Ventricule Droit :
TM :mm	TM :mm	TM :mm	TM :mm
2D Basal:mm	2D Basal:mm	2D Basal:mm	2D Basal:mm
Médian :mm	Médian :mm	Médian :mm	Médian :mm
Longueur :mm	Longueur :mm	Longueur :mm	Longueur :mm
Surface OD :cm ²			

Cœur droit (fonction systolique du VD)			
AVANT TRAITEMENT	M3	M6	M12
TAPSE :mm	TAPSE :mm	TAPSE :mm	TAPSE :mm
Sa Tricuspide :.....m/s	Sa Tricuspide :.....m/s	Sa Tricuspide :.....m/s	Sa Tricuspide :.....m/s

Cœur droit (valves et étude des pressions pulmonaires)			
AVANT TRAITEMENT	M3	M6	M12
Tricuspide Fuite : grade	Tricuspide Fuite : grade	Tricuspide Fuite : grade	Tricuspide Fuite : grade
Gradient VD-OD :mmHg	Gradient VD-OD :mmHg	Gradient VD-OD :mmHg	Gradient VD-OD :mmHg
Pulmonaire Fuite : grade.....	Pulmonaire Fuite : grade.....	Pulmonaire Fuite : grade.....	Pulmonaire Fuite : grade.....
VCI:/..... mm	VCI:/..... mm	VCI:/..... mm	VCI:/..... mm
PAPS (IT):mmhg	PAPS (IT):mmhg	PAPS (IT):mmhg	PAPS (IT):mmhg

Péricarde			
AVANT TRAITEMENT	M3	M6	M12
.....
.....
.....

EVALUATION DE LA CARDIOTOXICITE INDUIITE PAR LA CHIMIOTHERAPIE ANTI-CANCEREUSE : ETUDE PRELIMINAIRE PROSPECTIVE, EVALUATIVE A PROPOS DE 19 CAS AU SERVICE DE CARDIOLOGIE DE L'HOPITAL ARISTIDE LE DANTEC

Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer la toxicité cardiaque de la chimiothérapie chez des patients atteints d'un cancer à 3mois, 6mois et 1an, d'en déterminer l'incidence de la toxicité cardiaque, d'évaluer les délais de survenue de cette toxicité et les différentes manifestations cardiaques de cette toxicité.

Il s'agit d'une étude préliminaire de cohorte prospective, évaluative d'une durée de 18 mois qui a porté sur 19 sujets, avec un sex ratio de 0,18 ; tous porteurs d'un cancer avec une prédominance du sein à 68,4%.

A l'entame de l'étude, aucun patient ne présentait une symptomatologie cardio-pulmonaire. La biologie retrouvait une anémie était retrouvée chez 9 patients (47,3%), une thrombopénie modérée chez 2 patients (10,5%) et une altération modérée de la fonction rénale chez 2 patients (10,5%).

L'électrocardiogramme était dans les limites de la normale avec 100% de rythme sinusal régulier, 6 cas d'hypertrophie ventriculaire gauche diastolique, 1 d'hypertrophie auriculaire droite, 1 de bloc de branche droit incomplet et 1 cas de QT allongé à 476ms.

A l'échocardiographie, le ventricule gauche était de taille et de masse normales (VG diastole moyen : 46,21 mm ; masse moyenne 64,32g/m²). La fonction systolique du ventricule gauche était normale chez tous les patients (moyenne : 60,84%), tandis que le strain global longitudinal était altéré (moyenne à -19,63%) chez plus de la moitié de la population d'étude (58%). La MAPSE était normale, l'indice de Tei altéré chez 3 patients (20%) et l'onde S mitrale altérée dans 2 cas (11,5%). Ces marqueurs ne permettaient cependant pas de prédire d'une dysfonction ventriculaire.

Au cours du suivi, 4 patients (21%) ont été symptomatiques, 4 ont présenté une dysfonction VG, avec une baisse significative de la FEVG moyenne à 3 mois (p=0,000), à 6 mois (p=0,000) mais non à 1 an de suivi (p=0,077). Concernant le strain global longitudinal, une baisse significative a été retrouvée chez 9 patients (4 dès 3mois, 1 dès 6mois) dont 6 patients (67%) qui ont développé une dysfonction VG secondaire (3mois : p=0,000 ; 6mois : p=0,000 ; 1 an : p=0,148). On notait également que 92,3% des patients traités par anthracyclines avaient altéré leur strain.

Notre étude a permis de mettre en évidence l'importance du strain global longitudinal dans le suivi des patients cancéreux devant bénéficier d'une chimiothérapie. Ce dernier en effet semble être un outil non négligeable dans le dépistage précoce de l'atteinte de la fonction systolique ventriculaire gauche.

Mots clés : cancer, chimiothérapie, fonction systolique du ventricule gauche, strain global longitudinal, dépistage, cardiotoxicité

Sophie BA