

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université Amar Téliidji – Laghouat**  
**Faculté de Médecine**



**Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de docteur en  
médecine**

**L'INCIDENCE DES ARYTHMIES CARDIAQUES PRECOCES  
INDUITES PAR LE TRAITEMENT MEDICAL ONCOLOGIQUE.**

**Présenté et soutenu publiquement le 13 Juin 2023**

**Réalisé par :** BENMESSAOUD Fatma Anfal

**Encadré par :** Dr OUARNOUGHI Amine

**Membres de jury :** Président Pr BENYAGOUB Massinissa

Examinatrice Pr BENLAHRECHE Zakia

**Année universitaire : 2022/2023**

## **REMERCIEMENT**

*Je remercie en premier lieu Dieu tout puissant de m'avoir accordé la puissance et la volonté pour achever ce travail.*

*Mes vifs respects et mes forts remerciements à mon encadreur le Dr A.OUARNOUGHÏ MAHÏ en cardiologie à l'université de LAGHOÛAT pour votre patience, de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de ce travail.*

*Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité une grande admiration et un profond respect. Vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple.*

*Veillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.*

*Je tiens à remercier avec plus grande gratitude Pr Z.BENLAHRECHË, La doyenne de la faculté de médecine de LAGHOÛAT Professeur en oncologie médicale pour tout ce que vous avez fait pour nous, toujours à cheval pour notre bonne formation.*

*Je tiens à la remercie pour l'honneur qu'elle m'a fait pour avoir accepté de se joindre à ce jury en qualité d'examinatrice.*

*Je tiens à remercier Pr M.BENÏAGOÛB, Le vice doyen de la faculté de médecine de LAGHOÛAT Professeur en médecine légale pour votre modestie, votre enseignement et gentillesse, vous nous avez montrés la signification morale de notre profession.*

*Je tiens à le remercie pour sa présence au sein de notre jury en qualité de président ce qui constitue pour moi un grand honneur.*

## **DEDICACE**

*Je dédie ce modeste projet de fin d'étude:*

*A la mémoire de mon oncle FRICHEKA Saïd et mes grands-pères, que DIEU garde leurs âmes dans son vaste paradis.*

*A mes grandes mères que Dieu les protège*

*A mes chers parents qui m'ont toujours poussé et motivé dans mes études, sans eux je n'aurais certainement pas fait d'études longues. Ce travail représente donc l'aboutissement du soutien et des encouragements qu'ils m'ont prodigués tout au long de ma scolarité.*

*Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point vous remercier comme il se doit.*

*Votre présence à mes côtés a toujours été ma source de force.*

*A mon cher oncle Khelil*

*A tous mes oncles et tantes*

*A mon cher frère Nabil Azzam qui m'a accompagné durant tout le long de mon cursus.*

*A mes adorables sœurs Hadil et Ibtihal ma source de motivation, je vous souhaite très bon courage mes belles futurs docteurs.*

*A tous mes cousins et cousines*

*A mes chères copines Amira Maroua et Mimi*

*A tous mes amis.*

*Dr. BENMESSAOUD Anfal*

# TABLE DES MATIÈRES

---

## TABLE DES MATIÈRES :

<i>REMERCIEMENT</i> .....	II
<i>DEDICACE</i> .....	III
TABLE DES MATIÈRES : .....	I
LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES .....	I
LISTE DES FIGURES .....	IV
LISTE DES TABLEAUX .....	V
LISTE DES DIAGRAMMES .....	VI
<b>I. INTRODUCTION</b> .....	- 2 -
<b>II.REVUE DE LALITTERATURE</b> .....	- 2 -
1. Onco-cardiologie : .....	- 4 -
2. La toxicité cardiovasculaire liée au TMO .....	- 6 -
2.1 Insuffisance cardiaque .....	- 7 -
2.2 Maladie des artères coronaires .....	- 8 -
2.3 Cardiopathie valvulaire .....	- 9 -
2.4 L`Atteinte du péricarde .....	- 9 -
2.5 Arythmies cardiaques .....	- 10 -
2.5.1 Fibrillation auriculaire .....	- 10 -
2.5.2 Intervalle QT long corrigé et arythmies ventriculaires.....	- 21 -
2.5.3 Bradyarythmies .....	- 28 -
3.TMO .....	- 30 -
3.1. Les Anthracyclines .....	- 30 -
3.2.Les poisons du fuseau.....	- 31 -
3.3 Les Antimétabolites.....	- 32 -
3.3.1 5-fluorouracile .....	- 32 -
3.3.2 La capécitabine.....	- 33 -
3.3.3 La gemcitabine .....	- 33 -
3.3.4 La cytarabine .....	- 33 -
3.4 Les agents alkylants.....	- 34 -
3.4.1 Cisplatine.....	- 34 -
3.4.2 Melphalan.....	- 34 -
3.4.3 Cyclophosphamide .....	- 34 -

# TABLE DES MATIÈRES

---

3.5 Inhibiteurs de tyrosine kinase.....	- 35 -
3.6 Divers agents chimiothérapeutiques.....	- 36 -
3.6.1 Le trioxyde d'arsenic .....	- 36 -
3.6.2 Thalidomide.....	- 37 -
3.6.3 Inhibiteurs d'histone déacétylase .....	- 37 -
3.6.4 Amsacrine.....	- 37 -
3.6.5 L'interleukine-2 .....	- 38 -
4.Stratification du risque de toxicité cardiovasculaire avant le traitement anticancéreux.....	- 38 -
4.1 Approche générale du risque de toxicité cardiovasculaire chez les patients atteints de cancer ..	- 40 -
4.2 Antécédents et examen clinique .....	- 44 -
4.3 Electrocardiogramme .....	- 47 -
4.5.Imagerie cardiovasculaire.....	- 52 -
5.6.Tests génétiques .....	- 58 -
5. Surveillance cardiovasculaire pendant le traitement du cancer.....	- 59 -
<b>III. PROBLEMATIQUE .....</b>	<b>- 4 -</b>
<b>III.PROBLEMATIQUE .....</b>	<b>- 72 -</b>
IV.OBJECTIFS .....	- 72 -
IV.OBJECTIFS : .....	- 74 -
1.PRINCIPAL : .....	- 74 -
2.SECONDAIRES : .....	- 74 -
V. PATIENTS ET METHODES.....	- 73 -
1.POPULATION D'ETUDE : .....	- 76 -
1.1.Modalités de recrutement : .....	- 76 -
<b>2. METHODOLOGIE : .....</b>	<b>- 76 -</b>
<b>2.1.Type d'étude : .....</b>	<b>- 76 -</b>
<b>2.2.Protocole de l'étude : .....</b>	<b>- 76 -</b>
2.3.Définition des paramètres d'étude : .....	- 77 -
2.4 .Durée de l'étude: 07 mois de septembre2022 au mai 2023 .....	- 77 -
<b>VI.MOYENS HUMAINS ET MATERIELS .....</b>	<b>- 93 -</b>
1-Moyens humains: .....	- 96 -
2-Moyens matériels: .....	- 96 -
<b>VII. Présentation des résultats.....</b>	<b>.....</b>
<b>I. Analyse descriptive.....</b>	<b>- 98 -</b>
<b>1. Répartition selon l'Age.....</b>	<b>- 98 -</b>

## TABLE DES MATIÈRES

---

<b>2. Répartition selon le sexe car nous avons une forte incidence des néplasie mammaires dans l'échantillon.....</b>	<b>- 99 -</b>
<b>3.Répartition des patients selon les facteurs de risque cardiovasculaire.....</b>	<b>- 100 -</b>
<b>4.Répartition selon les différents TDR détectés.....</b>	<b>- 102 -</b>
<b>5.Répartition selon le type de la tumeur.....</b>	<b>- 103 -</b>
<b>6.Répartition selon le Protocole prescrit.....</b>	<b>- 103 -</b>
DISCUSSION .....	- 106 -
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	-109
BIBLIOGRAPHIE.....	-112-
ANNEXES .....	- 105 -
RESUME.....	- 105 -
ABSTRACT .....	.....
ملخص.....	- 105 -

## **LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES**

---

### **LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES**

5-FU 5-fluorouracil

CA Chimiothérapie aux anthracyclines

ACE-I Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

SCA Syndromes coronariens aigus

FA Fibrillation auriculaire

IA Inhibiteurs de l'aromatase

ARISTOTLE Apixaban pour la réduction des accidents vasculaires cérébraux et autres événements thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire

BCR-ABL Breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus

BLEED Augmentation du risque de saignement

BNP Peptide natriurétique de type B

CARDIOTOX TOXicité CARDIOvasculaire induite par les thérapies liées au cancer

CHA2DS2-VASc

Insuffisance cardiaque congestive, Hypertension, Âge  $\geq 75$  ans (2 points), Diabète sucré, Accident vasculaire cérébral (2 points)-maladie vasculaire, Âge 65-74 ans, Catégorie de sexe (femme)

DEIC Dispositif électronique implantable cardiaque

RMC Résonance magnétique cardiaque

CT Tomographie assistée par ordinateur

CTLA-4 Antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques

CTRCD Dysfonctionnement cardiaque lié à la thérapie du cancer

CTR-CVT Toxicité cardiovasculaire liée au traitement du cancer

FRCV Facteurs de risque cardiovasculaire

## **LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES**

---

DAPT Double thérapie antiplaquettaire

DASISION Étude DASatinib vs Imatinib chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique n'ayant jamais reçu de traitement

e Vitesse diastolique précoce de l'influx mitral obtenue par onde pulsée.

e' Vitesse diastolique précoce de l'anneau mitral obtenue par imagerie Doppler tissulaire.

ENOXACAN Enoxaparine et cancer

ESC Société européenne de cardiologie

ESC-CCO Conseil de cardio-oncologie de la Société européenne de cardiologie

EuroSCORE Système européen d'évaluation du risque opératoire cardiaque

FDA Food and Drug Administration

FWLS Déformation longitudinale de la paroi libre

GLS Déformation longitudinale globale

Gy Gray

HAS-BLED

HER2 Récepteur épidermique humain 2

DCI Défibrillateur cardiovertteur implantable

ICI Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

ICOS International Cardio-Oncology Society (Société internationale de cardio-oncologie)

ICU Unité de soins intensifs

IMiD Médicaments immunomodulateurs

SQTL Syndrome du QT long

FEVG Fraction d'éjection du ventricule gauche

NT-proBNP Peptide natriurétique N-terminal de type pro-B

PAP Pression artérielle pulmonaire

## **LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES**

---

PCI Intervention coronarienne percutanée

EP Embolie pulmonaire

TEP Tomographie par émission de positons

↑QTc Allongement corrigé de l'intervalle QT

QTc Intervalle QT corrigé

QTcF Intervalle QT corrigé en utilisant la correction de Fridericia

ROCKET AF

Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (essai sur l'inhibition directe du facteur Xa par voie orale une fois par jour)

RT Radiothérapie

sPAP Pression systolique de l'artère pulmonaire

STEM Infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment

STS PROM Society of Thoracic Surgeons - Predicted Risk of Mortality (risque prédit de mortalité)

TSV Tachycardie supraventriculaire

TAVI Implantation d'une valve aortique transcathéter

TdP Torsade de pointes

LIT Lymphocytes infiltrant les tumeurs

ITK Inhibiteurs de la tyrosine kinase

VRT Vitesse de régurgitation tricuspide

VEGF Facteur de croissance endothélial vasculaire

VEGFi Inhibiteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire

## LISTE DES FIGURES

---

### LISTE DES FIGURES

**Figure 01** : Parcours de soins en cardio-oncologie

**Figure 02** : Toxicité cardiovasculaire liée directement et indirectement aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.

**Figure 03** : Physiopathologie de la fibrillation auriculaire associée au cancer.

**Figure 04** : Approche structurée de l'anticoagulation pour la fibrillation auriculaire chez les patients atteints de cancer.

**Figure 05** : Surveillance de l'intervalle QT corrigé avant et pendant le traitement par des médicaments anticancéreux allongeant l'intervalle QT corrigé.

**Figure 06** : Évaluation du risque de toxicité cardiovasculaire de base avant un traitement anticancéreux.

**Figure 07** : Approche générale de la cardio-oncologie après évaluation du risque de toxicité cardiovasculaire par la Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society.

**Figure 08** : Recommandations de dépistage de base pour les patients atteints de cancer traités par des médicaments potentiellement cardiotoxiques.

**Figure 09** : Paramètres recommandés pour l'échocardiographie transthoracique et l'imagerie par résonance magnétique cardiaque dans l'évaluation des patients atteints de cancer.

**Figure 10** : Approche pragmatique pour le suivi des patients traités par anthracyclines (A) et inhibiteurs du facteur de croissance épidermique humain-2 (HER2) (B).

**Figure 11** : Approche pragmatique pour le suivi des patients traités par VEGFi et mTORis (A), Bcr-Ablis (B), inhibiteurs de protéasome (C), et ibrutinib (D).

**Figure 12** : Approche pragmatique pour le suivi des patients traités par des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.

---

## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau 01** : Recommandations pour la prise en charge de la fibrillation auriculaire chez les patients recevant un traitement anticancéreux

**Tableau 02** : Classification de l'allongement corrigé de l'intervalle QT induit par la pharmacothérapie anticancéreuse

**Tableau 03** : Recommandations pour la gestion de l'intervalle QT long corrigé et des arythmies ventriculaires chez les patients recevant un traitement anticancéreux

**Tableau 04** : Recommandations pour une approche générale de la catégorisation des risques de toxicité cardiovasculaire

**Tableau 05** : Recommandations pour l'évaluation de base de l'électrocardiogramme

**Tableau 06** : Recommandation d'évaluation des biomarqueurs cardiaques avant les thérapies potentiellement cardiotoxiques

**Tableau 07** : Recommandations pour les modalités d'imagerie cardiaque chez les patients atteints de cancer

---

## **LISTE DES DIAGRAMMES**

**Diagramme01** : Répartition selon l'Age

Diagramme 01 A

Diagramme 01 B

**Diagramme02** : Répartition selon le sexe

**Diagramme03** : Répartition des patients selon les FDRCV

**Diagramme04** : Répartition selon les différents TDR détectés

**Diagramme05** : Répartition selon le type de la tumeur

**Diagramme06** : Répartition selon le protocole reçu

# **I.INTRODUCTION**

## **GENERAL**

# I.INTRODUCTION

---

## I. INTRODUCTION

Les nouveaux progrès de la détection et et du traitement des cancers ont changé considérablement la morbidité et le pronostic de ces malades (1,2) mais au prix de ces progrès, il est à noter les complications cardiovasculaires imputables au traitement médical oncologique , (TMO),phénomènes une fois associés réduisant substantiellement la survie et à cela sans commettre que ces trois facteurs à savoir, néoplasie,toxicité cardiaque des drogues anti cancer,et certaines comorbidités cardiovasculaires augmentant avec l'âge au même titre que l'incidence des néoplasie,compromettant ainsi la qualité de vie et la longévité,de ce fait,un monitoring rythmologique et un élargissement des data relatifs à chaque complication rythmique imputable à une drogue seules ou en association pourrait réduire considérablement la survenue de ces complications.

Nous assisterons à l'émergence d'une nouvelle spécialité à part entière qui est la cardio-oncologie pour une prise en charge rigoureuse et personnalisée de la population exposée et déjà en atteinte.

Depuis sa création s'occupe cardinalement de le détection et la prise en charge des atteintes myocardiques et leurs implications telles que l'insuffisance cardiaque chimiotoxique,ou bien surs un autre registre la maladie thromboembolique liée au cancer et son traitement.

Dans ce travail nous nous focalisons sur la toxicité rythmique directe du traitement médical oncologique un facteur non négligeable et sournois de cette toxicité amenant jusqu'à la mort subite en per ou post chimiothérapie quand il s'agit d'un trouble du rythme ventriculaire ou bien un trouble conductif majeur ,ou bien une lourde comorbidité associé lors de installation d'une fibrillation atriale à titre de citation.

Selon Shah et coll, Streval et Framakis et YEH ET BECKFORD les arythmies peuvent être présente dans 16 à 35 % sur les ECG de base avant tout TMO

De ces constats ce travail intéresse au volet arythmogène du TMO,ses facteurs prédictifs par une analyse multivariée et proposer éventuellement une attitude préventive cardioprotectrice rythmologique.

# **II. REVUE DE LALITTERATURE**

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

### 1. Onco-cardiologie :

La cardio-oncologie est une thématique interdisciplinaire récente à développement rapide intéressant le domaine de la cardiologie et de l'oncologie.

Ce nouveau domaine médical a pour objectif d'améliorer la prise en charge des patients ayant un cancer afin de prévenir, de dépister et de réduire l'impact cardio-vasculaire des traitements anti-cancéreux (chimiothérapie classique, thérapie ciblée, immunothérapie, radiothérapie, hormonothérapie). Il permet également aux patients ayant des antécédents cardio-vasculaires de pouvoir bénéficier d'un traitement anti-cancéreux en essayant de prévenir ou de limiter la déstabilisation d'une éventuelle maladie cardiaque.(02)

L'augmentation de l'incidence des cancers s'accompagne d'une amélioration de leur pronostic au prix d'une cardiotoxicité fréquente liée aux traitements anti-cancéreux pouvant toucher jusqu'à 30% des patients. Le cancer et les maladies cardio-vasculaires sont les deux causes les plus fréquentes de morbi-mortalité, les facteurs de risque de développement d'une maladie cardio-vasculaire et d'un cancer sont pour la plupart communs (tabac, sédentarité, obésité, alcool). Les maladies cardio-vasculaires sont souvent plus fréquentes et plus graves chez les patients atteints d'une maladie cancéreuse.

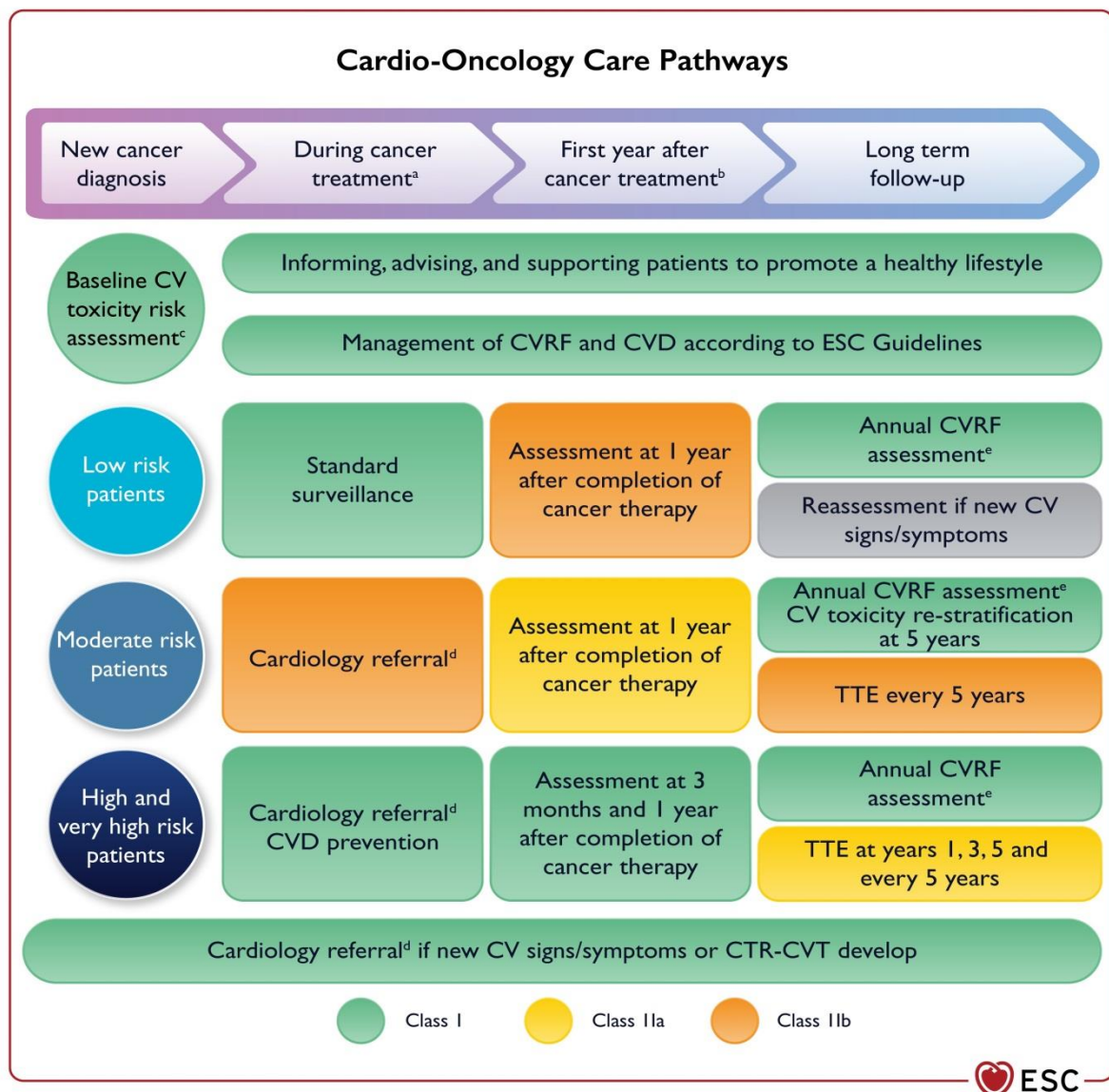
Ainsi, le traitement anti-cancéreux (chimiothérapie, radiothérapie...) peut parfois être toxique pour le système cardio-vasculaire dans son ensemble entraînant hypertension artérielle, accélération de l'athérome (dépôt de cholestérol dans les artères), développement de thrombose veineuse profonde, **troubles du rythme cardiaque**, selon le traitement reçu et quel que soit la localisation du cancer.

Il est donc nécessaire qu'oncologue et cardiologue travaillent ensemble pour la prise en charge globale du patient atteint de cancer.

L'objectif primordial de la discipline de la cardio-oncologie est de permettre aux patients atteints de cancer de recevoir les meilleurs traitements anticancéreux possibles en toute sécurité, en réduisant au minimum la toxicité cardiovasculaire liée au TMO dans l'ensemble du continuum des soins anticancéreux. Avant d'initier des traitements anticancéreux dont le profil de toxicité CV est connu, l'équipe de cardio-oncologie doit identifier et traiter les facteurs de risque CV (FRCV) et les MCV préexistantes et définir un plan de prévention et de surveillance approprié pour une identification précoce et une prise en charge

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

adéquate des complications CV potentielles . Un autre aspect important est la participation à des discussions interdisciplinaires concernant les avantages et les risques de certains traitements anticancéreux et leur poursuite ou leur interruption en cas d'apparition d'effets secondaires. Une fois le traitement anticancéreux terminé, l'accent est mis sur la coordination du suivi et du traitement à long terme. Pour les patients sous traitement anticancéreux de longue durée présentant un risque de toxicité CV, la surveillance doit se poursuivre jusqu'à la fin du traitement. Il est également nécessaire de réévaluer les risques CV chez les patients devant être traités pour des tumeurs malignes secondaires.(01)



**Figure 01** : Parcours de soins en cardio-oncologie

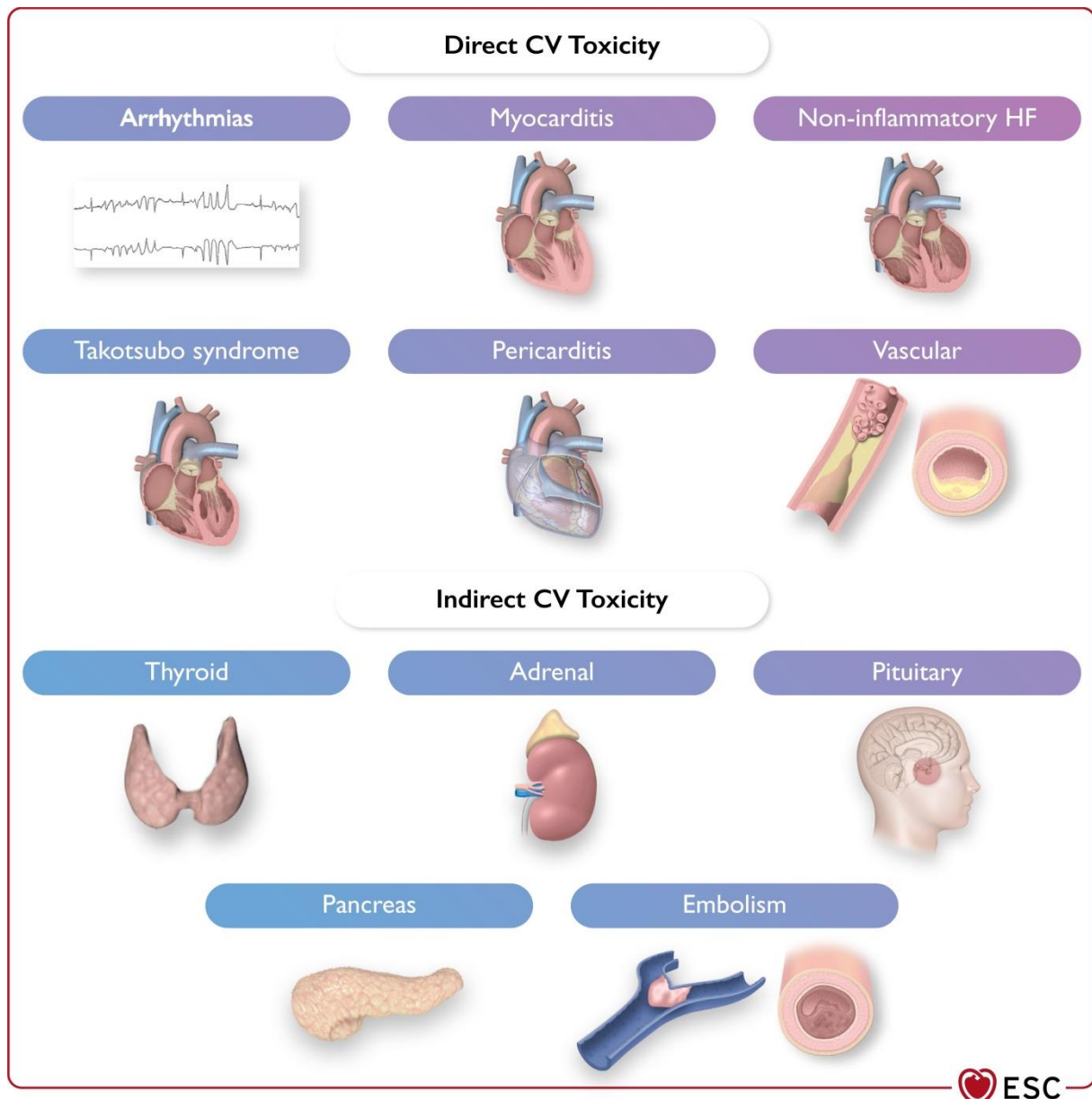
## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

### **2. La toxicité cardiovasculaire liée au TMO**

Plusieurs terminologies et définitions ont été proposées précédemment pour décrire le spectre de la toxicité cardiovasculaire liée au TMO, ce qui entraîne des incohérences dans le diagnostic et la prise en charge. La nécessité d'harmoniser ces définitions a été fréquemment énoncée et reconnue, et a abouti aux récentes définitions internationales soutenues par les nouvelles recommandations.

Le présent document se concentre sur les définitions consensuelles de la cardiomyopathie et de l'insuffisance cardiaque (IC), de la myocardite, des toxicités vasculaires, de l'hypertension, des arythmies cardiaques et de l'allongement de l'intervalle QT corrigé (QTc). Les définitions des autres troubles cardiaques relatifs aux TMO, y compris les cardiopathies péricardiques et valvulaires, sont les mêmes que celles utilisées pour la population générale en cardiologie. Pour les lésions cardiaques, la cardiomyopathie et l'insuffisance cardiaque, le terme descriptif de dysfonctionnement cardiaque lié à la thérapie du cancer (DCCT) est recommandé car il rend compte du large spectre des présentations possibles et du lien étiologique avec le large éventail des diverses thérapies du cancer, y compris la chimiothérapie, les agents ciblés, les thérapies immunitaires et la radiothérapie.



**Figure 02** : Toxicité cardiovasculaire liée directement et indirectement aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.

### 2.1 Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque (IC) est une complication des traitements oncologiques qui peut avoir un impact clinique dramatique. Elle peut aggraver de façon aiguë l'état du patient ou se manifester de façon différée, même des années après le traitement, alors que le cancer a été guéri ou est en rémission stable. Plusieurs études se sont penchées sur les mécanismes de l'HF liée au traitement du cancer et certaines ont conduit à la définition de modèles de maladie qui sont valables pour d'autres types d'IC plus courants. Nous passons ici en revue ces modèles d'IC basés sur la cardiotoxicité des médicaments antinéoplasiques et les classons en

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

trois groupes : cardiomyocyte-intrinsèque, paracrine, ou potentiellement secondaire à des effets sur les progéniteurs cardiaques. Le premier groupe comprend l'IC résultant de la combinaison du stress oxydatif, du dysfonctionnement mitochondrial et de l'activation de la réponse aux dommages de l'ADN, qui est typiquement causée par les anthracyclines, et l'IC résultant d'un dérèglement de l'énergétique myocardique, tel que celui déclenché par les anthracyclines et le sunitinib. Le blocage des voies de la néuréguline-1/ErbB4/ErbB2, du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire/récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire et du facteur de croissance dérivé des plaquettes/récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes par le trastuzumab, le sorafénib et le sunitinib est proposé comme paradigme de l'HF liée au traitement du cancer associée à des altérations des voies paracrines du myocarde. Enfin, les anthracyclines et le trastuzumab sont également présentés comme des exemples d'agents antitumoraux qui induisent l'IC en affectant la population de cellules progénitrices cardiaques.

### 2.2 Maladie des artères coronaires

- Syndromes coronariens aigus

Les patients atteints de cancer présentent un risque accru de coronaropathie en raison des FDRCV et de la toxicité CV du traitement anticancéreux, aggravée par un état pro-inflammatoire et prothrombotique induit par le cancer

- Syndromes coronariens chroniques

Plusieurs traitements anticancéreux sont associés à un risque accru d'angine stable et de syndromes coronariens chroniques. Le 5-FU et la capécitabine peuvent précipiter l'angine d'effort dans certains cas. L'ischémie induite par la chimiothérapie contenant du platine survient généralement après l'un des trois premiers cycles et chez les patients présentant une CAD sous-jacente. L'incidence de l'ischémie cardiaque est de 1 à 5 % avec les agents antimicrotubules, de 2 à 3 % avec les petites molécules VEGF-TKI et de 0,6 à 1,5 % avec les traitements par anticorps monoclonaux VEGFi. Le nilotinib, le ponatinib, et l'ICI accélèrent également l'athérosclérose, ce qui peut entraîner un angor stable.

Les patients qui reçoivent un traitement anticancéreux et qui présentent un nouvel angor stable doivent faire l'objet d'une évaluation clinique minutieuse, avec une

## **II. REVUE DE LA LITTÉRATURE**

---

modification agressive du FDRCV et une prise en charge médicale initiale de leurs symptômes.

### **2.3 Cardiopathie valvulaire**

L'apparition ou l'aggravation d'une valvulopathie chez les patients atteints de cancer peut être liée à des pathologies coexistantes, notamment le SCA, l'EP, l'endocardite, les tumeurs cardiaques et la thrombose des prothèses valvulaires mécaniques

Une Cardiopathie valvulaire sévère préexistante est associée à un risque accru au dysfonctionnement cardiaque lié au TMO et peut également présenter un risque pour les résultats de la chirurgie du cancer. Chez les patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques, le risque de thrombose par rapport au risque de saignement doit être soigneusement évalué pendant le traitement par chimiothérapie. Chez les patients présentant une valvulopathie grave diagnostiquée lors de l'évaluation initiale, une PCT est nécessaire avant le traitement anticancéreux pour décider de la meilleure option thérapeutique. La chirurgie cardiaque est souvent un défi chez les patients atteints de cancer en raison des comorbidités, de la fragilité, de la fibrose médiastinale due à une RT antérieure, de l'altération de la cicatrisation et de la nécessité d'un traitement oncologique urgent (chirurgie, chimiothérapie, thérapies ciblées contre le cancer qui affectent la cicatrisation). L'implantation d'une valve aortique transcathéter (TAVI) peut être une option viable pour les patients atteints de cancer et présentant une sténose aortique sévère, afin de limiter le temps de récupération et les retards dans le début du traitement du cancer.

Les patients cancéreux chez qui l'on suspecte une cardiopathie valvulaire nouvelle ou aggravée, telle qu'une dyspnée ou un nouveau souffle cardiaque, ou ceux qui présentent une fièvre et des hémocultures positives, doivent faire l'objet d'un dépistage de l'endocardite et être pris en charge, tout en tenant compte du pronostic lié au cancer. Si une chirurgie valvulaire ou un traitement valvulaire percutané est indiqué chez un patient recevant un traitement anticancéreux, une PCT est alors recommandée concernant le type de traitement valvulaire et la gestion périprocédurale des traitements anticancéreux.

### **2.4 L'Atteinte du péricarde**

La péricardite et l'épanchement péricardique peuvent être liés à un large éventail de traitements anticancéreux, notamment la radiothérapie thoracique, les thérapies

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

cytotoxiques (anthracyclines, bléomycine, cyclophosphamide, cytarabine), les thérapies ciblées (acide rétinoïque tout-trans, trioxyde d'arsenic, dasatinib) et les thérapies à base d'immunité (interleukine-2, interféron- $\alpha$ ICI). Une combinaison de thérapies peut avoir un effet synergique sur le péricarde. Ces complications induites par les thérapies doivent être différenciées du cancer évolutif (invasion locale, atteinte métastatique ou obstruction du drainage lymphatique médiastinal) et des causes non liées au cancer telles que l'infection, en particulier chez les patients immunodéprimés.<sup>622</sup> Une anamnèse et un examen clinique attentifs sont utiles pour déterminer la cause. L'ETT joue un rôle central dans le diagnostic et la prise en charge. Le CT et le CMR peuvent fournir des informations supplémentaires sur l'inflammation péricardique et la physiologie de la constriction.

### 2.5 Arythmies cardiaques

#### 2.5.1 Fibrillation auriculaire

Le diagnostic ECG repose sur des critères majeurs (a, b, c) et mineurs (d et e). Les critères majeurs sont les plus fréquents, mais tous peuvent manquer. On note :

(a) une absence d'onde P sinusale

(b) des auriculogrammes qui varient de façon anarchique en amplitude, forme et fréquence (ondes f entre 350 et 600/mn). Ils forment une ondulation de la ligne de base parfois observée de façon élective en V1. Ces ondes f peuvent être confondues avec des artéfacts.

(c) des intervalles R-R irréguliers. Cette irrégularité peut être difficile à discerner en cas de FA rapide et elle peut manquer en cas de bloc AV du 3ème degré, de tachycardie ventriculaire associée (bitachycardie) ou de stimulateur cardiaque.

(d) des complexes QRS rapides (100-150/mn). La tachycardie peut atteindre 200/min en cas de stimulation adrénergique intense (sepsis, hypovolémie, anémie, insuffisance cardiaque, hyperthyroïdie, hypoxie...) ou davantage en cas de préexcitation. Elle peut manquer en cas de FA chronique et/ou traitée par médicament déprimant la conduction AV. Chez les sujets âgés, la FA est souvent peu rapide, de découverte fortuite. Les formes lentes spontanées peuvent s'intégrer dans le cadre d'une maladie rythmique de l'oreillette.

(e) des QRS fins. Néanmoins, les QRS peuvent être larges en cas de bloc de branche lésionnel préexistant, aberration ventriculaire, préexcitation ou l'association à un rythme infra-nodal.

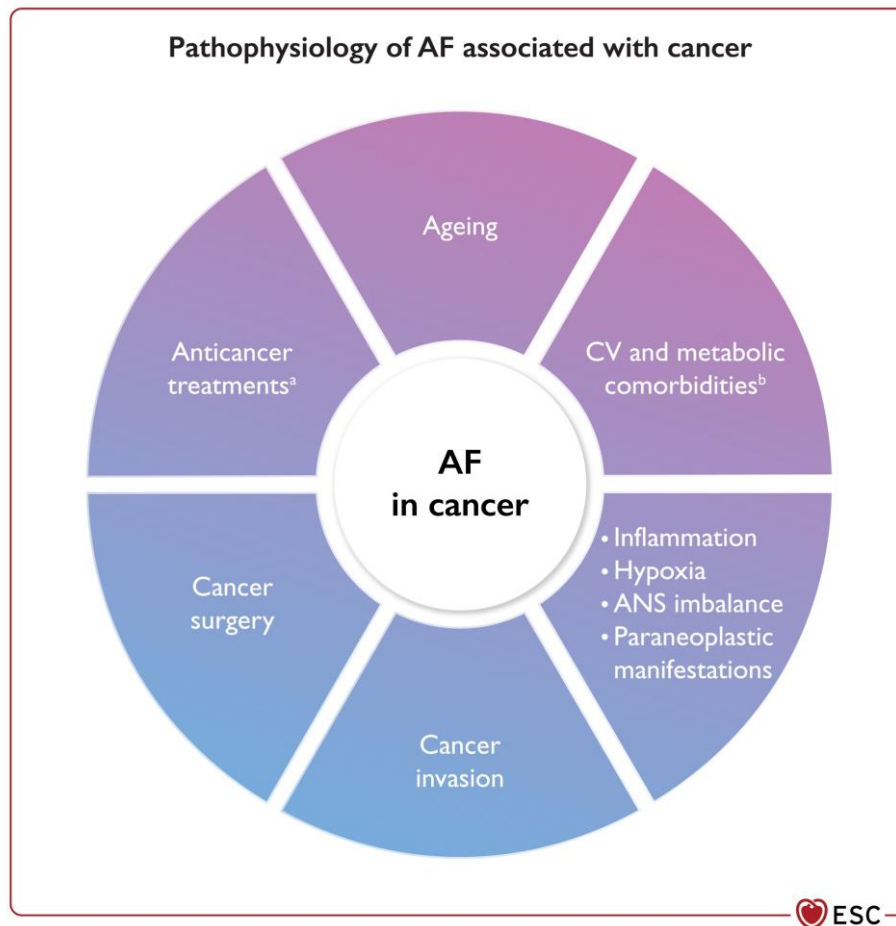
## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

La FA peut survenir chez les patients atteints de cancer dans différents contextes : elle peut être un marqueur du type de cancer ou d'un cancer occulte, ou se développer chez les patients subissant une chirurgie, une chimiothérapie ou une RT.<sup>20,21</sup> Tous les types de cancer présentent un risque accru de FA par rapport au groupe témoin, mais le risque de FA dépend du type de cancer et de son stade.<sup>22,23</sup> La FA au cours d'un traitement anticancéreux peut être causée par une thérapie spécifique ou par l'interaction avec un substrat préexistant chez les patients âgés atteints de cancer.

Au cours d'un traitement anticancéreux, la fréquence de la FA peut varier de 2 % à 16 %, en fonction de divers facteurs,<sup>2,19,20,24-25</sup> et peut se présenter sous la forme d'un premier diagnostic de FA ou d'une récurrence de FA paroxystique. Le risque de développer une FA est plus élevé chez les patients âgés de plus de 65 ans et/ou présentant une MCV préexistante.<sup>2,21,24,26</sup> La chirurgie cancéreuse est associée à un taux variable de FA, l'incidence la plus élevée étant signalée pour la chirurgie pulmonaire, allant de 6 % à 32 %, mais elle peut également se produire dans des cas de chirurgie non thoracique (par exemple, 4 à 5 % après une colectomie).<sup>21</sup>

De nombreux médicaments anticancéreux ont été associés à un risque accru de FA, tant en termes de FA incidente que récurrente (données supplémentaires, Tableau S18).<sup>10</sup> La FA peut survenir peu de temps après le traitement<sup>27</sup> ou des semaines ou des mois après le début du traitement.<sup>28,29</sup> La physiopathologie de la FA associée au cancer est complexe et a fait l'objet d'un examen approfondi ailleurs (Figure 03).<sup>21</sup>



**Figure 03** : Physiopathologie de la fibrillation auriculaire associée au cancer.

AF, fibrillation auriculaire ; ANS, système nerveux autonome ; CV, cardiovasculaire ; DM, diabète sucré ; HF, insuffisance cardiaque ; IHD, cardiopathie ischémique ; VHD, cardiopathie valvulaire. <sup>a</sup>Données complémentaires, tableau S18. <sup>b</sup>Obésité, hypertension, diabète, MCV (HF, VHD, IHD, cardiomyopathies, amyloïdose cardiaque), maladies thyroïdiennes, apnée obstructive du sommeil, bronchopneumopathie chronique obstructive, maladie rénale chronique, dysfonctionnement autonome, consommation d'alcool, prédisposition génétique.

Chez les patients atteints de cancer, la survenue d'une FA est associée à un risque deux fois plus élevé de thromboembolie systémique/accident vasculaire cérébral et à un risque six fois plus élevé d'HF.<sup>2,21,24</sup> La coexistence d'un cancer augmente le risque de mortalité toutes causes confondues, d'hémorragie majeure et d'hémorragie intracrânienne chez les patients atteints de FA. L'association entre le cancer et l'accident ischémique cérébral diffère selon les types de cancer, et dans certains types, le risque d'hémorragie semble dépasser le risque thromboembolique.<sup>30</sup> La prise en charge de la FA chez les patients atteints de

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

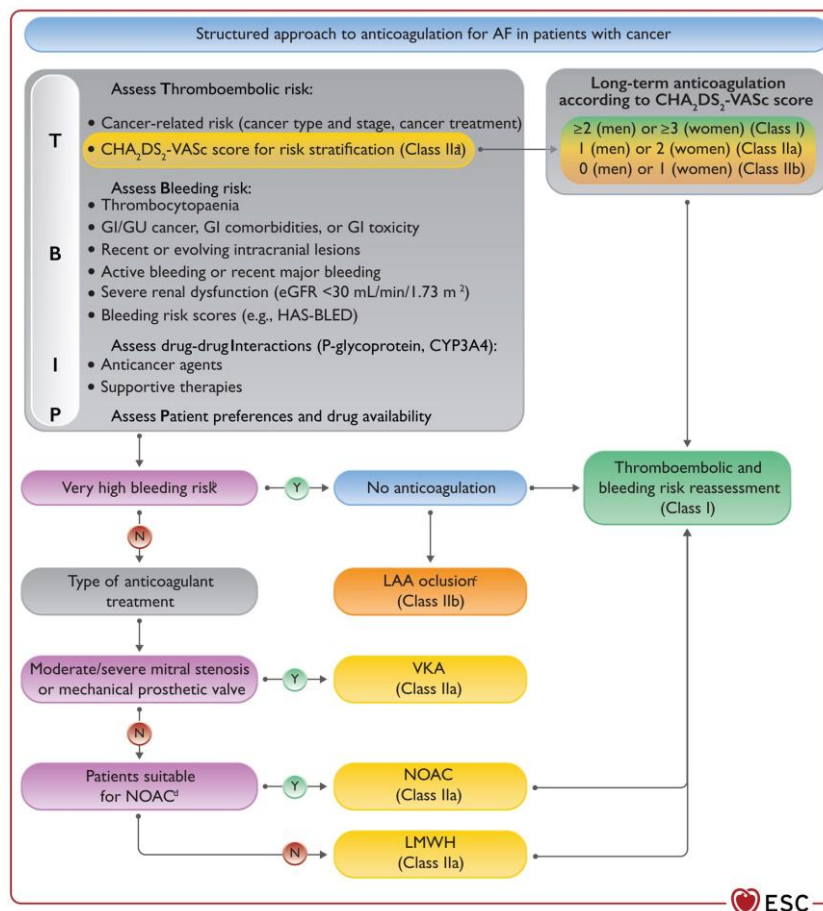
cancer doit suivre les lignes directrices 2020 de l'ESC pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrillation auriculaire<sup>14</sup> et l'approche " ABC pathway " (Atrial fibrillation Better Care) doit être appliquée (A : Anticoagulation pour éviter l'AVC/embolie systémique, B : Meilleur contrôle des symptômes avec des médicaments et des interventions de contrôle de la fréquence et/ou du rythme, et C : Gestion des comorbidités et de la CVRF, y compris les changements de mode de vie).<sup>14,31</sup>

La prise en charge aiguë de la FA chez les patients atteints de cancer doit envisager une cardioversion électrique en cas d'instabilité hémodynamique<sup>32</sup>, tandis que dans les autres cas, l'alternative entre le contrôle de la fréquence et du rythme comporte plusieurs considérations importantes spécifiques aux patients atteints de cancer. Les médicaments pour le contrôle du rythme peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT<sup>17</sup>, ont souvent des interactions médicamenteuses avec les traitements anticancéreux, ou peuvent avoir une efficacité limitée si un traitement anticancéreux est la cause spécifique de la FA<sup>20</sup>. Parmi les médicaments de contrôle du rythme, les bêta-bloquants sont préférables, surtout si les traitements anticancéreux présentent un risque potentiel de CTRCD, tandis que le diltiazem et le vérapamil doivent être évités dans la mesure du possible en raison de leurs interactions médicamenteuses et de leurs effets inotropes négatifs.<sup>20</sup> La possibilité d'une ablation de la FA doit être discutée chez des patients sélectionnés présentant une HF/LVD et/ou des symptômes non contrôlés, en tenant compte du statut et du pronostic du cancer dans le cadre d'une approche PCT.<sup>33</sup>

Une question complexe chez les patients atteints de cancer et présentant une nouvelle FA est la stratification du risque d'AVC/embolie systémique, qui, selon les directives, devrait être basée sur le score CHA2DS2-VASc (insuffisance cardiaque congestive, hypertension, âge  $\geq 75$  ans [2 points], diabète sucré, AVC [2 points]-maladie vasculaire, âge 65-74 ans, catégorie de sexe [femme]).<sup>14,34,35</sup> Le score CHA2DS2-VASc n'a pas été validé de manière approfondie chez les patients atteints de cancer.<sup>36</sup> Dans une grande cohorte de patients atteints de FA, la valeur prédictive du score CHA2DS2-VASc était plus faible chez les patients atteints de cancer que chez ceux qui n'en étaient pas atteints, mais une augmentation progressive du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique en fonction du score CHA2DS2-VASc a également été constatée chez les patients atteints de FA et de cancer (de 0,9 % par an à 8,9 % par an).<sup>30</sup> Cependant, le but de ce score n'est pas d'identifier les patients à haut risque, mais plutôt les

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

personnes à faible risque chez qui l'anticoagulation peut être évitée. Une étude basée sur l'ensemble des données du système de santé danois a montré que les scores de 0 et 1 de l'échelle VASc de l'ACS2DS2 chez les patients ayant un cancer récent étaient liés à un risque plus élevé d'AVC/thromboembolie à 2 ans que chez les patients n'ayant pas de cancer récent.<sup>37</sup> Ce concept doit être pris en compte pour définir le rapport risque/bénéfice de l'anticoagulation chez les patients atteints de cancer. Par conséquent, la décision d'anticoagulation chez les patients atteints d'une tumeur maligne active doit tenir compte du risque thrombotique et/ou hémorragique accru et des autres scores de prédiction du risque utilisés pour les populations générales de FA.<sup>21</sup> Pour l'évaluation du risque hémorragique, le score HAS-BLED (Hypertension, Fonction rénale et hépatique anormale, Accident vasculaire cérébral, Rapport international normalisé labile hémorragique, Personnes âgées, Drogues ou alcool) peut être pris en compte. Une proposition d'approche du traitement anticoagulant dans le cancer, basée sur l'acronyme T (risque thrombotique), B (risque hémorragique), I (interactions entre les médicaments), P (accès et préférences du patient), est présentée à la Figure 04.<sup>30,38</sup>



## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

**Figure 04** : Approche structurée de l'anticoagulation pour la fibrillation auriculaire chez les patients atteints de cancer.

AF, fibrillation auriculaire ; CHA2DS2-VASc, insuffisance cardiaque congestive, hypertension, âge  $\geq 75$  ans (2 points), diabète sucré, accident vasculaire cérébral (2 points)-maladie vasculaire, âge 65-74 ans, catégorie de sexe (femme) ; ClCr, clairance de la créatinine ; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé ; GI, gastro-intestinal ; GU, génito-urinaire ; HAS-BLED, hypertension, fonction rénale et hépatique anormale, accident vasculaire cérébral, hémorragie, rapport international normalisé labile, personnes âgées, drogues ou alcool ; LA, oreillette gauche ; LAA, appendice auriculaire gauche ; HBPM, héparines de faible poids moléculaire ; N, non ; NOAC, anticoagulant oral non antagoniste de la vitamine K ; AVK, antagonistes de la vitamine K ; Y, oui. <sup>a</sup>Chez certains patients, les paramètres d'imagerie cardiaque liés à un risque thromboembolique accru doivent être pris en compte (thrombus LAA, oreillette gauche sévèrement dilatée, tension LA sévèrement altérée<sup>39</sup>). <sup>b</sup>Risque hémorragique très élevé : hémorragie majeure active ou récente (<1 mois auparavant) ; lésions intracrâniennes récentes/évolutives ; numération plaquettaire <25 000/ $\mu$ L. Selon la Société internationale de thrombose et d'hémostase<sup>40</sup>, une hémorragie majeure est définie comme une chute du taux d'hémoglobine  $\geq 2$  g/dL et/ou une transfusion de  $\geq 2$  unités de globules rouges et/ou une hémorragie fatale et/ou une hémorragie dans une zone critique (intracrânienne, intraspinale, intraoculaire, péricardique, intra-articulaire, intramusculaire avec syndrome des loges ou rétropéritonéale). <sup>c</sup>La fermeture percutanée de l'appendice gauche peut être envisagée chez les patients dont l'espérance de vie est supérieure à un an, qui présentent un risque thromboembolique et hémorragique élevé et chez qui l'anticoagulation est contre-indiquée. <sup>d</sup>Conditions favorisant les HBPM : cancer GI/GU non opéré ; comorbidités ou toxicité GI ; dysfonctionnement rénal sévère (ClCr < 15 ml/min) ; interactions médicamenteuses majeures avec les NOAC, numération plaquettaire <50 000/ $\mu$ L.

L'anticoagulation à long terme est recommandée chez les patients adultes présentant un score CHA2DS2-VASc  $\geq 2$  chez les hommes ou  $\geq 3$  chez les femmes et doit être envisagée également lorsque le score est de 1 chez les hommes et de 2 chez les femmes<sup>14</sup>. Le profil clinique de la FA (c'est-à-dire premièrement détectée, paroxystique, persistante, persistante de longue date, permanente, post-opératoire) ne devrait pas influencer l'indication de la thromboprophylaxie.<sup>14</sup> La

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

même approche peut être proposée pour les patients atteints de cancer et de FA, en considérant également que le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sous-estime probablement leur risque thromboembolique.<sup>41</sup> Dans le contexte spécifique du cancer, la prise de décision concernant l'anticoagulation orale à long terme doit également tenir compte du type de cancer, du stade, du pronostic et du risque thromboembolique ou hémorragique potentiellement changeant.<sup>20,21</sup> L'utilisation des antagonistes de la vitamine K (AVK) dans le cancer est limitée par leurs inconvénients dans ce contexte ; cependant, ils restent les seuls anticoagulants indiqués chez les patients présentant une sténose mitrale modérée à sévère ou une prothèse valvulaire mécanique. Les HBPM constituent une option viable d'anticoagulation à court terme, en particulier chez les patients hospitalisés ayant reçu un diagnostic récent de cancer, atteints d'une maladie cancéreuse avancée ou pendant certains traitements anticancéreux (par exemple, les patients recevant une chimiothérapie myélosuppressive ou présentant une hémorragie active récente). Cependant, l'efficacité des HBPM pour la prévention de l'AVC ou de l'embolie systémique dans la FA n'a pas été établie et leur utilisation est uniquement basée sur leur efficacité et leur sécurité prouvées dans la TEV. L'utilisation d'un NOAC pour la FA n'a pas été évaluée dans le cadre d'un ECR spécifique chez les patients atteints de cancer. Cependant, les analyses secondaires des essais séminaux sur les NOAC utilisant des inhibiteurs directs du facteur Xa (ROCKET AF [Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation], ARISTOTLE [Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation], ENGAGE AF-TIMI 48 [Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48]) et des données observationnelles suggèrent une meilleure sécurité et une efficacité au moins similaire des NOAC par rapport aux AVK chez les patients souffrant de FA et de cancer actif.<sup>42</sup> L'utilisation des NOAC dans le cancer est limitée par des interactions médicamenteuses<sup>20</sup>, un dysfonctionnement rénal sévère, un risque accru d'hémorragie chez les patients présentant des tumeurs malignes gastro-intestinales ou génito-urinaires (GU) non opérées ou résiduelles, ou une absorption gastro-intestinale altérée.

En pratique clinique, les dispositifs d'occlusion de l'appendice auriculaire gauche (LAA) sont utilisés chez des patients cancéreux très sélectionnés. Les complications potentielles liées à l'implant - y compris la thrombose liée au dispositif - et le manque de données prospectives chez les patients atteints de

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

cancer doivent être pris en considération pour cette option. Dans une récente analyse rétrospective de patients orientés vers une occlusion de l'AAL, le risque d'accident ischémique cérébral ou d'accident ischémique transitoire à l'hôpital était plus élevé chez les patients atteints d'un cancer actif que chez ceux qui n'en avaient pas ou qui avaient des antécédents de cancer. Le taux d'issue composite à l'hôpital (décès à l'hôpital, accident vasculaire cérébral ischémique/accident ischémique transitoire, embolie systémique, hémorragie nécessitant une transfusion sanguine, effusion péricardique/tamponnade cardiaque traitée par péricardiocentèse ou par chirurgie, et retrait du dispositif embolisé) et les résultats de réadmission à 30 jours/180 jours n'étaient pas significativement différents entre les groupes.<sup>44</sup>

L'apparition de la FA peut être liée à des facteurs transitoires, comme la période péri-opératoire ou l'effet de médicaments connus pour faciliter l'apparition de la FA. L'hypothèse traditionnelle selon laquelle, dans ces cas, la FA peut survenir comme un événement isolé sans récurrence peut ne pas être valide, car l'apparition de la FA peut souvent être liée à un substrat auriculaire préexistant avec une vulnérabilité à la FA.<sup>45</sup> La FA postopératoire a été associée à un risque quatre à cinq fois plus élevé de récurrence de FA dans les cinq années suivantes, ainsi qu'à un risque thromboembolique à long terme comparable à celui de la FA non liée à une intervention chirurgicale.<sup>14,45,46</sup> Le traitement anticoagulant a permis de réduire de façon similaire le risque d'événements thromboemboliques et de décès toutes causes confondues dans les deux groupes.<sup>46</sup> En l'absence de preuves directes, l'anticoagulation pour prévenir les événements thromboemboliques devrait être envisagée chez les patients à risque d'AVC souffrant de FA après une chirurgie du cancer, en tenant compte du bénéfice clinique net anticipé et des préférences éclairées du patient.<sup>14</sup> De même, chez les patients souffrant de FA apparemment liée à des facteurs transitoires - tels que la chimiothérapie, d'autres médicaments ou des troubles électrolytiques - une évaluation clinique minutieuse de la propension à développer davantage la FA est recommandée, avec la nécessité de réexaminer le rapport risque/bénéfice d'une prescription d'anticoagulation à long terme après une période de 3 mois.

Chez les patients atteints d'un cancer et d'une FA nouvellement détectée ou récurrente, la prise de décision concernant le traitement anticancéreux nécessite une prise en charge par la PCT cardio-oncologique<sup>3</sup>, en tenant compte du fait que ni la présence ni le risque de FA ne constituent des contre-indications au traitement anticancéreux.<sup>20,28</sup>

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

**Tableau 01** : Recommandations pour la prise en charge de la fibrillation auriculaire chez les patients recevant un traitement anticancéreux

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score should be considered for risk stratification for stroke/systemic thromboembolism taking into account that it may underestimate the actual thromboembolic risk. <sup>519,526</sup>	IIa	C
Long-term anticoagulation is recommended for stroke/systemic thromboembolism prevention in patients with cancer with AF and a CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score $\geq 2$ (men) or $\geq 3$ (women) as per the 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. <sup>273</sup>	I	C

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

Long-term anticoagulation should be considered for stroke/systemic thromboembolism prevention in patients with cancer with AF and a CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score = 1 (men) or = 2 (women) as per the 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. <sup>273</sup>	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Patients with cancer, <sup>c</sup> AF, and CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score 0 (men) or 1 (women) may have a higher thrombotic risk than patients without cancer and may be considered for therapeutic anticoagulation after consideration of the bleeding risk. <sup>526</sup>	<b>IIb</b>	<b>C</b>
Thromboembolic and bleeding risk reassessment is recommended during follow-up in patients with cancer with AF. <sup>d,273</sup>	<b>I</b>	<b>C</b>
NOAC should be considered for stroke prevention in preference to LMWH and VKA (excluding patients with mechanical heart valves or moderate-to-severe mitral stenosis) in patients without a high bleeding risk, significant drug–drug interactions, or severe renal dysfunction. <sup>531–537</sup>	<b>IIa</b>	<b>B</b>
LMWH should be considered in patients with active cancer <sup>e</sup> and AF who are not suitable for NOAC. <sup>f,525</sup>	<b>IIa</b>	<b>C</b>
LAA occlusion may be considered for stroke prevention in patients with cancer with AF and contraindications for long-term anticoagulation with a life expectancy >12 months. <sup>273,539</sup>	<b>IIb</b>	<b>C</b>
Antiplatelet therapy or prophylactic LMWH are not recommended for stroke or systemic thromboembolism prevention in AF with cancer. <sup>273</sup>	<b>III</b>	<b>C</b>
Heart rate control strategy, preferably with beta-blockers, should be considered in patients who develop well-tolerated AF while they are receiving active cancer treatment <sup>g</sup> .	<b>IIa</b>	<b>C</b>

© ESC 2022

5-FU, 5-fluorouracile ; AF, fibrillation auriculaire ; BMI, indice de masse corporelle ; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, insuffisance cardiaque congestive, hypertension,

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

âge >75 ans (2 points), diabète sucré, accident vasculaire cérébral (2 points), âge 65-74 ans, catégorie de sexe (femme) ; ClCr, clairance de la créatinine ; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé ; EGFR, récepteur du facteur de croissance épidermique ; ESC, Société européenne de cardiologie ; HF, insuffisance cardiaque ; LAA, appendice auriculaire gauche ; LMWH, héparines de faible poids moléculaire ; LV, ventricule gauche ; MM, myélome multiple ; NOAC, anticoagulants oraux non antagonistes de la vitamine K ; VKA, antagonistes de la vitamine K.

a Classe de recommandation.

b Niveau de preuve.

c Facteurs pouvant augmenter le risque thromboembolique chez les patients atteints de cancer, y compris les comorbidités (protéinurie > 150 mg/24 h, DFGe < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, thrombophilie), le type de cancer (pancréatique, gastrique, ovarien, cérébral, pulmonaire, MM), le stade du cancer (maladie métastatique) les traitements anticancéreux : agents alkylants, aflibercept, bevacizumab, anthracyclines, capécitabine, 5-FU, gemcitabine, méthotrexate, inhibiteurs de l'EGFR, bléomycine, axitinib, lenvatinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, carfilzomib, irinotecan, taxanes, tasonermin, trétinoïne.

d Le risque d'accident vasculaire cérébral et d'hémorragie peut changer au cours du traitement du cancer et de l'évolution de la maladie sous-jacente ; une réévaluation est importante pour éclairer les décisions de traitement et traiter les facteurs de risque d'hémorragie potentiellement modifiables.

e Patients recevant un traitement anticancéreux, patients chez qui un cancer a été diagnostiqué au cours des 6 derniers mois, et patients présentant une maladie progressive ou avancée.

f Risque hémorragique élevé, dysfonctionnement rénal grave (ClCr < 15 ml/min) ; interactions médicamenteuses majeures avec les NOAC.

g Patients asymptomatiques ou légèrement symptomatiques sans signes ou symptômes d'HF ou de détérioration de la fonction LV. La cible optimale de fréquence cardiaque chez les patients en FA n'est pas claire. Une fréquence cardiaque au repos <110 bpm (c'est-à-dire un contrôle de la fréquence indulgent) devrait être considérée comme la cible de fréquence cardiaque initiale pour le traitement de contrôle de la fréquence. Une révision de la stratégie de fréquence

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

par rapport à la stratégie de rythme devrait être effectuée à la fin du traitement du cancer.<sup>14</sup>

### 2.5.2 Intervalle QT long corrigé et arythmies ventriculaires

Caractères morphologiques :

Le début du trouble du rythme ventriculaire se fait habituellement par une ESV, qui survient sur une onde T ou une onde U.

Cette extrasystole est suivie d'une tachycardie ventriculaire atypique, faite de complexes QRS élargis, très rapide. L'amplitude des complexes QRS varie au bout de quelques complexes, avec changement d'axe électrique. Ces accès de tachycardie ne sont jamais très prolongés (quelques dizaines de secondes). Le plus souvent, la torsade se réduit spontanément, mais elle peut dégénérer en fibrillation ventriculaire.

Lorsqu'il est suffisamment prolongé, le trouble du rythme entraîne un arrêt circulatoire avec syncope. Le traitement est particulier, il faut corriger les désordres métaboliques, toujours présents, et éviter tout antiarythmique. La prévention des récurrences est assurée par l'accélération de la fréquence cardiaque (médicamenteuse ou électrique).

- Physiopathologie

La torsade de pointe est liée à un phénomène de réentrée intraventriculaire. L'activité électrique est moins anarchique que dans la fibrillation ventriculaire. Ce phénomène est favorisé par la désynchronisation diffuse des périodes réfractaires des cellules myocardiques ventriculaires.

Les torsades de pointe sont favorisées par :

- Une bradycardie importante (bloc atrio-ventriculaire avec rythme ventriculaire lent, ou bradycardie sinusale extrême).
- Hypokaliémie et hypomagnésémie
- Intoxication médicamenteuse (QUINIDINIQUES, BEPRIDIL, CHLORPROMAZINE...).

\_ Syndrome du QT long congénital.

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

L'allongement du QT est exceptionnellement congénital. Il est le plus souvent acquis, dû à une imprégnation intempestive par des antiarythmiques, et une hypokaliémie.

- Circonstance de survenue

Les torsades de pointe surviennent pratiquement toujours sur fond de bradycardie, lorsqu'il existe des troubles majeurs de la repolarisation, avec allongement important de l'espace QT. Une onde U est souvent visible.

Les arythmies ventriculaires ne sont pas courantes au cours du cancer, bien que leur incidence augmente chez les patients atteints d'un cancer avancé et présentant des comorbidités CV.<sup>9,12,27,47</sup> Les mécanismes proposés pour expliquer les AV induites par le traitement anticancéreux comprennent : (1) les effets directs des médicaments anticancéreux sur l'activité/expression des canaux ioniques qui régulent le potentiel d'action ventriculaire,<sup>2,17,18,27,47,48</sup> et (2) un substrat arythmogène permanent créé par le cancer et l'inflammation systémique causée par le cancer, les comorbidités CV préexistantes et/ou un nouveau CTR-CVT.<sup>2,4,12,17,18,27,47,48</sup>

Le traitement de l'AV induite par le traitement du cancer doit suivre les directives cliniques générales.<sup>5,18,48</sup> Chez les patients présentant une AV asymptomatique auto-terminante, l'arrêt du médicament n'est pas nécessaire à moins qu'ils ne présentent une CVRF supplémentaire ou des anomalies persistantes à l'ECG.<sup>13</sup> Les AV symptomatiques nécessitent une réduction de la dose du médicament anticancéreux ou son arrêt et les patients doivent être adressés au cardiologue pour évaluation et traitement.<sup>2,18</sup>

Les VA symptomatiques récurrentes mettant en danger la vie du patient nécessitent une intervention urgente.<sup>2,13,18,48</sup> L'administration de médicaments anti-arythmiques de classe IA, IC et III est limitée par le risque d'interactions médicamenteuses et d'allongement de l'intervalle QTc. Les bêta-bloquants et les médicaments de classe IB sont moins susceptibles de provoquer des interactions médicamenteuses ou un allongement de l'intervalle QTc. Les bêta-bloquants sont le choix privilégié si le médicament anticancéreux est également associé au CTRCD. L'amiodarone est le médicament antiarythmique de choix chez les patients présentant une cardiopathie structurelle et une instabilité hémodynamique. Les décisions relatives à l'utilisation de médicaments antiarythmiques ou de dispositifs thérapeutiques (défibrillateurs cardioverters,

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

ablation par cathéter) doivent tenir compte de l'espérance de vie, de la qualité de vie et des risques de complication<sup>16</sup>.

La plupart des AV induites par les traitements anticancéreux sont liées à un allongement du QTc conduisant au développement d'une TdP.<sup>12,27,47</sup> Les facteurs de risque d'allongement du QTc et de TdP sont résumés dans le Tableau 8.<sup>2,5,7,8,27,48</sup>

**Tableau 8** : Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsade de pointes d'origine médicamenteuse

Risk factors for drug-induced QT prolongation and torsade de pointes	
Correctable	Non-correctable
QT-prolonging drugs <sup>a</sup>	Acute myocardial ischaemia
Antiarrhythmics	Age > 65 years
Antibiotics	Baseline QTc interval prolongation <sup>b</sup>
Antidepressants	Family history of sudden death (congenital LQTS or genetic polymorphism)
Antifungals	Female sex
Antiemetics	Impaired renal function (for renally excreted drugs)
Antihistamines	Liver disease (for hepatically excreted drugs)
Antipsychotics	Personal history of syncope or drug-induced TdP
Loop diuretics	Pre-existing CVD (CAD, HF, LV hypertrophy)
Opioids (methadone)	
Bradyarrhythmia	
Electrolyte imbalance/abnormalities	
Hypokalaemia ( $\leq 3.5$ mEq/L)	
Hypomagnesaemia ( $\leq 1.6$ mEq/L)	
Hypocalcaemia ( $\leq 8.5$ mEq/L)	
Inadequate dose adjustment of renal or hepatic cleared QT-prolonging drugs	

CAD, coronary artery disease; CVD, cardiovascular disease; HF, heart failure; LQTS, long QT syndrome; LV, left ventricular; QTc, corrected QT interval; TdP, torsade de pointes.

a See <https://www.crediblemeds.org>.

b QTc using Fridericia correction ( $QTcF = QT / \sqrt{RR}$ ) is recommended in patients with cancer.

Les limites supérieures de 99 % de la normale pour les valeurs du QTc dans la population générale sont de 450 ms pour les hommes et de 460 ms pour les femmes<sup>50</sup>. Bien qu'il n'y ait pas de seuil d'allongement du QTc auquel la TdP peut survenir, un QTc  $\geq 500$  ms est associé à un risque de TdP deux à trois fois plus élevé, alors que la TdP survient rarement lorsque le QTc est  $< 500$  ms<sup>18</sup>. Bien que l'incidence de l'allongement du QTc  $\geq 500$  ms et de la TdP soit faible pendant un traitement anticancéreux, l'allongement du QTc à des niveaux qui nécessitent une surveillance plus étroite (QTc  $\geq 480$  ms) est plus fréquent (tableau 9).<sup>2,4,5,7,8,9,12,17,27,48,51</sup> Des modifications de l'intervalle QT de  $> 60$  ms par rapport à la ligne de base ne devraient pas systématiquement affecter les décisions de traitement si le QTc reste  $< 500$  ms<sup>1</sup>. Il est conseillé de consulter un cardiologue chez les patients dont l'intervalle QTc de base est anormal, chez les patients traités par des médicaments qui allongent l'intervalle QT, chez ceux qui développent de nouveaux symptômes cardiaques (syncope ou pré-syncope, palpitations rapides

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

ou allongement de l'intervalle QTc avec bradycardie d'apparition récente, bloc cardiaque de haut degré) et/ou chez ceux qui présentent des troubles d'arythmie héréditaires connus<sup>2,7,8,18,48</sup>. Les défis pour les équipes de cardio-oncologie sont d'identifier les patients plus susceptibles de développer une VA, de déterminer si une VA est directement due à une TCC-TVC, d'individualiser la stratégie de traitement et d'optimiser la surveillance clinique pendant le traitement.

**Tableau 02** : Classification de l'allongement corrigé de l'intervalle QT induit par la pharmacothérapie anticancéreuse

Classification	Drugs
<b>High risk:</b> QTcF prolongation $\geq 10$ ms and risk of TdP	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aclarubicin</li><li>• Arsenic trioxide</li><li>• Glasdegib</li><li>• Nilotinib</li><li>• Oxaliplatin</li><li>• Pazopanib</li><li>• Ribociclib</li><li>• Sunitinib</li><li>• Toremifene</li><li>• Vandetanib</li></ul>
<b>Moderate risk:</b> QTcF prolongation $\geq 10$ ms and low or no risk of TdP (or uncertain)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Abarelix</li><li>• Belinostat</li><li>• Brigantini</li><li>• Carbozantinib</li><li>• Ceritinib</li><li>• Crizotinib</li><li>• Dovitinib</li><li>• Entrectinib</li><li>• Eribulin</li><li>• Gilteritinib</li><li>• Ivosidenib</li><li>• Lapatinib</li><li>• Lenvatinib</li><li>• Osimertinib</li><li>• Panobinostat</li><li>• Rucaparib</li><li>• Selpercatinib</li><li>• Sorafenib</li><li>• Tipiracil/trifluridine</li><li>• Vemurafenib</li></ul>

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

Low risk: QTcF prolongation < 10 ms<sup>a</sup>

- ADT
- Afatinib
- Axitinib
- Binimetinib
- Bortezomib
- Bosutinib
- Carfilzomib
- Dabrafenib
- Dasatinib
- Encorafenib
- Midostaurin
- Pertuzumab
- Ponatinib
- Romidepsin
- Quizartinib
- Tamoxifen
- Vorinostat

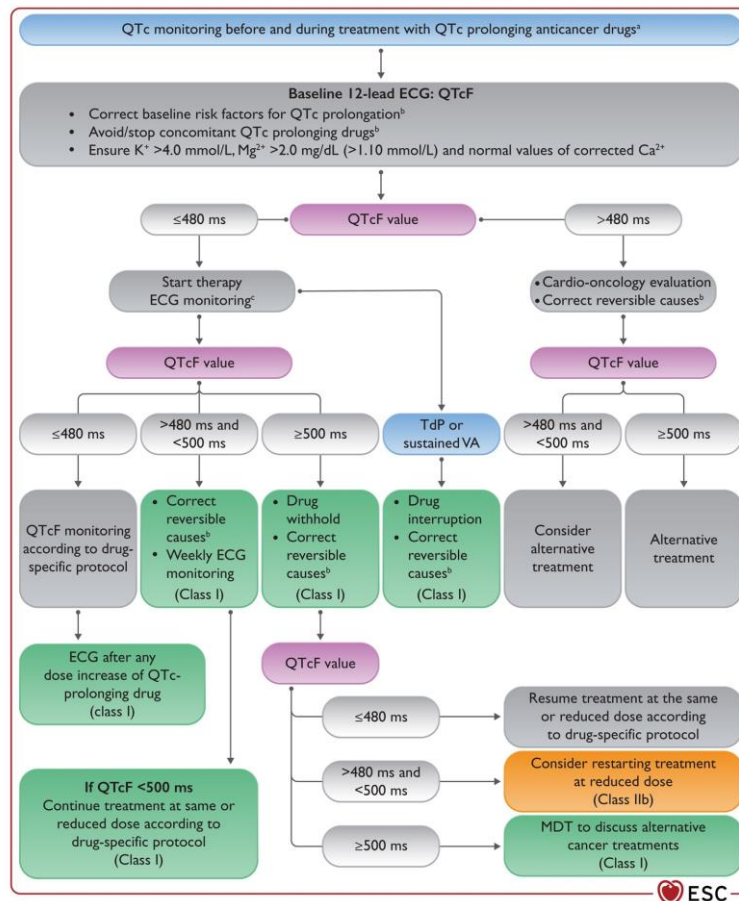
ADT, androgen deprivation therapy ; QTcF, intervalle QT corrigé par la formule de Fridericia ; TdP, torsade de pointes.

Un ADT peut prolonger l'intervalle QTc (agoniste de la GnRH, antagoniste de la GnRH, bicalutamide, flutamide, apalutamide, darolutamide, enzalutamide et abiratéron) (voir Figure 21). Développé à partir des informations de prescription de l'EMA,<sup>57</sup> des informations de prescription de la FDA,<sup>11</sup> et d'AZCERT.<sup>52</sup>

La figure 05 présente l'algorithme de prise en charge de l'allongement de l'intervalle QTc pendant un traitement anticancéreux. Chez les patients atteints de cancer, la formule de Fridericia est recommandée et a démontré une erreur moindre que d'autres méthodes de correction telles que Bazett à des fréquences cardiaques élevées et faibles.<sup>6</sup> Chez les patients traités par des médicaments allongeant l'intervalle QTc, les électrolytes sériques et les autres facteurs de risque doivent être étroitement surveillés et corrigés, et les médicaments allongeant l'intervalle QT concomitants doivent être évités si possible.<sup>2,5,7,17,48</sup> Pour certains médicaments anticancéreux, il existe des recommandations spécifiques du fabricant concernant la surveillance de l'ECG pendant le traitement, les ajustements posologiques ou l'arrêt du traitement en cas d'allongement de l'intervalle QTc.<sup>53</sup>

**Figure 05** : Surveillance de l'intervalle QT corrigé avant et pendant le traitement par des médicaments anticancéreux allongeant l'intervalle QT corrigé.

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE



Ca<sup>2+</sup> , calcium ; ECG, électrocardiogramme ; K<sup>+</sup>, potassium ; MDT, équipe multidisciplinaire ; Mg<sup>2+</sup>, magnésium ; QTc, intervalle QT corrigé ; QTcF, intervalle QT corrigé à l'aide de la correction de Fridericia ; TdP, torsade de pointes ; VA, arythmies ventriculaires. L'intervalle QT utilisant la correction de Fridericia ( $QTcF = QT/3\sqrt{RR}$ ) est recommandé chez les patients atteints de cancer. Les limites supérieures de 99 % de la normale pour les valeurs du QTc dans la population générale sont de 450 ms pour les hommes et de 460 ms pour les femmes.<sup>17a</sup>Tableau 9. <sup>b</sup>Tableau 8 et <https://www.crediblemeds.org>. <sup>c</sup>Monitoring ECG au début du traitement, une fois que les taux de médicaments anticancéreux à l'état d'équilibre ont été atteints, après chaque modification de dose, ou toute interruption de traitement >2 semaines ; mensuellement pendant les 3 premiers mois, puis périodiquement pendant le traitement en fonction des facteurs de risque spécifiques au patient et du traitement du cancer.

Bien qu'il n'existe pas de recommandations, les patients atteints de cancer présentant un allongement de l'intervalle QTc associé à une bradycardie sévère ou à des pauses sinusales peuvent bénéficier d'une perfusion d'isoprénaline ou d'une

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

stimulation temporaire. Malgré les restrictions actuelles, l'amélioration du pronostic de nombreuses tumeurs malignes augmente le nombre de patients cancéreux candidats à l'implantation d'un défibrillateur cardiovertible implantable (DCI), en particulier lorsque l'espérance de vie est supérieure à un an (y compris les patients ayant subi une mort cardiaque subite en réanimation ou une VA grave due à un médicament allongeant l'intervalle QTc sans qu'aucun autre traitement ne soit disponible)

**Tableau 03** : Recommandations pour la gestion de l'intervalle QT long corrigé et des arythmies ventriculaires chez les patients recevant un traitement anticancéreux

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
<b>How to manage QTc prolongation in patients with cancer</b>		
Discontinuation of QTc-prolonging cancer therapy is recommended in patients who develop TdP or sustained ventricular tachyarrhythmias during treatment. <sup>549</sup>	I	C
Temporary interruption of QTc-prolonging cancer therapy is recommended in patients who develop asymptomatic QTcF $\geq$ 500 ms and an ECG should be repeated every 24 h until resolution of the QTcF prolongation. <sup>549</sup>	I	C
Immediate withdrawal of any offending drug and correction of electrolyte abnormalities and other risk factors <sup>c</sup> is recommended in patients with cancer who develop QTcF $\geq$ 500 ms. <sup>349,442,546</sup>	I	C
Weekly ECG monitoring is recommended in asymptomatic patients with cancer with QTcF 480–500 ms who are treated with a QTc-prolonging cancer therapy. <sup>349,442,546</sup>	I	C
A 12-lead ECG is recommended after any dose increase of QTc-prolonging cancer therapy. <sup>270,442,544</sup>	I	C

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

<b>Restarting QTc-prolonging cancer therapy</b>		
A multidisciplinary discussion is recommended before restarting QTc-prolonging drugs in patients who have developed significant QTcF prolongation, to discuss alternative cancer treatments. <sup>4,22,259,349,442,546</sup>	<b>I</b>	<b>C</b>
In patients who experienced significant QTcF prolongation, restarting the culprit QTc-prolonging cancer treatment may be considered, ideally at a reduced dose according to each drug recommendation. <sup>45,259,349,442,546,549</sup>	<b>IIb</b>	<b>C</b>
Weekly ECG monitoring during the first 4–6 weeks and then monthly thereafter is recommended in patients with cancer after restarting QTc-prolonging cancer therapy. <sup>549</sup>	<b>I</b>	<b>C</b>

© ESC 2022

ECG, électrocardiogramme ; QTc, intervalle QT corrigé ; QTcF, intervalle QT corrigé par la correction de Fridericia ; TdP, torsade de pointes.

a Classe de recommandation.

b Niveau de preuve.

c Voir <https://www.crediblemeds.org> et le tableau 8.

Un changement dynamique de l'intervalle QTc est associé à un risque accru de mortalité dans la population générale, ce qui indique que des mesures répétées de l'intervalle QTc peuvent fournir des informations pronostiques supplémentaires.

### 2.5.3 Bradyarythmies

Une maladie de la conduction AV peut être causée par l'ICI en présence ou en l'absence de myocardite. Si l'intervalle PR augmente (nouveau bloc cardiaque du premier degré) chez les patients traités par ICI, il est recommandé de procéder à une surveillance ECG en série et, en cas d'allongement de l'intervalle PR à >300

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

ms, le patient doit être hospitalisé sous surveillance ECG étroite et l'administration i.v. de méthylprednisolone est recommandée<sup>55</sup>.

Les IMiD (thalidomide, pomalidomide)<sup>15</sup> et les inhibiteurs d'ALK (crizotinib, alectinib, brigatinib ou ceritinib)<sup>56</sup> sont associés à une bradycardie sinusale. La surveillance Holter ECG est recommandée pour exclure les pauses sinusales significatives chez les patients symptomatiques. Chez les patients asymptomatiques présentant une fonction VG normale, la bradycardie sinusale est généralement bien tolérée et le traitement peut être poursuivi. Si les patients sont symptomatiques (syncope, pré-syncope de tolérance réduite à l'effort due à une incompétence chronotrope), il est recommandé de procéder à un essai de sevrage des médicaments anticancéreux pour confirmer la causalité avec les symptômes. Une discussion avec la PCT est nécessaire pour analyser les risques/bénéfices des thérapies alternatives contre la reprise du traitement anticancéreux à une dose plus faible avec une surveillance de la fréquence cardiaque. Dans certains cas, lorsqu'aucune alternative au traitement anticancéreux n'est disponible, la stimulation cardiaque est indiquée.

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

### 3. TMO

#### 3.1. Les Anthracyclines

Les anthracyclines sont un groupe d'agents du (TMO) puissants et largement utilisées en oncologie, leur cardiotoxicité est un facteur important limitant leur efficacité thérapeutique. Bien que l'atteinte myocardique dans sa forme ultime soit la cardiopathie dilatée est le type le plus reconnu et étudié de leur cardiotoxicité, survenant rarement en mode sur-aigu, mais souvent des mois voire des années suivant leur administration suivant le concept dose-dépendance avec certaines réaction idiosyncrasique, la cardiotoxicité électrique est représentée par des troubles du rythme, parfois graves, qui peuvent se produire à tout moment du traitement et sont indépendants de la dose et du type d'anthracycline administrée.

Leur toxicité électrique est non dose dépendantes, le timing de la survenue est imprévisible, pouvant s'installer dès les premières heures de perfusions des anthracyclines

Les manifestations immédiates des modifications électriques arythmies comprises, pouvant en être imputables sont constatées chez près de 30 % des patients, principalement représentées par:

Des troubles du rythme (tachycardie sinusale, ESA, ESV, parfois fibrillations auriculaires, rarement tachycardies ventriculaires)

Des altérations de la repolarisation portant sur le segment ST et de l'onde T théoriquement proarythmique.

De troubles de la conduction (BAV ou BSA),

Un allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes.

Le taux déclaré de modifications de l'ECG chez les patients traités avec l'AC varie de 6 à 38,6%<sup>11</sup>. Elles concernent généralement des modifications non spécifiques de ST-T et une augmentation modeste des extrasystoles supraventriculaires et ventriculaires<sup>12, 13</sup>. Steinberg et al<sup>14</sup> ont déclaré un taux de 3% de l'arythmie, principalement ESV, dans la première heure après la perfusion de doxorubicine et de 24% dans les 24 premières heures après la perfusion. Une étude prospective portant sur 29 patients a révélé différentes arythmies sur les moniteurs Holter chez 19 patients (65,5%), y compris les extrasystoles supraventriculaires (41,4%), les ESV (31,0%), et la FA paroxystique

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

(10,3%), dans un cas, un transitoire Mobitz II et bloc auriculo-ventriculaire complet s'est produit<sup>16</sup>.

La fibrillation auriculaire apparaît comme une complication assez fréquente de l'AC<sup>19, 20</sup>. Kilickap et al <sup>16a</sup> enregistré une FA paroxystique chez 10,3% des 29 patients durant la première cure de chimiothérapie à base de doxorubicine.

Bien que plusieurs cas de torsades de pointes aient été rapportés<sup>21,22</sup>, la présence concomitante d'une hypokaliémie atteint à la validité de cette observation. Une prolongation QT marquée suivie par une fibrillation ventriculaire (FV) a été observée chez deux patients, <sup>23</sup> TV récurrente monomorphe provoquant un arrêt cardiaque a été rapportée une fois<sup>24</sup> ainsi que l'arrêt cardiaque documentée par TV / FV a eu lieu dans un autre<sup>25</sup>. Arythmie a été suspectée, mais pas documentée dans la mort subite chez quatre patients non contrôlés sur AC<sup>26</sup>. Autres ont signalé la mort subite cardiaque résultant d'une TV / FV peu de temps après l'achèvement de la cure d'AC ou une combinaison de AC / paclitaxel.<sup>27,28</sup>

### 3.2. Les poisons du fuseau

Les Poisons du fuseau sont des médicaments comprennent les vinca-alcaloïdes et les taxanes (paclitaxel et docétaxel, par exemple). Ils bloquent la division cellulaire en stabilisant les microtubules. Le paclitaxel est un extrait de l'arbre rare if de l'Ouest; l'empoisonnement de ces extraits a déjà donné lieu à VT, VF, et la mort subite.<sup>29</sup>

Le paclitaxel induit des arythmies et une bradycardie à des doses environ 10 fois plus élevé que thérapeutique.<sup>30</sup>

Les événements cardiaques systématiquement signalés chez les patients traités par paclitaxel comprennent souvent une bradycardie sinusale asymptomatique (29%)<sup>33</sup> et bloc auriculo-ventriculaire du premier degré (25%).<sup>29,34</sup>

Dans la base de données du National Cancer Institute, seuls 4 patients d'environ 3400 avait un bloc cardiaque du deuxième et du troisième degré. Il y avait aussi neuf cas de troubles du rythme ventriculaire, et huit cas d'arythmies auriculaires. Presque tous les patients atteints de TV non soutenue (TVNS) ont reçu le paclitaxel en association avec le cisplatine.

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

### 3.3 Les Antimétabolites

Les Antimétabolites fournissent un effet anti-tumoral en interférant avec la synthèse de l'ADN.

Liée au méthotrexate, la cardiotoxicité peut se manifester par des extrasystoles auriculaires (ESA), ESV, TV / FV et bradycardie sinusale avec battements d'échappement jonctionnels.<sup>36</sup>

#### 3.3.1 5-fluorouracile

Une incidence globale de la cardiotoxicité au fluorouracile représenté essentiellement par des événements ischémiques induits par vasospasme coronaire ou directes de médicaments cytotoxiques à médiation gammes effets de 1,2 à 18% des patients<sup>37,38</sup>. Effets indésirables cardiaques ischémiques sont manifestés comme modifications du segment ST avec ou sans angine et rarement comme un infarctus du myocarde, ischémie myocardique réversible, arythmie supraventriculaire, ventriculaire et de même que la bradycardie.

Le traitement par le 5-fluorouracil (5-FU) a été associé à un allongement de l'intervalle QT et une augmentation des ESA et les ESV<sup>39,41</sup>. Tout en étant traité avec le 5-FU et cisplatine, 5 des 72 patients ont développé des arythmies, dont 3 avec AF et 2 avec de fréquentes extrasystoles supraventriculaires<sup>44</sup>. Parmi les 100 patients consécutifs recevant du 5-FU, 2, ont développé ESV multiples.<sup>45</sup>

Eskilsson et al <sup>46</sup> décrit FA après le traitement avec le 5-FU et cisplatine, survenant chez 5 des 76 patients (6.6%) et indiquant la troisième manifestation la plus courante de la toxicité cardiaque de cette association, après des douleurs thoraciques et les modifications de ST-T. Ils ont également signalé ESA fréquentes, FV, et la mort subite cardiaque (un patient chacun).

Comme l'ischémie myocardique semble dominer l'image de la toxicité cardiaque du 5-FU, les arythmies se produisent souvent dans le cadre de l'ischémie et représentent plus de complications ischémiques, <sup>47</sup>comme les ESV, arythmies ventriculaires polymorphes, et un arrêt cardiaque dans le contexte de forte élévation du segment ST<sup>41,47</sup>. En résumé, les patients traités au 5-FU sont sujettes à des spasmes coronaires ischémie myocardique, infarctus du myocarde, avec tous les arythmies typiques de ce contexte clinique. Arythmies sans événements ischémiques sont rares.

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

### 3.3.2 La capécitabine

La capécitabine, qui appartient à la classe des fluoro-pyrimidines, est en fait le précurseur métabolique du 5-FU. La cardiotoxicité associée à la capécitabine est similaire à celle du 5-FU. Chez 153 patients traités par la capécitabine et oxaliplatine dans deux essais cliniques prospectifs pour le cancer colorectal avancé, 10 patients (6,5%) ont développé des événements cardiaques, dont 3 étaient défibrillation FV nécessitant, VT qui a mis fin spontanément à l'arrêt de la capécitabine par voie intraveineuse, et 1 mort cardiaque subite. Les autres patients ont présenté des événements ischémiques.<sup>49</sup>

### 3.3.3 La gemcitabine

Gemcitabine est utilisé pour le traitement de tumeurs solides. Il a un effet toxique direct sur le nœud sinusal et de la conduction auriculo-ventriculaire<sup>50,52</sup>. Arythmies cardiaques, sans autre précision, ont été signalées chez 12,2% des patients traités par gemcitabine.<sup>52</sup>

Tachycardie ventriculaire avec arrêt cardiaque<sup>54, 55</sup> et FA ont tous deux été trouvés en association avec la gemcitabine<sup>51,52,56</sup>. Chez un patient, le cancer du pancréas, la FA a suivi l'administration de la gemcitabine à six reprises. Chaque épisode a eu lieu dans les 18 à 24 heures après chaque perfusion de l'agent chimiothérapeutique, malgré la prophylaxie par amiodarone, qui a débuté après le deuxième épisode, même si aucun des facteurs précipitants ont pu être identifiés<sup>51</sup>.

Lorsque les patients atteints de cancer du poumon métastatique non à petites cellules ont reçu la gemcitabine ou vinorelbine gemcitabine plus, 4 des 49 patients ont développé un flutter auriculaire ou fibrillation auriculaire<sup>53</sup>. Le régime combiné de carboplatine plus paclitaxel et la gemcitabine avec l'amifostine a été associée à la FA chez 1 des 17 patients<sup>57</sup>

### 3.3.4 La cytarabine

La cytarabine est principalement utilisée pour la chimiothérapie des tumeurs malignes hématologiques. Cardiotoxicité est rare, mais comprend bradycardies nécessitant parfois l'arrêt de la perfusion cytarabine et l'administration de l'atropine<sup>58</sup>.

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

### 3.4 Les agents alkylants

Les agents alkylants comprennent le chlorambucil, le cyclophosphamide, le busulfan, le cisplatine, et le melphalan. Ils provoquent la réticulation des brins d'ADN, appariement de base anormale, ou des ruptures de brins d'ADN et ainsi empêcher la cellule de se diviser. Ils sont généralement utilisés dans le traitement des cancers à croissance lente.

#### 3.4.1 Cisplatine

Le cisplatine est pensée pour être associé à la FA59 et tachycardie paroxystique supraventriculaire60,61. Une bradycardie sinusale marquée a été rapporté, y compris un patient avec une fréquence cardiaque de 35 bpm qui revenait au cours de chacun des six cycles de cisplatine62,63.

L'administration intrapéricardique et intrapleurale du cisplatine pour les lésions métastatiques a entraîné FA 12-32% 64 ,67 des patients et TVNS à 8%. L'irritation directe du péricarde peut être responsable d'une partie ou de la totalité de ces cas.

#### 3.4.2 Melphalan

La FA est une complication bien documentée de melphalan. Parmi les 40 patients âgés de plus de 60 ans, FA après le melphalan était présente dans 968. En outre, le melphalan utilisée avant une greffe de moelle osseuse a été associée à la FA chez 6.6 à 8.3%69,70 des patients. Aucune AF survenus dans le groupe de 36 patients qui ont reçu une greffe de moelle osseuse sans melphalan. Une autre étude de 17 patients âgés de 65 ans et ont reçu de fortes doses de melphalan ainsi que 17 patients plus jeunes (témoins) qui ont reçu le même traitement, on a constaté que 2 patients dans chaque groupe d'âge ont développé AF72. Par conséquent, l'association du melphalan avec AF est établie, se produit dans une proportion significative de patients indépendamment de leur âge. Il ne serait pas déraisonnable de surveiller les patients à forte dose de melphalan.

#### 3.4.3 Cyclophosphamide

Toxicité cardiaque aiguë est bien connu, des effets secondaires potentiellement mortelles de thérapie à haute dose de cyclophosphamide, mais arythmie survient généralement dans le contexte de perimyocardite et l'insuffisance cardiaque congestive73,74 , bien isolé AF n'a été rapporté75. la pentostatine, une adénosine inhibiteur de désaminase, augmente la cardiotoxicité aiguë de cyclophosphamide

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

à fortes doses et pourrait entraîner des arythmies mortelles et cardiomyopathie aiguë<sup>76</sup>.

L'ifosfamide est structurellement similaire au cyclophosphamide et peut également être associée à des arythmies. Traitement à dose élevée d'ifosfamide est associée à une toxicité cardiaque précoce, généralement dans le cadre de la fonction rénale diminuée, ce qui se manifeste à travers les arythmies malignes qui peuvent nécessiter des médicaments anti-arythmiques ou de cardioversion. Arythmies associées à la thérapie ifosfamide inclus ESA, tachycardie supraventriculaire<sup>77</sup>, AF, flutter auriculaire, ESV et VT. La plupart de ces arythmies survenues chez des patients qui ont développé une cardiomyopathie<sup>78</sup>.

### 3.5 Inhibiteurs de tyrosine kinase

Inhibiteurs de tyrosine kinase sont les nouveaux membres de médicaments chimiothérapeutiques. Ils sont des cibles importantes dans le traitement du cancer, car ils jouent un rôle important dans la modulation de la signalisation des facteurs de croissance.

Trastuzumab est un anticorps monoclonal qui agit sur le facteur de croissance épidermique humain récepteur-2. Il est utilisé dans le cancer du sein chez les patients dont les tumeurs sur-expriment ce récepteur et utilisé aussi dans le cancer gastrique.

Traitement par trastuzumab est associé à une asymptomatique dysfonction systolique ventriculaire gauche, mais n'est pas considéré comme arythmogène<sup>79</sup>. ESV résolus progressivement après l'arrêt du trastuzumab, sans autres changements dans les médicaments<sup>80</sup>. Olin et al <sup>81</sup> décrit un patient sur trastuzumab avec dysfonction ventriculaire gauche légère qui séquentiellement, a développé AF, rythme jonctionnel accéléré, et la tachycardie auriculaire.

Le sunitinib, le cetuximab, et à l'alemtuzumab ont été rapportés comme étant associés à la FA dans un rapport de cas chacun<sup>82,84</sup>. Le rituximab est associée à de nombreuses réactions à la perfusion, y compris les arythmies telles que AF, PVC, VT et réversibles à l'arrêt du médicament.<sup>85,86</sup>

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

### 3.6 Divers agents chimiothérapeutiques

#### 3.6.1 Le trioxyde d'arsenic

L'arsenic est actuellement utilisé pour intraitables hémopathies malignes.

Les signes ECG d'empoisonnement à l'arsenic comprennent l'élargissement du complexe QRS, allongement de l'intervalle QT, dépression du segment ST et de l'onde T aplatissement. Tachycardie sinusale, ESV, et TVNS ont été observés<sup>88</sup>. QT allongé s'est produit chez 38,4% des patients à l'arsenic, avec 26,5% développant l'intervalle QTc  $\geq$  500 ms, une seule torsade développée<sup>89</sup>. Patients atteints de maladie cardiaque pré-existante, une hypokaliémie et les femmes, de manière prévisible, étaient plus à risque. Prolongation du QT a été importante mais réversible; elle est passée de 30-60 ms dans 36,6% des cycles de traitement et de  $>$  60 ms dans 35,4% des patients. Chez les patients recevant plusieurs cures, l'intervalle QTc est retourné à son niveau d'avant le traitement avant la deuxième cure<sup>89</sup>

Intervalles QT prolongés ont été observés chez les huit patients qui ont reçu l'arsenic. ESV ont été constatées au cours de 8 des 12 cures de traitement. Quatre patients ont développé TVNS. Rythme idioventriculaire accéléré<sup>90</sup> et torsade de pointes avec VT ont également été rapportés<sup>89,91,92</sup>. Sans surprise, les morts subites surviennent chez des patients traités par le trioxyde d'arsenic<sup>93</sup>.

Bloc auriculo-ventriculaire après un traitement de trioxyde d'arsenic pour réfractaire leucémie aiguë promyélocytaire est très rare. Chez un patient, le bloc était au niveau de AH et se manifeste en tant que bloc auriculo-ventriculaire complet et un bloc de type Wenckebach second degré 3:2. Il était réversible après l'arrêt du médicament<sup>95</sup>

De nombreux auteurs estiment que les patients prenant de trioxyde d'arsenic doit avoir de fréquentes surveillances de l'ECG<sup>90,91</sup>. Les patients qui développent un QTc sup 500ms ou symptômes tels que palpitations ou une syncope doivent être hospitalisés et suivis de près. des facteurs de risque associés tels que les déséquilibres ioniques doivent être immédiatement corrigés<sup>88,90,96,97</sup>, la thérapie par trioxyde d'arsenic devrait être suspendu à réévaluer l'intervalle QTc<sup>88</sup>.

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

### 3.6.2 Thalidomide

Thalidomide, autrefois largement administré comme sédatif et retiré du marché en raison d'effets tératogènes, est actuellement utilisé pour certaines tumeurs solides.

Traitement à la thalidomide est associé à une bradycardie sinusale,<sup>98</sup> observée chez 27% des patients<sup>99</sup> du troisième degré bloc auriculo-ventriculaire avec une hypotension et une perte de conscience a été rapporté chez un patient qui avait commencé 2 semaines avant la thalidomide, a eu la conduction AV normale de référence, et n'a pas été prise d'autres médicaments<sup>100</sup> Le mécanisme peut être l'inhibition de l'activité pacemaker intrinsèque sinus-nœud. Aucune augmentation de la PR, QRS ou QTc a été documentée. TV soutenue a également été rapportée<sup>101</sup>. La cardiotoxicité est un effet indésirable potentiellement grave du traitement à la thalidomide, par conséquent, une surveillance clinique étroite et électrocardiographique doit être effectuée<sup>101</sup>.

### 3.6.3 Inhibiteurs d'histone déacétylase

Inhibiteurs d'histone déacétylase comme l'expression du gène desipeptide alter et moduler l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose.

Ils sont associés à intervalle QTc prolongé, VT asymptomatique, et la mort cardiaque subite attribuable à une arythmie ventriculaire fatale possible. Une étude portant sur 15 patients recevant desipeptide a été arrêtée prématurément en raison d'un nombre étonnamment élevé de graves effets indésirables cardiaques. Une mort subite, deux épisodes de VT asymptomatique, et trois occurrences d'allongement du QT ont été enregistrés<sup>102</sup>. desipeptide a également été associée à la FA. La cardiotoxicité semble être liée à la vitesse de perfusion du desipeptide, une perfusion de 4 h est beaucoup mieux tolérée que d'un bolus 10 min.

Panobinostat est un autre inhibiteur d'histone déacétylase. Il a également été associé à un allongement de l'intervalle QTc. L'incidence et la gravité de cette prolongation QT varient considérablement passant de 6 à 33%, en fonction de la dose et le calendrier<sup>103</sup>

### 3.6.4 Amsacrine

Amsacrine est un médicament antileukaemia dont le mode d'action est quelque peu semblable à celle de l'AC en ce qu'il agit, au moins partiellement, comme un

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

agent intercalant d'ADN. Il a été associé à des anomalies ECG (y compris l'intervalle QT)<sup>104</sup>, arythmies auriculaires et ventriculaires<sup>105</sup>, mort subite, et l'insuffisance cardiaque. Amscarine semble affecter la dépolarisation et la repolarisation du cœur, mais les mécanismes par lesquels il le fait demeurent inconnus. Weiss et al. <sup>106</sup> analysé 5340 patients traités avec l'amsacrine; seulement 5 (0,7%) ont développé une arythmie. Toutefois, dans les rapports de cas publiés et non publiés, les auteurs ont trouvé 34 patients atteints de TV / FV ou un arrêt cardiaque, dont 14 patients décédés, soit sur la perfusion ou dans 4 h après avoir été arrêté, ainsi que 3 épisodes de FA. Certains de ces patients ont eu une récurrence de l'arythmie avec des doses répétées.

### 3.6.5 L'interleukine-2

L'interleukine-2 (IL-2) est une glycoprotéine produite par les lymphocytes activés qui induit la prolifération des cellules T. Il a une activité antitumorale significative dans le carcinome rénal métastatique et le mélanome malin.

IL-2 a été associée à une bradycardie, AF<sup>107,108</sup>, tachycardie supraventriculaire, et VT.<sup>109,110</sup>

Une étude portant sur 93 patients a révélé que 20 développés arythmies cardiaques, y compris SVT sur 10 (11%), AF à 4 (4,3%), les PVC en 5, et VT-nécessitant une cardioversion en 11. Pendant ce temps, une analyse de 317 patients traités avec 423 cures d'IL-2 a révélé que 8% des cures ont été associés à la FA, 1,7% étaient associés à une arythmie auriculaire prolongée et une hypotension, et 0,2% étaient associés à une TVNS<sup>112</sup>.

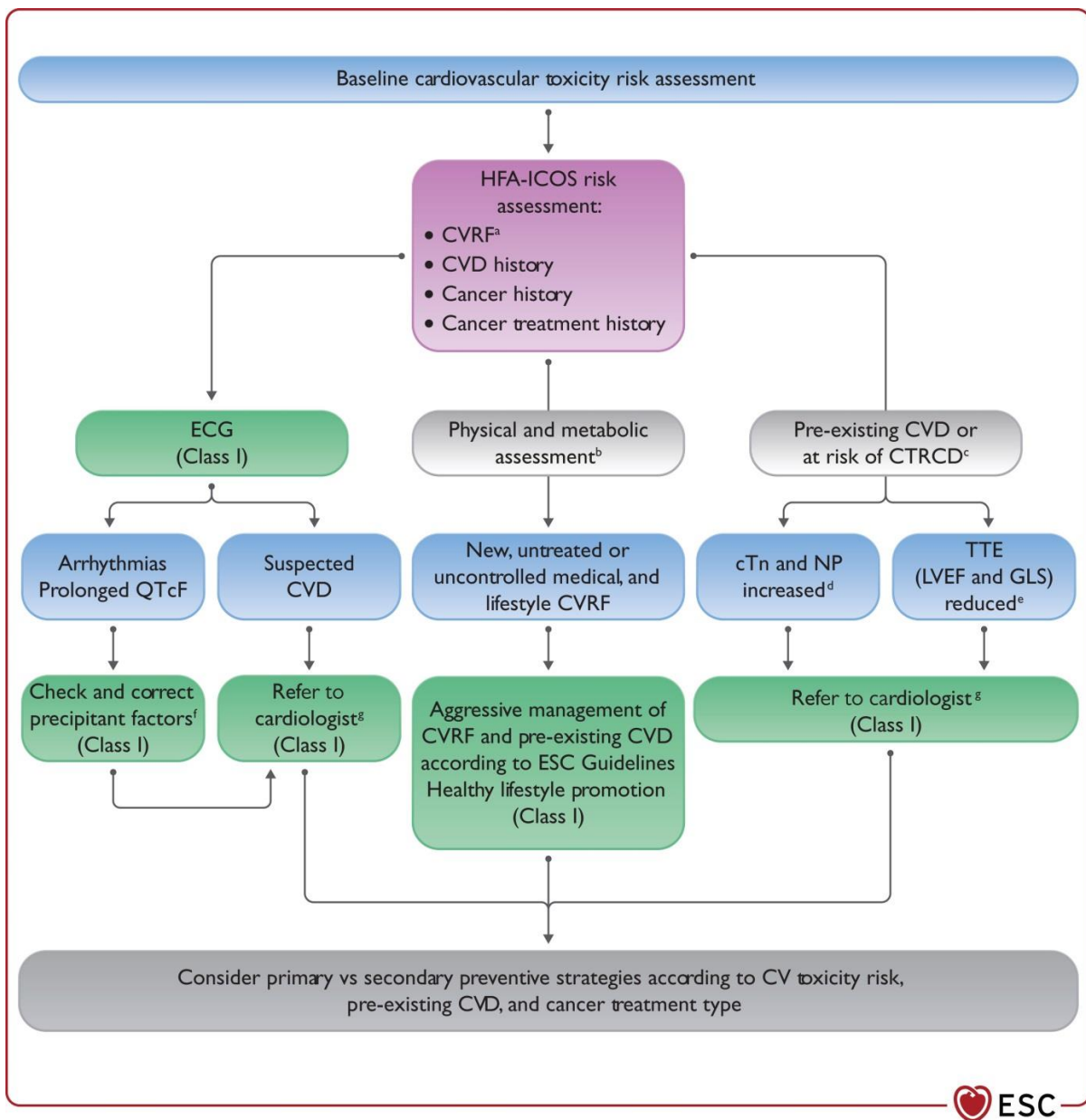
## 4. Stratification du risque de toxicité cardiovasculaire avant le traitement anticancéreux

Le moment optimal pour envisager des stratégies de prévention des MCV chez les patients atteints de cancer est le moment du diagnostic de cancer et avant le début du traitement anticancéreux.<sup>4,5</sup> Cela permet à l'équipe d'oncologie de prendre en compte le risque CV lors du choix du traitement anticancéreux, d'informer les patients sur leur risque CV, de personnaliser les stratégies de surveillance et de suivi CV et d'orienter de manière appropriée les patients à haut risque vers les services de cardio-oncologie. Ces stratégies sont nécessaires pour

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

atténuer le risque de MCV et améliorer l'adhésion à des traitements anticancéreux efficaces et la survie globale.

Les stratégies de prévention des MCV nécessitent une approche personnalisée. L'évaluation du risque est une tâche difficile et il est essentiel que les cliniciens adoptent une approche systématique sans retarder le traitement oncologique.<sup>12,21,22</sup> La figure 06 présente une approche globale de l'évaluation du risque. Le choix des tests cardiaques (électrocardiogramme [ECG], biomarqueurs et imagerie) doit être individualisé en fonction du risque CV et des traitements anticancéreux prévus.



**Figure 06 :** Évaluation du risque de toxicité cardiovasculaire de base avant un traitement anticancéreux.

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

BNP, peptide natriurétique de type B ; Tn c, troponine cardiaque ; CTRCD, dysfonctionnement cardiaque lié au traitement du cancer ; CV, cardiovasculaire ; CVD, maladie CV ; CVRF, facteurs de risque CV ; ECG, électrocardiogramme ; ESC, Société européenne de cardiologie ; GLS, global longitudinal strain ; HFA, Heart Failure Association ; ICOS, International Cardio-Oncology Society ; LVEF, fraction d'éjection ventriculaire gauche ; NP, peptides natriurétiques (y compris le BNP et le NT-proBNP) ; NT-proBNP, peptide N-terminal pro-BNP ; QTc, intervalle QT corrigé ; QTcF, intervalle QT corrigé par la correction de Fridericia ; TTE, échocardiographie transthoracique.

aLors de l'évaluation de la CVRF, inclure des informations sur le mode de vie malsain, notamment le comportement sédentaire, le tabagisme et la consommation d'alcool.

bVoir figure 3.

cSelon le traitement du cancer et l'évaluation du risque HFA-ICOS. dTnI/T > 99<sup>e</sup> percentile, BNP  $\geq$  35 pg/mL, NT-proBNP  $\geq$  125 pg/mL. ePatients dont la FEVG initiale est < 50 % ou se situe dans la fourchette normale basse (FEVG 50-54 %) doivent être orientés vers un cardiologue ou un cardio-oncologue spécialisé. Lorsque l'ETT est utilisé, il faut idéalement mesurer la FEVG et le SLG en trois dimensions. Si l'évaluation du GLS n'est pas disponible, d'autres marqueurs de la fonction longitudinale (par exemple, la vélocité Doppler annulaire) doivent être envisagés. La résonance magnétique cardiaque doit être envisagée si l'échocardiographie ne permet pas d'établir un diagnostic. infections, anomalies électrolytiques, problèmes métaboliques, autres médicaments allongeant l'intervalle QTc. L'orientation vers un cardio-oncologue est recommandée lorsqu'elle est possible ; sinon, les patients doivent être orientés vers un cardiologue spécialisé dans la prise en charge des MCV chez les patients atteints de cancer.

### **4.1 Approche générale du risque de toxicité cardiovasculaire chez les patients atteints de cancer**

L'évaluation du risque de CTR-CVT avant le traitement devrait idéalement être effectuée à l'aide d'une méthode de stratification du risque reconnue, dans laquelle de multiples facteurs de risque sont incorporés pour déterminer le risque spécifique au patient.<sup>23</sup> Seul un nombre limité de scores de risque rétrospectifs ont été publiés chez les patients atteints de cancer. La plupart de ces scores ont été développés pour des groupes spécifiques de patients atteints de cancer et ne

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

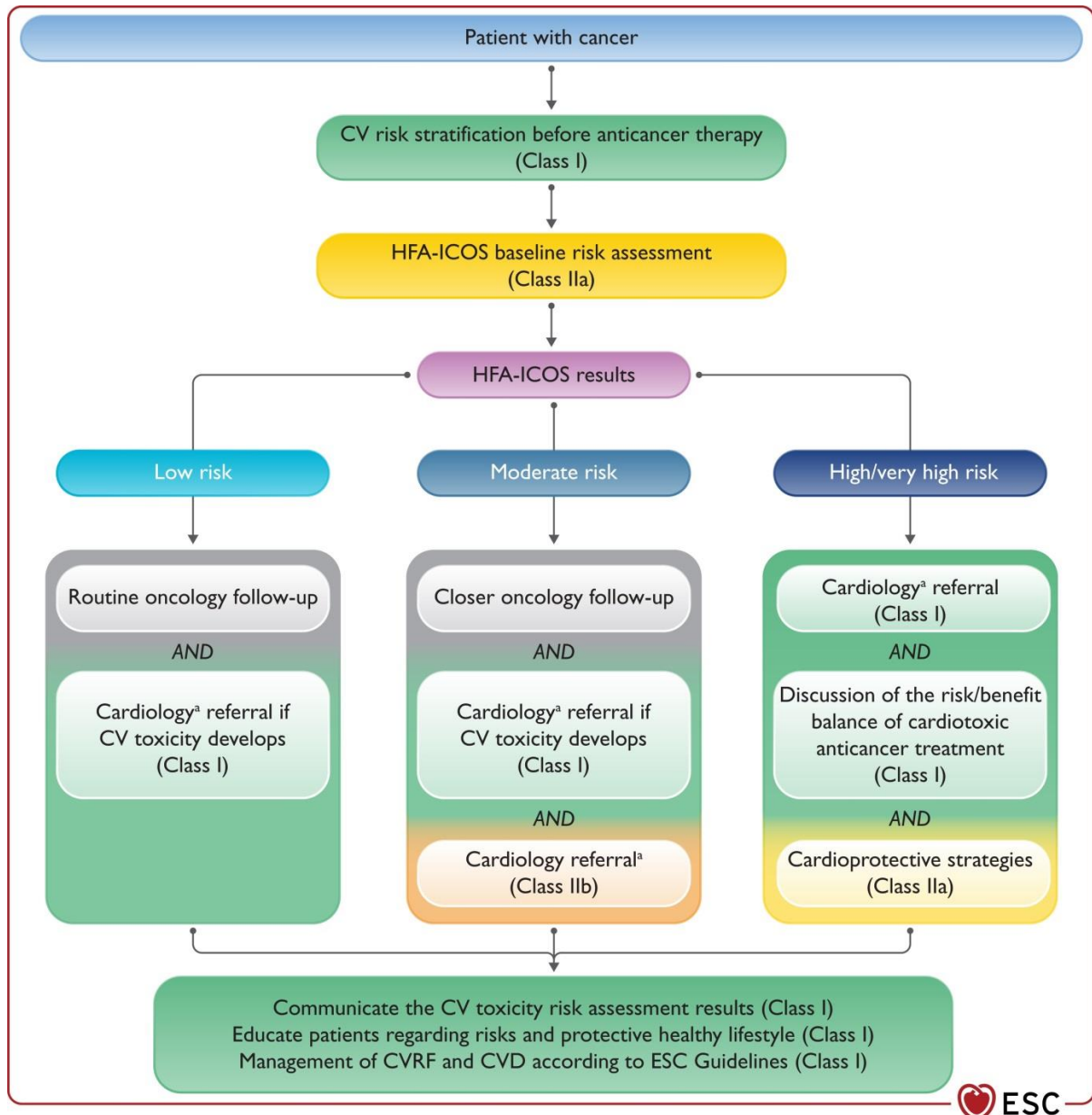
---

peuvent pas être facilement appliqués ou extrapolés à d'autres types de tumeurs malignes.<sup>24</sup> Bien qu'une validation plus approfondie soit nécessaire, les outils d'évaluation du risque HFA-ICOS devraient être envisagés pour déterminer le risque de TCC-TV avant le traitement, car ils sont faciles à utiliser et à mettre en œuvre dans les services d'oncologie et d'hématologie.<sup>12,13</sup> D'autres calculateurs du risque CV (par exemple, le score de risque SMART [Second manifestations of arterial disease], ADVANCE [Action in Diabetes and Vascular Disease : Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation], le score de risque SCORE2 [Systematic Coronary Risk Estimation 2], SCORE2-OP [Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons], le score de risque ASCVD [AtheroSclerotic Cardiovascular Disease], U-Prevent et les calculateurs de risque à vie) peuvent être pris en compte au départ pour l'évaluation du risque CV, étant donné que le cancer lui-même peut augmenter la probabilité de MCV<sup>19,23,30,31</sup>.

L'évaluation du risque de base doit être envisagée par l'équipe d'oncologie ou d'hématologie traitante pour tous les patients diagnostiqués avec un cancer et devant recevoir un traitement anticancéreux identifié comme ayant un niveau cliniquement significatif de TRC-TVC, ou par un cardiologue si nécessaire. Dans le cas des patients devant recevoir une chimiothérapie à base d'anthracycline, la dose cumulative totale prévue d'anthracycline est également pertinente, et une dose  $\geq 250$  mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine ou équivalent doit être considérée comme un risque plus élevé (Tableau 5).<sup>32</sup>

Les résultats de la stratification du risque CV doivent être discutés avec le patient et consignés dans les notes cliniques. Ce processus permettra également la validation future de ces outils.

L'orientation vers un cardiologue (programme de cardio-oncologie ou cardiologue spécialisé dans la prise en charge des MCV chez les patients atteints de cancer) est recommandée pour les patients identifiés comme présentant un risque élevé ou très élevé de TRC-TVC au départ (**tableau 4**) afin d'instaurer des stratégies d'atténuation du risque.<sup>33</sup> Les patients à risque modéré peuvent bénéficier d'une surveillance cardiaque plus étroite, d'une gestion stricte de la FVR traditionnelle, et certains patients à risque modéré peuvent également bénéficier d'une orientation vers un cardio-oncologue (**figure 07**). Les patients à faible risque peuvent être suivis dans le cadre du programme d'oncologie avec une orientation appropriée vers la cardio-oncologie en cas d'apparition d'une TCC-TVC ou d'une CVRF nouvelle ou non contrôlée.



**Figure 07 :** Approche générale de la cardio-oncologie après évaluation du risque de toxicité cardiovasculaire par la Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society.

CV, cardiovasculaire ; CVD, maladie CV ; CVRF, facteurs de risque CV ; ESC, Société européenne de cardiologie ; HFA, Heart Failure Association ; ICOS, International Cardio-Oncology Society. <sup>a</sup>L'orientation vers un cardio-oncologue est recommandée lorsqu'elle est possible ; sinon, les patients doivent être orientés vers un cardiologue spécialisé dans la prise en charge des CVD chez les patients atteints de cancer.

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

**Tableau 04** : Recommandations pour une approche générale de la catégorisation des risques de toxicité cardiovasculaire

Recommandations	Classa	Levelb
La stratification du risque de toxicité CVc avant de commencer un traitement anticancéreux potentiellement cardiotoxique est recommandée chez tous les patients atteints de cancer.12,14,19,21,25,28,31	I	B
Il est recommandé de communiquer les résultats de l'évaluation du risque de toxicité CV au patient et aux autres professionnels de santé concernés.	I	C
L'utilisation de l'évaluation du risque HFA-ICOS devrait être envisagée pour stratifier le risque de toxicité CV chez les patients cancéreux devant recevoir un traitement anticancéreux cardiotoxique12.	IIa	C
Il est recommandé que les patients classés comme présentant un faible risque de toxicité CV suivent sans délai un traitement anticancéreux.	I	C
Chez les patients classés comme présentant un risque modéré de toxicité CV, un aiguillage en cardiologie peut être envisagé.e	IIb	C
L'orientation en cardiologie est recommandée chez les patients à haut risque et à très haut risque avant un traitement anticancéreux.f	I	C
Il est recommandé de discuter de la balance bénéfique/risque du traitement anticancéreux cardiotoxique chez les patients à haut et très haut risque dans le cadre d'une approche multidisciplinaire avant de commencer le traitement.	I	C
L'orientation vers la cardiologie est recommandée pour les patients atteints de cancer et présentant une MCV préexistante ou des résultats anormaux lors de l'évaluation initiale du risque de toxicité CV et devant recevoir un traitement anticancéreux potentiellement cardiotoxique.	I	C

CV, cardiovasculaire ; CVD, maladie CV ; ECG, électrocardiogramme ; GLS, déformation longitudinale globale ; HbA1c, hémoglobine glyquée ; HFA, Heart Failure Association ; ICOS, International Cardio-Oncology Society ; LVEF, fraction d'éjection ventriculaire gauche ; TTE, échocardiographie transthoracique ; ULN, limite supérieure de la normale ; VHD, cardiopathie valvulaire.

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

a Classe de recommandation.

b Niveau de preuve.

c Y compris l'historique clinique et l'examen physique, l'ECG, l'analyse sanguine générale, l'HbA1c, le profil lipidique et les biomarqueurs sériques cardiaques et/ou l'ETT (selon le type de médicament anticancéreux et le risque de toxicité CV).

d L'orientation vers un cardio-oncologue est recommandée lorsqu'elle est disponible ; sinon, les patients doivent être orientés vers un cardiologue spécialisé ayant une expertise dans la prise en charge des MCV chez les patients atteints de cancer.

e Sans retarder les traitements anticancéreux.

f Sauf en cas d'urgence oncologique nécessitant un traitement immédiat du cancer.

g MCV préexistantes modérées à sévères ou nouveaux résultats anormaux (biomarqueurs sériques cardiaques de base  $> \text{ULN}$ , FEVG  $\leq 50\%$ , GLS sous les valeurs locales normales, myocarde, péricarde ou VHD modérés à sévères non diagnostiqués auparavant, ECG de base anormal).

### **4.2 Antécédents et examen clinique**

Il est recommandé de procéder à une anamnèse et à un examen physique minutieux dans le cadre de l'évaluation du risque de base. Les patients oncologiques peuvent être divisés en deux cohortes en fonction de la présence ou de l'absence de MCV préexistantes. Une stratégie de prévention primaire peut être envisagée chez les patients sans antécédents de MCV ou de TVC-TRC, tandis que la prévention secondaire comprend des interventions chez les patients présentant une MCV antérieure ou active ou un TVC-TRC antérieur<sup>12</sup>.

Il est recommandé de passer en revue les facteurs de risque traditionnels de MCV. Bien que les tableaux SCORE2 et SCORE2-OP19 récents ne soient pas axés sur les patients atteints de cancer, le calcul du risque est recommandé pour les patients atteints de cancer âgés de plus de 40 ans (à moins qu'ils ne soient automatiquement

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

classés comme étant à risque élevé ou très élevé en raison d'une MCV documentée, d'un diabète sucré, d'une maladie rénale ou d'un facteur de risque unique très élevé) comme référence pour optimiser les objectifs de traitement du CVRF<sup>19,31,35</sup>. Les antécédents familiaux de MCV prématurée doivent être pris en compte car les anomalies génétiques associées aux MCV peuvent prédisposer les patients atteints d'un cancer à un risque plus élevé de TRC-CVT.<sup>36-38</sup> Les facteurs liés au mode de vie tels que le tabagisme, la consommation d'alcool, la sédentarité, l'exposition à la pollution et la fragilité sont d'importants facteurs de risque partagés à la fois pour le cancer et les MCV. Il convient de recueillir des informations sur les antécédents de cancer, les traitements anticancéreux cardiotoxiques et leurs doses respectives. Il convient d'interroger les patients sur les symptômes cardiaques typiques (par exemple, douleur thoracique à l'activité, dyspnée à l'effort, orthopnée, palpitations et œdème périphérique), qui peuvent orienter l'examen clinique et les investigations. L'examen physique doit documenter les signes vitaux et rechercher des indicateurs potentiels de MCV non diagnostiqués, tels que l'HF, la maladie péricardique, le VHD et les arythmies<sup>39-42</sup>.

Le deuxième scénario concerne la prévention secondaire chez les patients ayant des antécédents de MCV. Ces patients atteints de cancer présentent potentiellement un risque élevé ou très élevé d'événements CV futurs,<sup>12</sup> et nécessitent une évaluation clinique plus complète de leurs MCV, de leur gravité et des traitements antérieurs et actuels. Selon le type et la gravité des MCV, des examens supplémentaires - notamment une échocardiographie de repos ou d'effort, une résonance magnétique cardiaque (RMC), une imagerie de perfusion nucléaire et une angiographie coronarienne par tomographie assistée par ordinateur (ACTA) - peuvent être indiqués pour déterminer le statut de risque. L'identification d'une MCV antérieure ne doit pas automatiquement être une raison d'interrompre le traitement anticancéreux, mais être considérée comme une opportunité d'optimiser le risque CV avant et pendant le traitement. Les discussions sur les risques et les avantages doivent inclure le patient, l'oncologue ou l'hématologue et, le cas échéant, un service spécialisé en cardio-oncologie.

D'autres facteurs qui ajoutent à la complexité de l'évaluation du risque CV de base sont le type de cancer et le pronostic, ainsi que le type, la durée et l'intensité du traitement anticancéreux (**figure 1**).<sup>4,12,43</sup> Les antécédents cliniques, les caractéristiques de l'examen physique et les facteurs de risque liés au traitement qui contribuent à la TCC-TV pour diverses thérapies anticancéreuses sont

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

résumés dans le tableau S8 des données supplémentaires. Ces facteurs de risque doivent être recueillis et pris en compte en même temps que l'ECG de base, les biomarqueurs sériques cardiaques et les tests d'imagerie cardiaque (résumés dans **la figure 08**) pour compléter l'évaluation de base de la CTR-CVT.

Baseline clinical CV assessment, physical exam and ECG are recommended in all cancer patients scheduled for cardiotoxic therapies <sup>a</sup>				
	Patient risk level	TTE <sup>b</sup>	NP	cTn
Anthracyclines	Very high risk, Moderate risk, Low risk	Class I, Class I	Class I, Class IIa	Class I, Class IIa
HER2-targeted therapies <sup>c</sup>	Very high risk, Moderate risk, Low risk	Class I, Class I	Class I, Class IIb	Class I, Class IIb
Fluoropyrimidines	Other conditions (Previous CVD)	Class I		
VEGFi	Very high risk, Moderate risk, Low risk	Class I, Class IIa, Class IIa	Class IIa, Class IIb	
Second- and third-generation BCR-ABL TKI <sup>d</sup>	Other conditions (All patients)	Class IIa		
BTK inhibitors	Very high risk	Class I		
PI <sup>e</sup>	Very high risk, Moderate risk, Low risk	Class I, Class I	Class I, Class IIa	
RAF and MEK inhibitors	Very high risk, Moderate risk, Low risk	Class I, Class IIb		
ICI	Very high risk, Other conditions (All other patients)	Class I, Class IIb	Class I, Class I	Class I, Class I
Osimertinib	Other conditions (All patients)	Class I		
CAR-T and TIL	Other conditions (Previous CVD, All other patients)	Class I, Class IIa	Class I, Class I	Class I, Class I
RT to a volume including the heart	Other conditions (Previous CVD)	Class IIa		
HSCT	Other conditions (All patients)	Class I	Class IIa	

Very high risk (dark blue circle), Moderate risk (medium blue circle), Low risk (light blue circle), Other conditions (purple circle), Class I (green circle), Class IIa (yellow circle), Class IIb (orange circle)

ESC

**Figure 08** : Recommandations de dépistage de base pour les patients atteints de cancer traités par des médicaments potentiellement cardiotoxiques.

3D, tridimensionnel ; ADT, androgen deprivation therapy ; AL-CA, amylose cardiaque à chaîne légère amyloïde ; BC, cancer du sein ; BCR-ABL, breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus ; BNP, B-type natriuretic peptide ; BTK, Bruton tyrosine kinase ; CAR-T, chimeric antigen receptor T cell ; CDK, cyclin-dependent kinase ; CMR, cardiac magnetic resonance ; cTn, cardiac troponin ;

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

CV, cardiovasculaire ; CVD, cardiovascular disease ; ECG, électrocardiogramme ; GLS, global longitudinal strain ; HER2, human epidermal receptor 2 ; HSCT, transplantation de cellules souches hématopoïétiques ; ICI, inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ; LVEF, fraction d'éjection du ventricule gauche ; MEK, mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase ; NP, peptides natriurétiques (y compris BNP et NT-proBNP) ; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide ; PI, inhibiteurs de protéasome ; RAF, fibrosarcome à accélération rapide ; RT, radiothérapie ; TIL, lymphocytes infiltrant la tumeur ; TKI, inhibiteurs de tyrosine kinase ; TTE, échocardiographie transthoracique ; VEGFi, inhibiteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire.

a) Incluant les patients devant recevoir une SA pour le cancer de la prostate, des inhibiteurs de la CDK 4/6, une hormonothérapie endocrine pour le CB et des inhibiteurs de la lymphome kinase anaplasique.

b) L'ETT est recommandé comme modalité de première ligne pour l'évaluation de la fonction cardiaque. L'échocardiographie 3D est recommandée pour mesurer la FEVG. La GLS est recommandée chez tous les patients cancéreux ayant une échocardiographie, si elle est disponible. La CMR doit être envisagée lorsque l'échocardiographie n'est pas disponible ou ne permet pas d'établir un diagnostic.

c) La mesure initiale du cTn doit être envisagée (classe IIa, niveau A) chez les patients à risque faible ou modéré après une chimiothérapie à l'anthracycline mais avant de commencer des thérapies ciblant HER2. La mesure de la NP et de la cTn au départ peut être envisagée (classe IIb, niveau C) chez les patients à risque faible et modéré.

d) L'échocardiographie au départ est recommandée chez les patients devant recevoir du dasatinib (classe I, niveau C).

e) La mesure de la NP et de la cTn au départ est recommandée chez les patients atteints d'AL-CA (classe I, niveau B).

### 4.3 Electrocardiogramme

Un ECG de base à 12 dérivations est un examen facilement accessible qui peut fournir des indices importants sur les MCV sous-jacentes. Les signes ECG d'élargissement des cavités, d'anomalies de la conduction, d'arythmies, d'ischémie ou d'infarctus du myocarde (IDM) antérieur, et les tensions basses doivent être

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

interprétés dans le contexte clinique. Il est recommandé de réaliser un ECG de référence avant de commencer un traitement anticancéreux connu pour provoquer un allongement de l'intervalle QTc.<sup>44-49</sup> Il est recommandé de mesurer le QTc en utilisant la correction de Fridericia (QTcF).<sup>44-48</sup> Lorsqu'un allongement de l'intervalle QTcF de référence est reconnu, il est recommandé de corriger les causes réversibles et d'identifier les conditions génétiques qui allongent l'intervalle QT (voir section 6.4.2).<sup>45</sup>

La présence de retards de conduction auriculaire et de complexes auriculaires prématurés est associée au développement d'arythmies auriculaires chez les patients subissant une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT)<sup>52</sup>.

**Tableau 05** : Recommandations pour l'évaluation de base de l'électrocardiogramme

Recommandations	Class a	Level b
Un ECG est recommandé chez tous les patients qui commencent un traitement anticancéreux, dans le cadre de l'évaluation initiale du risque CV.	I	C
Chez les patients présentant un ECG de base anormalc, il est recommandé de les adresser à un cardiologue.	I	C

AF, fibrillation auriculaire ; CV, cardiovasculaire ; ECG, électrocardiogramme ; LV, ventricule gauche ; QTc, intervalle QT corrigé ; QTcF, intervalle QT corrigé par la correction de Fridericia.

a Classe de recommandation.

b Niveau de preuve.

c Maladie de conduction avancée (bloc de branche gauche, bloc de branche droit, bloc cardiaque du second degré, bloc cardiaque sévère du premier degré avec un intervalle PR >300 ms) ; ondes Q dans deux dérivations contiguës ou plus ; hypertrophie du ventricule gauche ; FA/flutter auriculaire si non diagnostiqué auparavant ; allongement de l'intervalle QTc selon la formule de correction de

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

Fridericia ( $QTcF = QT/3\sqrt{RR}$ ) >450 ms pour les hommes et >460 ms pour les femmes ou autre anomalie ECG préoccupante.

d Une orientation en cardio-oncologie est recommandée lorsqu'elle est disponible ; sinon, les patients doivent être orientés vers un cardiologue spécialisé ayant une expertise dans la prise en charge des MCV chez les patients atteints de cancer.

Les résultats d'une étude de cohorte dans un système intégré de prestation de soins de santé Originally published 28 Sep 2021 démontrent une meilleure capacité prédictive pour les maladies cardiovasculaires en utilisant des informations longitudinales provenant d'ECG en série. La moyenne à long terme de l'intervalle QT corrigé était plus fortement associée aux résultats des MCV que la pente linéaire ou l'erreur quadratique moyenne. Ces nouvelles données sont cliniquement pertinentes car les ECG sont fréquemment utilisés, non invasifs et peu coûteux.

Selon J Am Heart Assoc. 2016 Jun; 5(6): e003264. Published online 2016 Jun 17. doi: 10.1161/JAHA.116.003264 en pubmed

Les formules de correction de Fridericia et de Framingham ont montré la meilleure correction de taux et ont amélioré de manière significative la prédiction de la mortalité à 30 jours et à 1 an. Avec les normes cliniques actuelles, Bazett a surestimé le nombre de patients présentant un risque potentiel d'allongement de l'intervalle QTc potentiellement dangereux, ce qui pourrait conduire à des mesures de sécurité inutiles telles que le refus d'administrer au patient le médicament de premier choix.

C'est la plus fiable par rapport à plusieurs d'autres formules; Validée par les experts selon ESC GUIDELINES 2022

La Formule de Fridericia (en secondes):  $QTc = QTm / \sqrt[3]{(60 / Fc)}$  ou  $QTc = QTm / \sqrt[3]{RR}$ .

### 4.4. Biomarqueurs sériques cardiaques

La littérature sur l'utilisation de biomarqueurs pour la stratification du risque de CTR-CVT avant un traitement anticancéreux est limitée, et les recommandations sont principalement basées sur des avis d'experts.<sup>12,43,53</sup> -Quatre prises de position récentes basées sur la collaboration entre le groupe d'étude de cardio-oncologie de l'HFA de l'ESC, l'ESC-CCO et l'ICOS ont suggéré que la mesure

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

des biomarqueurs sériques cardiaques - troponine cardiaque (cTn) I ou T et peptides natriurétiques (NP) (par ex. peptide natriurétique de type B [BNP] ou pro-BNP N-terminal [NT-proBNP]) aide à la stratification du risque CV de base chez les patients devant recevoir des traitements anticancéreux, notamment des anthracyclines, des traitements ciblant le récepteur épidermique humain 2 (HER2), des inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) (VEGFi), les inhibiteurs du protéasome (IP), les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI), les thérapies par cellules T à récepteur d'antigène chimérique (CAR-T) et les lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL), ce qui permet d'identifier les personnes susceptibles de bénéficier d'un traitement cardioprotecteur.<sup>12,43,53,54</sup> Les mesures de base des biomarqueurs cardiaques sériques sont nécessaires si l'on veut utiliser le degré de changement des biomarqueurs pour identifier les lésions cardiaques subcliniques pendant le traitement du cancer.

Quelques études portant sur des patients pédiatriques et adultes nécessitant une chimiothérapie à base d'anthracycline ont rapporté que les patients atteints de cancer présentant une augmentation de la Tnc avant le traitement étaient plus susceptibles de développer un CTRCD.<sup>56-58</sup> Cependant, la plupart des études publiées n'ont pas fait état de la valeur pronostique des mesures de la Tnc au départ, peut-être en raison de la faible prévalence des patients présentant des antécédents de CVD ou de CVRF dans ces études.<sup>55,59,60</sup> Une étude portant sur 251 femmes recevant du trastuzumab pour un cancer du sein (CB) HER2-positif précoce a rapporté que 19 % des patientes qui ont développé une dysfonction cardiaque pendant le traitement au trastuzumab avaient une troponine I ultrasensible positive au départ (>80 ng/L).<sup>61</sup> De plus, un niveau de Tn c I élevé au départ était un prédicteur de l'absence de récupération malgré un traitement HF optimal.<sup>61</sup> Ces résultats ont été confirmés dans une étude ultérieure portant sur 533 patients atteints de CB qui ont subi des mesures sérielles de la Tn c haute sensibilité (hs-cTn) I et T pendant le traitement au trastuzumab<sup>62</sup>. Un taux de base élevé de cTn (>40 ng/L et >14 ng/L pour la hs-cTnI et la hs-cTnT, respectivement) a été associé à un risque quatre fois plus élevé de développer un dysfonctionnement du ventricule gauche (DVG).<sup>62</sup> Cependant, étant donné la proportion élevée de patientes ayant déjà été exposées aux anthracyclines dans les deux études, ces taux élevés de Tn c ne constituent pas une véritable base de référence car ils reflètent une chimiothérapie antérieure au trastuzumab mais postérieure aux anthracyclines. Il n'est pas clair si les taux de Tn c avant traitement

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

seront prédictifs de la LVD chez les patients avant tout traitement, ou pour les patients atteints de CB traités par trastuzumab sans anthracyclines préalables.

Les NP sont un autre biomarqueur potentiel pour la stratification du risque CV. Plusieurs études ont montré le rôle de la mesure des PN au départ ou des changements de PN pour prédire les futurs TRC-TVC.<sup>63-65</sup> Chez les patients atteints de myélome multiple (MM), les PN avant le traitement peuvent être un marqueur prédictif des événements CV indésirables ultérieurs. Chez 109 patients atteints d'un MM en rechute, des taux de BNP > 100 pg/mL ou de NT-proBNP > 125 pg/mL avant l'initiation du carfilzomib ont été associés à un odds ratio de 10,8 pour les événements CV indésirables ultérieurs.<sup>66</sup> Par conséquent, la mesure de la NP de base est recommandée chez les patients à haut et très haut risque et devrait être envisagée chez les patients à faible et modéré risque avant le traitement par IP.

Des valeurs initiales élevées de peptides fonctionnels CV (y compris NT-proBNP) et de hs-cTnT étaient fortement liées à la mortalité toutes causes confondues chez 555 patients atteints de différents types de tumeurs, ce qui suggère que la présence d'une lésion myocardique subclinique pourrait être directement liée à la progression de la maladie<sup>67</sup>. Cependant, dans le registre CARDIOTOX (CARDIOvascular TOXicity induced by cancer-related therapies), chez 855 patients traités avec une gamme de traitements oncologiques, y compris la radiothérapie (RT), l'élévation du NT-proBNP et de la cTn au départ n'était pas associée au développement d'une CTRCD sévère (FEVG < 40% ou HF clinique).<sup>68</sup>

On s'est également intéressé à d'autres nouveaux biomarqueurs pour la stratification du risque de CTR-CVT avant le traitement du cancer ; toutefois, la documentation est limitée. Parmi les candidats figurent la myéloperoxydase, la protéine C-réactive, la galectine-3, les métabolites de l'arginine et de l'oxyde nitrique, le facteur de différenciation de croissance-15, le facteur de croissance placentaire, la tyrosine kinase-1 de type fms, les acides micro-ribonucléiques et l'immunoglobuline E<sup>60,69-71</sup>.

<b>Recommandation</b>	<b>Classa</b>	<b>Levelb</b>
La mesure de base du NPc et/ou du cTnd est recommandée chez tous les patients atteints d'un cancer à risque de	<b>I</b>	<b>C</b>

## II.REVUE DE LALITTERATURE

---

Recommandation	Classa	Levelb
CTRCD si ces biomarqueurs doivent être mesurés pendant le traitement pour détecter les CTRCD.e,53,55		

---

**Tableau 06** : Recommandation d'évaluation des biomarqueurs cardiaques avant les thérapies potentiellement cardiotoxiques

cTn, troponine cardiaque ; CTRCD, dysfonctionnement cardiaque lié au traitement du cancer ; NP, peptides natriurétiques.

a Classe de recommandation.

b Niveau de preuve.

c PN incluant le peptide natriurétique de type B ou le peptide natriurétique de type N-terminal pro-B.

d cTn comprend la troponine I, la troponine T ou la hs-cTnT.

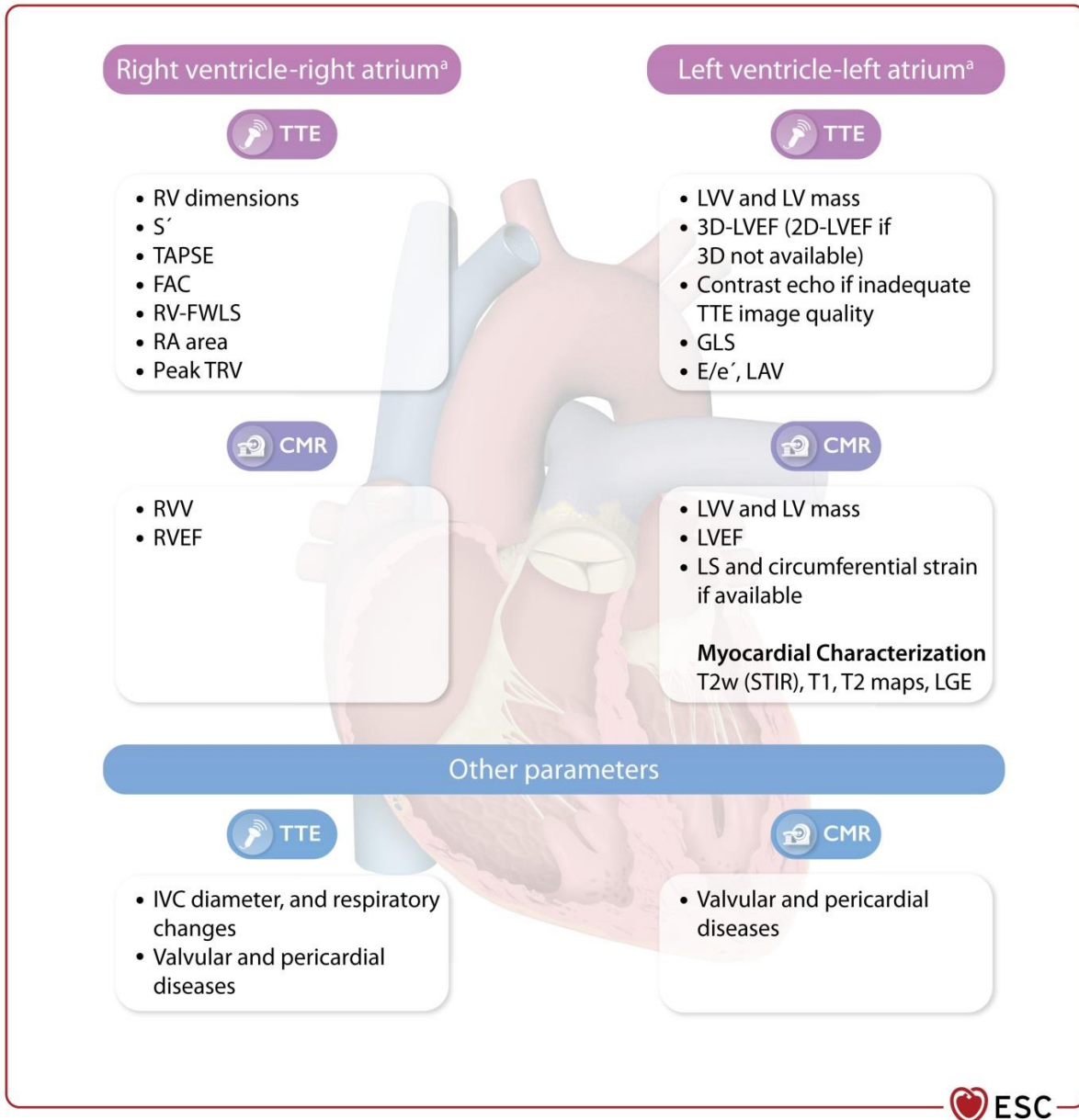
e Des recommandations spécifiques concernant les biomarqueurs cardiaques de référence chez les patients atteints de cancer présentant un risque faible, modéré, élevé et très élevé de toxicité cardiovasculaire liée au traitement anticancéreux sont incluses dans la section 5.

### 4.5.Imagerie cardiovasculaire

L'imagerie CV joue un rôle important dans l'identification des patients présentant des MCV subcliniques, dans la détermination du degré de comorbidité cardiaque préexistante avant la prise de décisions concernant le traitement du cancer, et sert de référence pour l'identification des changements pendant le traitement et le suivi à long terme.12,54,72 -L'échocardiographie transthoracique (ETT) est la technique d'imagerie privilégiée pour la stratification du risque de base, car elle fournit une évaluation quantitative de la fonction du ventricule gauche et du ventricule droit (VD), de la dilatation des cavités, de l'hypertrophie du VD, des anomalies régionales du mouvement de la paroi, de la fonction diastolique, de

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

l'HVC, de la pression artérielle pulmonaire (PAP) et de la maladie péricardique, qui peuvent influencer la décision thérapeutique<sup>22,72</sup>.



**Figure 09** : Paramètres recommandés pour l'échocardiographie transthoracique et l'imagerie par résonance magnétique cardiaque dans l'évaluation des patients atteints de cancer.

2D, bidimensionnel ; 3D, tridimensionnel ; BP, pression artérielle ; CMR, résonance magnétique cardiaque ; E, vitesse diastolique précoce de l'influx mitral obtenue par onde pulsée ; e', vitesse diastolique précoce de l'anneau mitral obtenue par imagerie doppler tissulaire ; echo, échocardiographie ; FAC, fractional area change ; FWLS, free wall longitudinal strain ; GLS, global longitudinal strain ; IVC, inferior vena cava ; LAV, left atrial volume ; LGE, late gadolinium

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

enhancement ; LS, strain longitudinal ; LV, ventricule gauche ; LVEF, fraction d'éjection du ventricule gauche ; LVV, volume ventriculaire gauche ; RA, oreillette droite ; RV, ventricule droit ; RVEF, fraction d'éjection du ventricule droit ; RVV, volume ventriculaire droit ; s', vitesse systolique de l'anneau tricuspide obtenue par imagerie tissulaire doppler ; STIR, short tau inversion recovery ; TAPSE, excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide ; TTE, échocardiographie transthoracique ; TRV, vitesse de régurgitation tricuspide. aLes modifications de la pression artérielle systémique et des conditions de charge peuvent influencer les mesures de la fonction cardiaque.

Les définitions actuelles de la CTRCD sont basées sur une réduction de la FEVG et/ou des changements relatifs de la déformation longitudinale globale (SLG) (tableau 3). L'échocardiographie tridimensionnelle (3D) est la modalité d'échocardiographie préférée pour l'évaluation de la FEVG et des volumes cardiaques.<sup>54,75-79</sup> Si l'échocardiographie 3D n'est pas réalisable (par exemple, indisponible ou mauvais suivi), la méthode biplan modifiée bidimensionnelle (2D) de Simpson est recommandée.<sup>80,81</sup> Chez les patients dont la qualité d'image de l'ETT est inadéquate, il faut ajouter des agents de contraste renforçant l'échographie pour améliorer l'évaluation de la fonction et des volumes du ventricule gauche si deux ou plusieurs segments du ventricule gauche ne sont pas bien visualisés.<sup>82</sup> Par ailleurs, chez les sujets dont les fenêtres d'échocardiographie sont de mauvaise qualité, il faut envisager la CMR lorsqu'elle est disponible (figure 8).<sup>14,72,83,84</sup> Si l'ETT et la CMR ne sont pas disponibles pour évaluer la FEVG, l'imagerie nucléaire à acquisition multiple (MUGA) peut être envisagée comme modalité de troisième ligne. Les scanners MUGA doivent être évités dans la mesure du possible en raison de l'exposition aux radiations et de l'impossibilité d'obtenir d'autres informations importantes (p. ex. VHD, PAP ou GLS).

Il est recommandé de mesurer la FEVG et le SLG de base chez tous les patients évalués par ETT avant le début d'un traitement cardiotoxique contre le cancer afin de stratifier le risque de TCC-TVC et d'identifier les changements significatifs au cours du traitement.<sup>8,64</sup> Les changements des conditions de charge sont fréquents au cours de la chimiothérapie (par exemple, l'augmentation du volume due aux liquides intraveineux [i.v.], la perte de volume due aux vomissements ou à la

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

diarrhée, les changements de la pression artérielle [PA] et de la fréquence cardiaque dus à la douleur ou au stress) et peuvent affecter les volumes cardiaques, la FEVG et la quantification du SLG. La mesure de la pression artérielle systémique est recommandée pour tous les TTE au repos car elle peut influencer les mesures de la fonction cardiaque et doit être enregistrée sur le rapport du TTE. Une FEVG de base limite (50-54%) ou réduite (<50%) est un facteur de risque d'une future TVC-RTC lors de la plupart des thérapies cardiotoxiques contre le cancer, en particulier avec les anthracyclines ou le trastuzumab.<sup>12,24,74</sup> Un volume end-diastolique de base indexé du ventricule gauche peut être un prédicteur d'événements CV majeurs (HF symptomatique ou décès cardiaque) pendant une chimiothérapie aux anthracyclines chez les patients ayant une FEVG préservée.<sup>85</sup>

Une FEVG normale n'exclut pas la CTRCD et les paramètres de déformation peuvent détecter une déficience systolique précoce avec une fiabilité de test suffisante.<sup>86-89</sup> La détermination du SLG par speckle tracking est recommandée au départ, en utilisant trois vues apicales,<sup>90</sup> particulièrement chez les patients à risque modéré et élevé. Le SLG de base peut prédire la DVG<sup>89-94</sup> chez les patients recevant des anthracyclines et/ou du trastuzumab. Les mesures de la déformation peuvent être sujettes à une variabilité inter-fournisseurs<sup>95</sup> et il est recommandé d'effectuer des mesures sérielles du GLS pour chaque patient en utilisant la même machine/le même logiciel. Une variation médiane du GLS de 13,6 % a permis de prédire une baisse future de la FEVG avec une limite supérieure de 95 % de réduction du GLS de 15 %.<sup>93</sup> L'utilisation du seuil de 15 % améliore la spécificité et est donc le seuil recommandé lors de la surveillance du GLS pendant le traitement du cancer. On a signalé que la déformation circonférentielle globale<sup>96</sup> permettait d'identifier les patients à risque de CTRCD, mais les données sont actuellement insuffisantes pour en recommander l'utilisation systématique. La fonction diastolique du ventricule gauche de base peut être associée à un faible risque de dysfonction systolique ultérieure, en particulier avec les anthracyclines et le trastuzumab, bien que les preuves ne soient pas cohérentes.<sup>97,98</sup> La tomographie par densitométrie (TDM) thoracique ou la CMR peuvent être utiles pour identifier les MCV subcliniques, comme le calcium coronaire ou les masses intracardiaques, lors de l'imagerie de routine facilement accessible effectuée pour la stadification du cancer.<sup>99</sup>

Dans le cadre de la prévention secondaire ou chez les patients présentant des symptômes ou des signes de MCV préexistante, une évaluation minutieuse doit

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

commencer par un ETT complet.<sup>73</sup> Il s'agit à la fois d'obtenir une évaluation de base comme dans le cadre de la prévention primaire et de déterminer la gravité de la MCV sous-jacente. En cas d'images d'ETT de mauvaise qualité ou ininterprétables, ou si une MCV spécifique est identifiée (par exemple, une cardiomyopathie hypertrophique), la CMR doit être envisagée pour une évaluation plus approfondie du risque.

Les tests d'imagerie fonctionnelle pour l'ischémie myocardique - y compris l'échocardiographie d'effort, la CMR de perfusion ou l'imagerie nucléaire de perfusion myocardique - doivent être réalisés pour évaluer l'ischémie chez les patients symptomatiques (angine stable, dyspnée limitante) s'il existe une suspicion clinique de coronaropathie, en particulier avant l'utilisation de traitements anticancéreux associés à une toxicité vasculaire (par ex. les fluoropyrimidines). fluoropyrimidines, VEGFi, breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus [BCR-ABL], inhibiteurs de tyrosine kinase [TKI]). Par ailleurs, chez les patients présentant une probabilité pré-test faible ou intermédiaire de coronaropathie, l'ACTP est une autre modalité robuste et très sensible pour exclure une coronaropathie obstructive<sup>100,101</sup>.

**Tableau 07** : Recommandations pour les modalités d'imagerie cardiaque chez les patients atteints de cancer

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

<b>General</b>	<b>Class<sup>a</sup></b>	<b>Level<sup>b</sup></b>
L'échocardiographie est recommandée comme modalité de première ligne pour l'évaluation de la fonction cardiaque chez les patients atteints de cancer.4,12,54,94	<b>I</b>	<b>C</b>
L'échocardiographie 3D est recommandée comme la modalité échocardiographique préférée pour mesurer la FEVG.77-79,89	<b>I</b>	<b>B</b>
Le GLS est recommandé chez tous les patients cancéreux ayant subi une échocardiographie, si elle est disponible.75,80,81,89,90,92,93,102,103	<b>I</b>	<b>C</b>
La CMR doit être envisagée pour l'évaluation de la fonction cardiaque lorsque l'échocardiographie n'est pas disponible ou ne permet pas d'établir un diagnostic.83,104,105	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Le MUGA peut être envisagé lorsque l'ETT ne permet pas de poser un diagnostic et que la CMR n'est pas disponible.106-108	<b>IIb</b>	<b>C</b>
Imagerie cardiaque de base avant l'administration de thérapies potentiellement cardiotoxiques.		<b>C</b>
Un ETT complet de base est recommandé chez tous les patients atteints de cancer à haut risque et à très haut risque de toxicité CV avant de commencer un traitement anticancéreux.d,54	<b>I</b>	<b>C</b>

3D, tridimensionnel ; CMR, résonance magnétique cardiaque ; CTR-CVT, toxicité CV liée au traitement du cancer ; CV, cardiovasculaire ; GLS,

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

déformation longitudinale globale ; FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche ; MUGA, imagerie nucléaire à acquisition multiple ; ETT, échocardiographie transthoracique.

a Classe de recommandation.

b Niveau de preuve.

c Des recommandations spécifiques concernant l'imagerie CV de base chez les patients atteints de cancer présentant un risque faible ou modéré de TCC-TV sont incluses dans la section 5.

d À l'exception des patients asymptomatiques orientés vers un traitement par breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus (BCR-ABL) où l'ETT de base doit être envisagée (voir la figure 08 et la section 5.5.5).

### 5.6. Tests génétiques

Des études de gènes candidats et d'associations pangénomiques ont permis d'identifier 40 gènes candidats et polymorphismes mononucléotidiques associés à la dysfonction cardiaque liée aux anthracyclines.<sup>37,126-128</sup> Il convient de noter qu'avec l'avènement des immunothérapies, les gènes germinaux ne sont peut-être pas les seules prédispositions génétiques à la TVC-TRC. Une étude portant sur des patients atteints de myocardite associée à l'ICI a permis d'identifier que les populations sélectives de cellules T clonales infiltrant le myocarde étaient identiques à celles présentes dans les tumeurs et les muscles squelettiques, les études de séquençage de l'acide ribonucléique révélant l'expression de gènes spécifiques du cœur dans la tumeur<sup>129</sup>, ce qui soulève la possibilité intrigante que des mutations somatiques dans la tumeur elle-même puissent contribuer à la TVC-TRC. Une liste de variantes génétiques associées à la TVC pendant le traitement du cancer est fournie (données supplémentaires, tableau S9) et a récemment été examinée<sup>38</sup>.

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

L'utilisation systématique de tests génétiques pour l'évaluation du risque de TVC-TRC avant l'instauration d'un traitement anticancéreux n'est actuellement pas recommandée. À l'avenir, une approche génétique personnalisée pourrait aider à définir la susceptibilité individuelle aux MCV chez les patients atteints de cancer et des recherches supplémentaires sont nécessaires.

### **5. Surveillance cardiovasculaire pendant le traitement du cancer**

#### **Définition des patients à haut risque et concept de "l'évaluation cardi-oncologique".**

Toutes les recommandations soulignent la nécessité d'identifier les patients présentant un risque accru de développer une toxicité cardiovasculaire, dès le début du traitement et pendant des années après la fin du traitement anticancéreux. Cependant, il existe des différences dans la définition des patients à haut risque et dans les stratégies d'investigation recommandées (tableau S1). Bien que légèrement différentes, toutes les définitions incluent les patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires ou des facteurs de risque, l'anthracycline à haute dose et la polythérapie, selon plusieurs études.<sup>11, 12, 13</sup> La définition pragmatique harmonisée proposée par le groupe de travail est présentée dans l'exemple 01.

Exp 01. Patients présentant un risque plus élevé de toxicité cardiovasculaire

- Anthracycline à forte dose (par exemple, doxorubicine  $\geq 250$  mg/m<sup>2</sup>, épiburicine  $\geq 600$  mg/m<sup>2</sup>).
- Radiothérapie à forte dose ( $\geq 30$  Gy) où le cœur se trouve dans le champ de traitement.
- Anthracycline à plus faible dose (par exemple, doxorubicine  $< 250$  mg/m<sup>2</sup>, épiburicine  $< 600$  mg/m<sup>2</sup>) ou HERis ou VEGFis ou protéasomeis ou Bcr-Ablis et présence de l'un des facteurs suivants :
  - Âge  $\geq 60$  ans
  - Radiothérapie à faible dose ( $< 30$  Gy) où le cœur se trouve dans le champ de traitement.

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

- $\geq 2$  Facteurs de risque, notamment tabagisme, hypertension, diabète sucré, dyslipidémie, insuffisance rénale chronique et obésité.
- Une maladie cardiaque antérieure.
- Biomarqueurs cardiaques élevés\* avant l'initiation du traitement anticancéreux.

Pendant longtemps, l'évaluation cardiologique des patients recevant un traitement anticancéreux s'est limitée à la mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). Il est maintenant clairement établi que cette évaluation est insuffisante et qu'elle devrait inclure une évaluation plus complète du risque cardiovasculaire permettant une détection plus précoce des toxicités myocardiques ainsi que des autres toxicités cardiovasculaires (par exemple, hypertension, allongement de l'intervalle QTc, arythmies et maladies vasculaires).<sup>14, 15, 16</sup> Le groupe de travail propose donc de développer le concept d'"évaluation cardio-oncologique", correspondant à une stratégie d'évaluation cardiovasculaire globale et standardisée à proposer aux patients cancéreux adressés aux cardiologues, comprenant une évaluation des facteurs de risque, un ECG, des biomarqueurs et une évaluation par imagerie (tableau 2). Cette évaluation cardio-oncologique doit être complète avant l'initiation du traitement anticancéreux afin d'estimer le risque de base de toxicité cardiovasculaire, mais doit être adaptée aux médicaments anticancéreux au cours du suivi afin d'éviter de répéter des investigations inutiles. Ceci est particulièrement important pour les profils lipidiques et glycémiques, qui doivent être surveillés chez les patients traités par des médicaments qui les modifient (par exemple, les inhibiteurs de la kinase Bcr-Abl ou les inhibiteurs de la cible mammalienne de la rapamycine).

Exp 02. Évaluation cardiovasculaire incluse dans " l'évaluation cardio-oncologique ".

- Consultation clinique (y compris la mesure de la tension artérielle).
- ECG
- Glycémie,\* profil lipidique,\* calcul du taux de filtration glomérulaire.
- Évaluation du risque global cardiovasculaire à l'aide de lignes directrices<sup>17, 18</sup>.

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

- ETT comprenant des mesures de la FEVG (idéalement en 3 dimensions mais au moins en 2 dimensions selon la méthode biplan de Simpson) et du SLG. En l'absence de quantification de la fonction longitudinale du VG par GLS, utiliser le déplacement de l'anneau mitral par échocardiographie en mode M et/ou la vitesse systolique maximale de l'anneau mitral par DTI à ondes pulsées.
- Les agents de contraste LV pourraient être potentiellement utiles en échocardiographie bidimensionnelle.
- La CMR est recommandée si la qualité de l'ETT est sous-optimale.
- Utiliser la même modalité d'imagerie pour la surveillance.
- Prendre activement en charge les facteurs de risque et les maladies cardiovasculaires modifiables.
- Encourager l'exercice physique sur une base régulière et des habitudes alimentaires saines.

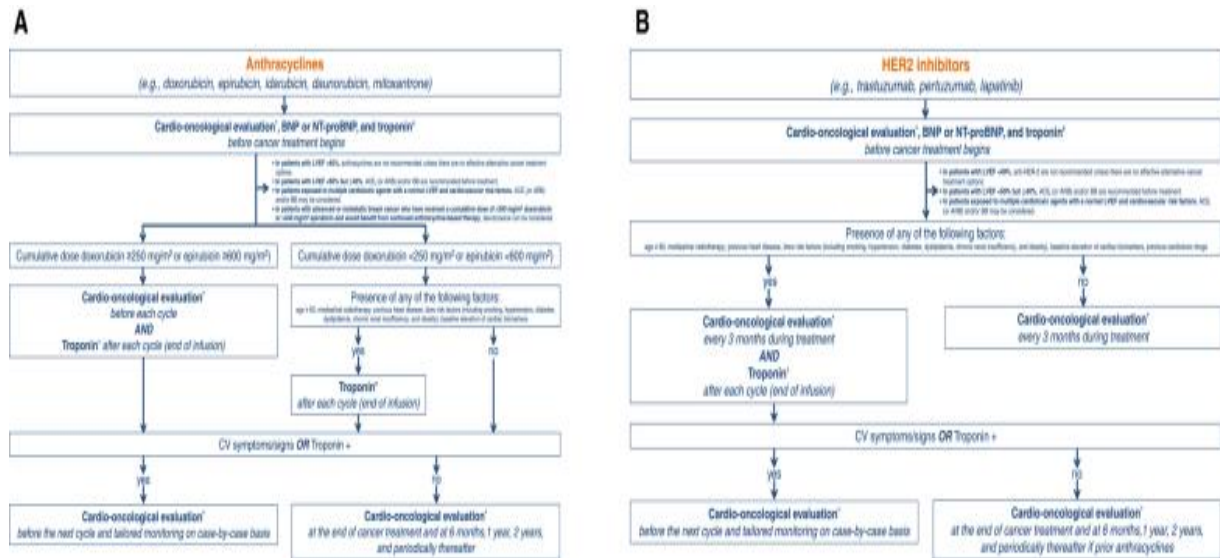
### **Anthracyclines**

Les anthracyclines sont des médicaments anciens qui ont été associés à plusieurs toxicités cardiovasculaires, dont la dysfonction systolique du ventricule gauche (DSTG) et l'insuffisance cardiaque (IC).<sup>19, 20</sup> Les stratégies de surveillance des anthracyclines proposées par les recommandations récentes sont présentées dans le tableau S2.

Toutes les recommandations recommandent le dépistage et la prise en charge optimale des maladies cardiovasculaires et des facteurs de risque avant, pendant et après un traitement aux anthracyclines. Elles soulignent l'importance du dépistage des signes précoces de cardiotoxicité, ce qui permet d'indiquer des stratégies de cardioprotection pour prévenir le développement d'une DAVG manifeste et d'une HF. Cependant, il existe de nombreuses différences dans les stratégies d'évaluation et de surveillance préthérapeutiques (y compris l'utilisation de biomarqueurs cardiaques tels que la troponine) ainsi que dans les indications de la prophylaxie médicamenteuse dans la prévention primaire de la cardiotoxicité. En ce qui concerne le suivi à long terme des survivants, aucun accord général n'a émergé de ces directives.

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

L'approche pragmatique harmonisée proposée par le groupe de travail est décrite dans la **figure 10A**.



**Figure 10** : Approche pragmatique pour le suivi des patients traités par anthracyclines (A) et inhibiteurs du facteur de croissance épidermique humain-2 (HER2) (B).

\*L'évaluation cardio-oncologique comprendra systématiquement au moins 1 visite avec :

- Une consultation clinique (incluant une mesure de la tension artérielle).
- ECG.
- La glycémie, le profil lipidique et le calcul du débit de filtration glomérulaire doivent être évalués avant l'initiation des anthracyclines et des inhibiteurs de HER2. Révérifier au moins à 1 an, 2 ans, et périodiquement par la suite pour les patients ayant reçu des anthracyclines.
- ETT comprenant des mesures de la FEVG (idéalement en 3 dimensions mais au moins en 2 dimensions selon la méthode biplan de Simpson) et du SLG. En l'absence de quantification de la fonction longitudinale du VG par GLS, utiliser le déplacement de l'anneau mitral par échocardiographie en mode M et/ou la vitesse systolique maximale de l'anneau mitral par ITD à ondes pulsées.
- Les agents de contraste LV pourraient être potentiellement utiles en échocardiographie bidimensionnelle.

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

- La CMR est recommandée si la qualité de l'ETT est sous-optimale.
- Utilisez la même modalité d'imagerie pour la surveillance.
- Prendre activement en charge les facteurs de risque et les maladies cardiovasculaires modifiables.
- Encouragez l'exercice physique sur une base régulière et des habitudes alimentaires saines.

Pour la surveillance, les dosages doivent être effectués par le même laboratoire (même type de troponine, même méthode de mesure) et au même moment (avant ou dans les 24 heures suivant chaque cycle). Troponine+ si >99ème percentile de la limite supérieure de référence ou significativement augmenté par rapport à la ligne de base. ECAi signifie inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; ARA, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine ; BB,  $\beta$ -bloquant ; BNP, peptide natriurétique de type B ; PA, pression artérielle ; CMR, résonance magnétique cardiaque ; CV, cardiovasculaire ; DTI, imagerie tissulaire Doppler ; GLS, déformation longitudinale globale ; LV, ventricule gauche ; FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche ; NT-proBNP, peptide natriurétique de type B N-terminal ; et ETT, échocardiographie transthoracique.

En résumé, les anthracyclines ne doivent pas être utilisées chez les patients ayant une FEVG <40%, sauf s'il n'existe pas d'autre traitement anticancéreux efficace. Chez les patients ayant une FEVG <50% mais  $\geq 40\%$  et ceux exposés à de multiples traitements anticancéreux cardiotoxiques qui ont une FEVG normale et des facteurs de risque cardiovasculaire associés, les anthracyclines peuvent être utilisées avec une stratégie cardioprotectrice utilisant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine [ARA]) et/ou des  $\beta$ -bloquants (BB). En ce qui concerne la surveillance pendant le traitement, l'utilisation de la troponine pour prédire la DAVG est très variable selon les lignes directrices en raison de résultats contradictoires dans les études publiées<sup>21, 22, 23, 24, 25</sup>. Le groupe de travail a proposé d'utiliser la troponine dans les situations où son intérêt a été le plus clairement démontré, à savoir en cas d'anthracycline à dose cumulative élevée (doxorubicine  $\geq 250$  mg/m<sup>2</sup> ou épirubicine  $\geq 600$  mg/m<sup>2</sup>), d'anthracycline à dose cumulative plus faible en association avec un autre traitement cardiotoxique ou de facteurs de risque cardiovasculaire<sup>21, 22, 23, 24, 25</sup>. Il est important que les dosages soient effectués par le même laboratoire (même type de troponine, même

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

méthode de mesure) et au même moment (dans les 24 heures suivant chaque perfusion).

### **Inhibiteurs de HER2**

Les HER2i (anticorps monoclonaux : trastuzumab et pertuzumab ; inhibiteur de tyrosine kinase : lapatinib) sont associés à la survenue de DAVG et d'HF.<sup>26</sup> Les stratégies de surveillance proposées par les lignes directrices actuelles sont présentées dans le tableau S3.

Toutes les recommandations recommandent une évaluation cardiologique avant l'initiation du traitement par HER2i, y compris un examen physique, un ECG et une imagerie cardiaque, de préférence une échocardiographie transthoracique. Cependant, il existe des différences importantes concernant l'évaluation initiale et ultérieure des biomarqueurs cardiaques et l'introduction préthérapeutique des IEC (ou ARA) et/ou des BB chez les patients à haut risque. Alors que la plupart des directives recommandent une surveillance par imagerie cardiaque tous les 3 mois pendant le traitement, les directives ASCO-2016 laissent le choix du moment à la discrétion du médecin. Aucune recommandation spécifique pour HER2is n'est proposée par les lignes directrices concernant le suivi à long terme chez les survivants.

L'approche pragmatique harmonisée proposée par le groupe de travail est décrite dans la **figure 10B**.

En résumé, le traitement HER2is ne doit pas être utilisé chez les patients dont la FEVG est inférieure à 40 %, sauf s'il n'existe pas d'autre traitement anticancéreux efficace. Chez les patients dont la FEVG est inférieure à 50 % mais supérieure à 40 % et ceux exposés à de multiples traitements anticancéreux cardiotoxiques avec une FEVG normale et des facteurs de risque cardiovasculaire associés, HER2is peut être utilisé avec une stratégie cardioprotectrice utilisant des IEC (ou des ARA) et/ou des BB. Le groupe de travail propose non seulement une évaluation par imagerie mais aussi une évaluation cardio-oncologique complète tous les 3 mois pendant le traitement HER2i chez tous les patients. L'avantage des troponines pour prédire la cardiotoxicité de HER2i par voie intraveineuse ou sous-cutanée est quelque peu équivoque et semble être plus utile, en particulier chez les patients ayant déjà été exposés à des anthracyclines.<sup>27</sup> L'évaluation des troponines peut être utilisée après chaque perfusion chez les patients présentant un risque plus élevé de cardiotoxicité.

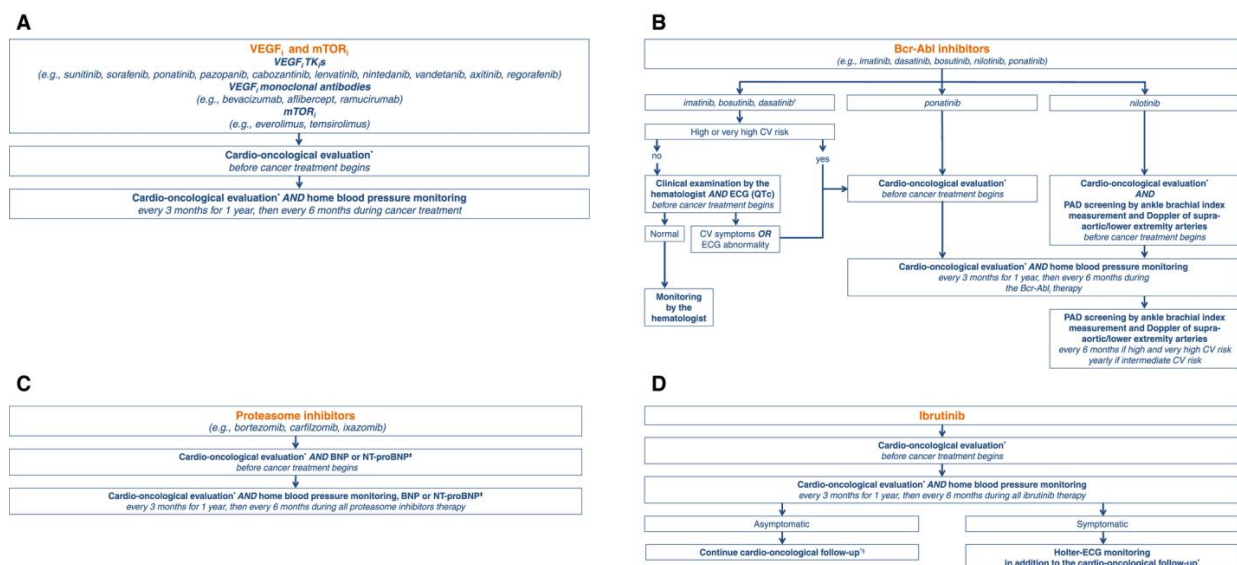
## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

### Inhibiteurs de VEGF

Les inhibiteurs du VEGF sont associés à un risque accru d'hypertension, d'ischémie myocardique, de DAVG, d'allongement de l'intervalle QTc et d'événements thromboemboliques artériels.<sup>28</sup> Les inhibiteurs de la cible mammalienne de la rapamycine ont un potentiel similaire d'événements cardiovasculaires indésirables (EI) et peuvent également provoquer une hypercholestérolémie, une hypertriglycéridémie et une hyperglycémie. Les stratégies de surveillance proposées par les lignes directrices actuelles sont présentées dans le tableau S4.

Toutes les recommandations recommandent une évaluation cardiovasculaire initiale comprenant le dépistage et la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire, la valeur initiale de la pression artérielle (PA) et la mesure de la FEVG. Pendant le traitement par VEGFi, les directives recommandent les mêmes règles générales que pour les autres traitements anticancéreux potentiellement cardiotoxiques, mais soulignent l'importance d'une surveillance appropriée et étroite de la PA et du dépistage des signes et symptômes précoces d'HF. Cependant, il n'y a pas de consensus sur l'utilisation de biomarqueurs cardiaques ou sur le moment des évaluations.

L'approche pragmatique harmonisée proposée par le groupe de travail est décrite dans la **figure 11A**.



**Figure 11** : Approche pragmatique pour le suivi des patients traités par VEGFi et mTORis (A), Bcr-Ablis (B), inhibiteurs de protéasome (C), et ibrutinib (D).

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

\*L'évaluation cardio-oncologique comprendra systématiquement au moins 1 visite avec .

- Une consultation clinique (incluant une mesure de la tension artérielle).
- ECG.
- La glycémie, le profil lipidique et le calcul du débit de filtration glomérulaire doivent être évalués avant l'initiation de ces médicaments. Révérer au moins tous les 3 mois pendant 1 an, puis tous les 6 mois pour les patients ayant reçu VEGFi, mTORi et Bcr-Abli.
- ETT comprenant des mesures de la FEVG (idéalement en 3 dimensions mais au moins en 2 dimensions selon la méthode biplan de Simpson) et du SLG. En l'absence de quantification de la fonction longitudinale du VG par GLS, utiliser le déplacement de l'anneau mitral par échocardiographie en mode M et/ou la vitesse systolique maximale de l'anneau mitral par ITD à ondes pulsées.
- Les agents de contraste LV pourraient être potentiellement utiles en échocardiographie bidimensionnelle.
- L'imagerie CMR est recommandée si la qualité de l'ETT est sous-optimale.
- Utilisez la même modalité d'imagerie pour la surveillance.
- Prendre activement en charge les facteurs de risque et les maladies cardiovasculaires modifiables.
- Encourager à faire de l'exercice régulièrement et à adopter des habitudes alimentaires saines.

L'échocardiographie transthoracique (ETT) est recommandée pour l'évaluation de la pression pulmonaire de base. L'ETT et le peptide natriurétique de type B (BNP)/NT-proBNP (peptide natriurétique de type N-terminal pro-B) ne doivent pas être réalisés le jour de la perfusion de l'inhibiteur de protéasome. §La surveillance par ECG peut être envisagée même chez les patients asymptomatiques en cas de fibrillation auriculaire ou d'arythmie ventriculaire asymptomatique. Bcr-Abli signifie inhibiteur de la kinase Bcr-Abl ; BP, pression artérielle ; CV, cardiovasculaire ; CMR, résonance magnétique cardiaque ; DTI, imagerie tissulaire Doppler ; GLS, déformation longitudinale globale ; LV, ventricule gauche ; LVEF, fraction d'éjection du ventricule gauche ; mTORi, inhibiteur de la cible mammalienne de la rapamycine ; PAD, artériopathie

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

périphérique ; TKi, inhibiteur de la tyrosine kinase ; et VEGFi, inhibiteur du facteur de croissance endothélial vasculaire.

En résumé, tous les patients éligibles pour un traitement par VEGFi devraient avoir une évaluation cardio-oncologique avant l'initiation du traitement en raison de la fréquence élevée et de l'apparition rapide des EI cardiovasculaires (quelques jours après l'initiation du VEGFi).<sup>29</sup> Ensuite, le groupe de travail propose de la répéter tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois pendant le traitement par VEGFi.<sup>29</sup> De plus, les patients devraient être éduqués sur la surveillance de la TA à domicile. L'intérêt de la troponine dans le suivi de ces molécules n'ayant pas été démontré, son utilisation n'est pas recommandée.

### **Inhibiteurs de la kinase Bcr-Abl**

Les inhibiteurs de la kinase de Bcr-Abl (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib et ponatinib) sont associés à une accélération de l'athérosclérose, au développement de maladies artérielles périphériques, au syndrome coronarien aigu, aux accidents vasculaires cérébraux, à l'hypertension, à l'hyperglycémie, à l'hypercholestérolémie, à l'épanchement péricardique, à l'hypertension artérielle pulmonaire, à l'allongement de l'intervalle QTc et parfois à la DAVG<sup>30, 31, 32</sup> Les stratégies de surveillance proposées par les lignes directrices actuelles sont présentées dans le tableau S4.

Malgré cette toxicité cardiovasculaire potentielle, aucune des recommandations actuelles ne traite spécifiquement de la surveillance des inhibiteurs de la kinase Bcr-Abl ; elles recommandent simplement les mêmes règles générales de surveillance que celles qui s'appliquent aux autres traitements anticancéreux présentant une cardiotoxicité potentielle.

L'approche pragmatique harmonisée proposée par le groupe de travail est illustrée à **la figure 11B**.

En résumé, il convient d'appliquer une stratégie de surveillance basée sur le risque spécifique de toxicité de chaque médicament inhibiteur de la kinase Bcr-Abl et sur le risque cardiovasculaire global individuel. Une attention particulière doit être accordée aux patients présentant un risque cardiovasculaire individuel très élevé ou élevé (estimé par les lignes directrices actuelles)<sup>17, 18</sup> et à ceux traités par nilotinib et ponatinib. En effet, une athérosclérose périphérique sévère, jusqu'alors non reconnue, est apparue comme un problème critique avec le nilotinib, ainsi que des événements thrombotiques artériels graves avec le ponatinib.<sup>33, 34, 35</sup> Les

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

résultats de plusieurs études soutiennent l'utilisation de l'indice brachial à la cheville dans ce contexte. Un indice cheville-brachial anormal ( $<0,9$ ) est sensible et spécifique de la maladie artérielle périphérique et pourrait indiquer une maladie athérosclérotique systémique.<sup>36, 37</sup>

### **Inhibiteurs de protéasome**

Les inhibiteurs du protéasome (carfilzomib, bortezomib et ixazomib) sont principalement associés à la DAVG, à l'HF, à l'hypertension artérielle et à l'ischémie myocardique.<sup>38, 39</sup> Les stratégies de surveillance proposées par les lignes directrices actuelles sont présentées dans le tableau S4.

Malgré un profil de toxicité cardiovasculaire clairement établi avec une fréquence d'apparition élevée, aucune des lignes directrices actuelles ne traite spécifiquement de la surveillance du protéasome. Elles recommandent simplement les mêmes règles générales de surveillance que pour les autres traitements anticancéreux présentant une toxicité cardiovasculaire potentielle.

L'approche pragmatique harmonisée proposée par le groupe de travail est décrite dans la **figure 11C**.

En résumé, tous les patients éligibles pour la protéasomé et particulièrement pour le carfilzomib devraient subir une évaluation cardio-oncologique de base avant le début du traitement. Cette évaluation initiale devrait également comporter une mesure initiale des peptides natriurétiques et un contrôle de la tension artérielle à domicile. Cette proposition est fondée sur le fait que le délai médian de survenue du premier événement cardiovasculaire après le début du traitement par protéasome était de 31 jours, 86 % des événements cardiovasculaires survenant dans les 3 premiers mois, et que les peptides natriurétiques de base étaient également prédictifs d'événements cardiovasculaires.<sup>38, 40</sup> Après l'évaluation de base, il est suggéré de répéter l'évaluation cardio-oncologique, y compris les peptides natriurétiques, et la surveillance de la tension artérielle à domicile tous les 3 mois la première année, et tous les 6 mois par la suite, pendant toute la durée du traitement par protéasome.<sup>40</sup>

### **Ibrutinib**

L'ibrutinib est associé à la fibrillation auriculaire (FA) depuis les premières phases de développement du médicament. Plus récemment, d'autres toxicités cardiovasculaires ont été décrites, notamment l'hypertension, l'HF, les arythmies ventriculaires et les troubles de la conduction<sup>41</sup>.

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

En résumé, bien que le profil de toxicité cardiovasculaire de l'ibrutinib ait été clairement établi, notamment le risque de FA, aucune des lignes directrices actuelles ne traite spécifiquement de la surveillance de l'ibrutinib.

L'approche pragmatique harmonisée proposée par le groupe de travail est illustrée à **la figure 11D**.

En résumé, tous les patients admissibles à un traitement par l'ibrutinib devraient subir une évaluation cardio-oncologique de base avant le début du traitement en raison des multiples effets secondaires cardiovasculaires associés à l'ibrutinib.<sup>41, 42</sup> Après l'évaluation de base, les patients asymptomatiques devraient subir une évaluation cardio-oncologique répétée tous les 3 mois la première année (et tous les 6 mois par la suite) associée à une surveillance de la TA à domicile pendant tout le traitement par l'ibrutinib. La décision d'effectuer des évaluations cardio-oncologiques tous les 3 mois au cours de la première année est fondée sur le fait que les troubles de la conduction se développent principalement au cours des 30 premiers jours et que la FA, les arythmies ventriculaires et l'HF ont une incidence maximale entre 2 et 3 mois, tandis que l'hypertension survient principalement après 4 à 5 mois. Dans l'ensemble, les EI cardiaques apparaissent régulièrement au cours de la première année suivant l'initiation de l'ibrutinib.<sup>41</sup> Chez les patients symptomatiques, nous suggérons d'ajouter une surveillance Holter-ECG répétée pour le dépistage de la FA.

### **Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire**

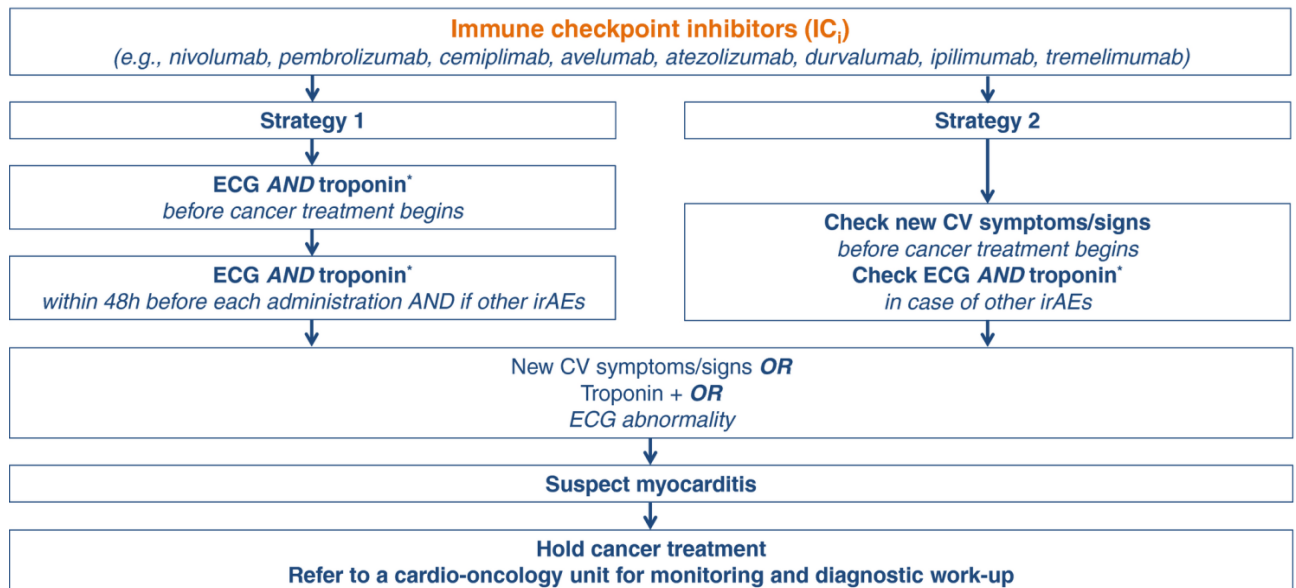
Les ICi sont associés à la survenue d'une myocardite d'origine immunitaire, dont la mortalité est élevée ( $\approx 50\%$ ).<sup>43, 44, 45, 46</sup> La péricardite, les arythmies supraventriculaires, le syndrome coronarien aigu et le syndrome de Takotsubo sont d'autres EI cardiovasculaires potentiels d'origine immunitaire.<sup>45, 47, 48</sup> Les stratégies de surveillance proposées par les lignes directrices actuelles sont présentées dans **le tableau S5**.

Avant le traitement par ICi, seule l'ASCO-2018<sup>11</sup> recommande de réaliser un ECG et d'envisager la troponine, en particulier chez les patients traités par des immunothérapies combinées, mais il n'y a pas de consensus entre les lignes directrices, que ce soit pour l'évaluation cardiovasculaire préthérapeutique ou pour la surveillance des patients asymptomatiques. Les lignes directrices ASCO-2018<sup>11</sup> et ESMO-2020<sup>13</sup> recommandent de réaliser rapidement un bilan approprié (ECG, troponine, peptide natriurétique de type B ou peptide natriurétique de type N-terminal pro-B, protéine C-réactive, titre viral,

## II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

échocardiogramme avec déformation longitudinale globale [DSG], et résonance magnétique cardiaque) pour les patients qui développent de nouveaux symptômes cardiovasculaires ou chez lesquels on constate fortuitement une arythmie ou une anomalie de la conduction à l'ECG ou une DAVG à l'échocardiogramme pendant le traitement par ICi (ou après son achèvement récent).

L'approche pragmatique harmonisée proposée par le groupe de travail est représentée dans la **figure 12**.



**Figure 12** : Approche pragmatique pour le suivi des patients traités par des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.

\*Pour le suivi, les dosages doivent être effectués par le même laboratoire (même type de troponine, même méthode de mesure) et avant chaque administration. Troponine+ si >99ème percentile de la limite supérieure de référence ou significativement augmenté par rapport à la ligne de base. CV signifie cardiovasculaire ; irAEs, effets indésirables liés à l'immunité.

En résumé, il faut garder à l'esprit que la suspicion clinique de myocardite associée à l'ICi est généralement faite par les oncologues lors du suivi des patients. Par conséquent, l'algorithme proposé doit être disponible dans le service d'oncologie, facile à exécuter et à analyser par un noncardiologue.<sup>49</sup> Le groupe de travail propose d'envisager deux stratégies qui reflètent le mieux l'ensemble du scénario clinique possible. La stratégie 1 prend en compte les signes/symptômes cardiovasculaires de base, l'ECG et la troponine I ou T pour chaque patient censé recevoir un traitement par ICi. Ces paramètres doivent être vérifiés et comparés aux valeurs de base avant chaque administration d'ICi et en cas de survenue d'un

## **II.REVUE DE LALITTERATURE**

---

EI non cardiovasculaire d'origine immunitaire. La stratégie 2 considère que seuls les signes/symptômes cardiovasculaires doivent être vérifiés avant chaque administration d'ICI, et que seuls les patients présentant de nouveaux signes/symptômes cardiovasculaires ou des EI non cardiovasculaires liés à l'immunité doivent être évalués par ECG et troponine. Les stratégies 1 et 2 considèrent que les patients asymptomatiques présentant une augmentation de la troponine ou de nouvelles anomalies à l'ECG ou les patients présentant de nouveaux signes/symptômes cardiovasculaires doivent être rapidement orientés vers une unité de cardio-oncologie capable de confirmer ou d'infirmier le diagnostic de myocardite liée aux ICI.

## II. REVUE DE LALITTERATURE

---

# **III. PROBLEMATIQUE**

### III.PROBLEMATIQUE

---

### III.PROBLEMATIQUE

Les récents progrès thérapeutiques en oncologie médicale ont modifié amplement le cours évolutif de certains néoplasies

Nous assistons actuellement à des objectifs thérapeutiques ciblant radicalement la rémission complète de certains cancers à des stades débutants ou bien plus au moins évolués

Néanmoins, la plupart de ces traitements ne sont pas dénués d'effets secondaires.

La toxicité cardiaque dans son volet myocardique est la plus redouté et conséquemment la plus étudiée

Cependant a survenue d'arythmies précoces durant et au décours des premières cures du traitement, pourrait sérieusement compromettre le pronostic vital général des patients requérant parfois le report, la modification l'arrêt du traitement, qui est un évènement pronostique défavorable.

De nos jours il n'existe aucun protocole de consensus de prédiction, surveillance et prévention des complications rythmiques du traitement chimiothérapeutiques établi et adopté unanimement à l'échelle national ou internationale

Notre travail tend à proposer en premier, un recensement des évènements rythmiques à caractère prospectif en fonction du profil du malade et le traitement reçu afin d'établir d'un protocole modélisé de surveillance suite l'individualisation des facteurs de risque avec l'imputabilité et la détection précoce et la stratification du risque rythmique

Ce travail une fois accompli aura pour objectif secondaire de faire le lit à un protocole de prévention selon la stratification du risque préétablie anti arythmique dans une optique d'ébauche de consensus nationale qui se voudra plus large par d'autres travaux en la matière

## **IV.OBJECTIFS**

## **IV.OBJECTIFS**

---

### **IV.OBJECTIFS :**

#### **1.PRINCIPAL :**

- Etudier les différents facteurs de risque prédisposant à la survenue d'arythmies cardiaques précoces sous chimiothérapie.

#### **2.SECONDAIRES :**

- Etudier les types d'arythmies précoces induites par la chimiothérapie et leur fréquence.
- Proposer une méthodologie pour le monitoring des patients à risque de développer ce sous-type de cardiotoxicité.
- Stratifier le risque rythmique
- Proposer des mesures thérapeutiques voire préventives à ces arythmies.

# **V. PATIENTS ET METHODES**

## V. PATIENTS ET METHODES

---

### 1. POPULATION D'ETUDE :

#### 1.1. Modalités de recrutement :

Patients de 03 services d'Oncologie de KEH et AFLOU de la wilaya de Laghouat et le service d'oncologie de l'hôpital mixte de DJELFA provenant des consultations externes devant subir des cures de chimiothérapie pour l'étude des arythmies précoces induites lors de l'initiation de celle-ci

#### 1.2. Critères d'inclusion :

Patients des deux sexes devant recevoir un traitement médical oncologique

#### 1.3. Critères d'exclusion :

- Patients suivis déjà pour un trouble du rythme cardiaque.
- Patients ayant présenté des arythmies en pré cure.

#### 1.4. Détermination de la taille de l'échantillon

Le nombre de patients colligés durant la période de l'étude est 57 patients.

## 2. METHODOLOGIE :

### 2.1. Type d'étude :

Notre travail va porter sur une étude descriptive transversale à recrutement prospectif étudiant les arythmies précoces survenant lors d'un traitement médical oncologique chez des patients cancéreux ou non.

### 2.2. Protocole de l'étude :

Tout patient devant initier une cure de chimiothérapie doit bénéficier de :

Avant le début de la cure :

- Un interrogatoire minutieux plus un examen clinique cardiovasculaire complet
- Un ECG 12 dérivations avec étude analytique et synthétique.
- Un bilan échocardiographie avec évaluation de la fonction VG, systolique (par la mesure de la FE, par méthode Teicholtz ) et diastolique
- Un bilan biologique standard.
- Stratification du risque cardiovasculaire global en utilisant l'application ESC CVD risk Calculation
- 3 ECG à la recherche d'éventuels troubles du rythme cardiaque asymptomatiques avant la cure à 1 heure de du début et au décours de la cure.

Une fiche d'exploitation individuelle est établie afin de recueillir les différentes données pour une meilleure analyse

## V. PATIENTS ET METHODES

---

### **2.3. Définition des paramètres d'étude :**

Les arythmies induites par la chimiothérapie sont considérées comme précoces lorsqu'elles surviennent durant les premières 24 h de début de la chimiothérapie avec un pic de fréquence reconnu lors de la 1<sup>ère</sup> heure.

Les différentes arythmies observées lors de l'initiation d'un traitement médical oncologique sont classées comme suit:

- Troubles de l'excitabilité à l'étage auriculaire : des extrasystoles auriculaires (ESA), une fibrillation atriale (FA), un flutter atriale
- Troubles de l'excitabilité à l'étage ventriculaire : des extrasystoles ventriculaires (ESV), des salves de tachycardie ventriculaire non soutenue (TVNS) ou des tachycardies ventriculaires (TV)
- Troubles de la conduction : des blocs sino-auriculaires (BSA) ou auriculo-ventriculaires (BAV) de différents degrés
- Un allongement de l'espace QT avec d'éventuelles torsades de pointe

**2.4 .Durée de l'étude: 07 mois de 26 septembre2022 au 15 mai 2023**

# **VI. MOYENS HUMAINS ET MATÉRIELS**

## **VI.MOYENS HUMAINS ET MATERIELS**

---

### **1-Moyens humains:**

- Personnels médical et paramédical des services sus citées
- .

### **2-Moyens matériels:**

- Un appareil d'ECG 12 dérivations
- Un appareil d'Echocardiographie doppler

# **VII. Présentation des résultats**

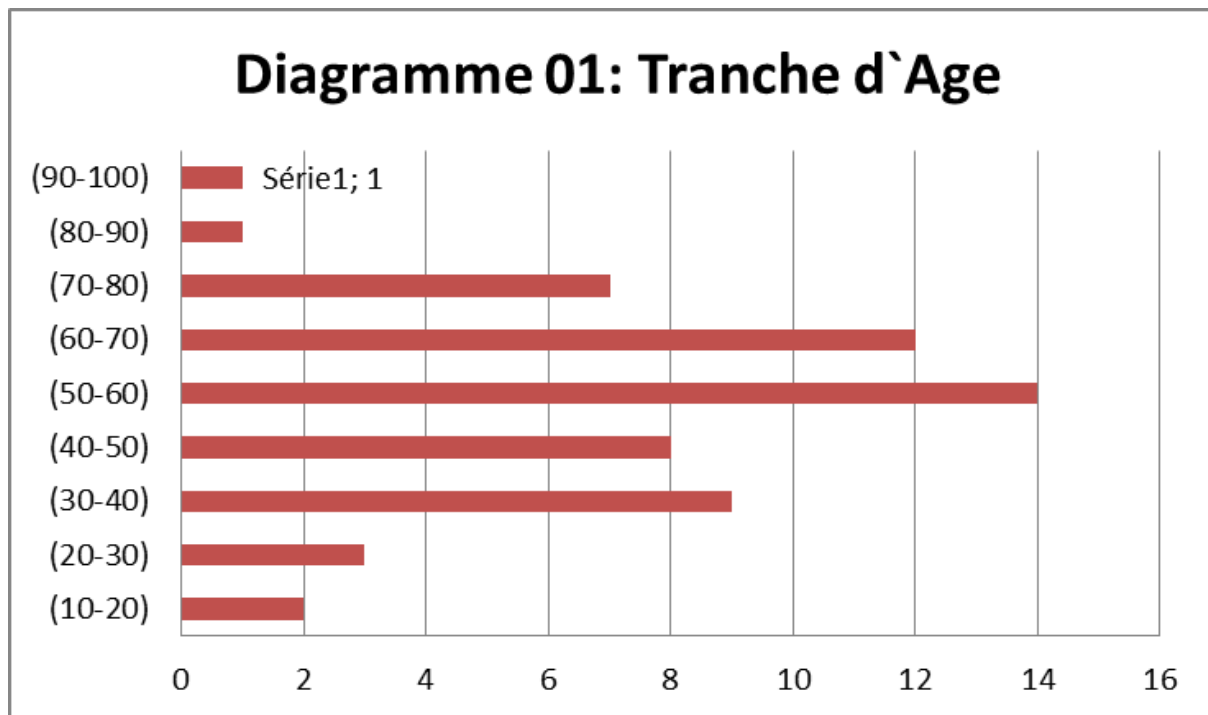
## VII. PRESENTATION DES RESULTATS

---

### I. Analyse descriptive

#### 1. Répartition selon l'Age

**Diagramme 01 A.**



La moyenne d'âge de nos patientes est de 53 ans avec des âges extrêmes de 12-93ans.

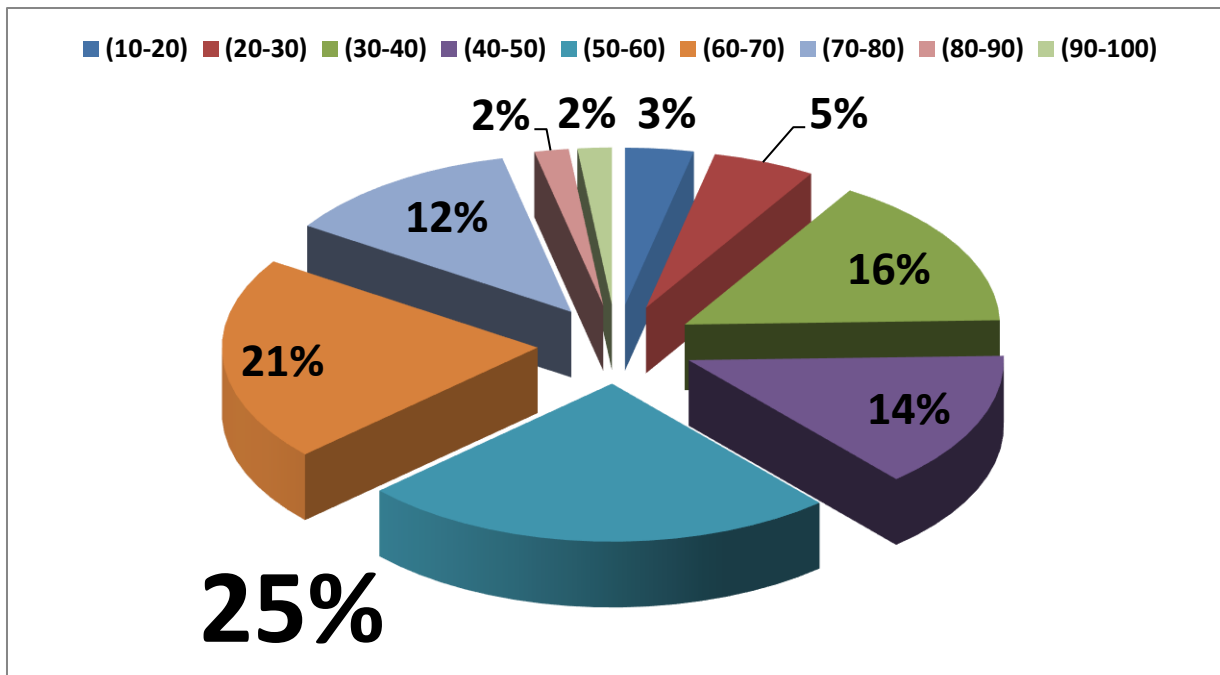
La tranche de 50-60 ans était la plus touchée avec un taux de 25%

La moyenne d'âge chez les hommes est de 56ans et chez les femmes est de 53ans

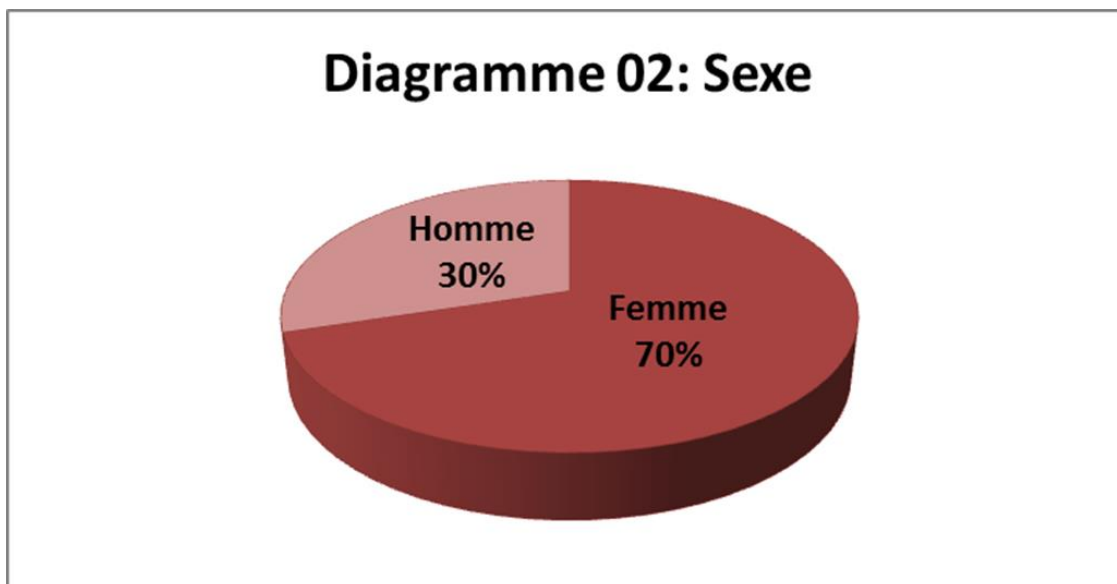
Age de 50 ans est un Age limite d'incidence des arythmies entre autre le QTL et le delta QT et ceci est liée au cumul des facteurs de risque cardiovasculaire à partir de cette âge .

**Diagramme 01 B.**

## VII. PRESENTATION DES RESULTATS

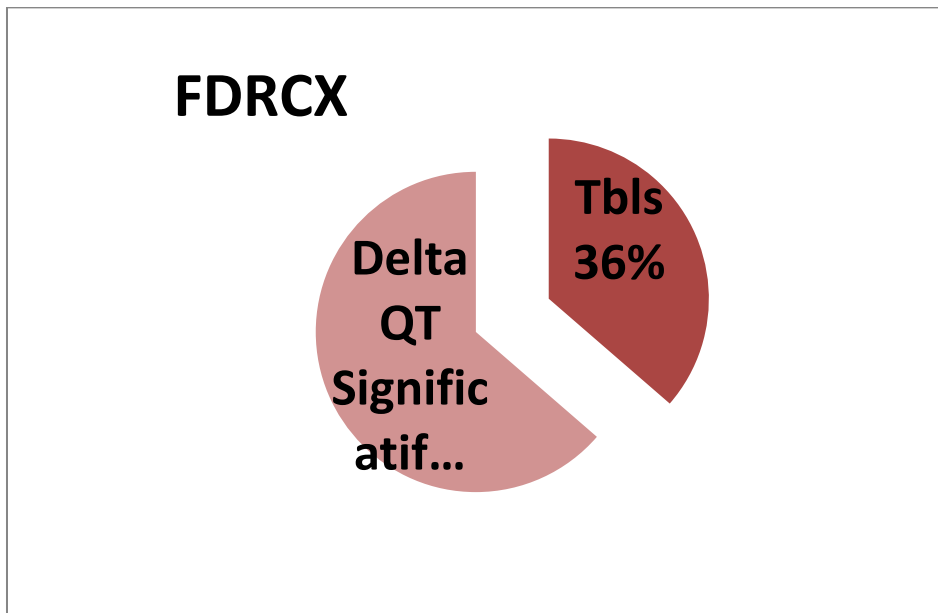


**2. Répartition selon le sexe car nous avons une forte incidence des néplasie mammaires dans l'échantillon**

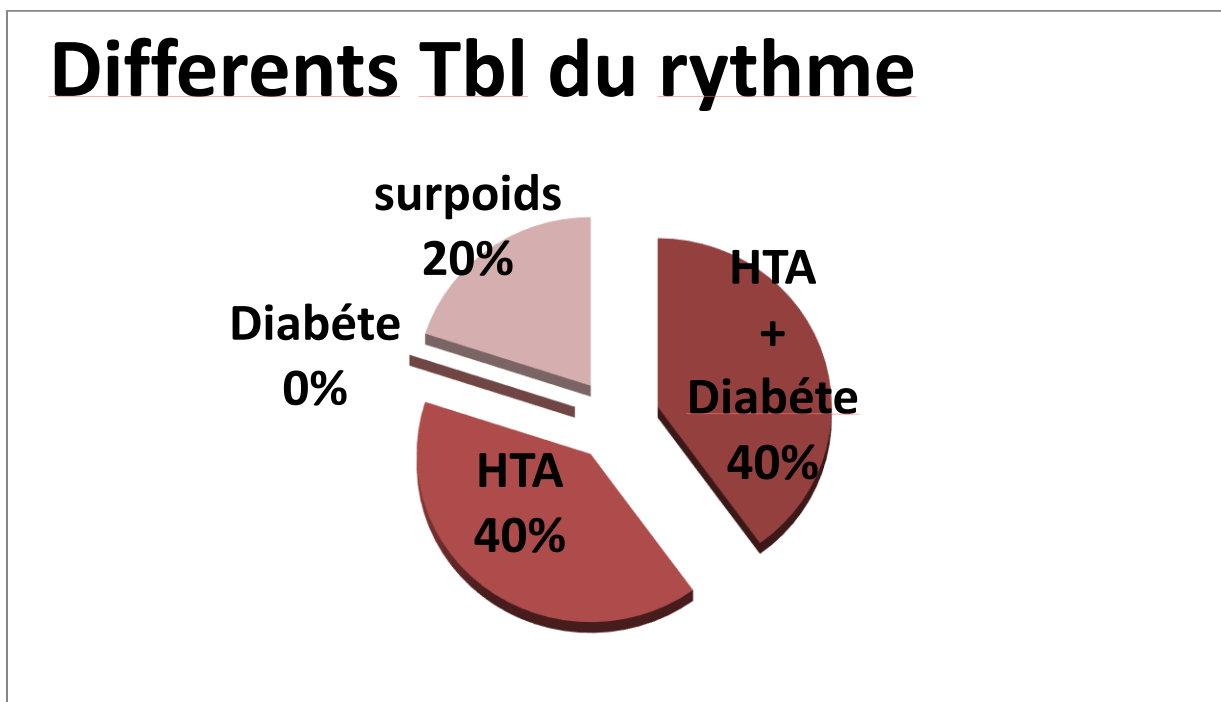


## VII. PRESENTATION DES RESULTATS

### 3.Répartition des patients selon les facteurs de risque cardiovasculaire



Sur notre échantillon 36% des patients qui ont développés des troubles de rythmes de tout type ont des facteurs de risque cardiovasculaires et 64% de nos patients qui présentent un delta QTc significatif ont également des facteurs de risque cardiovasculaires .



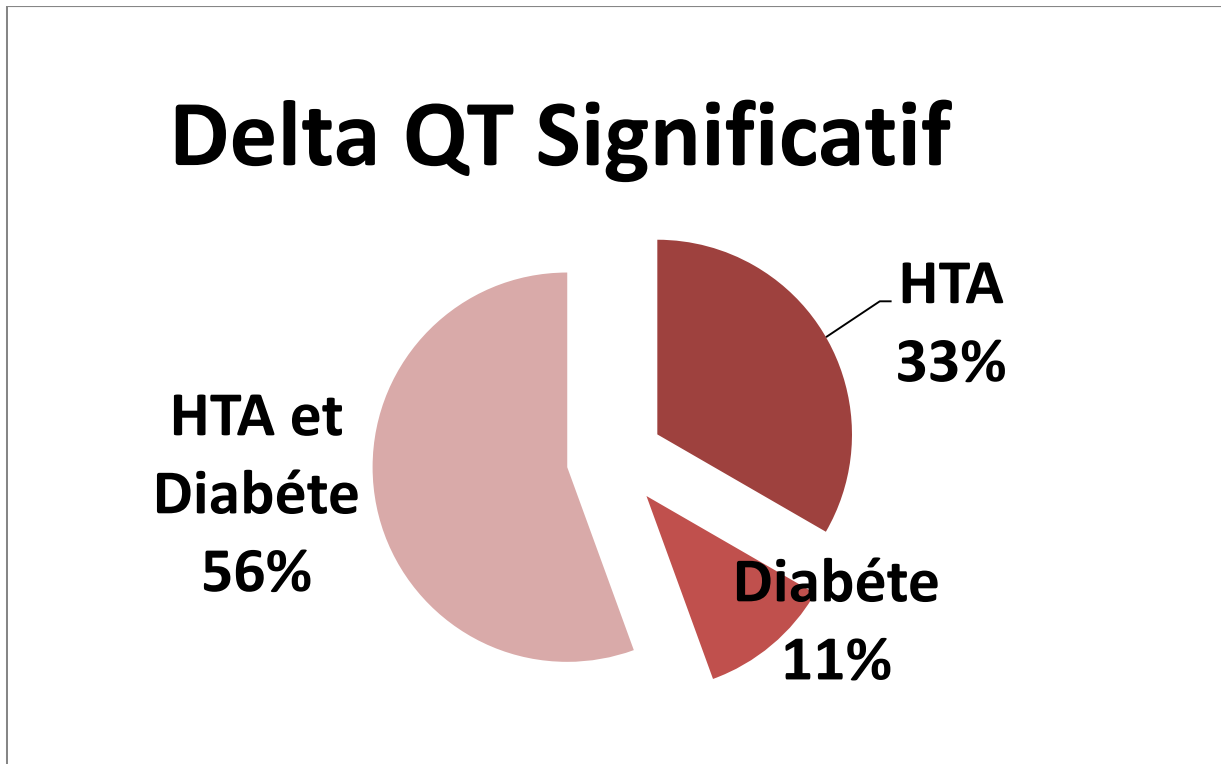
40% des patients qui ont développés des troubles du rythme sont hypertendus

## VII. PRESENTATION DES RESULTATS

---

de même 40% ont une association HTA et diabète

20% sont en surpoids



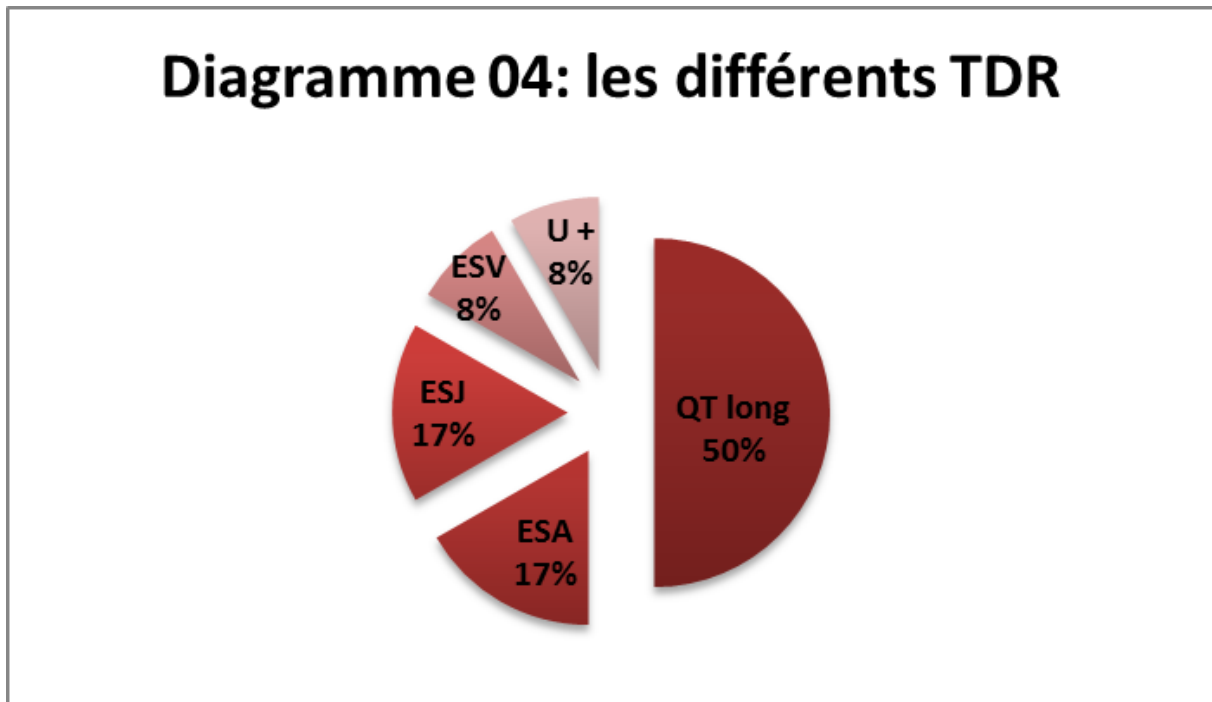
56% des patients qui ont un delta QT significatif sont diabétiques et hypertendus à la fois

33% des patients sont des hypertendus seulement et 11% ont le diabète comme facteur de risque cardiovasculaire au total le tandem HTA-diabète est incriminé sur plus deux tiers dans la survenue des Arythmies tous types confondus dont le fort liens statistique est évident.

## VII. PRESENTATION DES RESULTATS

---

### 4.Répartition selon les différents TDR détectés



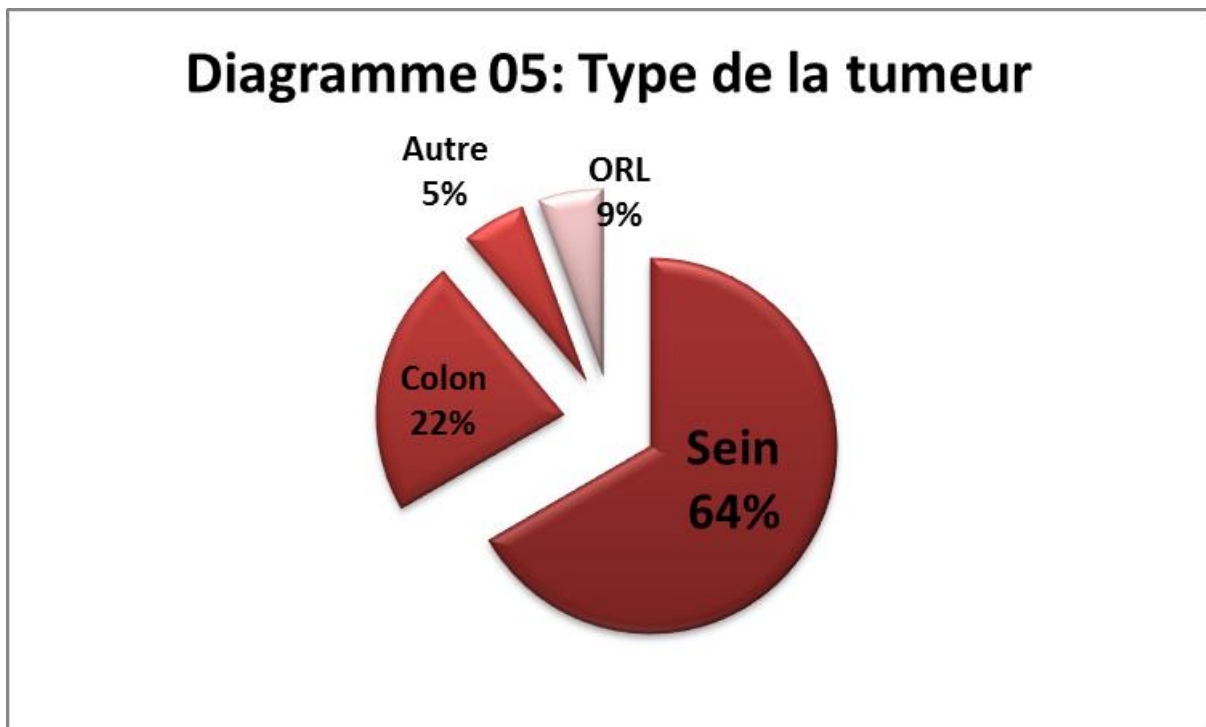
50% des patients de notre échantillon ont développé comme trouble de rythme un allongement de l'espace QT

ESA de même fréquence dans notre échantillon que ESJ sont de 17%

Par contre ESV décrite parmi les troubles du rythme fréquents ne représente que 8% de même, l'inscription nouvelle de l'onde U est un facteur prédictif de survenue d'un trouble du rythme lié à la modification de la repolarisation entre les différentes couches myocardiques.

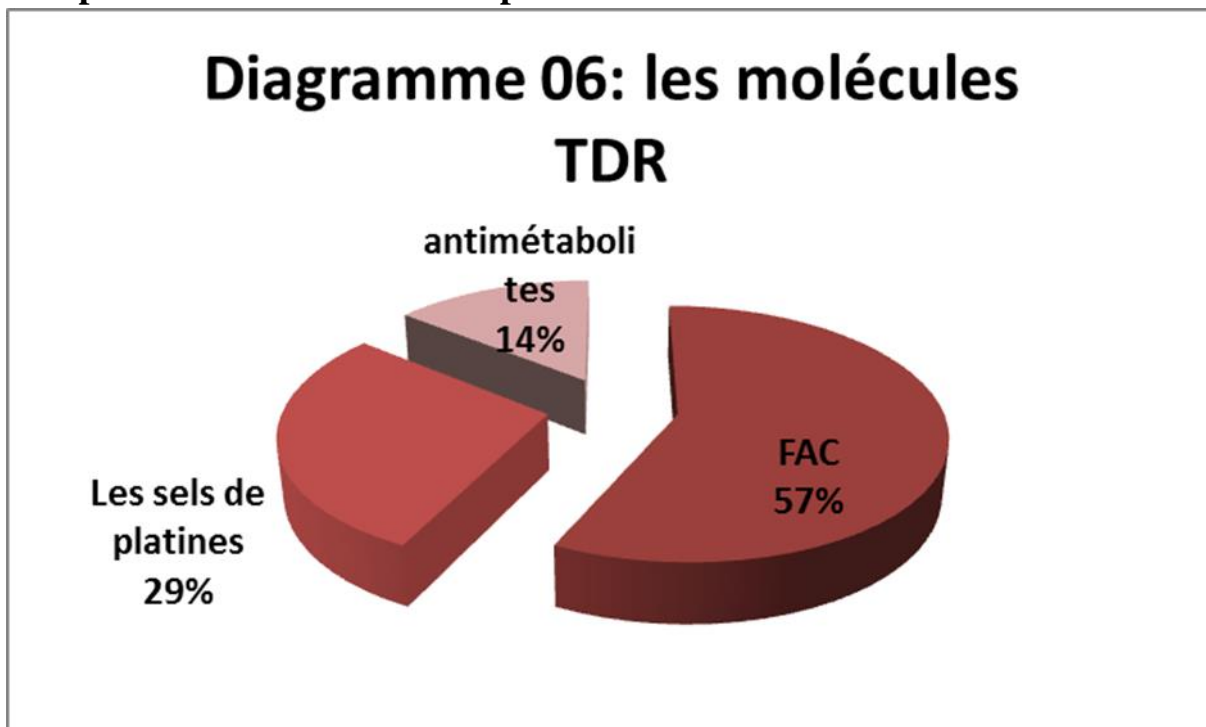
## VII. PRESENTATION DES RESULTATS

### 5.Répartition selon le type de la tumeur



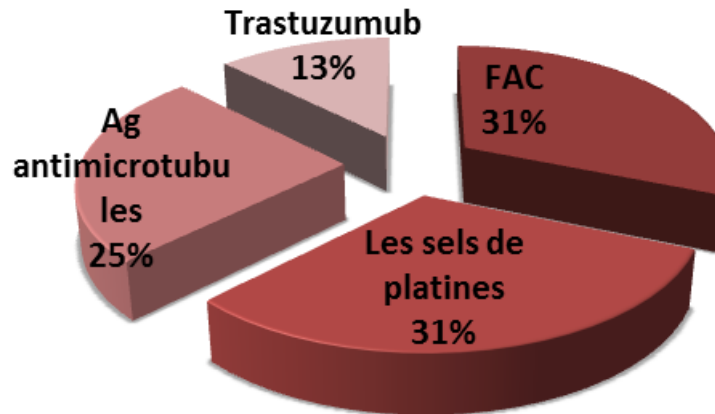
La néoplasie du sein représente 64% des tumeurs durant notre étude suivie par le cancer du côlon représenté par 22% puis les néoplasies de la sphère ORL 9% donc la liaison ici suivant en biais car le cancer du sein est le plus fréquent donc le plus traité d'où les complications cardiaques en totalité.

### 6.Répartition selon le Protocol prescrit



## VII. PRESENTATION DES RESULTATS

### Diagramme 06: les molécules Delta QTc long



- Le protocole FAC c'est le plus arythmogène avec 57% dont ces 3 molécules:

✓5FU : antimétabolite

✓Doxorubicine : antracycline

✓Cyclophosphamide: sels de platines

On a détecté ESA et ESV par ailleurs ni FA ni TV ni allongement de QT.

- Les sels de platines à part le cyclophosphamide qui fait partie du FAC ont été incriminés dans 29% des troubles du rythmes

Nous avons détecté des ESA et apparition de l'onde U+ qui est un prédicteur de trouble du rythme.

Et 31% de même que le FAC dans le delta QT significatif c'est-à-dire un allongement ou un raccourcissement plus de 50 millisecondes

- Les antimétabolites à part le 5FU ont été incriminés dans 14%

## VII. PRESENTATION DES RESULTATS

---

SUR NOTRE ÉCHANTILLON à donner un allongement significatif de l'espace de QT c'est-à-dire supérieur ou égal à, 500 millisecondes et parfois menant calculé à 650 milliseconde ( un seul cas )

- Les agents antimicrotubules

On a eu un allongement de QT comme trouble du rythme dans 25% par rapport des autres troubles ont provoqués un delta QT significatif.

- On a eu 4 patientes sous trastuzumab chez 02 il y avait un delta QT significatif sans autres troubles

## DISCUSSION

---

### DISCUSSION



- Le protocole FAC c'est le plus arythmogène dont ces 3 molécules:

✓5FU : antimétabolite

✓Doxorubicine : antracycline

✓Cyclophosphamide: sels de platines

C'est décrit qu'elles donnent des troubles du rythme type ESA ESV toutes les trois

La doxorubicine donne dans 30% des cas des extrasystoles parfois FA rarement TV Le 5FU et cyclophosphamide c'est décrit qu'elles provoquent un allongement de QT On a détecté ESA et ESV CE QUI CONCORDE avec la littérature ( ESC guidelines onco-cardiologie 2022 page 70/71° par ailleurs ni FA ni TV ni allongement de QT.

- Les sels de platines à part le cyclophosphamide qui fait partie du FAC c'est décrit qu'elles provoquent TVNS et FA par contre nous avons détecté des ESA et apparition de l'onde U+ qui est un prédicteur de trouble du rythme.

- Les antimétabolites à part le 5FU

Dans la littérature la gemcitabine surtout en association avec carboplatine ou Paclitaxel donne une FA qui peut être prévenu par amiodarone 24h avant la cure SUR NOTRE ÉCHANTILLON à donner un allongement significatif de l'espace de QT

- Les poisons du fuseau Paclitaxel et docetaxel c'est décrit qu'elles donnent des troubles de conduction type: -bradycardie sinusale -BAV I et également BAV II il y a même BAV III dans des rares cas et aussi TVNS on a pas signalé ce genre de trouble par ailleurs il y avait un allongement de QT

- Inhibiteur de la tyrosine kinase agit sur la modulation de la signalisation des facteurs de croissance La molécule phare trastuzumab "l'Herceptine" qui donne des ESV résolus après l'arrêt à la fin du traitement sur notre échantillon il y avait un delta QT significatif sans autres troubles.

## DISCUSSION

---

- De prime abord une collaboration entre oncologue et cardiologue tout au long de la prise en charge du patient atteint du cancer est actuellement fortement requise.
- La prise en charge des patients débute depuis la stratification en amont de la prescription du traitement médical oncologique.
- Le dépistage et la gestion de la toxicité pendant la cure.
- La prise en charge à distance du cancer ce qu'on appelle la prise en charge des survivants selon la sociétés savantes d'onco-cardiologie.

- La consultation pré\_ thérapeutique chez le cardiologue :

.Examiner le patient

.Stratifier son risque cardiovasculaire

.Dépister des pathologies cardiaques sous-jacentes

.Faire un ECG est obligatoire

.Echocardiographie-Doppler avec la technique du GLS pour détecter les dysfonctions myocardiques infra cliniques au-delà de la FE dont l'association est fondamentale

.Bilan biologique complet : ionogramme sanguin magnésémie calcémie BNP Troponine chez les patient à risque et à "patient à très haut risque"

Chez les patients à

- ❖ Faible risque suivi non recommandé

- ❖ Risque moyen échocardiographie –doppler avec GLS tous les 6mois

- ❖ Haut risque: il est recommandé de

.Stabiliser les facteurs de risque cardiovasculaires

.Corriger les troubles de l'ionogramme sanguin

## DISCUSSION

---

.Instaurer un traitement pharmacologique cardioprotecteur par exemple : la classe bêta-bloquant car c'est le seul anti-arythmiques qui respectent l'espace QT et les meilleurs pour assurer une bonne perfusion coronaires en cas d'utilisation des 5fu et la protection myocardique contre le stress oxydatif sources d'arythmies

.une bonne surveillance clinique biologique et surtout échographique.

- En ce qui concerne l'analyse de l'intervalle QT, il ne s'agit pas seulement de l'intervalle lui-même, mais il est également lié à l'hétérogénéité et aux ondes T anormales.
- Nous avons également besoin d'une percée pour les mesures de l'intervalle QT, car le chevauchement de la fin de l'onde T et de l'intervalle QT puisque le chevauchement de la fin de l'onde T avec la ligne isoélectrique est inévitable avec les appareils actuels.
- Le changement séculaire de la position du cœur et de la forme du corps modifiera également la boucle vectorielle, et, par conséquent, l'extrémité de l'onde T se superpose à la ligne isoélectrique et obscurcit la vraie valeur de l'onde.
- La correction de la fréquence cardiaque est également importante et la correction peut fausser les résultats dans certains cas.
- Dans certains cas. Prendre la valeur supérieure ou inférieure ne nous donnera pas toujours la bonne réponse.

# **CONCLUSION ET RESULTAS**

## CONCLUSION ET PERSPECTIVE

---

### CONCLUSION ET PERSPECTIVE

Le sexe féminin est un facteur de risque non modifiable d'allongement de l'espace QT ce qui concorde parfaitement avec la littérature et les dernières recommandations européennes en onco-cardiologie

Delta normal de l'espace QT est inférieure à 10ms

Supérieur à 10ms est un allongement admissible et le risque devient significatif.

Si la dynamique Supérieur à 50ms le risque est réel et menaçant

La mise en condition du malade en cas d'allongement de l'espace QT ou perturbation de la dynamique de celui-là consiste surtout à assurer une kaliémie calcémie et magnésémie selon les normes ainsi qu'une fonction rénale correcte.

Il est recommandé un bon apport en magnésium pour la poursuite du traitement médicale oncologique de par son effet stabilisateur de la membrane et anti arythmique dont le déficit pourrait exposer au risque rythmique.

## **LES LIMITES DE L'ETUDE**

---

### **LES LIMITES DE L'ETUDE**

Bilan biologique incomplet selon ce qui est recommandé récemment par ESC 2022 à savoir ionogramme sanguin calcémie BNP troponine qui sont essentiel à l'évaluation des patients à risque.

Evaluation échographique souvent incomplète par rapport la fonction diastolique détaillée et absence totale du GLS faute du matériel califié

La biothérapie, l'échantillon manque pour faire une comparaison.

# **BIBLIOGRAPHIE**

## **BIBLIOGRAPHIE**

---

### **BIBLIOGRAPHIE**

01. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC)

European Heart Journal, Volume 43, Issue 41, 1 November 2022, Pages 4229–4361, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>

Published: 26 August 2022

02. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2022;43:280–299.

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

03. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: Cardio-oncology. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1287–1306.

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

04. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–249.

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

05. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:474–502.

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

06. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:503–522.

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

## **BIBLIOGRAPHIE**

---

07. Tavit Y ,Arslan U ,Okyay K ,Sen N ,Boyaci B. La fibrillation auriculaire induite par le traitement gemcitabine chez un homme de 65 ans . *Onkologie*2007 ; 30 : 253 - 5 .

CrossRefMedlineWeb of Science

08. Fradley MG, Moslehi J. QT prolongation and oncology drug development. *Card Electrophysiol Clin* 2015;7:341–355.

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

09. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, et al. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e007724.

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

10. Viganego F, Singh R, Fradley MG. Arrhythmias and other electrophysiology issues in cancer patients receiving chemotherapy or radiation. *Curr Cardiol Rep* 2016;18:52.

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

11. Curigliano G, Spitaleri G, De Braud F, Cardinale D, Cipolla C, Civelli M, et al. QTc prolongation assessment in anticancer drug development: clinical and methodological issues. *Ecancermedicalsecience* 2009;3:130.

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

Barbey JT ,Pezzullo JC ,Soignet SL. Effet de trioxyde d'arsenic sur l'intervalle QT chez les patients atteints de tumeurs malignes avancées . *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 3609 - 15 .

12. Salem J-E, Nguyen LS, Moslehi JJ, Ederhy S, Lebrun-Vignes B, Roden DM, et al. Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study. *Eur Heart J* 2021;42:3915–3928.

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

13. Singla A, Hogan WJ, Ansell SM, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, et al. Incidence of supraventricular arrhythmias during autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:1233–1237.

## BIBLIOGRAPHIE

---

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

14. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1966–1983.

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

15. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020;22:1504–1524.

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

16. Youssef G, Liens M. La prévention et la gestion des complications cardiovasculaires de la chimiothérapie chez les patients atteints de cancer. *Am J drogues Cardiovasc* 2005 ; 5 : 233 - 43.

CrossRefMedline

17. Guzzetti S, Costantino G , Sada S ,Fundaro C . cancer colorectal et la fibrillation auriculaire: une étude cas-témoins. *Am J Med* 2002 ; 112 : 587- 8.

CrossRefMedlineWeb of Science

18. Hersh MR, Linn W, Kuhn JG, Von Hoff DD. surveillance électrocardiographique des patients recevant une chimiothérapie anticancéreuse phase I. *Cancer Treat Rep* 1986 ; 70 : 349 - 52.

MedlineWeb of Science

19. Heyll A, Songhen D ,Kobbe G ,Schneider P ,Bauser U ,Thiele KP et al. idarubicine, le melphalan et le cyclophosphamide: une intensification à haute dose traitement pour le traitement de patients souffrant de myélome .*leucémie* 1997 ; 11 : S32 - 4.

20. Rozental JM ,Robins HI ,Finlay J ,Healey B ,Levin AB ,Steeves RA et al. «Huit-drugs-in-one-day 'une chimiothérapie administrée avant et après la

## **BIBLIOGRAPHIE**

---

radiothérapie pour les patients adultes atteints de gliomes malins . Cancer 1989 ; 63 : 2475 - 81.

CrossRefMedlineWeb of Science

21. Gorelik J, Vodyanoy je ,Shevchuk AI ,Diakonov IA ,Lab MJ ,Korchev YE .esmolol est antiarythmique doxorubicine arythmie induite dans les cardiomyocytes cultivés détermination du roman d'analyse rapide des cardiomyocytes . FEBS Lett 2003;548 :74- 8.

CrossRefMedlineWeb of Science

22. Binah O ,Cohen EST ,Rosen MR. Les effets de l'adriamycine sur Purkinje canines normales et ouabaïne-toxiques et les fibres musculaires ventriculaires . Circ Res 1983 ; 53 : 655 - 62 .

Résumé / FREE Texte intégral

23. Sarubbi B ,Orditura M ,Ducceschi V ,De Vita F ,Santangelo L ,Ciaramella F,et al . temps de repolarisation ventriculaire indices qui suivent le traitement anthracycline . vaisseaux du coeur 1997 ; 12 : 262 - 6 .

CrossRefMedlineWeb of Science

24. Aversano RC ,Boor PJ. aiguë induite par la doxorubicine arythmies cardiaques pendant anesthésie à l'éther . Chem Res Commun Pathol Pharmacol 1983 ; 41 : 345 - 8 .

MedlineWeb of Science

25. Middleman E ,Luce J ,Frei E III. Des essais cliniques avec l'adriamycine .Cancer 1971 ; 28 : 844 - 50 .

CrossRefMedlineWeb of Science

26. Dindogru A ,Barcos M ,Henderson ES ,Wallace HJ Jr. modifications électrocardiographiques après le traitement adriamycine . Med Pediatr Oncol 1978 ; 5 : 65 - 71 .

CrossRefMedlineWeb of Science

27. Friess GG ,Boyd JF ,Geer MR ,Garcia JC. Effets de la première dose de doxorubicine sur le rythme cardiaque tels qu'évalués par continue de 24 heures de surveillance . Cancer 1985 ; 56 : 2762 - 4

## BIBLIOGRAPHIE

---

CrossRefMedlineWeb of Science

28. Ceresoli GL ,Dell'Oro S ,Passoni P ,Villa E. étude de phase II de paclitaxel et de l'épirubicine comme traitement de première ligne chez les patients atteints métastatique non à petites cellules du poumon cancer . Cancer 2000; 89 : 89 - 96 .

CrossRefMedlineWeb of Science

29. Becker K ,Erckenbrecht JF ,Haussinger D ,Frieling T. Cardiotoxicité du fluorouracile composé antiprolifératif . Drogues 1999 ; 57 : 475 - 84 .

CrossRefMedlineWeb of Science

30. Jeremic B , Jevremovic S ,Djuric L ,Mijatovic L. cardiotoxicité pendant le traitement chimiothérapie par 5-fluoro-uracile et cisplatine . J Chemother1990 ; 2 : 264 - 7 .

MedlineWeb of Science

31. Akhtar SS ,Salim KP ,Bano ZA. cardiotoxicité symptomatique avec une dose élevée de 5-fluorouracile infusion: une étude prospective . Oncology1993 ; 50 : 441 - 4 .

MedlineWeb of Science

32. Murray J, Bennett H, Bezak E, Perry R. The role of exercise in the prevention of cancer therapy-related cardiac dysfunction in breast cancer patients undergoing chemotherapy: systematic review. Eur J Prev Cardiol 2022;29:463–472.

Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat

33. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018513>Journal of the American Heart Association. 2021;10:e018513

34. <https://www.cardiologie-intercard.fr/intercard/2020/04/28/la-cardio-oncologie/>

35. Malfatto G, Beria G, Sala S, Bonazzi O, Schwartz PJ:

Quantitative analysis of T wave abnormalities and their prognostic implications in the idiopathic long QT

## **BIBLIOGRAPHIE**

---

syndrome. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 296–301

36. Berger RD: QT variability. J Electrocardiol 2003; 36

(Suppl): 83–87

# ANNEXES



## ANNEXES

---

**Métastatique    nn    oui :**

**Protocole de la chimiothérapie reçu :**

**ECG :**

		Pré-cure	Per-cure	Post-cure (1h)
Auriculogramme	Axe			
	Amplitude			
	Durée			
Intervalle PR				
Ventriculogramme	Axe			
	Amplitude			
	Durée			
Segment ST				
Déflexion T	Amplitude			
	Durée			
Onde U				
Extrasystoles	ESA			
	ESJ			
	ESV			
FA				
TV				
Intervalle QT	QT f			

## ANNEXES

---

	Alongé			
	Raccourci			
	DELTA QT :			
Bradycardies	sinusale			
	BAS			
	BAV			

En mm et ms

Amplitude QRS : Indice de cornell

QTc (Fridericia)

### **Examen biologique :**

**NFS**

Hb :            VGM :            CCMH :

Plq :

### **Ionogramme sanguin**

**Na<sup>+</sup> :**

**k<sup>+</sup> :**

**ca<sup>++</sup> :**

### **Echocardiographie trans-thoracique :**

**FE :**

**E/A :**

### Résumé

Les récents progrès thérapeutiques en oncologie médicale ont modifié amplement le cours évolutif de certains néoplasies

Nous assistons actuellement à des objectifs thérapeutiques ciblant radicalement la rémission complète de certains cancers à des stades débutants ou bien plus au moins évolués.

Néanmoins, la plupart de ces traitements ne sont pas dénués d'effets secondaires.

La toxicité cardiaque dans son volet myocardique est la plus redouté et conséquemment la plus étudiée

Cependant a survenue d'arythmies précoces durant et au décours des premières cures du traitement, pourrait sérieusement compromettre le pronostic vital général des patients requérant parfois le report, la modification l'arrêt du traitement, qui est un évènement pronostique défavorable.

De nos jours il n'existe aucun protocole de consensus de prédiction, surveillance et prévention des complications rythmiques du traitement médical oncologique établi et adopté un animent à l'échelle national ou internationale

Pour cet effet, on a effectué notre étude pour étudier les différents facteurs de risque prédisposant à la survenue d'arythmies cardiaques précoces sous TMO dans le but de proposer une méthodologie pour le monitoring des patients à risque de développer ce sous-type de cardiotoxicité par la stratification du risque rythmique, et de proposer des mesures thérapeutiques voire préventives à ces arythmies.

On a fait une étude descriptive transversale à recrutement prospectif étudiant les arythmies précoces survenant lors d'un traitement médical oncologique chez des patients cancéreux ou non. menée dans 03 services d'Oncologie KEH et AFLOU à LAGHOUAT et le sevrvice de l'hopital mixte de DJELFA ,Durant une période de 07 mois sur un échantillon de 57 patients agés entre 12-93 ans la moyenne d age est de 53ans,

On a déterminé un nouveau facteur prédicteur de survenue d'arythmies c'est le delta QT significatif.

Pour une prise en charge rigoureuse et personnalisée il faut une collaboration entre oncologue et cardiologue toute au long de la prise en charge du patient atteint du cancer, en suivant le protocole de prévention établie par ESC guideliens 2022 selon la stratification du risque.

## **ABSTRACT**

---

### **ABSTRACT**

#### **Background:**

Recent therapeutic advances in medical oncology have significantly altered the course of certain neoplasia.

We are currently witnessing therapeutic objectives that are radically targeting the complete remission of certain cancers in their early or more or less advanced stages.

Nevertheless, most of these treatments are not without side effects.

Cardiac toxicity in its myocardial aspect is the most feared and consequently the most studied.

However, the occurrence of early arrhythmias during and after the first courses of treatment could seriously compromise patients' overall vital prognosis.

Our aim is to study the various risk factors predisposing to the occurrence of early cardiac arrhythmias under oncological medical treatment.

#### **Methods:**

A descriptive cross-sectional prospective study of early arrhythmias occurring during oncological medical treatment in cancerous and non-cancerous patients. Conducted in 03 oncology departments.

Over a period of 07 months on a sample of 57 patients aged between 12-93 years with an average age of 53 years,

A new predictive factor for the occurrence of arrhythmias was identified: the significant delta QT.

#### **Results:**

21% of the patients in our sample developed cardiac rhythm disorders such as QT prolongation, junctional and ventricular atrial extrasystoles.

And in 28%, a significant delta QT was observed.

The 50-60 age group was the most affected, with a rate of 25%.

Breast neoplasia accounted for 64% of tumors in our study.

## **ABSTRACT**

---

The FAC protocol is the most arrhythmogenic, with 57% of the 3 molecules causing PAC premature atrial contraction and PVC premature ventricular Contraction type rhythm disorders.

### **Conclusion:**

Arrhythmias are a common complication of certain anticancer drugs, underestimated, even by experienced clinicians.

Rigorous, personalized management requires collaboration between oncologist and cardiologist throughout the cancer patient's care, following the prevention protocol established by ESC Guideliens 2022 according to risk stratification.

**Keywords:** Arrhythmias, medical oncology, Cardiovascular toxicity risk stratification, prevention.

## ملخص

العلاج الكيميائي هو علاج دوائي يُستخدم فيه مواد كيميائية قوية لقتل الخلايا سريعة النمو في الجسم. غالباً ما يُستخدم العلاج الكيميائي لعلاج السرطان، حيث تنمو الخلايا السرطانية وتتكاثر بسرعة أكبر بكثير من سائر خلايا الجسم.

يحدد الطبيب عدد مرات تلقي العلاج الكيميائي حسب الأدوية المتوفرة وخصائص السرطان المصاب به ومدى تعافي الجسم بعد كل علاج. تختلف جداول العلاج الكيميائي. يمكن أن يكون العلاج الكيميائي مستمراً، أو متعاقباً بين فترات العلاج وفترات الراحة.

على الرغم من أن العلاج الكيميائي فعال لعلاج العديد من أنواع السرطان، إلا أن له آثار جانبية. بعض منها طفيفة وقابلة للعلاج، في حين قد يتسبب بعضها في حدوث مضاعفات خطيرة مما يستدعي توقيف العلاج.

من بين هذه المضاعفات الخطيرة الآثار الجانبية القلبية. و تعتبر اعتلال عضلة القلب هي الأكثر إثارة للخوف وبالتالي الأكثر دراسة ومع ذلك ، فإن حدوث عدم انتظام ضربات القلب المبكر أثناء وبعد الدورات الأولى من العلاج يمكن أن يؤثر على سيرورة العلاج و حتى يؤدي إلى الموت المفاجئ أثناء أو بعد العلاج الكيميائي.

هدفنا هو دراسة عوامل الخطر المختلفة التي تؤهب لحدوث عدم انتظام ضربات القلب المبكر تحت العلاج الطبي للأورام و تمكين مرضى السرطان من تلقي أفضل علاج ممكن للسرطان بأمان ، عن طريق التقليل من الآثار الجانبية الخاصة بالقلب والأوعية الدموية المرتبطة بالعلاج.

يجب تقييم ما قبل المعالجة لمخاطر التسمم القلبي الوعائي المرتبط بعلاج السرطان و تحديد وإدارة المضاعفات القلبية الوعائية المحتملة باستخدام الطريقة المعترف بها من طرف الجمعية الأوروبية لأمراض القلب 2022

المشاركة في المناقشات متعددة التخصصات المتعلقة بالفوائد ومخاطر بعض علاجات السرطان ، واستمرارها أو وقفها في حالة الإصابة و ظهور أعراض جانبية. للمرضى المعرضين لخطر الذين يخضعون لفترات طويلة للعلاج ، مهم جدا و يجب أن تستمر المراقبة حتى نهاية العلاج.