

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et la Recherche Scientifique

Université AMMAR TELIDJI-LAGHOUAT

Faculté de médecine

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



THEME

Incidence des variations précoces de l'intervalle « QT » induites sous traitement médical oncologique dans la région de Djelfa et de Laghouat : étude rétro-prospective dans les services d'oncologie du CAC de Djelfa, de l'EPH KEH et de l'hôpital mixte de Djelfa.

Présenté et soutenu publiquement le 30-06-2025

Présenté par :

- SAIDI Aya.
- BENTAHAR Nihal.
- ABDELALI Hadjer.

Encadré par :

Dr. OUARNOUGHI Amine
Maitre assistant en cardiologie.

Membres de jury :

- Présidente : Dr. HAMMACHE Meriem.
- Examineur : Dr. MARFOUA Mohamed.

Année Universitaire 2024-2025.

Remerciements

Avant tout développement sur cette expérience il apparait opportun de commencer ce travail par des remerciements.

Nous remercions Allah le Tout puissant et le bienveillant, de nous avoir accordés le succès, les bénédictions, la santé et surtout le courage d'accomplir ce travail et que sans lui nous ne serions pas là, puis aux personnes qui ont apporté leur aide et qui ont ainsi contribué à l'élaboration de ce mémoire.

*Tout d'abord, nous tenons à remercier tout particulièrement notre encadrant **Dr. OUARNOUGHI amine**, pour son aide, ces conseils et pour le temps qu'il a bien voulu nous consacrer.*

Nos profondes et vives reconnaissances s'adressent aussi aux membres de jury d'avoir accepté le jugement de ce modeste travail.

On adresse nos vifs remerciements également à tous nos enseignants, pour leur ardeur et leur dévouement professionnel sont pour nous un exemple.

*Nos remerciements anticipés à **Pr. BENLAHRECH**, la doyenne de la faculté de médecine de Laghouat, et **Pr. BENYAGOUB** le vice doyen de la faculté de médecine, qui ont toujours donnés le meilleur pour nous assurer une parfaite formation.*

*Nos vifs remerciements et gratitude s'adressent aussi à
L'ensemble des personnes ayant contribué de loin ou de près au bon déroulement de nos travaux.*



Dédicace (01)

*Nous n'avons pas atteint les débuts que par Sa guidance, et nous n'avons pas atteint les fins que par Sa direction. Je tiens à remercier **DIEU** de m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail.*

*Je dédie ce succès à celui qui m'a soutenu sans limites et donné sans attendre en retour, à celui qui a semé dans mon âme les plus nobles valeurs, mon premier soutien dans mon parcours, ma force et mon appui après Dieu : à ma fierté et mon honneur, mon cher père « **Yahia** ».*

*A mon paradis, à la prunelle de mes yeux, à la source de ma joie et ma lune et le fil d'espoir qui allumer mon chemin, ma moitié. A ma mère «**Mabrouka**».*

*A mes frères « **Zakaria, Walid, Abdelnour et Houssin** » Ma joie dans la vie, à ceux qui ont toujours été à mes côtés et m'ont aidé avec amour dans les moments les plus difficiles.*

*A mes soeurs « **Mouna, Yamina, Soumia, Bouchra et Houda** » pour leur présence constante, leur compréhension et leur encouragement tout au long de mon parcours.*

A mon fiancé je te serais toujours reconnaissante pour tous les encouragements que tu m'as prodigués et je te remercie pour ton amabilité et ton aide précieuse.

*A tous mes amies avec lesquelles j'ai partagé des merveilleux moments « **Maroua, Hayet, Razika, Manal, Samira, Sara et Halla** », et mon chère amie **Nihal** et son père.*

A mes chères trinomes : Bentahar nihal, Abdelali hadjer.

*Un grand merci pour docteur **BENZERGA mokhtar** pour son aide.*

Dr. SAIDI aya



Dédicace (02)

« **Tout d'abord, je tiens à remercier DIEU de m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail** ».

Je dédie ce mémoire à :

A MES PARENTS BIEN-AIMES :

Mes repères les plus sûrs, qui ont cru en moi même lorsque moi-même je doutais. Pour leur amour inconditionnel, leur patience infinie et leur soutien constant, je vous adresse ma gratitude la plus profonde. Merci du fond du cœur.

A MA PETITE SŒUR :

Rodina

A MES DEUX FRERES :

Riad et Iyad

A MES CHERS ONCLES :

Abdel Basset et Hamza

A MES CHERES TANTES :


Dont la tendresse, les encouragements et la bienveillance m'ont toujours enveloppée. Vous avez été des secondes mères.

A MES GRANDS MERES :

Tous les mots ne sauraient exprimer l'amour, et le Respect que j'ai pour vous. Je prie Dieu le tout puissant de vous accorder santé, et beaucoup de bonheur.

A MES COUSINS :

Tous ceux qui font partie de cette belle famille, merci pour votre présence fidèle, vos encouragements sincères, et les moments de joie partagés.





A MES MEILLEURES AMIES :
Imane Khleifa, Zineb Guedabi ,Assil Derouiche ,Aya Saidi

**ET TOUS MES AMIES D'ENFANCE ET DU LONG PARCOURS
SCOLAIRE.**

A mes cheres trinomes : Saidi aya, Abdelali hadjer.

**A tous les professeurs qui m'ont enseigné tout au long de mon
parcours, Depuis ceux qui m'ont appris à écrire mon nom, en signe de
vive**

gratitude et reconnaissance.

Spécialement a Mon Prof KASS TAYEB

**Vous avez été une personne unique, exceptionnel qui a laissé une empreinte
indélébile. Je n'oublierai jamais ce que vous m'avez appris tout au long de
ma vie. Que Dieu vous protège toujours.**

A DOCTEUR BENZERGA mokhtar

**Les mots seuls ne sauraient exprimer pleinement la profondeur de ma
gratitude et de ma reconnaissance. Que Dieu vous accorde réussite et
bénédictions.**

A tous les cancéreux :

**A ceux qui luttent avec courage, dignité et espoir. Que cette modeste
contribution soit un hommage à votre force silencieuse, à votre résilience
admirable et à votre combat quotidien.**

Je prie Dieu de tout cœur qu'il vous garde très longtemps en bonne santé...

***A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS ET QUE J'AI OMIS DE CITER
A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUE DE PRES OU DE LOIN A
L'ELABORATION DE CE TRAVAIL.***

Bentabar Nihal

Dédicace

Au nom de *Dieu* le clément, le miséricordieux louange à **ALLAH** le tout puissant.

Dieu Merci, de m'avoir toujours donné la foi, la confiance en soi, la ténacité, la patience, la Persévérance et la force quand j'en avais besoin, quand tout allait bien et surtout quand tout m'était insupportable, Merci d'avoir fait de ces années la voie du développement et d'un bon Changement sur tous les plans, Merci d'avoir fait de moi la femme qui je suis aujourd'hui.
Elhamdoulillah

C'est avec une grande joie que je dédie ce travail :

A ma famille, elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

A mes très chers parents, Mon père *Ahmed* et ma mère *Fatima*, tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour et l'estime que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices pour mon bien être, merci de toutes les bonnes valeurs que vous m'avez inculqué. Que ce modeste travail, soit pour vous une petite compensation et reconnaissance envers ce que vous avez fait d'incroyable pour moi. Que dieu vous paye pour tous vos bienfaits et vous préserve de tout mal. Je vous aime.

A mes chers grands parents mes racines, mes repères, mes trésors merci pour votre amour inconditionnel votre sagesse transmise avec douceur, votre foi en moi qui n'a jamais faibli et vos prières que Dieu le très haut, vous préserve et vous procure santé et longue vie.

A mes très chers et adorables sœur et frères *Belkis Djihene, Abdel Razak* et *Abdel Azziz* pour ses encouragements incessants et **pour leur soutien moral et leurs conseils précieux tout au long de mes études**, Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

Un remerciement exceptionnel à mes chers oncles et tantes qui étaient toujours à mes côtés Merci pour votre présence et votre soutien. Que dieu vous donne une longue et joyeuse vie.

A mes chères Nihal et Aya mes adorables trinômes ainsi leurs familles je vous souhaite une vie professionnelle et personnelle pleine de santé du succès et du bonheur.

Une spéciale dédicace à tous ceux qui ont été de vrais amis pour moi, qui m'ont soutenu et partagé avec moi tous les moments de ma joie et de ma peine tout au long de ces années, *Marwa, Nour, Noussiba, Fatima, Maroua, Imane, Ryma et Nesrine* Merci. Puisse Allah vous préserver. J'espère conserver à jamais les souvenirs et les liens qui nous unissent.

A tous ceux que j'ai eu la chance de rencontrer lors de mon externat, lors de mon internat : à l'hôpital et qui n'ont jamais hésité de me faire passer l'information *Dr Benmediouni Farouk, Dr Benzana Zigham, Dr Meraghni Asma, Dr Benghia Khadija* et *Mr Bader Tayeb* Merci de vos conseils, vos aides, et votre générosité infinie.

A tous mes professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du secondaire, ou de l'enseignement supérieur à ceux qui m'ont guidée depuis mes premiers pas dans l'apprentissage et à tous ceux qui ont poursuivi cette noble mission jusqu'à aujourd'hui, Merci d'avoir semé ce qui continue de fleurir en moi.

Je dédie ce travail surtout à moi-même, pour les efforts que j'ai fournis, pour toutes les nuits blanches où j'ai travaillé, pour toutes les larmes que j'ai versé et tous les sacrifices que j'ai fait !

Et enfin à ceux qui sont présents dans mon cœur, ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.

Abdelali Hadjer ♥

La liste des abréviations:

5-FU : 5 Flurouracile

ALK : Kinase de Lymphome Anaplasique

ASCO : American Society of Clinical Oncology

ATO : Trioxyde d'Arsenic

AV : Atrio-Ventriculaire

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BAV : Bloc Atrio-Ventriculaire

BB : Bêta-Bloqueurs

BSA : Bloc Sino-Auriculaire

BTKi : Inhibiteur de la kinase de Bruton

CCO : Cardio Oncology Council

CDDP : Cisplatine

CIRC : Centre International de Recherche sur le cancer

CMD : Cardiomyopathie dilatée

DC : Débit cardiaque

DCI : Défibrillateur Cardiaque Implantable

DCT : Dose cumulée totale

DVG : Dysfonction Ventriculaire Gauche

ECG : Electrocardiogramme

ESA : Extra systole auriculaire

ESC : European Society of Cardiology

ESV : Extrasystole Ventriculaire

ETT : Echocardiographie Transthoracique

FA : Fibrillation atriale

Fa : Flutter atrial

FC : Fréquence cardiaque

FDRCVx : Facteurs de risque cardiovasculaires

FE : Fraction d'éjection

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

FV : Fibrillation ventriculaire

HDACi : Inhibiteur d'Histone Désacétylases

HER2 : Humain Epidermal Growth Factor Receptor 2

HPV : Papillomavirus Humain

HTA : Hypertension Artérielle

HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche

IC : Insuffisance cardiaque

ICC : Insuffisance cardiaque congestive

ICNS : Système Nerveux Cardiaque Intrinsèque

IDM : Infarctus du myocarde

IEC : Inhibiteur d'enzyme de conversion

IL2 : Interféron alpha

IMC : Indice de masse corporelle

IRC : Insuffisance rénale chronique

IV : Intraveineuse

LNH : Lymphome non hodgkinien

MCV : Maladies cardiovasculaires

NO : Oxyde nitrique

NSCLC : Cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules

OG : Oreillette gauche

OMS : Organisation mondiale de la santé

PA : Pression artérielle

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

Peptides natriurétiques : BNP, ANP

QTC : QT corrigé

QTf : QT corrigé selon Fridericia

ROS : Radicaux libres d'oxygène

RV : Repolarisation ventriculaire

SCA : Syndrome coronarien aigue

SQTLa : Syndrome du Qt long acquis

SQTLc : Syndrome du QT long congénital

TdP : Torsade de pointe

T-DXd : Trastuzumab deruxtecan

TKi : Inhibiteur de tyrosine kinase

TMO : Traitement médical oncologique

Top2B : Topoisomérase II β

TSV : Tachycardie supraventriculaire

TV : Tachycardie ventriculaire

VEGF : Facteur de croissance endothélial vasculaire

La liste des graphes :

Diagramme 01 : répartition de la population selon le sexe.

Diagramme 02 : Prévalence de l'HTA et modalités des traitements dans la population générale.

Diagramme 03 : Pourcentage des diabétiques et leurs traitements dans la population générale.

Diagramme 04 : Pourcentage de fumeurs et dyslipidémie dans la population générale.

Diagramme 05 : classification des patients selon leur IMC.

Diagramme 06 : classification des patients selon le score CVx.

Diagramme 07 : Répartition des patients selon le type de néoplasie.

Diagramme 08 : Répartition des patients selon les métastases et leurs localisations.

Diagramme 09 : Répartition des protocoles de TMO dans la population cancéreuse.

Diagramme 10 : Répartition des patients ayant présenté des variations de l'espace QT dans notre échantillon.

Diagramme 11 : Répartition des patients selon les troubles du rythme.

Diagramme 12 : Classification des patients selon le score HFA-ICOS.

Diagramme 13 : QT vs le sexe.

Diagramme 14 : QT vs l'HTA.

Diagramme 15 : QT vs le diabète.

Diagramme 16 : QT vs HTA et Diabète.

Diagramme 17 : QT vs le tabac et la dyslipidémie.

Diagramme 18 : QT allongé vs IMC.

Diagramme 19 : répartition des patients ayant présenté un QT long selon leur score CVx.

Diagramme 20 : Répartition des patients selon le type de néoplasie.

Diagramme 21 : QTc allongé vs les métastases.

Diagramme 22 : répartition des patients ayant présenté un QT long selon le protocole de TMO.

Diagramme 23 : répartition des patients ayant présenté un QT long selon le score HFA-ICOS.

Diagramme 24 : Les troubles du rythme vs le sexe.

Diagramme 25 : Les troubles du rythme vs les FDRCVs.

Diagramme 26 : Les troubles du rythme vs le protocole de TMO.

Diagramme 27 : Répartition des troubles du rythme selon le score HFA-ICOS.

La liste des figures :

• **ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE :**

Figure 01 : Mesure de l'intervalle QT à l'aide d'un ECG.

Figure 02 : ECG de Torsade de pointe.

Figure 03 : Toxicité cardiovasculaire liée directement et indirectement aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire.

Figure 04 : Le risque de cardiotoxicité augmente avec la dose de DOX chez les patients atteints de cancer.

Figure 05 : Evaluation initiale du risque de toxicité cardiovasculaire.

Figure 06 : Approche générale en cardio oncologie après évaluation du risque de toxicité cardiovasculaire par la HFA-ICOS.

- **ETUDE PRATIQUE :**

Figure 01 : Age vs la population générale.

Figure 02 : Kaliémie / Calcémie vs population générale

Figure 03 : FE vs la population générale.

Figure 04 : QT vs Age.

Figure 05 : kaliémie / Calcémie vs QT.

Figure 06 : FE vs QT

Figure 07 : Age vs les troubles de rythme.

Figure 08 : Prévalence des interactions médicamenteuses au niveau de l'intervalle QT (QT-DDIs), stratifiée selon le sexe et l'âge.

Figure 09 : Prévalence de l'allongement de l'intervalle QTc avec et sans comorbidités cliniques majeures

Figure 10 : Prévalence des interactions médicamenteuses au niveau de l'intervalle QT (QT-DDIs), stratifiée selon le type de néoplasie

Figure 11 : Conduction cardiaque normale et anormale

Figure 12 : Images de la déformation longitudinale globale (GLS) chez une patiente de 63 ans atteinte d'un carcinome canalaire infiltrant de grade 1 du sein, exprimant les récepteurs aux œstrogènes (ER), à la progestérone (PR) et le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Elle a été traitée par tumorectomie suivie de trastuzumab en adjuvant.

Figure 13 : Représentation graphique des investigations cardiaques impliquées dans l'évaluation initiale, la surveillance et le suivi des patients atteints de cancer à risque de dysfonction cardiaque liée aux traitements anticancéreux.

Figure 14 : QTc vs incidence cumulative de la mortalité.

La liste des tableaux :

• **ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE :**

Tableau 01 : Les valeurs normales de l'intervalle QT corrigé.

Tableau 02 : Statistiques mondiales du cancer 2022.

Tableau 03 : Top 05 cancers par incidence (tous sexes).

Tableau 04 : Top 05 cancers par mortalité (tous sexes).

Tableau 05 : Statistiques du cancer en Algérie (GLOBOCAN 2022).

Tableau 06 : Top 05 cancers par incidence (tous sexes) en 2022.

Tableau 07 : Top 05 cancers par mortalité en 2022.

Tableau 08 : Les infections chroniques qui constituent des facteurs de risque majeurs.

Tableau 09 : Classification des agents chimiothérapeutiques.

Tableau 10 : Les différents types de cardiotoxicité avec diverses thérapies anticancéreuses.

Tableau 11 : Stratification du risque de toxicité cardiaque secondaire à l'administration des anthracyclines selon le score HFA-ICOS.

• **ETUDE PRATIQUE :**

Tableau 01 : Répartition des patients selon le sexe.

Tableau 02 : Répartition des patients selon l'HTA.

Tableau 03 : Fréquence du diabète dans la population étudiée.

Tableau 04 : Répartition des patients selon le tabagisme et la dyslipidémie.

Tableau 05 : Répartition des patients selon leur IMC.

Tableau 06 : Répartition des patients selon le score CVx.

Tableau 07 : Répartition des patients selon les métastases.

Tableau 08 : Les patients ayant présenté des variations de l'intervalle QT.

Tableau 09 : Répartition des patients selon le score HFA-ICOS.

Tableau 10 : QT vs le sexe.

Tableau 11 : QT vs l'HTA.

Tableau 12 : QT vs le diabète.

Tableau 13 : QT vs HTA+ diabète.

Tableau 14 : QT vs le tabac et la dyslipidémie.

Tableau 15 : QT vs IMC

Tableau 16 : QT vs le score CVx.

Tableau 17 : QT vs les métastases.

Tableau 18 : Les troubles du rythme vs le sexe.

Tableau 19 : Les troubles du rythme vs le score HFA-ICOS.

Tableau 20 : QT vs traitement d'HTA.

Sommaire

INTRODUCTION	1
I. Introduction :.....	2
1. Problématiques :.....	2
2. Objectifs :.....	2
I-PARTIE THEORIQUE :.....	4
CHAPITRE 01 : GENERALITES SUR L'ESPACE QT	4
I. Notion et intérêt de l'intervalle QT en cardiologie :.....	5
1. Définition de l'intervalle QT :.....	5
2. Physiopathologie de la dépolarisation et la repolarisation ventriculaire :.....	5
3. Facteurs influençant la durée de l'intervalle QT.....	6
II. Méthodes de mesure de l'intervalle QT :.....	6
1. Correction de l'intervalle QT (QTc) (formules et limites) :.....	6
2. Valeurs normales de l'intervalle QT selon l'âge et le sexe :.....	7
III. Signification clinique d'un QT prolongé :.....	7
1. Définition d'un QT prolongé :.....	7
2. Mécanismes physiopathologiques et Causes :.....	8
3. Les principaux facteurs de risque de prolongation de l'intervalle QT :.....	9
IV. Complications d'un allongement de l'intervalle QT :.....	10
1. Torsade de pointe :.....	10
2. La fibrillation atriale et QT allongé:.....	11
CHAPITRE02:EPIDIMOLOGIE DU CANCER	12
I. Épidémiologie du cancer :.....	13
1. Définition du cancer :.....	13
2. Les types du cancer :.....	13
3. Dans le monde:.....	13
4. En Algérie :.....	14
5. Facteurs de risque associés au cancer :.....	15
6. Dépistage et gestion :.....	16
II. Epidémiologie de la chimiothérapie :.....	16
1. Définition de la chimiothérapie et son but en oncologie :.....	16
2. Mécanisme et stratégies de la chimiothérapie anticancéreuse :.....	17
3. Les effets secondaires :.....	18
CHAPITRE 03 :EPIDEMIOLOGIE DE CARDIOTOXICITE	20
I. Définition de la cardiotoxicité	21

II.	Les types de cardiotoxicité.....	21
III.	Incidence et prévalence.....	22
1.	Insuffisance cardiaque et cardiomyopathie:.....	22
2.	Les arrythmies cardiaques:.....	23
2.1	Fibrillation auriculaire:.....	23
2.2	Allongement de l'intervalle QT et arythmies ventriculaires:.....	24
2.3	Bradyarythmies.....	25
	CHAPITRE 04 : LES FACTEURS DE RISQUE.....	26
I.	Facteurs de risque de toxicité rythmique:.....	27
1.	Facteurs liés au traitement:.....	27
1.1	Les anthracyclines :.....	27
1.2	Les antimétabolites :.....	28
1.3	Les agents alkylants :.....	29
1.4	Famille des platines :.....	30
1.5	Les poisons de fusceau :.....	30
1.6	Thérapies Ciblées :.....	31
1.7	Divers agents chimiothérapeutiques :.....	32
2.	Facteurs liés au patient :.....	33
2.1	Facteurs modifiables :.....	33
2.1	Facteurs non modifiables :.....	34
	CHAPITRE 05: LES MOYENS DE PREVENTION.....	35
I.	Stratification du risque de toxicité cardiaque :.....	36
1.	Les anthracyclines :.....	39
2.	Thérapies ciblées :.....	40
II.	Conclusion :.....	41
	II-PARTIE PRATIQUE :.....	42
	MATERIELS ET METHODES.....	43
I.	Materiels et methodes :.....	44
II.	Décrire les différentes étapes du travail et leur durée probable.....	45
III.	Les taches faites par l'interne :.....	45
IV.	Résultats attendus :.....	45
	RESULTATS.....	47
1.	Analyse descriptive :.....	48

2. Analyse croisée (QT) :.....	62
3. Analyse croisée (les troubles de rythme) :.....	74
<i>DISCUSSION</i>	78
<i>POINTS FORTS ET LIMITES DE L'ETUDE</i>	92
<i>RECOMMANDATIONS</i>	94
<i>CONCLUSION</i>	98
<i>ANNEXES</i>	100
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	104
<i>RESUMES</i>	113

INTRODUCTION

I. Introduction :

Le cancer est l'une des principales causes de mortalité dans le monde, représentant près de 10 millions de décès en 2020. Un diagnostic précis du cancer est essentiel pour un traitement approprié et efficace, car chaque type de cancer nécessite un schéma thérapeutique spécifique. Le traitement inclut généralement la chirurgie, la radiothérapie et/ou une thérapie systémique (chimiothérapie, traitements hormonaux, thérapies biologiques ciblées).(1)

Les maladies cardiovasculaires (MCV) représentent une des deux principales causes de mortalité dans le monde. Selon une enquête de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) les MCV auraient causé environ 17,9 millions de décès en 2019.(2)

Même si l'oncothérapie a connu des progrès rapides ces dernières années, les effets secondaires des médicaments et traitements anticancéreux sont également devenus une préoccupation majeure. Parmi ces effets indésirables figure la cardiotoxicité. (2) comprennent la dysfonction ventriculaire gauche, l'insuffisance cardiaque (IC) et les myocardites (cardiotoxicité myocardique), les syndromes coronariens aigus (SCA), les anomalies valvulaires, les maladies péricardiques, les complications vasculaires, les troubles de la conduction de haut grade et les arythmies (notamment la fibrillation auriculaire (FA), les arythmies ventriculaires) associées à l'allongement de l'intervalle QT) (3)

Une gestion efficace des patients présentant à la fois un cancer et une maladie cardiovasculaire nécessite un intérêt et une expertise spécifiques de la part des professionnels de santé, ce qui a conduit à l'émergence d'une nouvelle discipline : la cardio-oncologie. Un document récemment publié par l'ESC (European Society of Cardiology) en collaboration avec le CCO (Cardio-Oncology Council) décrit les critères appropriés pour l'organisation et la mise en œuvre des services de cardio-oncologie. Des recommandations sont élaborées afin d'identifier les traitements anticancéreux à la fois les plus tolérables du point de vue cardiovasculaire et les plus efficaces sur le plan oncologique. L'évaluation et la qualification des événements cardiovasculaires survenant chez des patients sous traitement actif représentent également un aspect essentiel de la pratique en cardio-oncologie.(4)

1. Problématiques :

La cardiotoxicité induite par les traitements anticancéreux est une complication gravissime car elle peut être mortelle et provoque un arrêt temporaire voire définitif des traitements.

Devant le risque de cette cardiotoxicité lié à plusieurs facteurs plus spécifiquement les facteurs cardiovasculaires. Et pour décrire les mécanismes, le dépistage et la prise en charge multidisciplinaire de la cardiotoxicité des agents anticancéreux. On a décidé d'initier ce travail avec les Objectifs suivants :

2. Objectifs :

2.1. Objectif principal :

Identifier les variations de l'espace QT induites par le traitement médical oncologique et les facteurs de risque, aux services d'oncologie (EPH de KEH Laghouat /Hopital mixte de Djelfa /CAC de Djelfa) durant la période allant de 01/05/2024 à 01/11/2024.

2.2. Objectives secondaire :

- Améliorer la conscience et les connaissances sur la toxicité cardiaque des médicaments anticancéreux.

- Déterminer l'incidence des cas de cardiotoxicité induites par le traitement médical oncologique dans la région de Laghouat et de Djelfa.
- Evaluer et stratifier le risque de cardiotoxicité en amont de la prescription des médicaments anti cancéreux.
- Evaluer l'efficacité des stratégies de prévention.

I-PARTIE THEORIQUE :
CHAPITRE 01 : GENERALITES
SUR L'ESPACE QT

I. Notion et intérêt de l'intervalle QT en cardiologie :

1. Définition de l'intervalle QT :

L'intervalle QT est la représentation sur l'électrocardiogramme (ECG) de la durée comprise entre le début de la dépolarisation ventriculaire et la fin de la repolarisation (**Figure 1**), reflétant ainsi la durée du potentiel d'action ventriculaire. Pendant la dépolarisation, le phénomène principal dans les cardiomyocytes est une entrée de sodium et de calcium qui dépasse la sortie de potassium. Lorsque la sortie de potassium excède l'entrée de sodium et de calcium, la repolarisation se produit.(5)

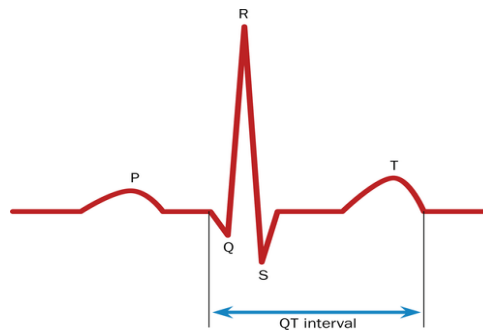


Figure 01 : Mesure de l'intervalle QT à l'aide d'un ECG.(6)

2. Physiopathologie de la dépolarisation et la repolarisation ventriculaire :

Cette activité électrique est rendue possible par l'action des canaux ioniques, des protéines membranaires spécialisées qui régulent les flux d'ions à travers la membrane des cardiomyocytes. La dépolarisation résulte principalement de l'entrée massive d'ions sodium (Na^+) et calcium (Ca^{2+}), tandis que la repolarisation est déclenchée par la sortie dominante d'ions potassium (K^+). Lorsque ces canaux ioniques fonctionnent anormalement sous l'effet de médicaments, de déséquilibres électrolytiques ou d'anomalies génétiques il peut en résulter soit une diminution du courant potassique sortant, soit une augmentation excessive du courant sodique entrant. Ce déséquilibre ionique provoque une accumulation de charges positives intracellulaires, prolongeant anormalement la phase de repolarisation ventriculaire et se manifestant par un allongement de l'intervalle QT à l'ECG. Ce phénomène électrophysiologique constitue le substrat des syndromes du QT long et prédispose à des arythmies ventriculaires graves, notamment les torsades de pointes.(7)

L'enregistrement d'un cycle cardiaque normal à l'ECG met en évidence deux processus fondamentaux : La dépolarisation et l'activation des ventricules se manifestent par le complexe QRS, tandis que la repolarisation ventriculaire (RV) est représentée par l'intervalle QT, mesuré du début du complexe QRS à la fin de l'onde T. La repolarisation ventriculaire est un phénomène électrique complexe qui constitue une étape cruciale de l'activité électrique du cœur, correspondant à une phase de récupération où les ions retrouvent leur état de repos initial, ce qui permet la relaxation du muscle myocardique et prépare le cœur pour le cycle suivant de dépolarisation et de contraction. Sur l'ECG de surface, la RV est composée de l'onde J, du segment ST et des ondes T et U.

3. Facteurs influençant la durée de l'intervalle QT :

La présence d'anomalies de la conduction ventriculaire (bloc de branche (BB)) ou d'un élargissement du QRS dans le cadre d'un rythme électro entraîné à l'étage ventriculaire prolonge l'intervalle QT ,et dans d'autres conditions congénitales (le syndrome de QT long congénital (SQTLc)) ou acquise tel que les effets secondaires des médicaments ,les troubles électrolytiques et les cardiopathies structurelles on trouve une phase de repolarisation prolongée ouvrant la voie à des arythmies ventriculaires potentiellement fatales sous la forme de torsades de pointes (TdP); l'évaluation de l'intervalle QT est limitée par la complexité de la mesure (avec précision la fin de l'onde T, ou en présence d'une onde U), et aussi par des variations physiologiques dépendantes de multiples facteurs listés(8) :

- **La fréquence cardiaque** : la durée de l'intervalle QT est inversement liée à la fréquence cardiaque, de sorte que diverses formules ont été proposées pour générer un QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque (QTc).(9)
- **Le sexe** : la valeur normale de l'intervalle QT est plus longue chez le sexe féminin (maximum 460 ms) que chez le sexe masculin (maximum 450 ms).
- **L'âge** : l'intervalle QT normal augmente avec l'âge.
- **L'onde T** : la fin de l'onde T est variable et peut être isoélectrique dans certaines dérivations de l'ECG.
- **la durée du complexe QRS** : une prolongation de la phase de dépolarisation seule (due à un trouble de la conduction intraventriculaire ou à un rythme électro entraîné) peut entraîner un allongement de l'intervalle QT ,sans anomalies de la phase de repolarisation.(8)

Distinguer les petites modifications de l'intervalle QT induites par les médicaments de celles dues à la fluctuation physiologique de l'intervalle QT (par exemple, en fonction de la posture, des repas, de l'exercice, de l'heure de la journée) peut être problématique.(9)

II. Méthodes de mesure de l'intervalle QT :

1) Correction de l'intervalle QT (QTc) (formules et limites) :

En raison de la variation de l'intervalle QT avec la fréquence cardiaque il est prolongé aux fréquences cardiaques lentes et raccourci aux fréquences cardiaques rapides. Pour obtenir une mesure fiable de l'intervalle QT quelle que soit la fréquence cardiaque, il est essentiel de corriger le QT en fonction de cette fréquence c'est ce qu'on appelle le QT corrigé (QTc). De nombreuses formules ont été proposées pour ajuster ces variations. Une des formules couramment utilisées est la formule de Bazett, en le divisant par la racine carrée de l'intervalle R-R ($QTc = QT/\sqrt{RR}$) Cependant, cette formule a été critiquée pour son inexactitude aux fréquences cardiaques rapides. D'autres formules sont la correction de Fredericia ($QTc_{Fri}=QT/RR^{1/3}$) et l'équation de régression linéaire de Framingham ; un point de vue épidémiologique, l'approche de Framingham est étayée car elle est basée sur des données empiriques provenant d'un large échantillon de population plutôt que sur un raisonnement hypothétique. Les analyses du QTc par la correction de Fredericia (QTcF) ont été envisagées pour l'analyse primaire (ou Co-primaire avec celle de Bazett) dans les études menées chez des

patients atteints de malignité, en particulier lorsque des fréquences cardiaques accrues sont généralement observées(7)

La formule de Bazett est automatiquement calculée sur la plupart des appareils d'ECG, et ses limitations sont la sous-estimation et la surestimation du QTc en cas de bradycardie et de tachycardie. Sa précision est principalement limitée aux fréquences cardiaques de 60 à 100 battements par minute, et les cliniciens doivent tenir compte de la fréquence cardiaque lors de l'évaluation du QTc. La précision optimale est atteinte dans la plage de fréquence cardiaque de 60 à 80 battements par minute .(10).(11)

Les formules de Fredericia et de Rautaharju, ont été proposées et validées chez les patients présentant une durée du QRS prolongée. En raison de la variabilité individuelle du QT, une méthode basée sur les enregistrements Holter de 24 heures a été suggérée comme alternative.(12)

2) Valeurs normales de l'intervalle QT selon l'âge et le sexe :

Les valeurs de l'intervalle QTc présentent une variabilité significative en fonction du sexe et de l'âge. Qui doivent être prises en compte lors de la discussion d'un allongement du QTc. Bien que les intervalles QTc soient similaires chez les individus de sexe masculin et féminin durant l'enfance et jusqu'à la puberté, une divergence apparaît à l'adolescence, les femmes manifestant des durées de QTc supérieures à celles des hommes, attribuées à des changements hormonaux. Contrairement à ces facteurs, l'appartenance ethnique ou raciale ne semble pas influencer la durée de l'intervalle QT, Les seuils définissant les intervalles QTc normaux, limites et prolongés pour les deux sexes sont synthétisés dans *le (Tableau 01)*, En l'absence de limitations pour une mesure précise du QTc, un QTc ≥ 480 ms est généralement considéré comme clairement anormal et un QTc ≥ 500 ms est associé à un risque accru d'arythmie ventriculaire.(13)

Tableau 01 : Les valeurs normales de l'intervalle QT corrigé.(13)

	Femme (De la puberté ==>l'âge 65 ans)	Homme (De la puberté ==> l'âge 65 ans)
QTc normal (ms)	< 460	< 450
QTc limite (ms)	460 - 479	450 - 469
QTc prolongé (ms)	≥ 480	≥ 470

III. Signification clinique d'un QT prolongé :

1) Définition d'un QT prolongé :

La définition de l'allongement de l'intervalle QTc varie dans la littérature, mais la plupart des auteurs considèrent un QTc normal ≤ 400 ms, et un QTc prolongé > 450 ms chez les hommes et > 470 ms chez les femmes. Les arythmies ventriculaires, en particulier les torsades de pointes, sont corrélées à un QTc ≥ 550 ms, mais il n'existe pas de seuil en dessous duquel un allongement de l'intervalle QT est considéré comme exempt de risque pro-arythmique. L'hypothèse la plus acceptée concernant l'étiologie de l'allongement de l'intervalle QT est une interaction avec les canaux potassiques HERG. Ces canaux permettent la composante

rapide de la repolarisation myocardique;lorsqu'un médicament interfère avec leur fonction, l'influx de potassium diminue, entraînant un allongement de la repolarisation.(5)

2) Mécanismes physiopathologiques et Causes :

Toute perturbation des canaux ioniques qui induit un excès d'ions positifs intracellulaires prolonge le potentiel d'action, résultant en un allongement de l'intervalle QT. La physiopathologie des causes congénitales et acquises est détaillée ci-dessous :

- **Congénitale** : des mutations dans les gènes codant pour les protéines des canaux ioniques provoquent leur dysfonctionnement, ce qui se traduit par une accumulation excessive d'ions positifs à l'intérieur des cellules cardiaques. Bien que peu fréquente, ce mécanisme confère un risque élevé de mort subite. À ce jour, des mutations touchant quinze gènes distincts ont été impliquées dans le syndrome du QT long, le gène *KCNQ1* étant le plus fréquemment affecté et responsable du syndrome du QT long de type 1.

- **Acquise** : La prolongation de l'intervalle QT est le plus souvent d'origine acquise. Des déséquilibres électrolytiques, tels que l'hypokaliémie, l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie, sont des causes fréquentes. De plus, de nombreux médicaments interfèrent avec les canaux ioniques cardiaques et induisent un allongement du QT. La majorité des médicaments responsables du syndrome du QT long agissent en bloquant le courant potassique sortant IKr, lequel est véhiculé par le canal codé par le gène *KCNH2*. La cause la plus fréquente d'SQTLa est l'allongement du QT induit par des médicaments .Parmi ces médicaments :(14)

- Antiarythmiques: Classe IA (quinidine, procainamide, disopyramide) ; et classe III (sotalol, dofétilide, ibutilide)

- Antibiotiques: Macrolides (érythromycine, clarithromycine, azithromycine) et les fluoroquinolones (lévofloxacine, moxifloxacine)

-Antipsychotiques: Typiques (halopéridol, thioridazine) et atypiques (rispéridone, quétiapine, ziprasidone)

-Antidépresseurs: Tricycliques (amitriptyline, imipramine) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, fluoxétine)

- Antihistaminiques: Antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole – retirés du marché)

-Antipaludéens: Chloroquine, hydroxychloroquine (surtout en association avec l'azithromycine)

-Antifongiques: Dérivés azolés (kétoconazole, fluconazole)

- Antiémétiques: Antagonistes des récepteurs 5-HT3 (ondansétron, granisétron)

- Opioides: Méthadone (utilisée dans le traitement de la dépendance aux opioïdes et de la douleur chronique).

Autres conditions médicales favorisant le QT long acquis (SQTLa) :

❖ Affections cardiovasculaires :

Bradycardie : Les fréquences cardiaques lentes prolongent mécaniquement l'intervalle QT et majorent le risque de torsades de pointes (TdP).

Insuffisance cardiaque : Altération de l'expression des canaux ioniques, activation neuro-humorale et déséquilibres électrolytiques augmentent le risque.

Ischémie ou infarctus du myocarde (IDM) : Perturbation des courants ioniques et augmentation de l'hétérogénéité de la repolarisation.

❖ **Autres troubles :**

- Troubles endocriniens (hypothyroïdie, phéochromocytome)
- Pathologies neurologiques (hémorragie sous arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral AVC)
- Autres conditions systémiques (maladies hépatiques, insuffisance rénale chronique IRC, maladies auto-immunes). (21)

3) Les principaux facteurs de risque de prolongation de l'intervalle QT :

a. **Facteurs potentiellement modifiables :**

- Troubles électrolytiques : En particulier, de faibles taux de potassium (hypokaliémie), de magnésium (hypomagnésémie) et, plus rarement, de calcium (hypocalcémie). Il faut tenir compte du risque de troubles électrolytiques si le patient souffre de diarrhée ou de vomissements.
- Bradycardie : Un rythme cardiaque lent.
- Utilisation concomitante de plusieurs médicaments prolongeant l'intervalle QT : La prise de plus d'un médicament connu pour allonger l'intervalle QT.

b. **Facteurs non modifiables :**

- Syndrome du QT long congénital
- Maladie cardiaque : Notamment l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypertrophie ventriculaire gauche HVG, la conversion récente de FA et l'IDM (crise cardiaque).
- Insuffisance hépatique/rénale : Fonction hépatique ou rénale réduite, ce qui peut affecter la façon dont les médicaments sont traités et éliminés de l'organisme.
- Maladie thyroïdienne : Plus fréquemment associée à l'hypothyroïdie, bien que cela se normalise généralement avec le traitement.
- Sexe féminin : Les femmes ont tendance à avoir des intervalles QT légèrement plus longs que les hommes et peuvent présenter un risque plus élevé.
- Âge supérieur à 65 ans : Les personnes âgées sont généralement plus susceptibles.(11)

IV. Complications d'un allongement de l'intervalle QT :

1. Torsade de pointe (TdP) :

La TdP est une tachycardie ventriculaire (TV) polymorphe associée à une prolongation de l'intervalle QTc. La majorité des patients qui présentent une TV, le plus souvent associée à un infarctus du myocarde, une ischémie myocardique ou une insuffisance cardiaque, développent une TV monomorphe ; c'est-à-dire que les complexes QRS présentent une forme et une amplitude (morphologie) constantes. La TdP est une arythmie polymorphe ; c'est-à-dire que la morphologie des complexes QRS est variable et non constante (**Figure 4**). La TdP entraîne des fréquences cardiaques de 160 à 240 battements par minute. Les symptômes de la TdP sont principalement liés à la fréquence cardiaque rapide et aux effets résultants sur la pression artérielle PA et le débit cardiaque DC et comprennent des palpitations, des étourdissements, des sensations de tête légère, un essoufflement, une pré-syncope et une syncope. Dans certains cas, la TdP peut être non soutenue et se terminer spontanément. Cependant, la TdP dégénère souvent rapidement en fibrillation ventriculaire FV, entraînant une mort subite cardiaque. Par conséquent, la TdP peut être un événement catastrophique. En conséquence, les stratégies de minimisation du risque de TdP sont importantes.(15)

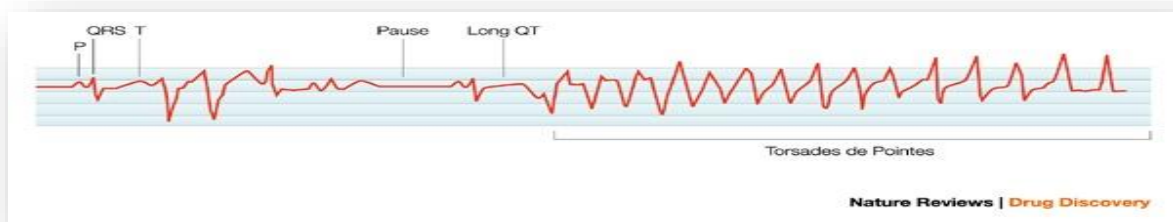


Figure 02 : Électrocardiogramme de Torsades de Pointes.(16)

❖ **Prise en charge d'une torsade de pointe :**

L'allongement du QT induit par les médicaments est défini par un QTc ≥ 500 ms ou une augmentation ≥ 60 ms par rapport à l'intervalle QT de base avant traitement. Il est essentiel de corriger tout facteur de risque modifiable. Les trois premières mesures à prendre en cas de torsades de pointes (TdP) sont :

- Arrêter le médicament responsable et envisager une alternative thérapeutique ;
- Vérifier les interactions médicamenteuses susceptibles de provoquer un allongement du QT ou une TdP
- Contrôler les électrolytes (notamment le potassium, le magnésium).

Si ces mesures ne suffisent pas à prévenir la TdP, un défibrillateur externe doit être disponible pour une cardioversion si nécessaire. D'autres traitements pharmacologiques peuvent être envisagés en fonction de l'état du patient.(17)

2. La fibrillation atriale (FA) et QT allongé :

FA est l'arythmie soutenue la plus fréquente en pratique clinique, associée à une morbidité et une mortalité significative. Avec une prévalence estimée à 1-2% dans la population générale, cette arythmie résulte de mécanismes complexes impliquant un remodelage électrophysiologique et structural de l'oreillette gauche (OG). Au-delà de son impact clinique, l'identification de marqueurs prédictifs de FA apparaît essentielle pour une prise en charge préventive optimisée. L'intervalle QTc émerge comme un marqueur prometteur. Plusieurs études récentes ont en effet suggéré qu'un allongement du QTc pourrait prédire la survenue de FA.(18)

La FA constitue une cause majeure d'AVC, de morbidité cardiaque et de mortalité, imposant un lourd fardeau économique à la société et aux familles. Les mécanismes physiopathologiques de la FA sont complexes et comprennent l'inflammation, la fibrose auriculaire, le remodelage électrique, le dysfonctionnement autonome, les anomalies de la manipulation du calcium. (19)

CHAPITRE02 :
EPIDEMIOLOGIE
DE CANCER

I. Épidémiologie du cancer :

1. Définition du cancer :

Selon l'OMS le terme « cancer » désigne un ensemble varié de maladies pouvant affecter n'importe quel organe ou tissu du corps. Ces pathologies sont également appelées tumeurs malignes ou néoplasmes. Une caractéristique majeure du cancer réside dans la prolifération incontrôlée de cellules anormales, capables de se développer de manière anarchique, d'envahir les tissus voisins et de se propager à d'autres parties de l'organisme, formant ainsi des métastases. Ces dernières, lorsqu'elles sont étendues, constituent la principale cause de mortalité liée au cancer en raison de l'atteinte multifocale et de la défaillance progressive des organes vitaux.(20)

2. Les types du cancer :

On distingue principalement deux grands types de cancers, qui diffèrent par leur origine et leur comportement :

Les cancers hématologiques : comme les leucémies, les lymphomes et le myélome multiple, se développent à partir des cellules sanguines ou des tissus producteurs de sang, comme la moelle osseuse.

Tumeurs solides : ces cancers circulent dans le système sanguin et lymphatique. Les tumeurs solides prennent naissance dans des organes ou des tissus spécifiques, formant des masses identifiables. Les plus fréquents incluent le cancer du sein, de la prostate, du poumon et colorectal, chacun ayant ses propres caractéristiques et évolutions.

Cette distinction est cruciale, car elle influence directement les approches diagnostiques et thérapeutiques. Par exemple, les cancers du sang répondent souvent mieux aux traitements médicaux comme la chimiothérapie, tandis que les tumeurs solides peuvent parfois être traitées par chirurgie ou radiothérapie. L'évolution varie également considérablement d'un cancer à l'autre, certains progressant rapidement alors que d'autres se développent sur plusieurs années, soulignant l'importance d'un dépistage précoce et personnalisé. (21)

3. Dans le monde :

- Incidence :

Selon le dernier rapport du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) publié en février 2022 à l'approche de la Journée mondiale contre le cancer, On estime que le taux mondial du cancer a atteint 20 millions de nouveaux cas de cancer, soit une légère augmentation par rapport aux 19,6 millions enregistrés en 2020. Parallèlement, le nombre de décès liés au cancer s'élève à 9,7 millions en 2022, montrant une légère diminution comparée aux 9,96 millions de décès recensés en 2020. Ces chiffres mettent en lumière des disparités persistantes entre les sexes, avec un risque plus élevé pour les hommes, : un homme sur neuf et une femme sur douze meurent de cette maladie.(22)

Tableau 02 : Statistiques Mondiales du Cancer (2022) : (23)

Indicateur	Valeur (Total)	Hommes	Femmes
Nouveaux cas	19 976 499	10 311 610	9 664 889

Décès	9 743 832	5 430 284	4 313 548
Prévalence (5 ans)	53 504 187	25 747 272	27 756 915
Taux d'incidence standardisé (pour 100 000)	196.9	212.6	186.3
Taux de mortalité standardisé (pour 100 000)	91.7	109.8	76.9
Risque cumulé avant 75 ans (développer un cancer)	20%	21.8%	18.5%
Risque cumulé avant 75 ans (en mourir)	9.6%	11.4%	8.0%

Tableau 03 : Top 5 Cancers par Incidence (Tous Sexes)

Rang	Type de Cancer	Nombre de Cas	% Total
1	Poumon	2 480 675	12.4%
2	Sein	2 296 840	11.5%
3	Colorectal	1 926 425	9.6%
4	Prostate	1 467 854	7.3%
5	Estomac	968 784	4.9%

Tableau 04 : Top 5 Cancers par Mortalité (Tous Sexes)

Rang	Type de Cancer	Nombre de Décès	% Total
1	Poumon	1 817 469	18.7%
2	Colorectal	904 019	9.3%
3	Foie	758 725	7.8%
4	Sein	666 103	6.8%
5	Estomac	660 175	6.8%

- Prévalence :

Selon le CIRC, en 2022 le nombre estimé de cas prévalents de cancer sur une période d'un an, tous sexes confondus et pour tous les types de cancer, s'élevait à un total de 14 108 041. Parmi les cancers les plus fréquents, le cancer du sein représentait la plus grande proportion avec 1 871 979 cas (13,3%), suivi du cancer colorectal avec 1 477 839 cas (10,5%) et du cancer du poumon avec 1 277 987 cas (9,1%). Le cancer de la prostate concernait 1 212 426 cas (8,6%), tandis que le cancer de la thyroïde était estimé à 652 516 cas (4,6%) et le cancer de l'estomac à 542 618 cas (3,8%).(24)

4. En Algérie :

Le nombre de cas de cancer en Algérie est en augmentation constante, influencé par un développement socio-économique rapide et une transformation profonde des habitudes de vie des Algériens. Ainsi, plus de 42 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2017, contre 30 000 en 2005. L'analyse des tendances passées en matière de cancer est essentielle pour anticiper les évolutions futures et évaluer les progrès réalisés dans la lutte contre cette maladie. Ces informations sont cruciales pour les professionnels de santé publique afin de renforcer les actions de prévention et de contrôle du cancer.(25)

Tableau 05 : Statistiques du Cancer en Algérie (GLOBOCAN 2022) (26)

Indicateur	Valeur (Total)	Hommes	Femmes
Nouveaux cas	64 713	29 387	35 326
Décès	35 778	18 809	16 969
Prévalence (5 ans)	177 718	72 408	105 310
Taux d'incidence standardisé*	141,2 (pour 100 000)	130,6	152,2
Taux de mortalité standardisé*	77,7 (pour 100 000)	82,7	73,1

Risque cumulé avant 75 ans (développer un cancer)	14,6%	14,1%	15,1%
---------------------------------------------------	-------	-------	-------

Tableau 06 :Top 5 Cancers par Incidence (Tous Sexes) en 2022 (26)

Rang	Type de Cancer	Nombre de Cas	% Total
1	Sein	14 601	22,6%
2	Colorectal	7 747	12,0%
3	Poumon	5 040	7,8%
4	Prostate	3 514	5,4%
5	Vessie	3 240	5,0%

Tableau 07 :Top 5 Cancers par Mortalité (Tous Sexes) en 2022 (26)

Rang	Type de Cancer	Nombre de Décès	% Total
1	Sein	4 893	13,7%
2	Poumon	4 599	12,9%
3	Colorectal	4 380	12,2%
4	Estomac	2 250	6,3%
5	Vessie	1 818	5,1%

5. Facteurs de risque associés au cancer :

- Facteurs comportementaux et environnementaux modifiables :
 - **Tabagisme** : Principal facteur évitable, responsable de 20 à 30% des décès par cancer
 - **Consommation d'alcool** : Facteur dose-dépendant, notamment pour les cancers digestifs et ORL
 - **Habitudes alimentaires** : Régime pauvre en fibres, riche en graisses et en viandes transformées
 - **Sédentarité** : Associée à plusieurs cancers (sein, côlon, endomètre)
 - **Pollution atmosphérique** : Particulièrement impliquée dans les cancers pulmonaires

Ces facteurs sont également impliqués dans d'autres maladies non transmissibles (maladies cardiovasculaires, diabète...).(27)

- Infections oncogènes (13% des cancers mondiaux) : Particulièrement prévalentes dans les pays à revenu faible ou intermédiaire,

Tableau 08 : les infections chroniques qui constituent des facteurs de risque majeurs.(27)

Agent infectieux	Cancer associé	Mécanisme principal
HPV (Papillomavirus humain)	Col de l'utérus, ORL, anus	Intégration virale et inactivation des gènes suppresseurs
VHB/VHC (Hépatites)	Carcinome hépatocellulaire	Inflammation chronique et cirrhose
Helicobacter pylori	Cancer gastrique	Atrophie et métaplasie gastrique
EBV (Epstein-Barr)	Lymphomes, cancer du nasopharynx	Activation de voies de prolifération
VIH	Sarcome de Kaposi, lymphomes	Immunosuppression favorisant d'autres infections oncogènes

6. Dépistage et gestion :

Le dépistage des cancers constitue une stratégie essentielle de santé publique visant à identifier précocement des lésions tumorales ou précancéreuses chez des sujets asymptomatiques. Il repose sur l'utilisation de tests validés (comme la mammographie pour le cancer du sein ou le test HPV pour le cancer du col utérin) ciblant des populations spécifiques selon des critères d'âge et de risque. Bien que ces programmes permettent de réduire la mortalité grâce à un diagnostic précoce et des traitements moins invasifs, ils présentent certaines limites, notamment le risque de faux positifs entraînant des investigations inutiles et de l'anxiété, de faux négatifs rassurant à tort, ainsi que le surdiagnostic de lésions non évolutives. Leur efficacité dépend d'une infrastructure adaptée et d'un système rigoureux d'assurance qualité. Les perspectives d'évolution incluent une personnalisation accrue des stratégies, l'intégration de biomarqueurs innovants et la réduction des inégalités d'accès, tout en maintenant un rapport coût-efficacité favorable. Ainsi, le dépistage demeure un outil majeur de prévention, dont l'optimisation continue représente un enjeu crucial pour améliorer la prise en charge des cancers.(27) Le cancer colorectal causé par des modes de vie occidentaux tels qu'une alimentation riche en viande rouge, la consommation d'alcool et la sédentarité. La prévention et le dépistage précoce peuvent contribuer à réduire l'incidence et la mortalité par cancer, mais ces mesures ne sont pas disponibles partout. Il est possible de prévenir de nombreux cancers fréquemment diagnostiqués en limitant l'exposition à des facteurs de risque comme le tabac et l'alcool. De plus, la vaccination contre le HPV et l'hépatite B est un moyen efficace de prévenir respectivement les cancers du col de l'utérus et du foie. Enfin, le dépistage régulier de certains cancers, tels que ceux du sein, colorectal et du col de l'utérus, permet d'améliorer considérablement les chances de survie grâce à une détection et un traitement précoce. Les pays à faible revenu ont une mortalité par cancer disproportionnellement plus élevée que les pays à haut revenu. (22)

II. Epidémiologie de la chimiothérapie :

1. Définition de la chimiothérapie et son but en oncologie :

La chimiothérapie est un pilier du traitement anticancéreux, elle représente une modalité thérapeutique essentielle dans la prise en charge des cancers, utilisant des agents cytotoxiques pour cibler et détruire les cellules tumorales à arrêter sa reproduction. Son mécanisme d'action principal repose sur l'inhibition de la prolifération cellulaire maligne, limitant ainsi la croissance tumorale et les risques de dissémination métastatique. On utilise souvent plusieurs médicaments de chimiothérapie en association. Ces médicaments sont administrés par voie intraveineuse (IV) ou orale. Il existe différentes classes de chimiothérapies, incluant les anthracyclines, les antimétabolites, les agents alkylants et les alcaloïdes végétaux. (28)

Les objectifs de la chimiothérapie dans le traitement du cancer peuvent varier. Les médecins distinguent les types de chimiothérapie suivants en fonction de leurs buts, On distingue principalement :

- **Chimiothérapie curative :** La chimiothérapie curative vise à éliminer toutes les cellules cancéreuses du corps, menant à une guérison totale.

- **Chimiothérapie adjuvante** : administrée après le traitement principal (souvent la chirurgie), elle vise à détruire les cellules cancéreuses restantes, invisibles mais potentiellement responsables d'une récurrence.
- **Chimiothérapie néoadjuvante** : Elle est utilisée avant la chirurgie pour réduire la taille des tumeurs trop volumineuses. Cela peut rendre l'opération possible ou permettre une intervention moins lourde.
- **Chimiothérapie palliative** : Lorsque la guérison n'est plus envisageable, cette chimiothérapie cherche à soulager les symptômes, ralentir la progression de la maladie, voire l'arrêter temporairement, et prévenir les complications, améliorant ainsi la qualité de vie du patient.(29)

2. Mécanisme et stratégies de la chimiothérapie anticancéreuse :

La chimiothérapie est une pharmacothérapie chimique agressive principalement utilisée pour traiter le cancer en ciblant les cellules à croissance rapide. Elle agit en endommageant l'ARN ou l'ADN de ces cellules, en les empêchant de se diviser et en entraînant la mort cellulaire. La chimiothérapie peut être spécifique au cycle cellulaire, ciblant les cellules en division, ou non spécifique au cycle cellulaire, affectant les cellules au repos. Le traitement est généralement administré par cycles, adaptés au type de cellules cancéreuses et à leur taux de division, afin de maximiser l'efficacité des médicaments dans la réduction des tumeurs.(30)

La chimiothérapie a pour but d'entraver la prolifération et la multiplication des cellules tumorales et à prévenir les phénomènes d'invasion et de métastases. Les médicaments chimio thérapeutiques entraînent des effets toxiques. L'inhibition de la croissance tumorale peut se produire à différents niveaux au sein de la cellule et de son environnement. Les agents chimio thérapeutiques classiques agissent principalement en perturbant la synthèse et la fonction macromoléculaires des cellules néoplasiques (ADN, ARN ou protéines) ou en altérant le fonctionnement normal des molécules préformées. Lorsque cette perturbation est suffisante, elle provoque la mort cellulaire, soit directement, soit en déclenchant l'apoptose. La mort cellulaire induite par les agents traditionnels peut être retardée, et des administrations répétées peuvent être nécessaires pour obtenir une réponse thérapeutique. La polychimiothérapie, qui consiste à associer plusieurs médicaments, est une stratégie couramment utilisée pour améliorer les résultats du traitement. Elle permettrait de prévenir l'apparition de clones résistants en exerçant une cytotoxicité à la fois sur les cellules au repos et sur les cellules en division. Les mécanismes cellulaires qui régulent la prolifération et la différenciation des cellules sont complexes et impliquent de nombreux gènes, récepteurs et voies de transduction du signal. Les avancées de la biologie cellulaire du cancer ont permis d'approfondir notre compréhension des mécanismes de l'apoptose, de l'angiogenèse, de la métastase, de la transduction du signal, de la différenciation et de la modulation des facteurs de croissance. Les chercheurs s'efforcent de concevoir des thérapies moléculaires ciblées qui agissent sur ces voies, en inhibant sélectivement la croissance cellulaire, par exemple en ciblant la signalisation ou l'angiogenèse, ou en bloquant la dégradation des protéines. (31)

Tableau 09 : Classification des agents chimio thérapeutiques (32)

Classe thérapeutique	Médicaments
Anthracyclines	Daunorubicine, doxorubicine, épirubicine, idarubicine, aclarubicine, mitoxantrone
Agents alkylants	Cyclophosphamide, busulfan, ifosfamide, melphalan
Antimétabolites	Capécitabine, clofarabine, cytarabine, fludarabine, 5-fluorouracile, gemcitabine, pentostatine
Agents anti microtubules	Docétaxel, paclitaxel, vinblastine, vincristine
Inhibiteurs d'histone désacétylase (HDACi)	Panobinostat, romidepsine, vorinostat
Immunomodulateurs	Lénaldomide, thalidomide
Dérivés du platine	Carboplatine, cisplatine, oxaliplatine
Inhibiteurs du protéasome	Bortézomib, carfilzomib
Inhibiteurs de humen epidermal growth factor receptor 2 (HER2)	Lapatinib, pertuzumab, trastuzumab
Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire	Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab
Inhibiteurs multi kinases (TKi)	Alectinib, céritinib, crizotinib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, ponatinib
Inhibiteurs de la voie (VEGFi)	Axitinib, cabozantinib, lenvatinib, sorafénib, pazopanib, régorafénib, sunitinib, vandétanib, vemurafénib
Autres anticorps monoclonaux	Alentuzumab, cétximab, nécitumumab, rituximab
Agents divers	Acide tout-trans rétinolique, amsacrine, trioxyde d'arsenic, IL-2, interférons

3. Les effets secondaires :

Les cellules cancéreuses ont tendance à se développer rapidement, et les médicaments de chimiothérapie ciblent ces cellules à croissance rapide. Cependant, comme ces médicaments circulent dans tout le corps, ils peuvent également affecter les cellules normales et saines qui se développent rapidement. Les dommages aux cellules saines provoquent des effets secondaires. Les effets secondaires ne sont pas toujours aussi graves que l'on pourrait le craindre, mais il est normal de s'inquiéter de cette partie du traitement du cancer. Les cellules normales les plus susceptibles d'être endommagées par la chimiothérapie sont : Les cellules formant le sang dans la moelle osseuse, Les follicules pileux, Les cellules de la bouche, du tractus digestif et du système reproducteur ; Certains médicaments de chimiothérapie peuvent endommager les cellules du cœur, des reins, de la vessie, des poumons et du système nerveux. Ces effets, dont l'intensité varie d'une personne à l'autre, peuvent inclure : fatigue, Perte de cheveux, Saignements et ecchymoses faciles, affaiblissement du système immunitaire, Infections, Anémie ,Nausées et vomissements, Changements d'appétit, Constipation ou diarrhée, Problèmes buccaux (douleurs, difficultés à avaler), Neuropathie périphérique (engourdissements, picotements), Changements cutanés et des ongles, Problèmes urinaires et rénaux, Variations de poids, Difficultés de concentration ,Changements d'humeur, Modifications de la libido et de la fonction sexuelle et

Problèmes de fertilité. Certains effets sont temporaires, tandis que d'autres, comme les dommages cardiaques, nerveux ou les problèmes de fertilité, peuvent persister à long terme; Ils apparaissent généralement quelques jours ou semaines après le début du traitement et disparaissent une fois celui-ci terminé, bien que certains effets puissent durer plus longtemps ou ne se manifester qu'après la fin du traitement.(33)

- **Effets cardiovasculaires :**

Les atteintes cardiovasculaires causées par les traitements anticancéreux et la radiothérapie illustrent parfaitement cette problématique. Il est donc crucial d'avoir une connaissance approfondie de ces effets, de savoir les interpréter et de les gérer correctement, en les intégrant dans la prise en charge globale de chaque patient. De plus, le type d'atteintes cardiaques possibles s'est élargi. On observe maintenant des myocardites liées aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires et des troubles cardiaques associés au syndrome de libération de cytokines lors de la thérapie par lymphocytes T CAR. Une augmentation des troubles du rythme cardiaque inflammatoires, comme la FA, est également attendue, en plus du nombre croissant de médicaments anticancéreux susceptibles de prolonger l'intervalle QTc . Ainsi, les cardiologues d'aujourd'hui doivent maîtriser non seulement les effets toxiques cardiaques des traitements classiques comme l'antracycline, le trastuzumab ou la radiothérapie, mais aussi un éventail de médicaments en constante expansion.

Sur le plan des mécanismes, cette diminution de la fonction cardiaque peut résulter de trois types principaux d'atteintes :

- **Atteinte directe des cellules cardiaques (cardiomyopathie de type I ou primaire/toxique liée à la thérapie anticancéreuse) :** Les médicaments ou la radiothérapie endommagent directement les cellules du muscle cardiaque.
- **Perturbations indirectes (cardiomyopathie de type II ou secondaire/indirecte liée à la thérapie anticancéreuse) :** Les traitements affectent l'apport sanguin au cœur, son innervation ou l'équilibre hormonal, entraînant un dysfonctionnement cardiaque.
- **Inflammation du muscle cardiaque (cardiomyopathie de type III ou myocardite liée à la thérapie anticancéreuse) :** Les traitements provoquent une infiltration de cellules inflammatoires dans le muscle cardiaque.(34)

CHAPITRE 03 :
EPIDEMIOLOGIE DE
CARDIOTOXICITE

I. Définition de la cardiotoxicité :

La cardiotoxicité liée aux traitements médicaux oncologiques (TMO) se manifeste par un éventail de conditions, notamment une dysfonction ventriculaire gauche (DVG) asymptomatique, ICC, une ischémie myocardique, une myocardite, un allongement de l'intervalle QT et des troubles de rythme. (35)

Cependant, la plus grande controverse concerne la définition de la cardiomyopathie et de l'IC.

La première définition de la cardiotoxicité induite par les traitements anticancéreux reposait sur une diminution sérielle de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). (36)

La définition la plus récente de la cardiotoxicité, selon la Société Américaine d'Échocardiographie, inclut une baisse de la FEVG de plus de 10 %, jusqu'à une valeur absolue inférieure à 50 %.

tandis que la définition de la DVG est plus large : « une diminution de la FEVG, globale ou plus marquée au niveau du septum ; des symptômes d'ICC ; des signes associés à l'ICC, incluant mais ne se limitant pas à un galop protodiastolique (B3), une tachycardie, ou les deux ; et une diminution de la FEVG d'au moins 5 %, atteignant une valeur inférieure à 55 %, accompagnée de signes ou de symptômes d'ICC, ou une diminution de la FEVG d'au moins 10 % à une valeur inférieure à 55 % sans signes ni symptômes associés.» (37)

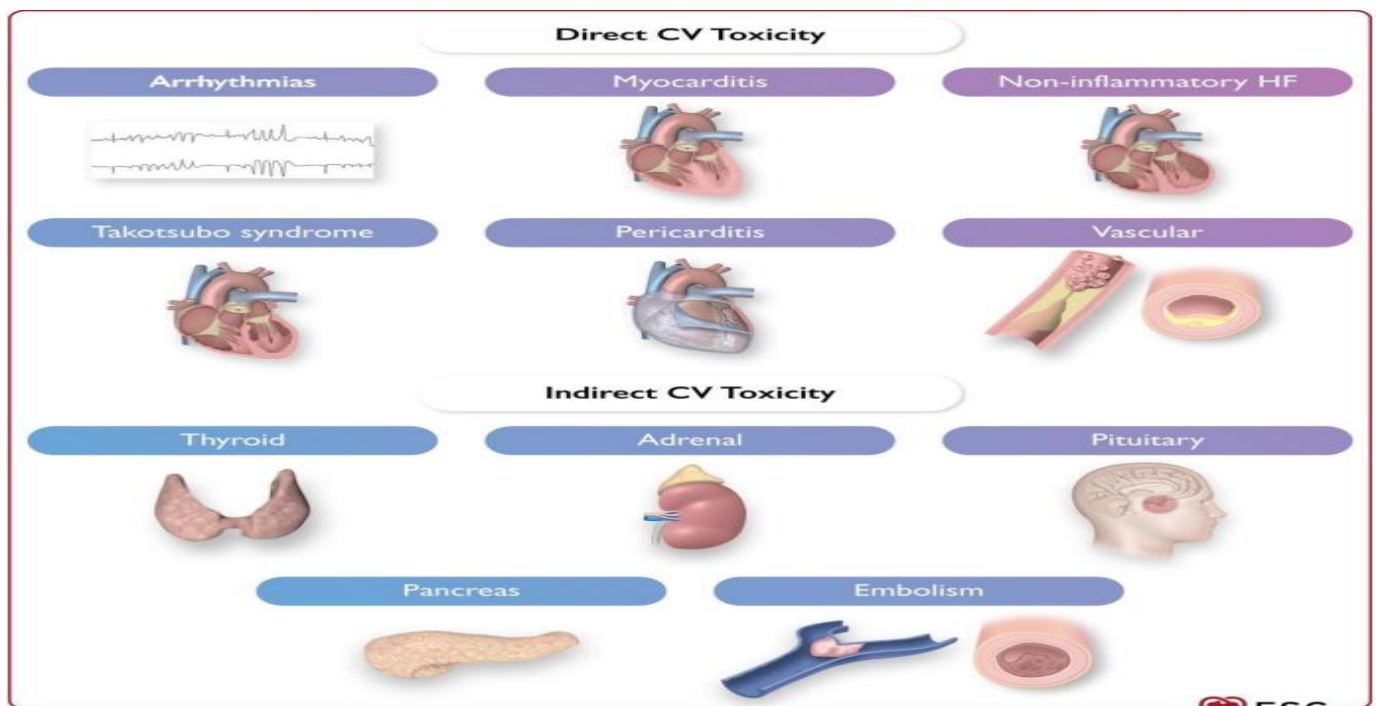


Figure 03 : Toxicité cardiovasculaire liée directement et indirectement aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. (38)

II. Les types de cardiotoxicité :

La cardiotoxicité induite par les traitements médicaux oncologiques peut être classée en deux types :

- **Type 1** : cardiotoxicité irréversible, souvent associé aux anthracyclines.
- **Type 2** : cardiotoxicité réversible, généralement lié aux anticorps monoclonaux tels que le trastuzumab.

Cette classification est toutefois sujette à controverse.

La cardiotoxicité de type 1 est fortement associée à une dysfonction cardiaque et à une IC clinique. En revanche, la cardiotoxicité de type 2 est considérée comme plus réversible, caractérisée par une diminution de la contractilité avec moins de décès des myocytes. La plupart des médicaments provoquant des lésions de type 2 favorisent une dysfonction vasculaire et une déplétion en ATP dans les myocytes, entraînant une perte cellulaire.(36)

L'expression de HER2 sur les myocytes cardiaques joue un rôle protecteur contre les cardiotoxines, et son inhibition par le trastuzumab peut entraîner une cardiotoxicité.

Les effets cardiotoxiques des thérapies induisant des lésions de type 2 peuvent être traités par l'arrêt du traitement et/ou par l'administration de médicaments standards pour l'IC (inhibiteurs de l'ECA, bêta-bloquants BB). De plus, les effets secondaires cardiotoxiques de nombreux agents mentionnés (5-fluorouracile, taxanes, trastuzumab, radiothérapie) sont exacerbés lorsqu'ils sont associés à une thérapie par anthracyclines. Compte tenu de la synergie significative sur la FEVG et de la nature irréversible de la cardiotoxicité des anthracyclines,(36)

Table 1. Different classes of cardiotoxicity with diverse anti-cancer therapies. HF—heart failure; Hyper—hypertension; TKI—tyrosine kinase inhibitor; FU—fluorouracil; VEGF—vascular endothelial growth factor.

Type	Class	Predisposition	Anti-Chemotherapeutic Agents	Cardiac Complication	Ref.
Type 1	Irreversible	Cumulative dose	Anthracyclines (daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin)	9–48% HF Arrhythmia	[13,14,15,16]
			Alkylating agents (busulfan, carboplatin, carmustine, chlormethine, cisplatin, cyclophosphamide, mitomycin)	7–28% HF	
			Taxanes (docetaxel, cabazitaxel, paclitaxel); topoisomerase inhibitors (etoposide, tretinoïn, vinca alkaloids)	2.3–8% HF	
			Antimetabolites (cladribine, cytarabine, 5-FU)	1.6–20% HF	
Type 2	Reversible	Not related to cumulative dose	ErbB2 antagonists (trastuzumab, lapatinib)	3–7% HF	[17]
			VEGF antagonists (bevacizumab)	4–35%Hyper	
			TKIs (sorafenib, sunitinib)	17–47%Hyper	

Tableau 10 : Les différents types de cardiotoxicité avec diverses thérapies anticancéreuses (36)

III. Incidence et prévalence :

La prévalence des arythmies chez les patients oncologiques varie en fonction du type de cancer, du traitement oncologique, des caractéristiques du patient et des facteurs de risque.

1. Insuffisance cardiaque et cardiomyopathie :

La complication cardiaque la plus redoutable des traitements anticancéreux demeure la dysfonction myocardique induite par la chimiothérapie. Parmi les agents les plus fréquemment impliqués figurent les anthracyclines, les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKi), les agents alkylants et l'interféron alpha (IL2). Son incidence est difficile à apprécier et dépend de la définition retenue. (39) La présentation clinique de la cardiotoxicité induite par la chimiothérapie est similaire à celle observée dans d'autres formes d'IC, allant d'une dysfonction systolique ou diastolique asymptomatique à un choc cardiogénique. La manifestation cardiaque peut survenir selon trois modalités temporelles : aiguë, subaiguë ou chronique.

- **Forme aiguë :** Elle se manifeste pendant ou immédiatement après l'administration de la chimiothérapie, généralement dans les heures ou la première semaine suivant le traitement. Les symptômes peuvent inclure des troubles du rythme cardiaque, une myocardite ou une péricardite. Cette forme est souvent transitoire et réversible à l'arrêt du traitement.

- **Forme subaiguë (ou chronique à début précoce)** : Elle apparaît généralement dans les semaines à mois suivant le début du traitement, souvent au cours de la première année. Elle se caractérise par une diminution progressive de la fonction ventriculaire gauche, pouvant évoluer vers une IC symptomatique.
- **Forme chronique (ou tardive)** : Cette forme se développe des années, voire des décennies, après la fin du traitement anticancéreux. Elle se manifeste par une cardiomyopathie dilatée (CMD) ou une ICC, résultant d'une atteinte myocardique progressive. La survenue de cette forme tardive est souvent associée à une dose cumulative élevée de chimiothérapie et à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Il est essentiel de surveiller régulièrement la fonction cardiaque des patients recevant une chimiothérapie potentiellement cardiotoxique, en particulier ceux traités par des anthracyclines ou des thérapies ciblées, afin de détecter précocement toute altération et d'adapter la prise en charge en conséquence. (39)

La pathogénie de la cardiomyopathie induite par la chimiothérapie peut être divisée en deux sous-types. Le premier type, principalement associé à la toxicité des anthracyclines, repose sur un mécanisme encore en partie mal compris. Il résulte de lésions structurelles du myocarde, généralement liées à la dose administrée. Ce type de cardiotoxicité est principalement lié à des lésions des myocytes provoquées par la production de radicaux libres d'oxygène (ROS), entraînant un stress oxydatif accru. D'autres mécanismes ont également été évoqués, tels que l'apoptose directe des cellules myocardiques, des altérations transcriptionnelles affectant la production d'ATP par les myocytes, la suppression de l'expression de l'ARN messager codant la calcium-ATPase du réticulum sarcoplasmique – ce qui réduit la contractilité – ainsi qu'une baisse prolongée de l'activité de la glutathion peroxydase et une altération de la chaîne respiratoire mitochondriale en lien avec des dommages à l'ADN mitochondrial. (40)

Plus récemment décrit, le type 2 se manifeste par une dysfonction myocardique observée principalement avec l'utilisation de thérapies ciblées, telles que les anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine HER-2 (comme le trastuzumab), notamment dans le traitement du cancer du sein. Contrairement au type 1, cette forme est généralement réversible et ne dépend pas de la dose administrée. Par ailleurs, les biopsies endomyocardiques ne montrent habituellement pas de lésions structurelles. (41)

L'incidence de la cardiotoxicité varie considérablement selon les études. Le risque d'IC associée aux anthracyclines augmente de façon dose-dépendante : il est estimé entre 3 et 5 % pour une dose cumulée de 400 mg/m², et atteint 18 à 48 % à 700 mg/m². Ce risque dépend également de la molécule utilisée : pour la doxorubicine, il varie de 3 à 26 % (dose cumulative totale DCT recommandée : 550 mg/m²) ; pour l'épirubicine, de 1 à 3,5 % (DCT recommandée 900 mg/m²) ; pour l'idarubicine, de 5 à 18 % (DCT recommandée 93 mg/m²) ; et pour la mitoxantrone, de 7 à 13 % (DCT recommandée 160 mg/m²). (42)

Le risque de DVG est encore plus fréquent. En prenant un seuil de FEVG inférieur à 50 %, la prévalence de cette dysfonction est estimée à environ 9 % (42)

Par ailleurs, la fréquence de l'IC comme celle de la DVG est significativement plus élevée chez les patients présentant des facteurs de risque de cardiotoxicité (FDRCVx). (42)

2. Les arythmies cardiaques :

2.1 *Fibrillation auriculaire :*

Le diagnostic ECG repose sur des critères classés en majeurs (a, b, c) et mineurs (d, e). Bien que les critères majeurs soient les plus fréquemment observés, ils peuvent parfois être absents.

- **Critères majeurs :**
(a) Absence d'onde P sinusale.

(b) Présence d'ondes auriculaires désorganisées (ondes f), variant de façon anarchique en amplitude, forme et fréquence (entre 350 et 600/min). Ces ondulations de la ligne de base sont parfois mieux visibles en dérivation V1, mais peuvent être confondues avec des artéfacts.

(c) Irrégularité des intervalles R-R. Cette irrégularité peut être difficile à identifier dans les formes très rapides de FA, et peut être absente en cas de bloc auriculo-ventriculaire (BAV) du 3e degré, de TV associée (bitachycardie), ou de stimulation par un pacemaker.

- **Critères mineurs :**

(d) Présence de complexes QRS rapides, généralement entre 100 et 150/min. La fréquence peut dépasser 200/min en cas de stimulation adrénergique intense (ex. : sepsis, hypovolémie, anémie, IC, hyperthyroïdie, hypoxie), voire davantage en cas de préexcitation. À l'inverse, la tachycardie peut être absente dans les formes chroniques ou sous traitement ralentissant la conduction atrio-ventriculaire AV. Chez les sujets âgés, la FA est souvent peu rapide et découverte fortuitement. Les formes lentes spontanées peuvent s'intégrer dans une pathologie rythmique auriculaire.

(e) Complexes QRS fins. Toutefois, ils peuvent être larges en présence d'un bloc de branche préexistant, d'une aberration ventriculaire, d'un syndrome de préexcitation, ou en cas d'origine infra-nodale du rythme.

L'incidence globale de la FA dans la population générale varie de 1 à 2 %, tandis que chez les patients oncologiques, elle atteint entre 5 % et 16 %, en fonction des facteurs de risque et du type de cancer (4).

Une étude nationale coréenne basée sur la population a montré que la FA est fortement liée à la présence de cancers hématologiques et intrathoraciques avec un HR = 2,69 pour le cancer de l'œsophage et un HR = 2,39 pour le cancer du poumon (43,44).

Dans un groupe de 4 324 545 patients, dont 316 040 (7,3 %) avaient un diagnostic de cancer, l'incidence de la FA était augmentée dans tous les types de cancer, par rapport aux patients sans cancer, atteignant respectivement 17,4 pour 1000 années-personnes (AP) et 3,7 pour 1000 AP, pendant 12 ans de suivi (45). L'incidence la plus élevée a été observée chez les patients masculins atteints de cancer du poumon (58,7 pour 1000 années-personnes chez les hommes et 35,3 pour 1000 années-personnes chez les femmes). Plusieurs essais cliniques ont montré que chez les patients traités par ibrutinib (inhibiteur de la kinase de Bruton BTKi), l'incidence de la FA atteint jusqu'à 16% (43).

L'analyse de la base de données de pharmacovigilance de l'OMS a montré que 19 médicaments anticancéreux étaient significativement associés à l'apparition de FA. Ils représentaient un total de 6147 sur 11 757 tous les cas d'FA signalés. La lénalidomide a causé 1733 (14,7 %), l'ibrutinib 1431 (12,17 %), et le docétaxel 395 (3,36 %) des cas de FA (43).

2.2 Allongement de l'intervalle QT et arythmies ventriculaires :

L'incidence des arythmies ventriculaires (AVs) est plus faible que dans le cas des arythmies auriculaires. Cependant, la gravité des complications après un éventuel arrêt cardiaque est plus sérieuse. Plusieurs groupes de médicaments sont connus pour prolonger le QT, y compris les antiarythmiques, les antidépresseurs, les antifongiques ou les antiémétiques. D'autres facteurs de risque augmentant le risque des arythmies ventriculaires chez les patients atteints de cancer sont les anomalies électrolytiques et les doses inappropriées de médicaments prolongeant le QT, éliminés par voie rénale ou hépatique. Une étude rétrospective a été menée pour évaluer le risque de développer des arythmies ventriculaires chez les patients porteurs d'un DCI en prévention primaire ou secondaire et leur risque de développer des arythmies ventriculaires. Un total de 1598 patients a été inclus dans l'étude, dont 209 (13,1%) avaient une malignité et 102 patients (6,4%) ont été diagnostiqués avec un cancer après l'implantation du DCI. Les cancers les plus courants dans le groupe de patients inclus dans l'étude étaient les cancers de la peau (25%, [n = 53]), le cancer de la prostate (12%, [n = 26]), le cancer du sein (12%, [n = 25]), le cancer du poumon (9%, [n = 18]). Vingt-huit (13%) patients ont été diagnostiqués avec plus d'une malignité. Les données historiques des patients ont été suivies de janvier 2007 à juin 2015. L'incidence de la TV ou de FV était de 39,6 % chez les patients atteints de cancer porteurs de DCI en prévention primaire et de 56 % en prévention secondaire. L'incidence était près de 10 fois plus élevée chez

les patients atteints de cancer, atteignant $1,19 \pm 0,32$ épisodes par mois, comparé aux patients sans maladie oncologique $0,12 \pm 0,21$. La cause ischémique de l'arythmie ventriculaire a été confirmée dans 43,9 % des incidents.

Les inhibiteurs de BRAF et de MEK (BRAFi/MEKi) sont utilisés dans le traitement pharmacologique du mélanome mutant BRAF600. Environ 50 % des mélanomes cutanés métastatiques présentent cette mutation, ce qui entraîne une dérégulation de la voie RAF-MEK-ERK. L'inhibition de cette voie entraîne un contrôle de la prolifération cellulaire et donc un contrôle du mélanome. BRAFi/MEKi provoquent une cardiotoxicité probablement en raison du chevauchement entre les voies pathogènes du cancer et les voies nécessaires à la physiologie cardiaque normale. Une étude multicentrique a été menée avec 371 patients, qui ont reçu un traitement par vemurafénib (BRAFi). Il a montré une prolongation de l'intervalle QT chez 9,5 % ($n = 35$). Vingt-quatre patients avaient un intervalle QTc > 480 ms, tandis que 11 patients avaient une prolongation du QTc à plus de 500ms. Une prolongation de l'intervalle QTc d'au moins 60 ms a été enregistrée chez 19 patients (11%). La prolongation du QT est principalement un problème dans le traitement par BRAFi, mais elle n'est pas observée dans le cas du dabrafénib et de l'encorafénib. (43)

2.3 Bradyarythmies :

La bradycardie est définie comme une FC inférieur à 60 battements par minute. C'est plutôt rare chez les patients oncologiques. La majorité des épisodes de bradyarythmie sont asymptomatiques. Heureusement, il est rare de devoir ajuster la posologie du médicament ou d'autres interventions. Le groupe de chimiothérapeutiques le plus connu susceptible de provoquer une bradycardie est celui des inhibiteurs de la kinase du lymphome anaplasique (ALK), par exemple, le crizotinib ou le cérétinib. Ils sont principalement utilisés dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC). Une analyse rétrospective de 1053 patients a été réalisée, incluant des patients ayant eu au moins une mesure de la FC avant le traitement et ayant ensuite reçu du crizotinib dans le cadre du traitement du NSCLC avancé. Un total de 41,9 % (441) des patients ont présenté au moins un épisode enregistré de bradycardie sinusale. La diminution maximale moyenne de la FC était de 30,0 bpm. C'était plus élevé que chez les patients qui n'ont pas présenté de bradycardie sinusale, où la diminution maximale moyenne de la FC était de 21,4 bpm ; 5,9 % des 441 patients ont présenté la FC la plus basse en dessous de 45 bpm. La majorité des patients (75,3%) avaient la fréquence cardiaque la plus basse enregistrée de 50 à 59 bpm. Dans l'ensemble, les arythmies apparaissent plus fréquemment chez la population de patients oncologiques. Tous les types de cancers augmentent le risque de développer une arythmie, mais ce risque peut être réduit en modifiant la dose de médicament, le type de thérapie ou les facteurs de risque modifiables.(43)

CHAPITRE 04 :
LES FACTEURS
DE RISQUE

I. Facteurs de risque de toxicité rythmique :

La toxicité rythmique est un phénomène complexe résultant de multiples facteurs soient liés au patient, au traitement ou à l'interaction des deux. Une identification précoce de ces risques, dès le diagnostic du cancer et avant l'initiation du traitement est une mesure essentielle. Elle permet aux équipes d'oncologie, de cardiologie et d'hématologie d'évaluer le risque cardiovasculaire et d'adapter une stratégie thérapeutique optimale et d'informer les patients sur les risques encourus pour personnaliser les modalités de surveillance. Cette approche facilite également l'orientation des patients à haut risque vers des services spécialisés, pour une prise en charge optimale.

1. Facteurs liés au traitement :

1.1. Les anthracyclines :

Les anthracyclines telles que la doxorubicine, la daunorubicine, l'épirubicine et l'idarubicine ont grandement contribué à l'amélioration des taux de survie globale ces dernières décennies. Elles représentent l'une des classes de cytostatiques les plus puissantes. Cependant leur cardiotoxicité limite leur utilisation. Cette cardiotoxicité suit un concept dose-dépendant et cumulatif avec une atteinte myocardique pouvant survenir de manière précoce ou tardive se manifestant principalement sous forme de CMD souvent irréversible (46) (47)

En plus de leur toxicité myocardique elles sont connus pour induire :

- ✓ Des troubles du rythme cardiaque : qui représentent une manifestation fréquente de la cardiotoxicité telles que (Tachycardie sinusale, extra systole auriculaire ESA, extra systole ventriculaire ESV, FA (48), flutter fa).
- ✓ Altération de la RV: anomalies du segment ST et de l'onde T
- ✓ Troubles de conduction:BAV et bloc sino-auriculaire (BSA)
- ✓ Allongement de l'espace QT avec un risque de TdP(49)

(50),(51),(52)

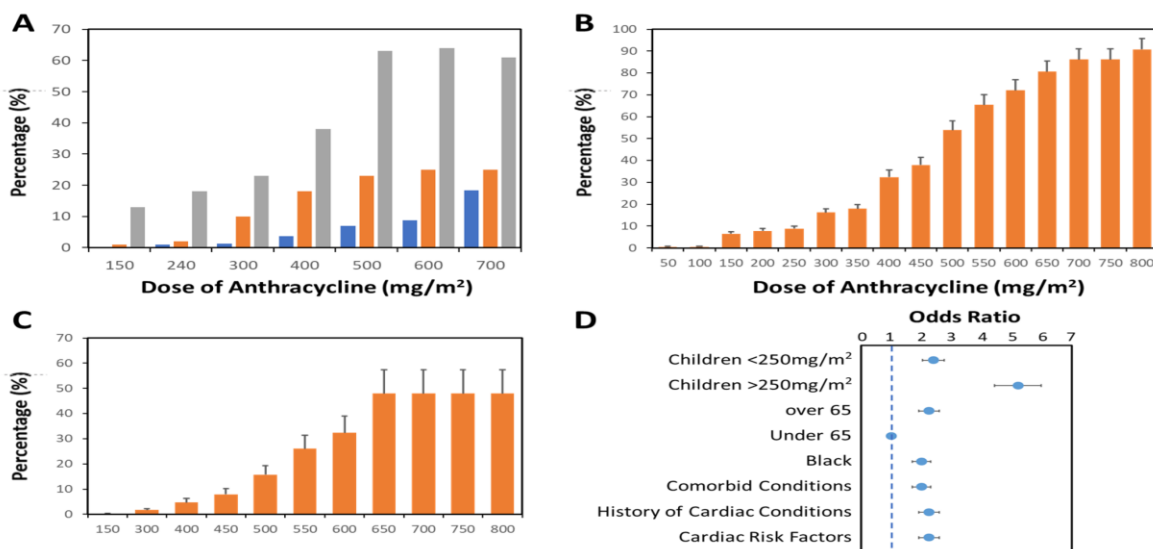


Figure 04 : Le risque de cardiotoxicité augmente avec la dose de doxorubicine utilisée chez les patients atteints de cancer. La cardiotoxicité a été évaluée chez des patients cancéreux recevant de la doxorubicine dans le cadre du traitement principal de la tumeur indiquée.

(A) L'incidence de la cardiotoxicité aiguë (■), retardée (5 à 10 ans, ■) et chronique (>10 ans, ■) augmente avec l'augmentation de la dose de doxorubicine chez les patients cancéreux. (B, C) Lorsqu'on la stratifie par dose de doxorubicine, l'incidence de la cardiotoxicité (B ; perte de la FEVG \geq 20 % ou réduction de la FEVG de 10 % par rapport à la valeur initiale) et de l'IC (C) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (n = 630) devient évidente. (D) Rapport de cotes pour la cardiotoxicité induite par la doxorubicine dans une population de patients atteints d'un lymphome non hodgkinien LNH (n = 141) (53)

- **Mécanismes de la Cardiotoxicité :** Les anthracyclines induisent une toxicité cardiaque par plusieurs mécanismes notamment :
 - L'inhibition de la topoisomérase II β (Top2 β) entraînant la cassure de double brin d'ADN.
 - La production accrue de ROS conduisant à l'apoptose des cardiomyocytes.
 - Dysfonction mitochondriale
 - Altération du métabolisme du fer
 - Inflammation et fibrose myocardique (54)
- **Facteurs de Risque de Cardiotoxicité :** Le principal facteur de risque de cardiotoxicité induite par les anthracyclines est la dose cumulative. Cependant d'autres éléments augmentent ce risque notamment :
 - L'âge extrême (les enfants et personnes âgées).
 - Le sexe féminin.
 - Une radiothérapie médiastinale antérieure.
 - L'hypertension artérielle.
 - Un traitement concomitant par cyclophosphamide, trastuzumab ou paclitaxel.
 - Une pathologie cardiaque préexistante.(55)

1.2. Les antimétabolites :

- **5-fluoracile et capécitabine :**

Le 5-FU et sa forme orale, la capécitabine, sont largement utilisés dans le traitement de divers cancers solides, notamment les cancers ORL, du sein, de l'estomac, du pancréas et du côlon. Après les anthracyclines ils représentent la deuxième cause de cardiotoxicité induite par la chimiothérapie.

La toxicité cardiaque du 5-FU se manifeste principalement par des douleurs thoraciques angineuses dans les 72 heures suivant l'administration du traitement. Parmi les autres manifestations figurent la myocardite, l'IDM, la péricardite, l'IC et, dans certains cas, la mort subite. Ces douleurs sont fréquemment associées à des anomalies électrocardiographiques telles que divers troubles du rythme (FA, tachycardie supraventriculaire TSV, TV et FV), une élévation du segment ST, une inversion des ondes T, ainsi qu'un allongement de l'intervalle QT (56). Une élévation des enzymes cardiaques peut également être observée. La cardiotoxicité de la capécitabine est similaire à celle du 5-FU. (57),(58),(59)

L'étude de Karile Cristina de Costa Salomao et al a évalué les effets cardiotoxiques de faibles doses de 5-FU sur le système nerveux cardiaque intrinsèque (ICNS) chez des rats de Wistar. Les résultats ont mis en évidence que même à faible dose le 5-FU peut induire des modifications morphoquantitatives de l'ICNS donc une cardiotoxicité potentielle. (60)

Plusieurs mécanismes ont été suggérés pour expliquer cette cardiotoxicité : le spasme coronaire, des lésions de l'endothélium et des cellules musculaires lisses, des phénomènes thrombogènes, ainsi qu'une cardiomyopathie de stress de type Takotsubo. L'angine induite par le 5-FU est plus fréquente chez les patients

qui ont des antécédents cardiovasculaires ou une radiothérapie thoracique antérieure. L'association avec les sels de platine peut également augmenter le risque. Les protocoles d'infusion continue présentent un risque plus élevé par rapport à l'administration en bolus (59,61–63)

L'étude de Hina Raza et al a examiné les facteurs de risques de la cardiotoxicité associée aux chimiothérapies à base de 5-FU chez des patients atteints de cancers gastro-intestinaux et colorectaux. Parmi les 396 patients 28,5 % ont présenté des signes de cardiotoxicité. L'étude a identifié plusieurs facteurs de risque notamment des antécédents de maladies cardiovasculaires, la durée du traitement, le tabagisme et l'obésité. Ces résultats confirment l'importance d'une surveillance cardiologique étroite des patients sous 5-FU, en particulier ceux ayant des comorbidités cardiovasculaires. (64)

- **La gemcitabine :**

La gemcitabine est un analogue des nucléosides et un antimétabolite de la pyrimidine qui inhibe la synthèse de l'ARN. Son efficacité a été démontrée dans divers types de tumeurs solides. Elle a été associée à plusieurs effets cardiovasculaires indésirables notamment l'ischémie myocardique, les atteintes péricardiques, les arythmies supraventriculaires, telle que la FA. Des cas d'ICC ont été observés chez des patients traités par gemcitabine en adjuvant pour un cancer du pancréas avec une réduction de la fraction d'éjection (FE) et une amélioration clinique après l'arrêt du traitement. Les patients diabétiques ou recevant des doses cumulées élevées semblent présenter un risque accru. Sur le plan électrophysiologique la gemcitabine inhibe le courant hERG et modifie les propriétés d'activation du canal contribuant ainsi à la prolongation de l'intervalle QT et favorisant la survenue de troubles du rythme cardiaque (65),(66),(67),(68)

Une revue systématique ayant analysé 1785 articles dont 74 études retenues a mis en évidence une association entre plusieurs agents anticancéreux dont la gemcitabine et des événements cardiovasculaires chez les patients atteints de NSCLC. L'HTA a été la cardiotoxicité la plus fréquemment rapportée (documentée dans 30 études) mais d'autres effets indésirables cardiovasculaires ont également été observés avec la gemcitabine notamment des arythmies, une FA, une bradycardie, un arrêt cardiaque, une IC, une ischémie, une DVG et un IDM. tachycardie et palpitations (69)

- **La cytarabine :**

Un médicament anticancéreux, est utilisée pour traiter diverses hémopathies malignes notamment les leucémies aiguës et les lymphomes. La cardiotoxicité est rare mais elle peut inclure des bradycardies. (70)

1.3. Agents alkylants :

- **Le cyclophosphamide :**

Le cyclophosphamide est un agent alkylant couramment utilisé mais associé à une cardiotoxicité dose-dépendante avec un risque d'IC aiguë atteignant de 7 à 28 % et une mortalité pouvant aller jusqu'à 43 %. Cette toxicité se manifeste par des altérations de la microvasculature myocardique, une nécrose des myocytes et des hémorragies interstitielles. Initialement attribuée au stress oxydatif, elle implique en réalité plusieurs mécanismes dont l'inflammation myocardique, l'apoptose, les lésions endothéliales et l'élévation des peptides natriurétiques (BNP, ANP) (71)

IL est également associé à plusieurs complications cardiovasculaires, notamment l'ischémie myocardique, l'IC, les arythmies, l'HTA et la thromboembolie artérielle, la cardiomyopathie (72),(73)

Le cyclophosphamide peut être associé à un allongement de l'intervalle QT. Cependant, cette complication reste rare et survient généralement à fortes doses ou dans le cadre d'interactions médicamenteuses (74)

Dans le cas d'une femme de 66 ans atteinte de lymphome de Burkitt traitée par cyclophosphamide, plusieurs troubles cardiaques ont été observés. Elle a présenté une dyspnée, un ECG montrant une faible amplitude des complexes QRS, et une échocardiographie révélant une augmentation de l'échogénicité myocardique, des épanchements légers autour du cœur et des poumons, ainsi qu'une FEVG de 31 % (75)

- **L'ifosfamide :**

L'ifosfamide est un agent alkylant couramment utilisé dans le traitement de divers cancers notamment les sarcomes et les lymphomes. Comme le cyclophosphamide il est associé à des effets secondaires cardiaques notables en particulier à des doses élevées. L'administration à haute dose d'ifosfamide est associée à une dépression myocardique sévère mais généralement réversible ainsi qu'à des arythmies malignes (76)

- **Le melphalan :**

Il fait partie au groupe des agents alkylants il est utilisé pour différents types de cancers tels que le cancer de l'ovaire épithélial non résecable et le neuroblastome. Parmi ses effets indésirables rythmiques : les troubles du rythme auriculaires occupent une place considérable. Une étude rétrospective sur 1221 patients ayant reçu une chimiothérapie suivie d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques a mis en évidence une incidence accrue des TSV chez les patients traités par melphalan. En effet, 8 % d'entre eux ont développé une FA ou un fa et 3 % ont présenté d'autres types de TSV ce qui représente un taux supérieur à celui observé avec d'autres protocoles chimiothérapeutiques. Ces résultats soulignent le potentiel arythmogène du melphalan, en particulier sur le plan auriculaire (77)

1.4. Famille des platines :

Les agents chimiothérapeutiques de la famille des platines, notamment le cisplatine, le carboplatine et l'oxaliplatine

- **Le cisplatine (CDDP) :**

IL est largement utilisé pour le traitement des tumeurs solides. Toutefois son usage est limité par des effets indésirables majeurs notamment une cardiotoxicité qui peut se manifester par des arythmies, une FA, une angine de poitrine, une ICC, un IDM, une myocardite, et dans les cas les plus sévères une mort subite. la toxicité cardiaque du CDDP repose sur plusieurs mécanismes :

- ✓ Stress oxydatif
- ✓ Inflammation
- ✓ Apoptose et nécrose

Ces mécanismes combinés favorisent la détérioration progressive de la fonction cardiaque augmentant le risque d'événements cardiovasculaires sévères chez les patients traités par CDDP. (78),(79)

- **L'oxaliplatine :**

C'est l'un des médicaments de chimiothérapie les plus utilisés pour les cancers gastriques et colorectaux et la cardiotoxicité induite par l'oxaliplatine a rarement été rapportée. Un cas de BAV du troisième degré a été rapporté chez un patient de 76 ans atteint d'un adénocarcinome de la jonction œsogastrique après administration d'oxaliplatine avec disparition du trouble après arrêt du traitement (80). l'oxaliplatine est bien mentionné comme médicament à haut risque de QT prolongé (81)

1.5. Les poisons du fuseau :

Les poisons du fuseau sont des médicaments qui comprennent les vinca-alcaloïdes et les taxanes. Ils bloquent la division cellulaire en interférant avec la dynamique des microtubules. Les alcaloïdes de la pervenche,

notamment la vinblastine, la vincristine et la vinorelbine, sont associés à un risque d'HTA et de cardiopathie ischémique. Les taxanes, tels que le docétaxel, le paclitaxel et le nab-paclitaxel, lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie, peuvent entraîner des arythmies, notamment la bradycardie, FA (82), le BAV et la TV, Qt prolongé (74). De plus l'association des anthracyclines avec un taxane comme c'est le cas dans les protocoles de chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante pour le cancer du sein intensifie leur cardiotoxicité (83),(59)

1.6. Thérapies Ciblées :

- **Le trastuzumab :**

Un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre HER2, joue un rôle majeur dans le traitement du cancer du sein précoce et avancé, et sa cardiotoxicité implique souvent des réductions asymptomatiques de la FEVG et un risque rare d'ICC souvent réversible mais parfois sévère. La cardiotoxicité est de 2 à 13 %, surtout après 50 ans et lors d'une utilisation concomitante avec des anthracyclines, dont les mécanismes moléculaires diffèrent de ceux des anthracyclines : le trastuzumab réduit la contractilité dans la myocardite mais ne provoque pas l'apoptose des cardiomyocytes, sa cardiotoxicité est donc généralement inversée en 2 à 4 mois.(59),(84). Une méta-analyse incluant 15 études portant sur 1970 patientes atteintes de cancer du sein métastatique avec un suivi moyen de 13,3 mois a évalué la cardiotoxicité associée au trastuzumab deruxtecan (T-DXd). Les résultats spécifiques à la cardiotoxicité sont les suivants :

- Diminution de la FEVG : Incidence de 1,95 % (IC à 95 % : 0,65 % à 3,73 %).
- Prolongation de l'intervalle QT : Observée chez 7,77 % des patientes (IC à 95 % : 2,74 % à 20,11 %).
- Symptomatologie : La majorité des patientes étaient asymptomatiques, bien que quatre cas de DVG avec IC aient été rapportés, correspondant à environ 0,26 %.(85)

Trois agents anti-HER2 ayant des mécanismes d'action différents de ceux du trastuzumab ont été développés au cours des dernières années : **lapatinib**, **pertuzumab** et **trastuzumab émantisine**. Bien que les données concernant leur cardiotoxicité soient encore limitées, ces nouvelles molécules semblent présenter un profil de cardiotoxicité généralement plus faible que celui du trastuzumab.

- **Une thérapie ciblée contre le récepteur VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire) :**

Réduit l'angiogenèse tumorale mais au prix d'une toxicité cardiovasculaire importante. Ces thérapies ciblées comprennent les anticorps monoclonaux (bevacizumab, ramucirumab) et les inhibiteurs de la tyrosine kinases (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, cabozantinib, ponatinib, vanditantib, aflibercept) sont utilisées pour traiter divers cancers. Certains inhibiteurs de l'angiogenèse sont associés au développement de l'HTA, avec une incidence globale de 25 % tous grades et traitements confondus, et une HTA sévère survenant dans 7 à 8 % des cas. Les mécanismes moléculaires sont partiellement compris : l'inhibition du VEGF réduit la production d'oxyde nitrique (NO), un puissant vasodilatateur, ce qui empêche la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, entraînant une augmentation des résistances vasculaires périphériques. L'apparition d'une hypertension systolique ou diastolique peu après un traitement par bevacizumab ou sunitinib peut même prédire une réponse favorable au traitement. Cependant, les experts recommandent une évaluation rigoureuse des facteurs de risque cardiovasculaire et un contrôle strict de la pression artérielle (PA) avant de commencer de tels traitements. Les patients qui développent une HTA (TA > 140/90 mmHg ou TA diastolique > 20 mmHg par rapport à la valeur initiale) doivent être traités régulièrement. En outre, pour les patients souffrant de diabète ou d'IRC, le traitement doit viser une PA inférieure à 140/90 mmHg et supérieure à 130/80 mmHg

Une augmentation du risque d'accident thromboembolique artériel a été associée à l'utilisation du

bévacizumab, de l'aflibercept et du ramucirumab.

Les anti-VEGF, en particulier le sunitinib, peuvent aussi provoquer une diminution de la FEVG ,FA,BAV,Bradycardie (86) et un allongement de l'espace QT. Il est donc nécessaire de réaliser une échocardiographie et un ECG avant de commencer le traitement et d'assurer une surveillance rapprochée en particulier chez le sujet âgé (59)

1.7. Divers agents chimiothérapeutiques :

- **Le trioxyde d'arsenic (ATO) :**

Le trioxyde d'arsenic a démontré son efficacité thérapeutique sur certaines tumeurs solides telles que le cancer du foie et le cancer du sein. Cependant l'ATO présente une toxicité cardiaque pouvant se manifester par une oppression thoracique, des palpitations ou une tachycardie, une IC aiguë, un allongement de l'intervalle QT avec risque de TdP (87)une FV voire la mort ce qui limite son utilisation clinique. (88)

- **Thalidomide :**

Traitement à la thalidomide est associé à une bradycardie sinusale. Un patient de 32 ans atteint de maladie de Crohn a été traité par thalidomide après une poussée clinique sous azathioprine. Après 6 mois une rémission clinique et endoscopique a été obtenue mais une bradycardie sinusale a été observée un an plus tard. L'arrêt de la thalidomide a permis un retour à un rythme normal mais une rechute de la maladie a nécessité la reprise du traitement la réduction de la posologie a stabilisé la FC et le patient est resté en rémission clinique. Ce cas montre l'effet de la thalidomide sur la FC nécessitant un suivi et un ajustement posologique. (89)

- **Inhibiteurs d'histone déacétylase HDAC :**

L'utilisation du depsipeptide, un inhibiteur des histones désacétylases (HDAC) a été associée à plusieurs effets indésirables cardiaques graves. Une étude clinique a dû être interrompue prématurément en raison d'un nombre élevé d'arythmies ventriculaires incluant un cas de mort subite attribuée à une arythmie ventriculaire fatale survenue dans les 24 heures suivant la cinquième dose. Des cas de TV asymptomatique ainsi que des allongements de l'intervalle QTc ont également été rapportés (29). Ces observations soulignent le potentiel pro-arythmogène des inhibiteurs des HDAC et justifient une surveillance électrocardiographique étroite lors de leur utilisation (90)

- **Amsacrine :**

L'amsacrine est utilisé dans plusieurs régions du monde. Bien que son efficacité soit reconnue, les premières études cliniques ont mis en évidence l'apparition de troubles cardiaques chez certains patients tels que des arythmies aiguës et des cas de cardiomyopathie. Une analyse portant sur 82 patients dont 27 cas inédits a permis de mieux caractériser ces effets indésirables. Il en ressort que les événements cardiaques liés à l'amsacrine sont moins fréquents que ceux observés avec les anthracyclines. Les manifestations cliniques incluent des anomalies électrocardiographiques, des arythmies ventriculaires et auriculaires, des morts subites ainsi que des ICC. Ces effets ne semblent pas liés à une dose cumulative et l'hypokaliémie pourrait constituer un facteur de risque même en l'absence d'anomalies du taux sérique de potassium. Le mécanisme exact de la toxicité cardiaque de l'amsacrine reste toutefois mal élucidé bien qu'une altération des phases de dépolarisation et de repolarisation cardiaques soit suspectée. (91)

- **L'interleukine-2 (IL-2) :**

L'interleukine-2 en bolus à haute dose utilisée dans le traitement du mélanome métastatique et du carcinome rénal est connue pour son potentiel de toxicité cardiaque sévère. Dans notre établissement, 2 patients sur 57 (3,5%) ont développé une myocardite induite par l'IL-2. L'association de modifications électrocardiographiques et d'une élévation de la troponine I constitue la signature caractéristique de la

myocardite (92)

Un cas est présenté concernant une patiente de 48 ans ayant développé une myocardite et des arythmies graves presque fatales sous traitement par IL-2 à haute dose pour un cancer rénal métastatique. Elle a présenté une douleur thoracique, des modifications de l'ECG et des enzymes cardiaques élevées, avec une FE réduite et des pressions de remplissage élevées. Des arythmies ventriculaires récurrentes ont nécessité une défibrillation et un pacemaker temporaire. (93)

2. Facteurs liés au patient :

2.1. Facteurs modifiables :

- **Facteurs de risque cardiovasculaires :**

HTA : L'hypertension artérielle est l'un des facteurs de risque cardiovasculaire les plus fréquents dans la population générale. Selon l'OMS elle est définie par une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique ≥ 90 mmHg, mesurée à plusieurs reprises.

Elle favorise la survenue des complications telles que: l'IC, l'ischémie myocardique, les troubles du rythme notamment en présence de traitement anticancéreux à potentiel cardiotoxique (94),(95). Et selon les recommandations de l'ESC 2022, la présence d'une HTA non contrôlée avant l'instauration du traitement doit conduire à une évaluation cardiologique approfondie et à une prise en charge optimale avant de débiter la chimiothérapie.

Diabète : Le diabète sucré, est un facteur de risque cardiovasculaire majeur. Il est défini par une glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L ou une HbA1c $\geq 6,5$ % (OMS)

Le diabète sucré constitue un facteur de risque reconnu de cardiotoxicité induite par les chimiothérapies cardiotoxiques, notamment en ce qui concerne les troubles du rythme tels que l'allongement de l'espace QT (96)

L'ESC recommande une évaluation stricte du diabète avant le début du traitement oncologique, ainsi qu'un bon contrôle glycémique pour limiter les risques de toxicité cardiaque (ESC 2022).

Dyslipidémie : la dyslipidémie, se caractérisée par une élévation du LDL-cholestérol, une diminution du HDL ou une hypertriglycéridémie, est un facteur de risque bien connu d'athérosclérose et de complications cardiovasculaires (OMS)

Une étude rétrospective a évalué l'impact de comorbidités telles que la dyslipidémie, le diabète et l'obésité sur la cardiotoxicité chez des patientes atteintes de cancer du sein HER2-positif traitées par trastuzumab. Les résultats indiquent que la présence simultanée de deux ou trois de ces comorbidités augmente significativement l'incidence de la cardiotoxicité symptomatique liée au traitement (97)

Un bilan lipidique est donc recommandé avant l'instauration du traitement et une prise en charge adaptée doit être envisagée en cas d'anomalies significatives (ESC 2022)

Tabagisme : le tabagisme est un facteur de risque bien établi pour les maladies cardiovasculaires

Ainsi, l'association du tabagisme avec la chimiothérapie pourrait potentialiser les effets cardiotoxiques de cette dernière (98)

L'arrêt du tabac est donc une mesure essentielle dans la prise en charge globale du patient avant et pendant la chimiothérapie, conformément aux recommandations des sociétés savantes de cardiologie et d'oncologie

(ESC 2022, American Society of Clinical Oncology ASCO 2020)

L'obésité : L'obésité est définie par l'OMS comme une accumulation excessive de graisse corporelle. Elle est caractérisée par un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 30 kg/m². Plusieurs études ont montré que l'obésité chez les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie pourrait potentialiser la cardiotoxicité induite par le traitement (99),(100)

Autres : Déséquilibre électrolytique, altération de la fonction hépatique ou rénale, sédentarité ,consommation excessive d'alcool et stress (101)

2.2. Facteurs non modifiables :

-L'âge avancé

-Sexe féminin

-Antécédents familiaux de MCV

-Prédispositions génétiques

-Antécédents personnels de MCV.(102)

CHAPITRE 05 :
LES MOYENS DE
PREVENTION

I. stratification du risque de toxicité cardiaque :

Les recommandations de l'ESC 2022 soulignent, avec un niveau de preuve de classe I, l'importance d'une évaluation systématique de tous les patients atteints de cancer avant l'instauration d'un traitement à potentiel cardiotoxique, afin d'estimer leur risque de cardiotoxicité.

À cet effet, c'est le score de risque Heart Failure Association of the ESC (HFA-ICOS) qui est recommandé (voir Tableau 01). Ce score repose sur plusieurs critères, incluant les antécédents cardiovasculaires, les biomarqueurs cardiaques, les données de l'échocardiographie transthoracique (ETT), ainsi que les caractéristiques oncologiques du patient.(103)

Angor stable	Haut risque
FEVG < 50 %	Haut risque
50 < FE VG < 54	Risque moyen
Elévation de la troponine avant administration des ATC	Risque moyen
Elévation du BNP ou du NT pro BNP avant administration des ATC	Risque moyen
Age ≥ 80 ans	Haut risque
65 < Age < 79 ans	Risque moyen
Hypertension artérielle	Risque moyen
Diabète	Risque moyen
Insuffisance rénale chronique	Risque moyen
Exposition préalable aux ATC	Haut risque
Radiothérapie de l'hémichamp thoracique gauche ou médiastinale	Risque moyen
Tabagisme Actif ou ATCD de tabagisme	Risque moyen
BMI ≥ 30 kg / m ²	Risque moyen

Niveau de risque	Score HFA-ICOS
Faible risque	0-1 FDR
Risque intermédiaire	2-4 FDR
Haut risque	≥ 5 FdR ou 1 Haut FDR
Très haut risque	1 FDR de très Haut risque

Tableau 11 : stratification du risque de toxicité cardiaque secondaire à l'administration des anthracyclines selon le score HFA-ICOS (103)

Il est important d'évaluer la fonction cardiaque de base avant de débiter le traitement, en prenant en compte non seulement la FEVG. Si des anomalies significatives sont détectées dans la structure ou la fonction cardiaque de base, comme une FEVG proche de la limite inférieure de la normale, le risque de cardiotoxicité est potentiellement plus élevé.(104)

Ces recommandations réaffirment le rôle central de l'ETT dans l'évaluation de la fonction ventriculaire gauche, avec une mesure de la FEVG. Cette mesure doit idéalement être réalisée en 3D et complétée par une analyse du strain myocardique, conformément à une recommandation de classe I. (103)

L'IRM cardiaque est recommandée chez les patients pour lesquels la qualité de l'échogénicité est insuffisante, avec un niveau de recommandation IIa.

La scintigraphie isotopique (FE isotopique) ne doit être envisagée qu'en dernier recours, uniquement lorsque ni l'ETT ni l'IRM ne permettent une évaluation fiable de la FEVG, conformément à une recommandation de classe IIb. (103)

Le rôle des biomarqueurs cardiaques est plus controversé. On ne sait pas vraiment si les patients présentant des biomarqueurs cardiaques basaux élevés (NT-proBNP et/ou troponine) ont un risque accru de

cardiotoxicité, bien qu'ils aient probablement un pronostic plus défavorable. Un seul essai a montré qu'un traitement cardioprotecteur est bénéfique chez les patients traités par anthracyclines lorsque la troponine augmente au cours du traitement. (104)

Le point le plus difficile en pratique clinique est de décider de la conduite à tenir en cas d'anomalie lors de l'une de ces évaluations. Dans tous les cas, il est nécessaire de mettre en place des protocoles de cardi-oncologie afin de déterminer la périodicité des examens de suivi et la prise en charge de ces anomalies. Ces protocoles doivent être adaptés à chaque type de cancer et de traitement, aux caractéristiques du patient ainsi qu'aux spécificités de l'établissement hospitalier. Par ailleurs, certaines publications proposent de bons algorithmes et protocoles pour gérer ce type de situation. (105)

Les principaux problèmes résident dans le manque de données probantes concernant la prévention de la cardiotoxicité et dans les résultats controversés des essais cliniques de petite taille. Dans l'essai OVERCOME, un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et BB a permis de prévenir la cardiotoxicité chez des patients atteints de cancer hématologique. Cependant, ni l'essai MANTICORE-101 ni l'essai PRADA n'ont montré de bénéfice préventif des IEC (ou ARA) ou des bêta-bloquants dans la cardiotoxicité induite par les anthracyclines. Lors du récent congrès de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) à Rome, Tomescu et al. ont présenté un petit essai portant sur 60 patientes atteintes d'un cancer du sein traitées par anthracyclines pendant six mois, montrant un bénéfice potentiel du nébivolol par rapport au placebo dans la prévention de la dysfonction ventriculaire gauche (DVG). (104)

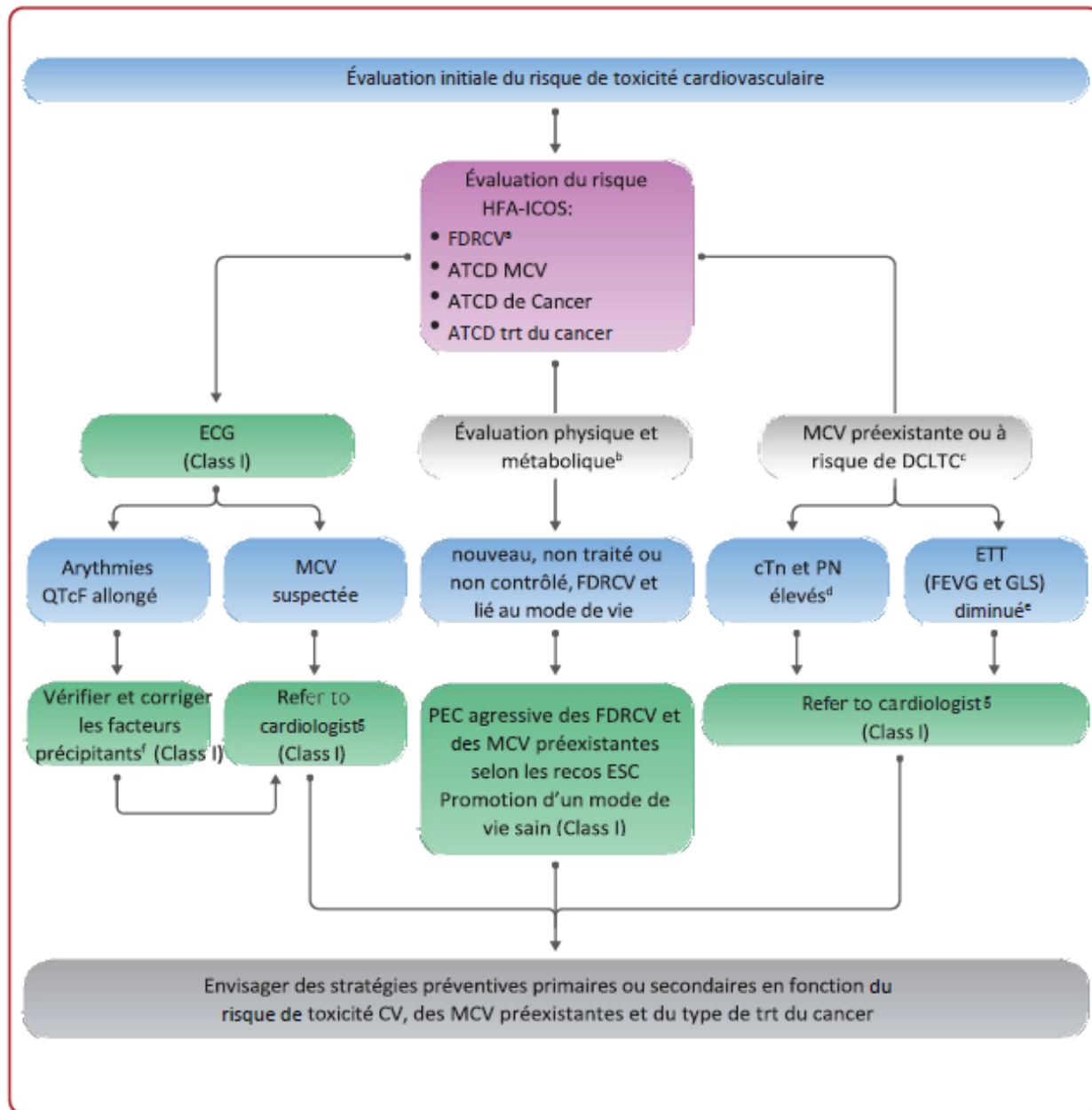


Figure 05 : Evaluation initiale du risque de toxicité cardiovasculaire (38)

Au terme de cette évaluation, on pourra distinguer 03 populations de patients : une population à bas risque, risque intermédiaire et haut ou très haut risque.

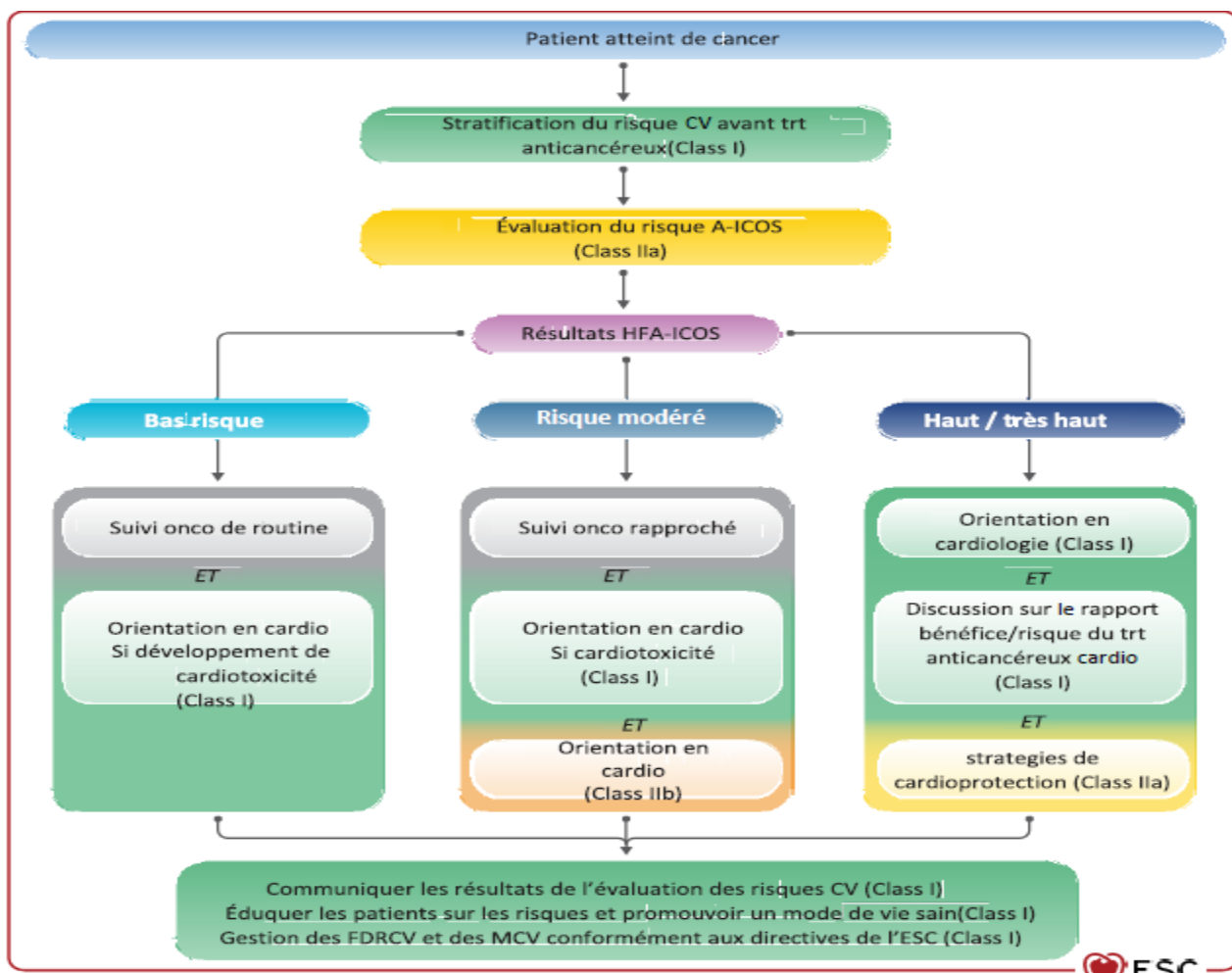


Figure 06 : Approche générale en cardio-oncologie après évaluation du risque de toxicité cardiovasculaire par la Heart Failure Association–International Cardio-Oncology Society. (38)

1. Les antracyclines :

Pour les patients devant recevoir des anthracyclines, l'évaluation avant la chimiothérapie devra comprendre :

1. Un examen clinique
2. Un ECG (Classe I),
3. Un dosage de biomarqueurs (Classe I chez les patients à haut risque de cardiotoxicité, IIa pour les risques bas et intermédiaires),
4. Une ETT (Classe I). (103)

En prévention primaire, les recommandations ESC 2022 insistent sur la gestion rigoureuse des facteurs de risque cardiovasculaires, à mettre en œuvre avant, pendant et après le traitement anticancéreux, avec un niveau de recommandation de classe I. Chez les patients identifiés comme étant à haut ou très haut risque de cardiotoxicité, il est recommandé d'introduire un traitement associant IEC ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), BB et statines (Classe IIa). Dans cette même population, l'utilisation de la dexrazoxane, un chélateur du fer agissant comme modulateur de la toxicité des anthracyclines sur les myocytes, est également recommandée (Classe IIa). (106)

En prévention secondaire, les patients présentant une cardiopathie connue doivent bénéficier d'un traitement optimal, conformément aux recommandations de l'ESC (classe I). Chez les patients à haut ou très haut risque de cardiotoxicité, une concertation entre cardiologue et oncologue est essentielle afin d'évaluer la possibilité

de recourir aux anthracyclines liposomales, qui présentent une toxicité cardiaque moindre par rapport aux formulations classiques (classe I).(106)

➤ **Surveillance d'un patient sous anthracyclines dans l'année suivant l'introduction des ATC :**

Ces recommandations de l'ESC suggèrent que les schémas de surveillance varient en fonction du risque de cardiotoxicité du patient.

Les patients à faible risque : l'ETT doit être réalisée 1 an après la fin du traitement (Classe I). La surveillance des biomarqueurs cardiaques n'est pas indiquée (Classe IIa).

Les patients à risque intermédiaire : l'ETT doit être réalisée après 250 mg/m² (classe IIa) puis 1 an après la fin du traitement (classe I). Les biomarqueurs cardiaques doivent être mesurés tous les 2 cycles de traitement et 3 mois après la fin du traitement.

Les patients à haut et très haut risque : une surveillance renforcée par ETT sera réalisée tous les 2 cycles puis à 3 et 12 mois après la fin du traitement. Une surveillance des biomarqueurs a été réalisée pendant tous les traitements et à 3 et 12 mois après la fin du traitement (Classe I).(106)

➤ **Surveillance d'un patient sous anthracyclines au delà de 1 an suivant l'introduction des ATC :**

Un dépistage annuel des facteurs de risque cardiovasculaire est recommandé pour tous les patients ayant reçu un traitement cardiotoxique.

Pour les patients à haut risque ou à très haut risque, des échocardiographies seront réalisées 1, 3 et 5 ans après la fin du traitement, puis tous les 5 ans (classe IIa).

Chez les patients à risque intermédiaire, l'ETT peut être discutée tous les 5 ans (classe IIb).

Ces recommandations mettent également l'accent sur la surveillance des patients traités par anthracyclines lorsqu'ils étaient enfants ou adolescents, car cette population présente un risque élevé de cardiotoxicité.

Les patients ayant reçu de la doxorubicine 100-250 mg/m² ou une association doxorubicine/radiothérapie doivent subir une ETT tous les 5 ans en plus d'un dépistage annuel des facteurs de risque cardiovasculaire (classe IIa). Ce test sera réalisé tous les 2 ans chez les patients ayant reçu plus de 250 mg/m² ou une radiothérapie combinée/doxorubicine.(106)

2. Thérapies ciblées :

Avant l'initiation d'une thérapie ciblée :

- ✓ La réalisation d'un ECG 12 dériviations avec mesure de l'intervalle QT selon la méthode de Fredericia (QTcF) est recommandée.
- ✓ Une analyse complète du traitement médicamenteux du patient doit être effectuée afin d'identifier et, si possible, éliminer les médicaments non indispensables, en particulier ceux susceptibles de prolonger l'intervalle QT (tels que certains antiémétiques, antifongiques ou macrolides).
- ✓ Un bilan des principaux électrolytes en particulier la kaliémie, la calcémie et la magnésémie doit être effectué avant l'introduction de la thérapie ciblée, avec une correction systématique des éventuelles anomalies

À l'issue de cette première évaluation généralement réalisée par l'oncologue référent, les patients asymptomatiques, présentant des électrolytes dans les limites de la normale et un QTcF ≤ 480 ms, peuvent initier la thérapie ciblée sans contre-indication immédiate. En revanche, chez les patients avec un QTcF > 480 ms avant le début du traitement, une évaluation cardiologique spécialisée est recommandée afin d'identifier une éventuelle cause réversible de l'allongement de l'intervalle QT.

En l'absence de cause identifiable et corrigible, il est généralement recommandé de ne pas débiter la thérapie ciblée chez ces patients, en raison du risque accru d'arythmie ventriculaire.

Après l'initiation d'une thérapie ciblée allongeant l'intervalle QT :

- ✓ Les patients asymptomatiques présentant un QTcF ≤ 480 ms peuvent poursuivre la thérapie ciblée, sous réserve d'une surveillance rigoureuse, à la fois clinique et électrocardiographique.
- ✓ Les patients asymptomatiques présentant un QTcF compris entre 480 et 500 ms doivent être orientés en consultation de cardiologie pour une évaluation approfondie. Un bilan biologique est à réaliser afin de rechercher d'éventuelles anomalies électrolytiques, ainsi que toute cause réversible d'allongement de l'intervalle QT. Une surveillance hebdomadaire de l'ECG est recommandée, et une réduction de la posologie de la thérapie ciblée peut être envisagée au cas par cas.
- ✓ Chez les patients asymptomatiques dont le QTcF dépasse 500 ms lors d'un ECG de surveillance, il est recommandé d'interrompre temporairement la thérapie ciblée et d'adresser le patient en consultation de cardio-oncologie pour une évaluation spécialisée et la mise en place d'une stratégie adaptée. (107)

En conclusion, chez les patients à haut risque, voici quelques recommandations pour prévenir la cardiotoxicité :

- Évaluer le rapport bénéfice-risque de chaque protocole de chimiothérapie, en essayant de privilégier les traitements ou les combinaisons les moins cardiotoxiques (y compris la radiothérapie).
- Choisir des doses de chimiothérapie associées à un risque moindre de cardiotoxicité, en gardant à l'esprit que la dose cumulative et le schéma d'administration sont des facteurs déterminants dans la survenue de la toxicité cardiaque.
- Utiliser des modalités de chimiothérapie à moindre potentiel cardiotoxique, comme les perfusions continues d'anthracyclines ou les systèmes d'administration modifiés (par exemple, la doxorubicine liposomale).
- Détecter et contrôler correctement les facteurs de risque cardiovasculaire.
- Malgré les résultats controversés des essais cliniques, il semble raisonnable d'initier un traitement cardiovasculaire par IEC (ou ARA) et BB chez les patients à haut risque, chez ceux dont la fonction cardiaque est à la limite de la normale, ainsi que chez les patients présentant une FE réduite ou ayant récupéré.
- La dexrazoxane a démontré son efficacité dans la prévention de la baisse de la FEVG chez les patients traités par doxorubicine, et devrait être envisagée chez les patients à haut risque (16)

II. Conclusion :

Au cours de ces dernières années l'apparition de nouvelles thérapies anticancéreuses amélioré le pronostic des patients. Toutefois ces avancées s'accompagnent d'effets indésirables notamment une cardiotoxicité pouvant se manifester par des troubles du rythme en particulier des anomalies de l'espace QT. Ces complications peuvent empêcher la poursuite du traitement voire engager le pronostic vital du patient. Il est donc essentiel de prévenir ces risques par une préparation adéquate du patient et par l'identification des facteurs de risque qu'ils soient liés au traitement ou au profil du patient. Cette approche permet d'adapter la stratégie thérapeutique et de limiter les complications les plus graves. Une collaboration entre oncologues et cardiologues s'impose pour garantir une prise en charge optimale et efficace.

Enfin le respect des recommandations actuelles notamment celles de l'ESC constitue une mesure essentielle pour une évaluation rigoureuse du risque cardiovasculaire et une surveillance adaptée tout au long du suivi thérapeutique.



II- PARTIE PRATIQUE

MATERIELS ET METHODES:

I. Matériels et méthodes:

1. Matériels:

1.1. Population étudiée:

Patients de 03 services d'oncologie de: l'hôpital mixte de DJELFA, EPH de KEH et CAC de la wilaya de DJELFA ayant subi des cures de traitement oncologique pour l'étude des variations précoces de l'intervalle QT induites lors de l'initiation de celle-ci.

1.2. La taille de l'échantillon :

Le nombre de patients colligés durant la période de l'étude est de 170 patients.

2. Méthode :

Notre travail s'est porté sur une étude transversale, descriptive, rétro-prospective, menée sur une période de 06 mois.

2.1. Le recrutement des patients : s'est effectuée dans la wilaya de DJELFA (service d'oncologie de l'hôpital mixte et CAC) et dans la wilaya de LAGHOUAT (service d'oncologie de KEH).

2.2. Recueil des données s'est effectué à partir de :

- Interrogatoire des patients.
- Dossiers d'hospitalisation.
- 3 ECG à la recherche d'éventuels allongements de l'intervalle QT et des troubles de rythme cardiaque asymptomatiques (avant / pendant 30min / après) la cure.
- Calcul de QTc à partir de QT mesuré : en utilisant la formule de Fridericia.
- Stratification du risque cardiovasculaire global à l'aide de l'application ESC CVD risk Calculation.
- Une fiche d'exploitation individuelle est établie afin de recueillir les différentes données pour une meilleure analyse.

2.3. Critères de sélection :

- **Critères d'inclusion :**
 - Patients des deux sexes devant recevoir un traitement médical oncologique.
- **Critères d'exclusion :**
 - Patients déjà suivis pour un trouble du rythme cardiaque.
 - Patients ayant présenté des variations de l'intervalle QT ou des arythmies en pré cure.
- **Critères de non inclusion :**
 - La population pédiatrique.

2.4. Définition des paramètres d'étude :

Les variations de l'espace QT précoces induites par traitement médical oncologique lors de la 1ère 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 atrial.
- 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 auriculoventriculaires (BAV) de différents degrés.
- Un allongement de l'espace QT avec d'éventuelles torsades de pointe.

2.5. Durée de l'étude :

06 Mois, de 01-05-2024 au 01-11-2024.

2.6. Techniques statistiques employées :

L'analyse des données s'est effectuée à deux (02) niveaux :

Analyse descriptive : consiste à calculer des pourcentages pour les variables qualitatives et des mesures des tendances centrales (moyenne, médiane) et de dispersion (écart-type, minimale, maximale) pour les variables quantitatives.

Analyse uni-variée : fait appel au test de Chi carré pour la comparaison des pourcentages et le test t de Student pour la comparaison des moyennes. Si les conditions d'application du test de khi² seront absentes, nous allons utiliser le test exact de Fisher et le test de Mann-Whitney (test U) pour les moyennes. Pour l'étude de la normalité du distribution pour les variables quantitatives on a utilisé le test de Kolmogorov-Smirnov.

L'intervalle de confiance (IC) et le seuil de significativité choisis sont 95% et = 0.05 respectivement.

Les données recueillies seront saisies et analysées sur logiciel SPSS 27.0 (IBM Corp., Chicago, IL, USA).

II. Décrire les différentes étapes du travail et leur durée probable:

- Durée totale prévue et programmation : 06 mois.
- Etude bibliographique : 25 jours.

Les sources bibliographiques sont principalement des revues périodiques spécialisées, des livres, des articles originaux, des sites d'internet, ainsi que des thèses et des textes de recommandations des sociétés savantes (ESC / AHA).

- Mise en route de l'étude : 04 mois.

Recrutement des patients.

Recueil des données.

- Analyse et discussion des résultats : 02 mois.

III. Les tâches faites par l'interne :

- Etudier les différents documents pour choisir le thème (articles, thèses, livre...).
- Planifier la partie théorique du travail.
- La recherche bibliographique.
- Réalisation de fiche de recueil des données.
- Analyse des dossiers des malades qui ont bénéficié des cures de TMO et tenir et remplir les fiches techniques.
- Surveiller des patients en pré-, per- et post-cure.

IV. Résultats attendus :

La conduite de cette étude devrait permettre de tirer les bénéfices suivants :

- Améliorer la conscience et les connaissances sur la toxicité cardiaque des médicaments anti cancéreux.
- Evaluer et stratifier le risque de cardiotoxicité en amont de la prescription des médicaments anti cancéreux.
- Fournir aux praticiens un document qui résume les recommandations récentes en cardio-oncologie.

RESULTATS

I. RESULTATS :

1. Analyse descriptive :

1.1. Répartition selon l'Age et le Sexe :

L'âge moyen de notre population d'étude était proche de 52 ans, avec une prédominance féminine (71%). Les résultats sont mentionnés dans le Tableau 01 et la figure 01.

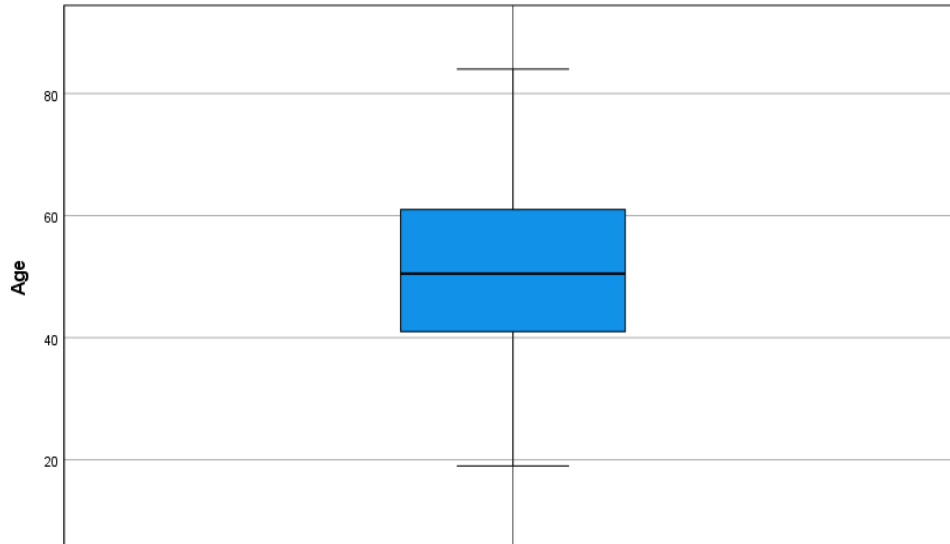


Figure 01 : Age vs la population générale.

Tableau 01 : Répartition des patients selon le sexe.

	Fréquence	Poucentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Femme	121	71.2%	71.2%	71.2%
Homme	49	28.8%	28.8%	100.0%

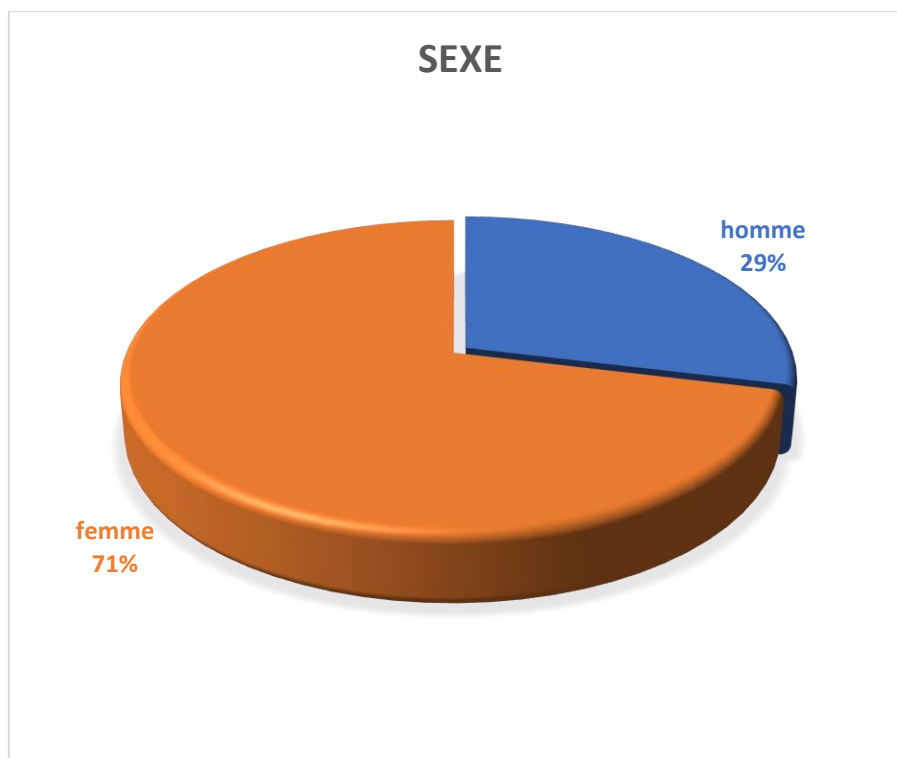


Diagramme 01 : répartition de la population selon le sexe.

1.2. Répartition des patients selon les facteurs de risque cardiovasculaires :

1.2.1 HTA et traitements :

Dans notre échantillon, 29 % (32 femmes et 17 hommes) des patients étaient hypertendus, où la majorité étaient sous ARA2 (33%) et (BB 19%).

Tableau 02 : Répartition des patients selon l'HTA

	Fréquence	Poucentage	Pourcentage Valide	Pourcentage Cumulé
Non Hypetendus	121	71.2 %	71.2 %	71.2 %
Hypertendus	49	28.8 %	28.8 %	100.0 %

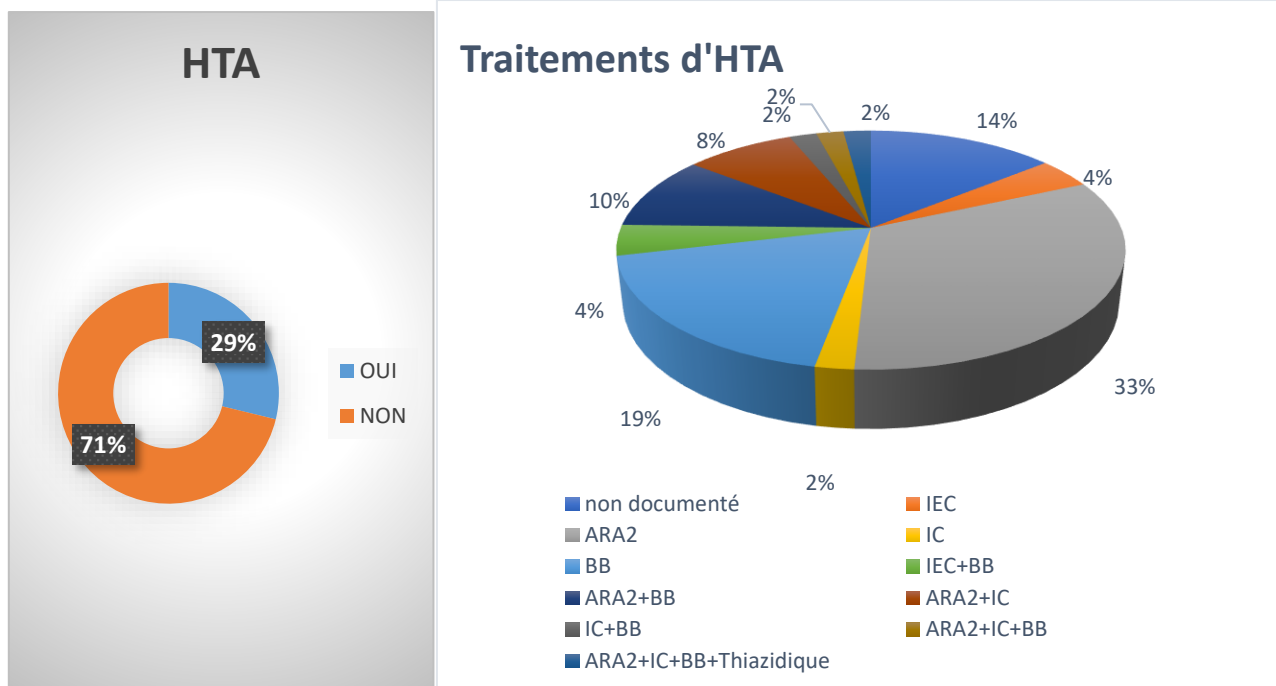


Diagramme 02 : Prévalence de l'HTA et modalités des traitements dans la population générale.

1.2.2. Diabète et traitements :

Dans notre échantillon 17% des patients étaient diabétiques (41% diabète type 1). Le glucophage était l'ADO le plus utilisé chez les patients ayant un diabète type 2, avec pourcentage de 24%.

Tableau 03 : Fréquence du diabète dans la population étudiée.

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Valide	Pourcentage cumulé
Non Diabétiques	141	82.9 %	82.9 %	82.9 %
Diabétiques	29	17.1 %	17.1 %	100.0 %

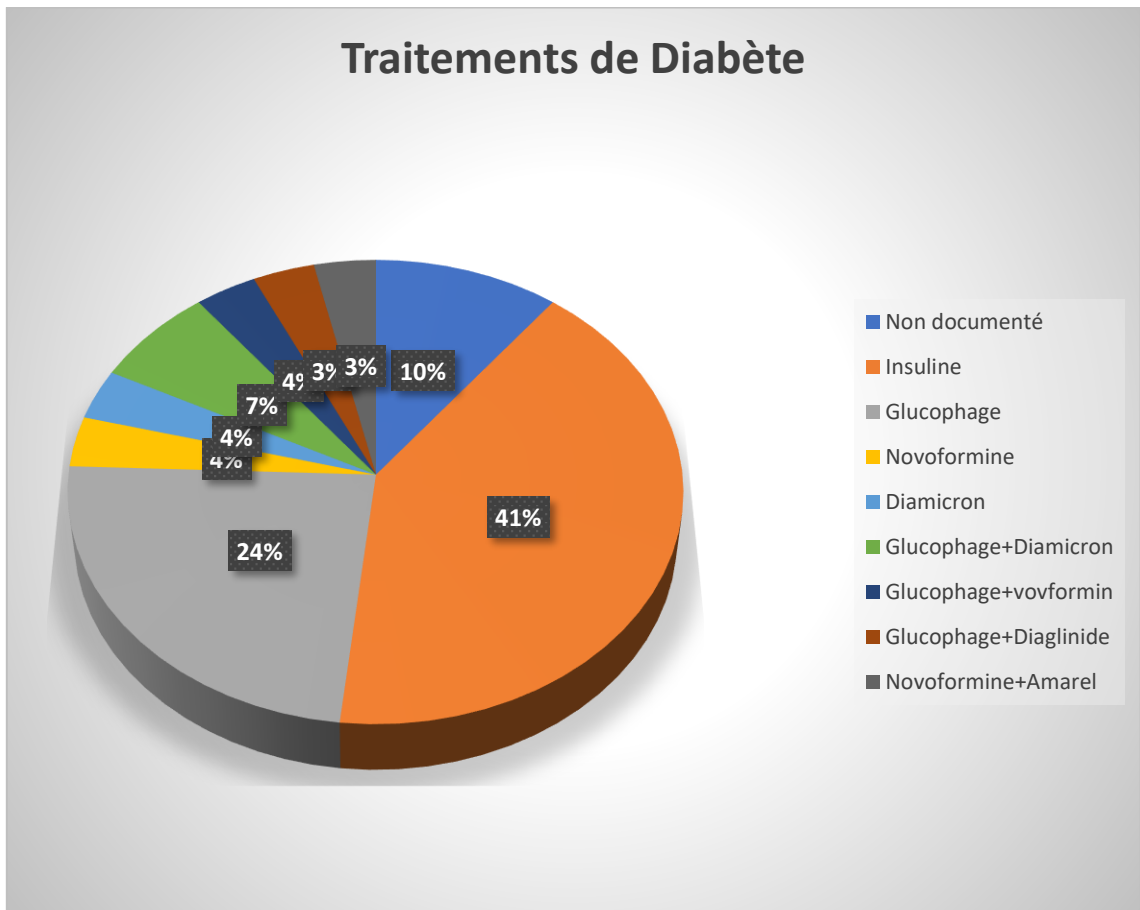
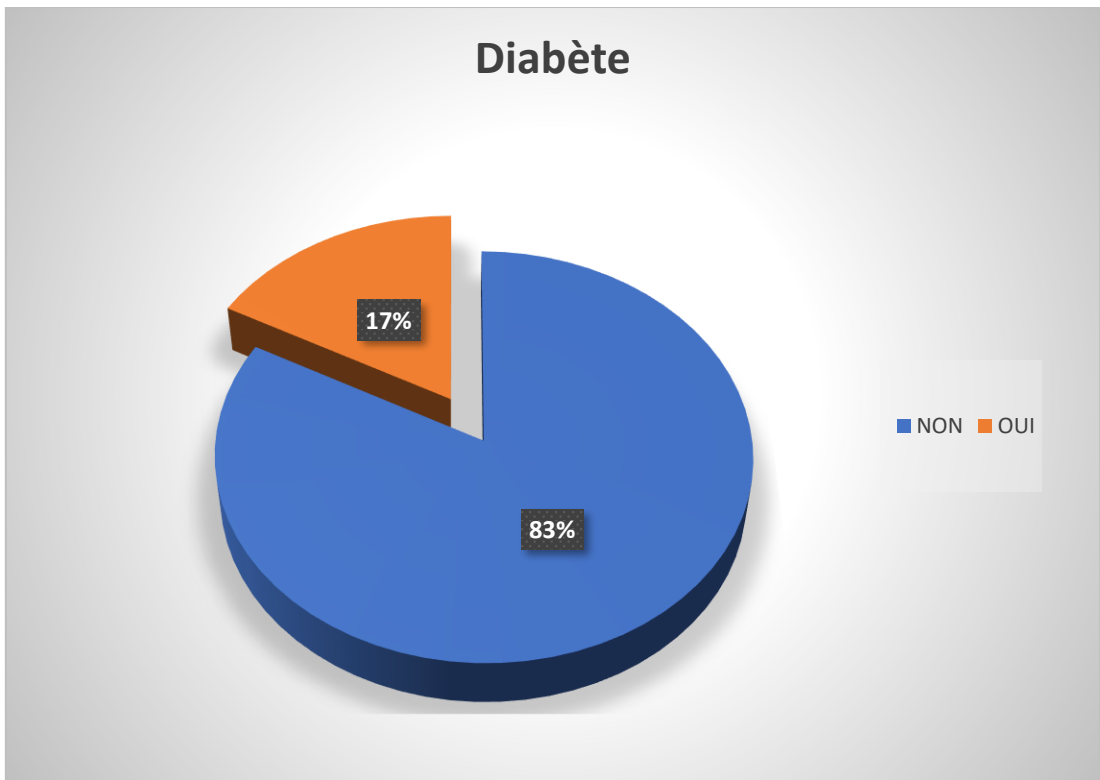


Diagramme 03 : Pourcentage des diabétiques et leurs traitements dans la population générale.

1.2.3. Tabac et dyslipidémie :

Dans notre échantillon 11% et 8% étaient tabagiques et ayant une dyslipidémie respectivement.

Tableau 04 : Répartition des patients selon le tabagisme et la dyslipidémie.

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage Cumulé
Non Tabagique	152	89.4 %	89.4 %	89.4 %
Tabagique	18	10.6 %	10.6 %	100.0 %

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage Cumulé
Non Dyslipidémique	157	92.4 %	92.4 %	92.4 %
Dyslipidémique	13	7.6 %	7.6 %	100.0 %

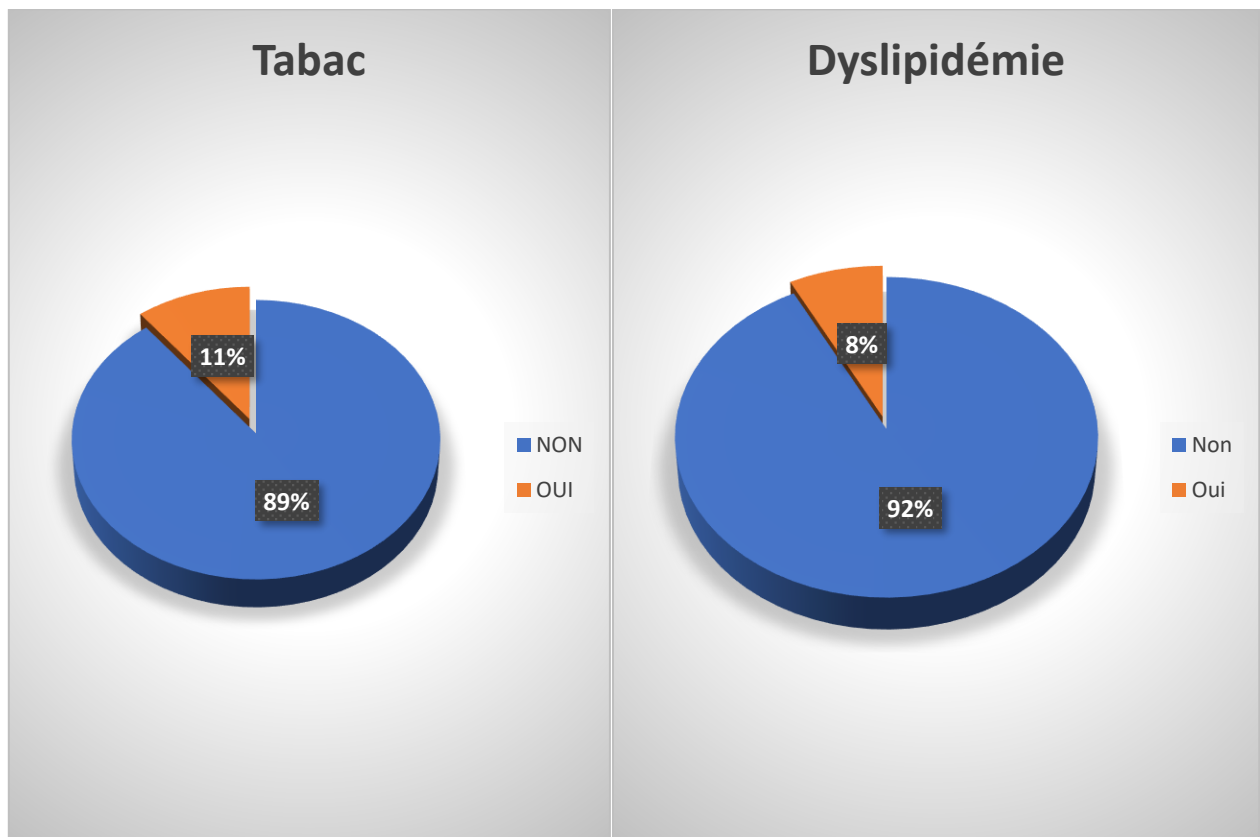


Diagramme 04 : Pourcentages de fumeurs et dyslipidémie dans la population générale.

1.2.4. IMC :

La plupart des patients de notre série avaient un IMC normal 49%, et 26% en surpoids.

Tableau 05 : Répartition des patients selon leur IMC.

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Maigreur	19	11.2 %	11.2 %	11.2 %
Normal	83	48.8 %	48.8 %	60.0%
Surpoids	45	26.5 %	26.5 %	86.5 %
Obésité	23	13.5 %	13.5 %	100.0 %

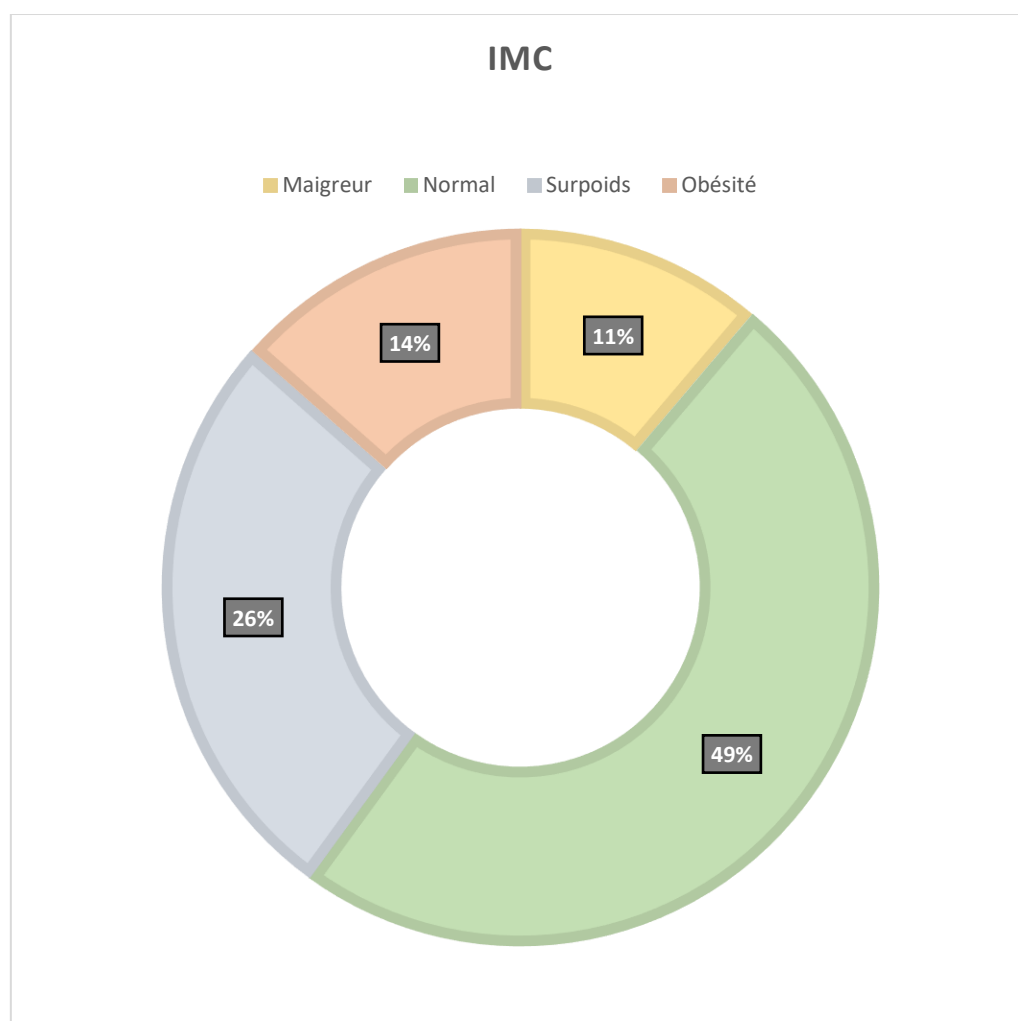


Diagramme 05 : classification des patients selon leur IMC.

1.3. Score Cardio-Vasculaire (ESC CVD Riskcalculation) :

27% des patients avaient un risque très élevé selon le score CVx, tandis que la majorité avaient un risque faible 41%.

Tableau 06 : Répartition des patients selon le score CVx.

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Faible	70	41.2 %	41.2 %	41.2 %
Modéré	16	9.4 %	9.4 %	50.6 %
Elevé	38	22.4 %	22.4 %	72.9 %
Très élevé	46	27.1 %	27.1 %	100.0 %

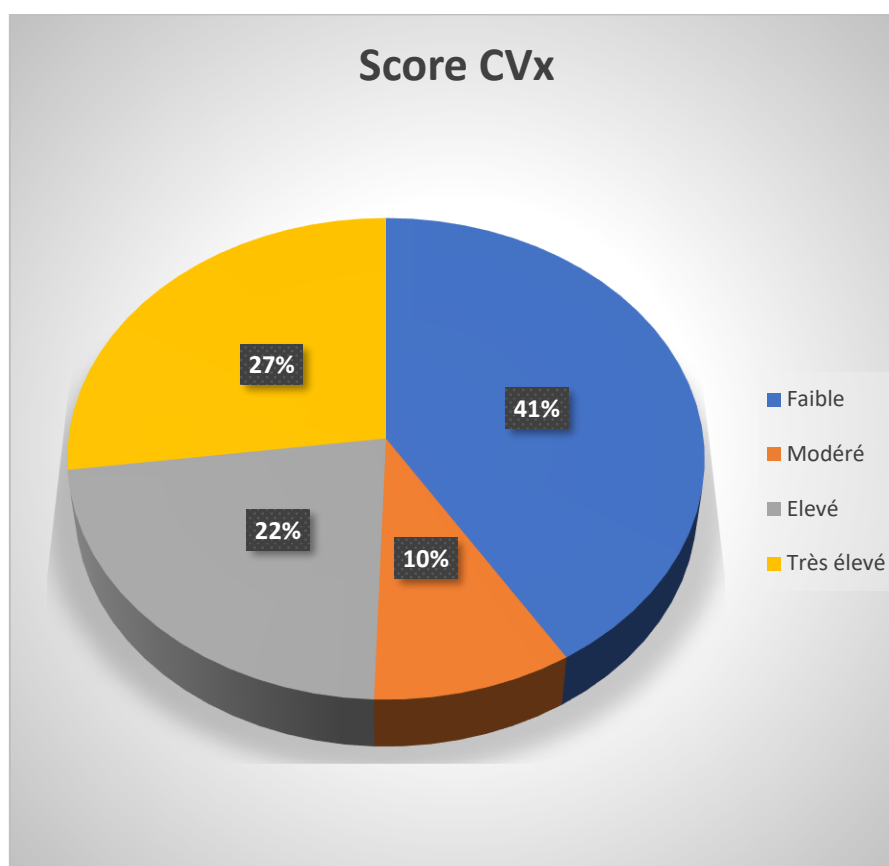


Diagramme 06 : classification des patients selon le score CVx.

1.4. Répartition des patients selon le type de néoplasie :

La néoplasie du sein représente 53% (90 patients) des tumeurs durant notre étude suivie par le cancer bronchique représenté par 7% (11 patients) puis les néoplasies de tube digestif.

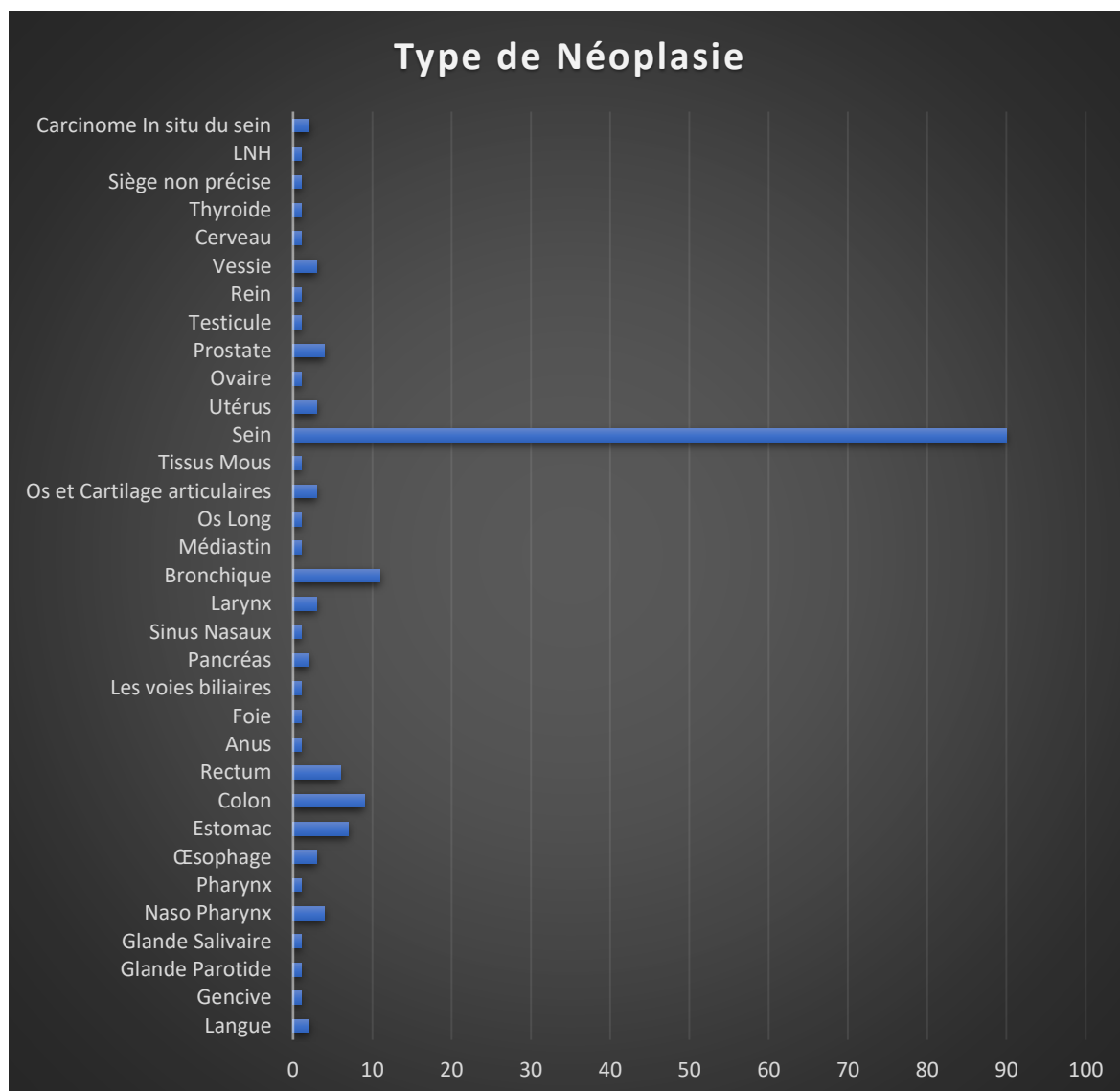


Diagramme 07 : Répartition des patients selon le type de néoplasie.

1.5. Métastases et localisations :

Les patients avec des métastases représentent 40% de la population cancéreuse avec prédominance de métastase osseuse 19 patients (11%) suivie par la métastase hépatique et pulmonaire (9 et 7 patients respectivement).

Tableau 07 : Répartition des patients selon les métastases.

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Non Métastatique	102	60.0 %	60.0 %	60.0 %
Métastatique	68	40.0 %	40.0 %	100.0 %

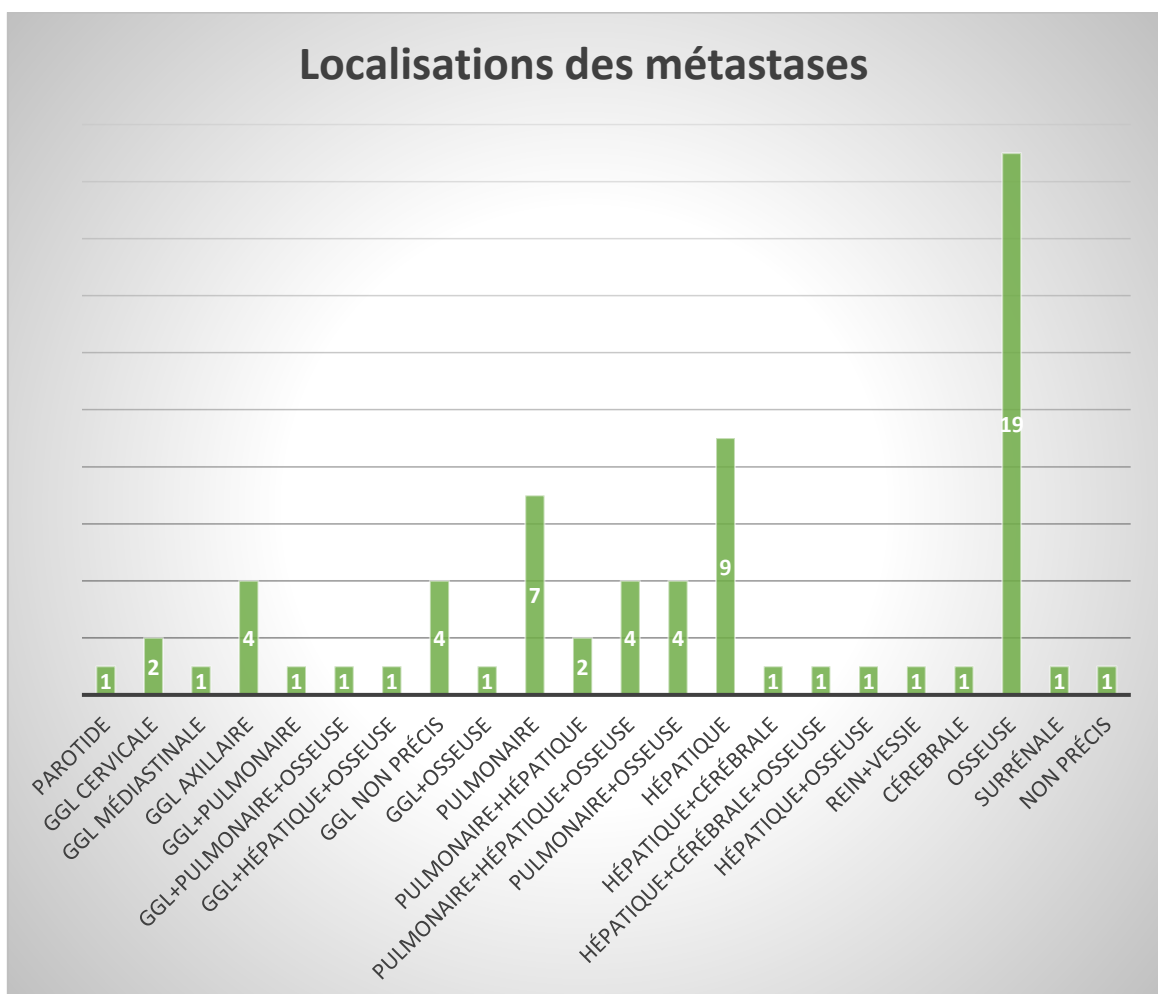
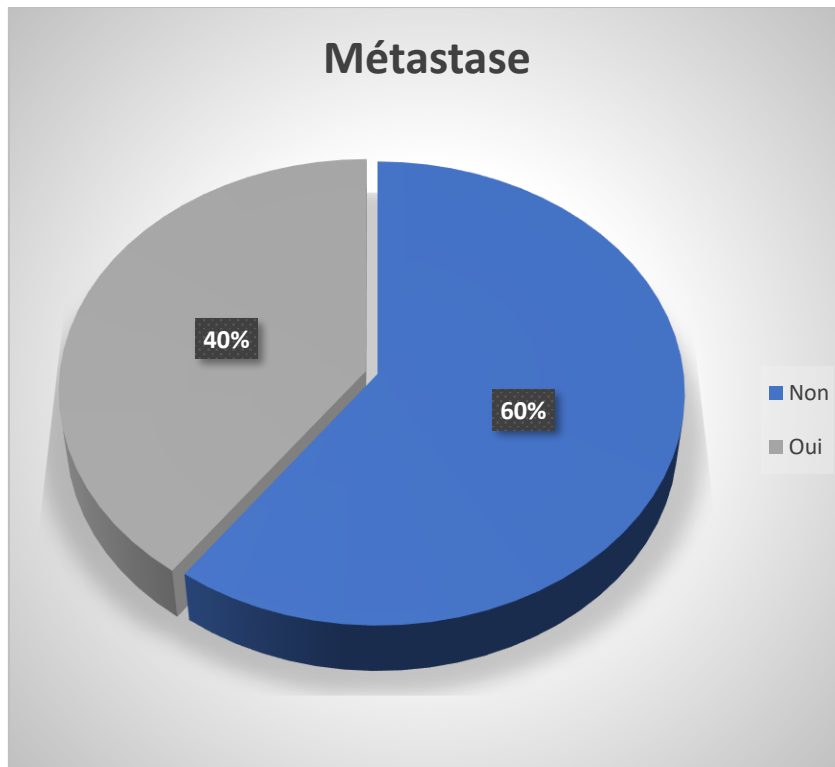


Diagramme 08 : Répartition des patients selon les métastases et leurs localisations.

1.6. Protocole de TMO :

Le protocole le plus utilisé était l'association de l'anthracycline et les agents alkylants chez 36 patients, puis les antimicrotubules chez 24 patients, puis les thérapies ciblées chez 23 patients et les platines chez 19 patients.

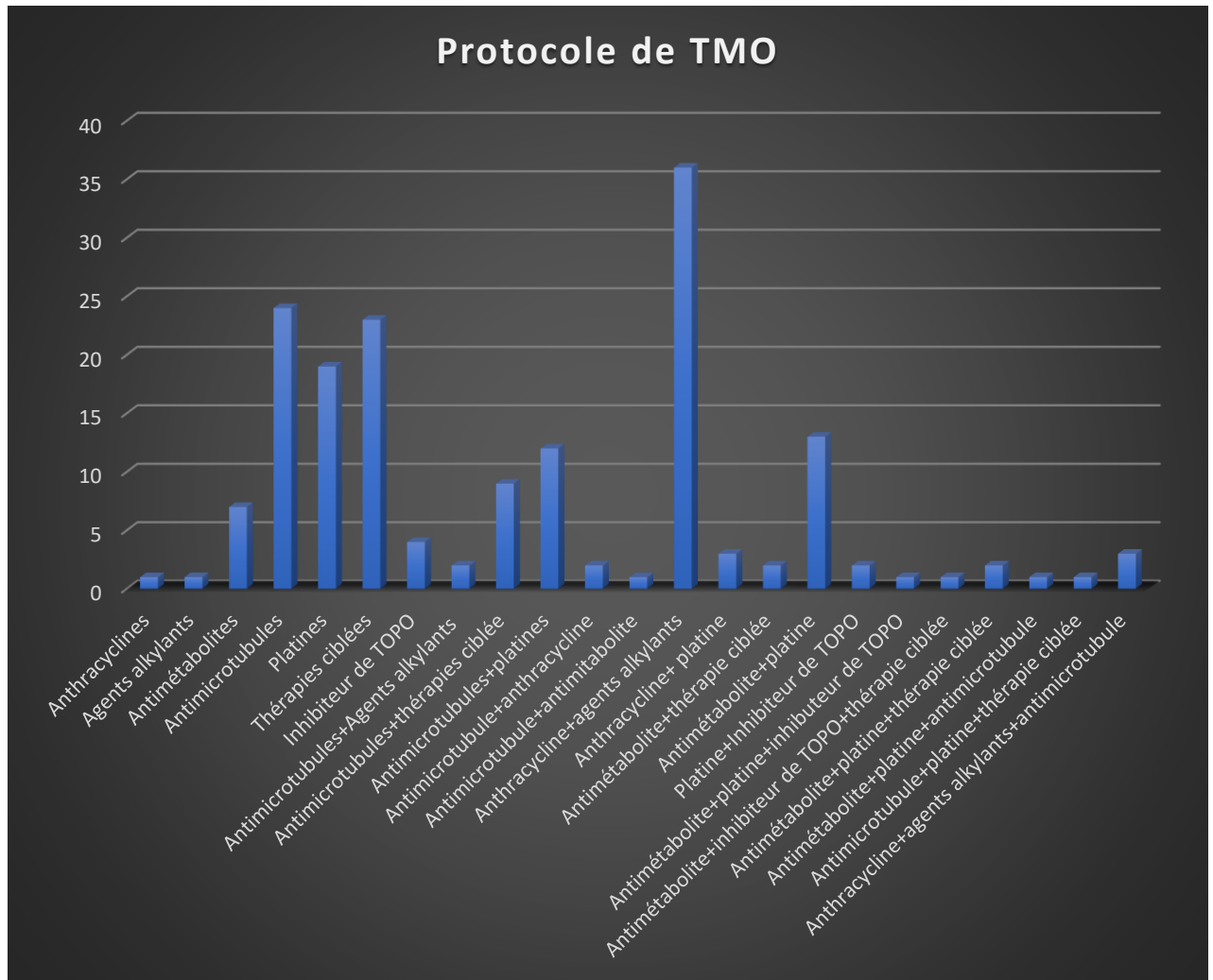


Diagramme 09 : Répartition des protocoles de TMO dans la population cancéreuse.

1.7. Variations de l'espace QT :

Sur l'ensemble des patients inclus 23 ayant présenté un allongement significatif de l'intervalle QTc.

Parmi eux 22 patients ayant présenté une variation (delta QTc) ≥ 50 ms.

Cinq de ces 22 patients avaient également un QTc absolu ≥ 500 ms.

Un autre patient a présenté un QTc > 500 ms sans pour autant atteindre un delta QTc ≥ 50 ms

Tableau 08 : Les patients ayant présenté des variations de l'intervalle QT.

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Pas d'allongement	148	87.1 %	87.1 %	87.1 %
Delta QT ≥ 50	22	12.9 %	12.9 %	100.0 %

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Pas d'allongement	164	96.5 %	96.5 %	96.5 %
QTf ≥ 500 ms	6	3.5 %	3.5 %	100.0 %

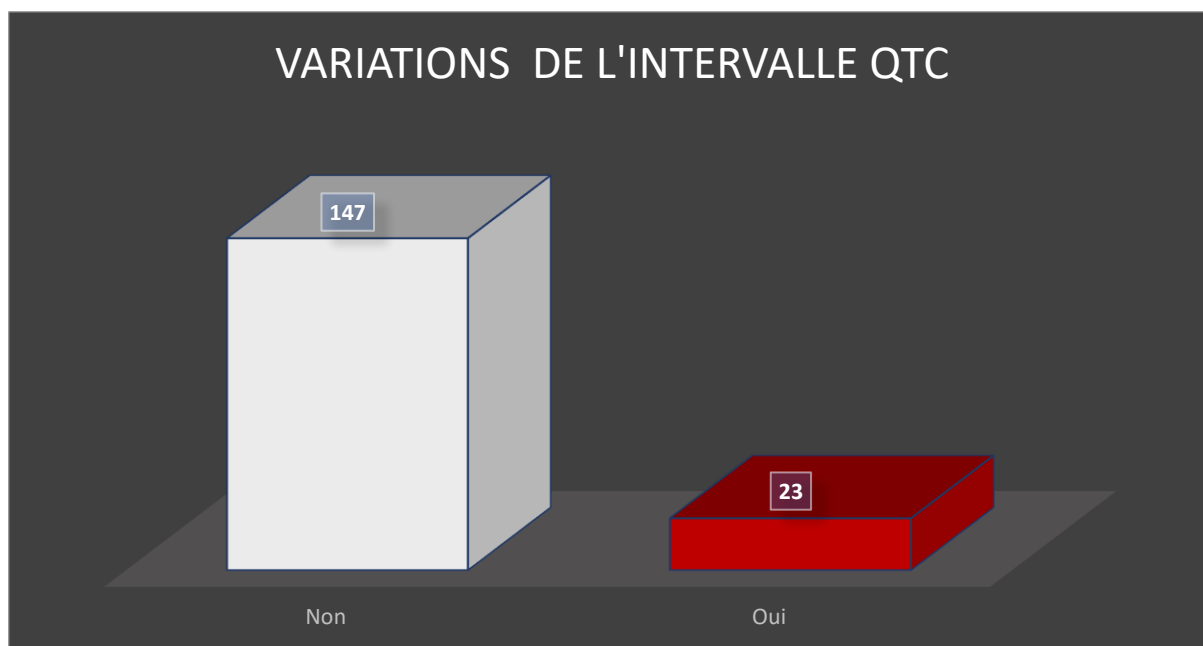
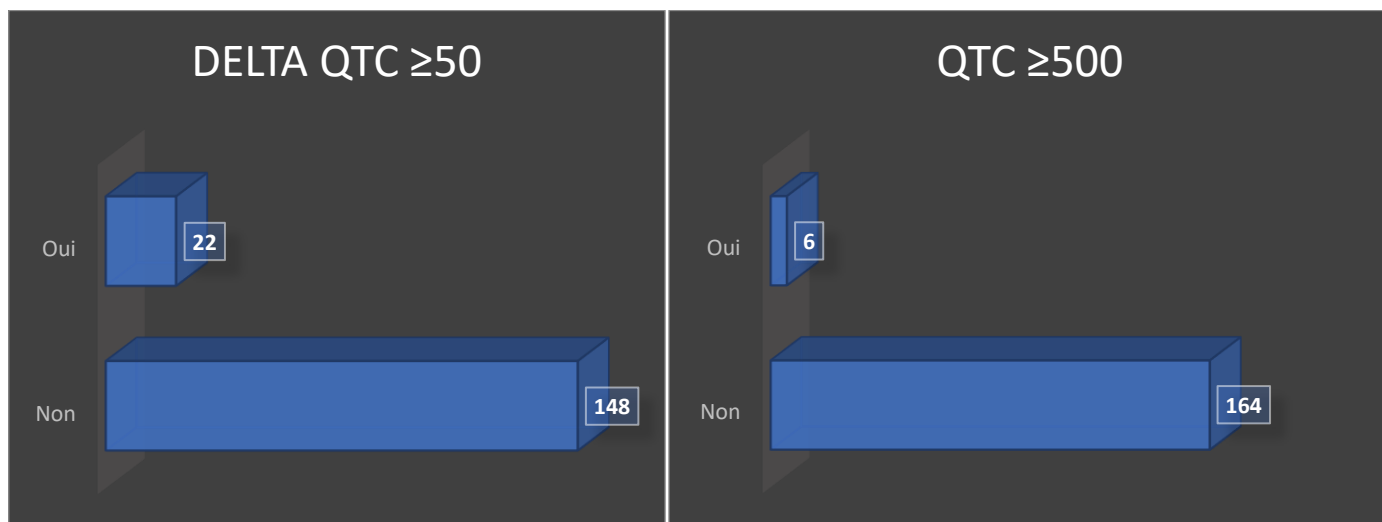


Diagramme 10 : Répartition des patients ayant présenté des variations de l'espace QT dans notre échantillon.

1.8. Les troubles du rythme :

Dans notre série d'étude on a trouvé des patients ayant présenté des troubles du rythme post-TMO apart les variations de l'intervalle QTc , ils étaient au nombre de 10 patients répartis comme suit :

05 ont présenté une bradycardie sinusale

01 qui a présenté un BAV de 1^{er} degré

01 qui a présenté un BSA

01 qui a présenté une ESV

01 qui a présenté une ESA

01 qui a présenté une ESA avec onde U

Tandis que on n'a rien à signaler chez 137 des patients qui étaient sous TMO.

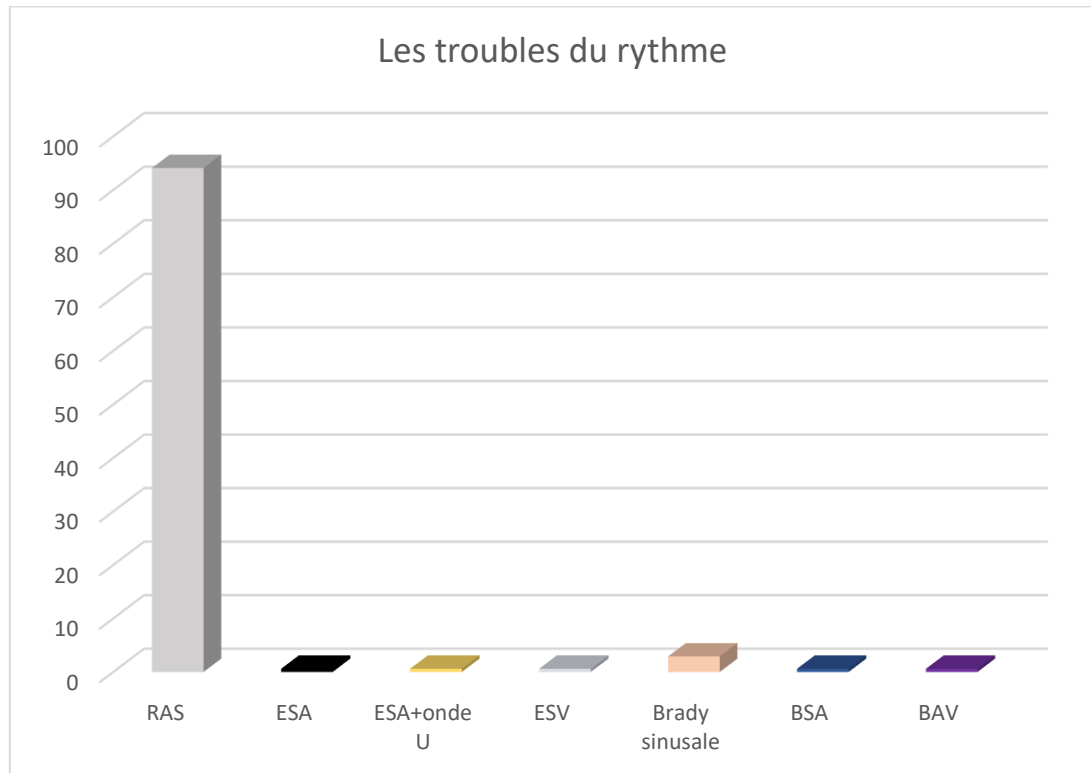


Diagramme 11 : Répartition des patients selon les troubles du rythme.

1.9. Bilans biologiques : (kaliémie, calcémie) :

***kaliémie** : Répartition symétrique et centrée autour de la norme, avec médiane 04 mmol/l. La plupart des patients ont un taux de potassium normal, quelques valeurs extrêmes (haut et bas) .

***calcémie** : La plupart des individus ont un taux de calcium situé dans une plage normale et homogène. La médiane est centrée autour de 92-93 ce qui suggère une distribution assez symétrique. Un cas isolé d'hypocalcémie sévère est détecté (valeur très basse).

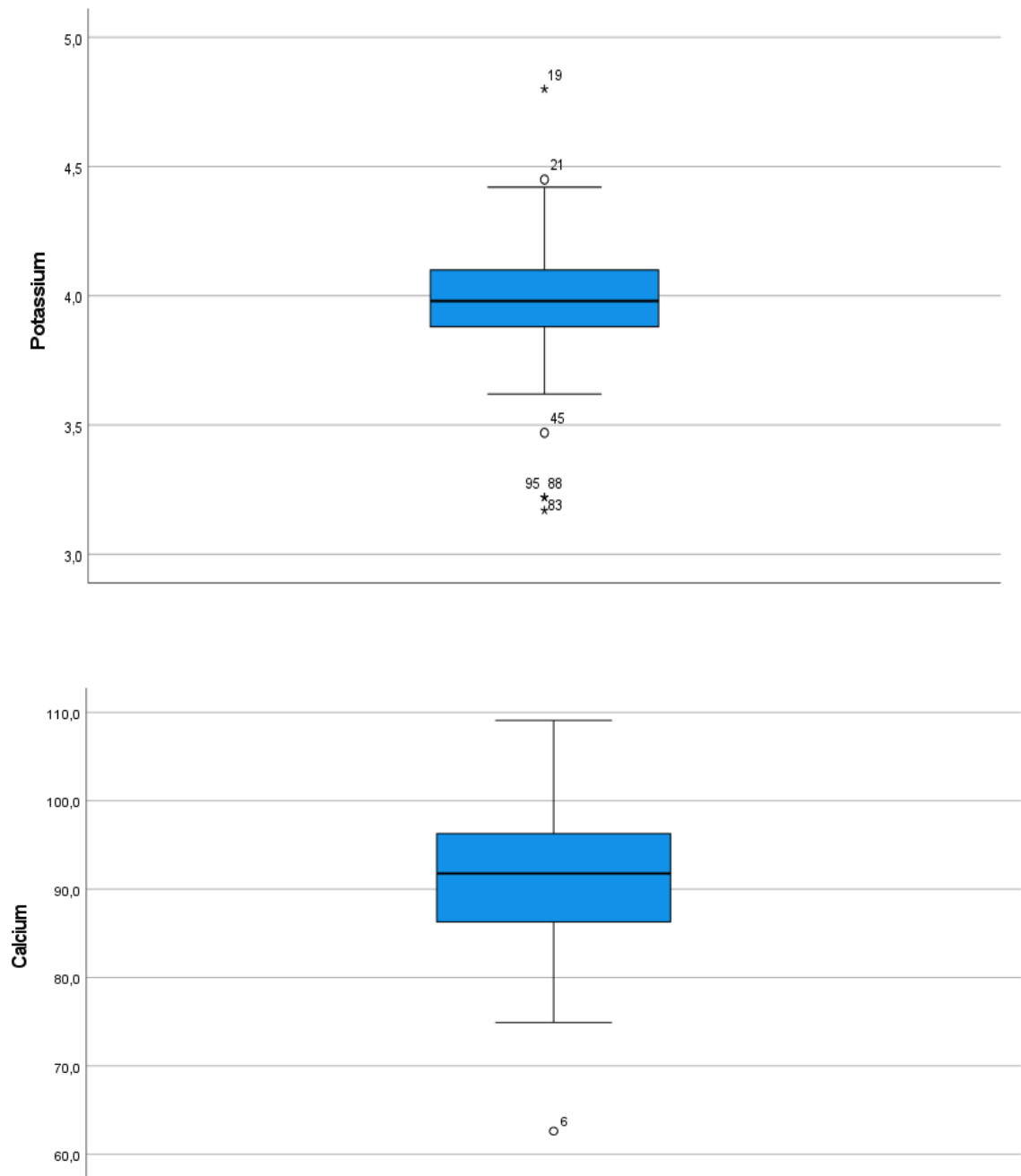


Figure 02 : kaliémie, calcémie vs la population générale

1.10. Fraction d'éjection FE :

La fraction d'éjection de la majorité de population générale était entre 59-82%.

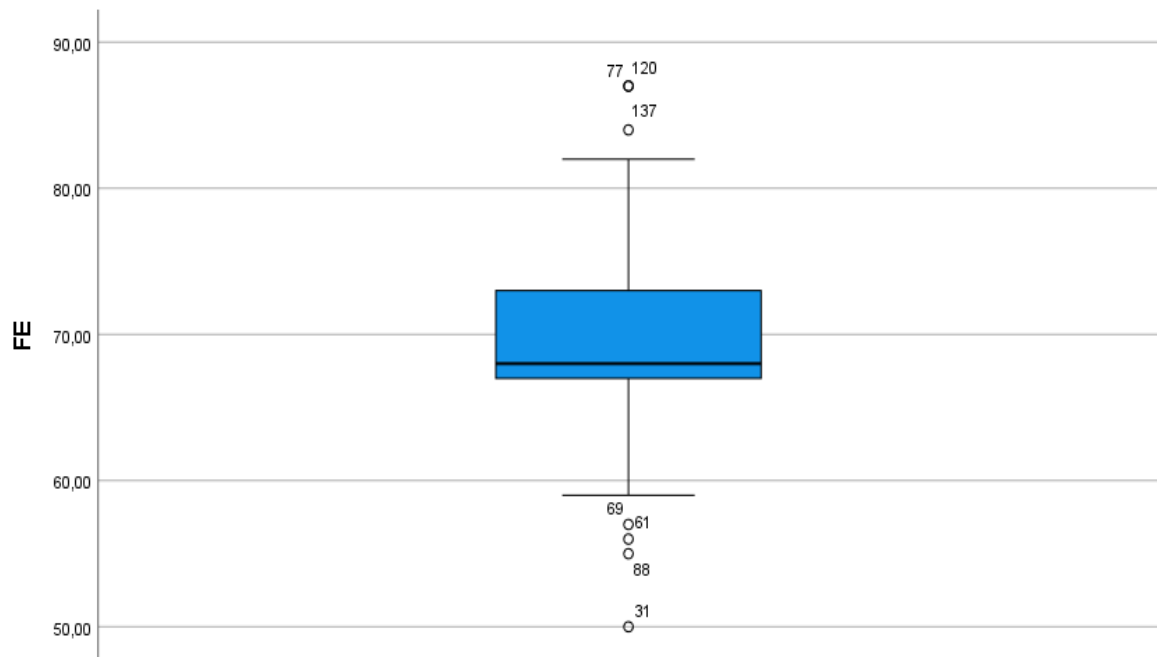


Figure 03 : FE vs la population générale.

1.11. Score HFA-ICOS :

La majorité de la population d'étude était classée à risque faible 44%, tandis que 32% haut risque.

Tableau 09 : Répartition des patients selon le score HFA-ICOS.

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Faible	75	44.1 %	44.1 %	44.1 %
Modéré	39	22.9 %	22.9 %	67.1 %
Elevé	54	31.8 %	31.8 %	98.8 %
Très élevé	2	1.2 %	1.2 %	100.0 %

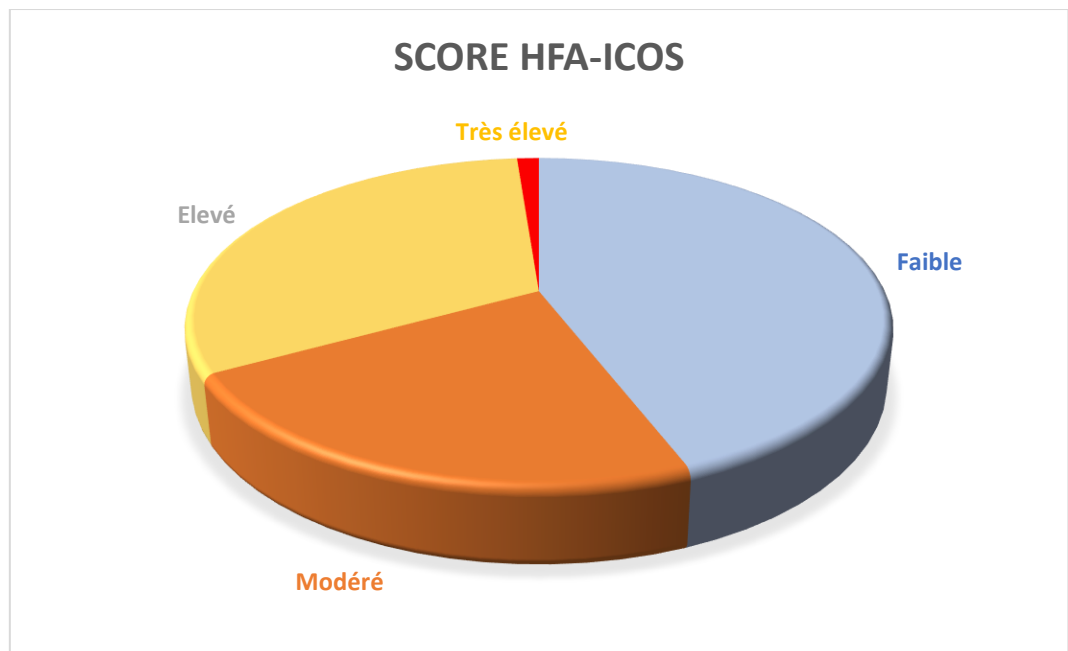


Diagramme 12 : Classification des patients selon le score HFA-ICOS.

2. Analyse croisée (QT allongé) :

2.2. Avec l'Age :

Les patients avec un QT allongé tendent à être légèrement plus âgés (médiane de 60 ans) que ceux avec un QT normal (médiane de 55 ans), bien que les distributions se chevauchent largement.

Les deux groupes montrent des valeurs aberrantes, indiquant que des patients très jeunes ou très âgés peuvent présenter un QT normal ou allongé.

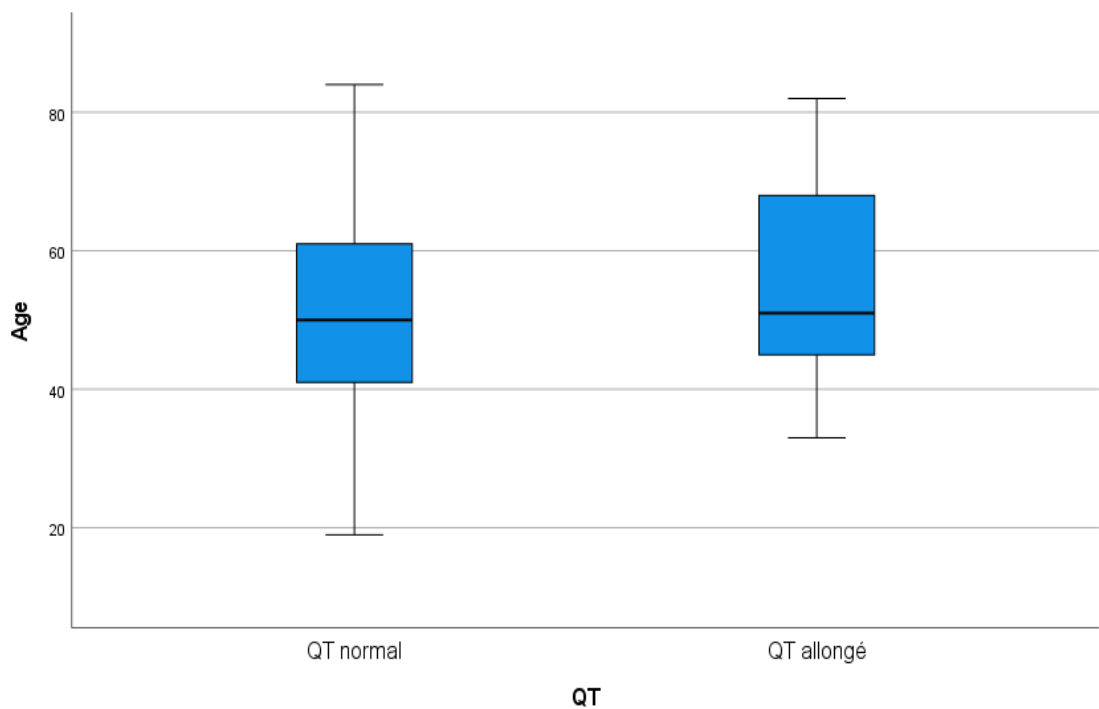


Figure 04 : QT vs Age.

2.3. Avec le sexe :

70% des patients ayant présenté un QT allongé post TMO étaient des femmes (s'explique par une incidence plus élevée du cancer au sein de la population féminine comparativement à la population masculine).

Tableau 10 : QT vs le sexe.

Qt		Sexe	
		Femme	Homme
Qt normal	Effectif	105	42
	% de Qt	71.4%	28.6%
Qt allongé	Effectif	16	7
	% se Qt	69.6%	30.4%

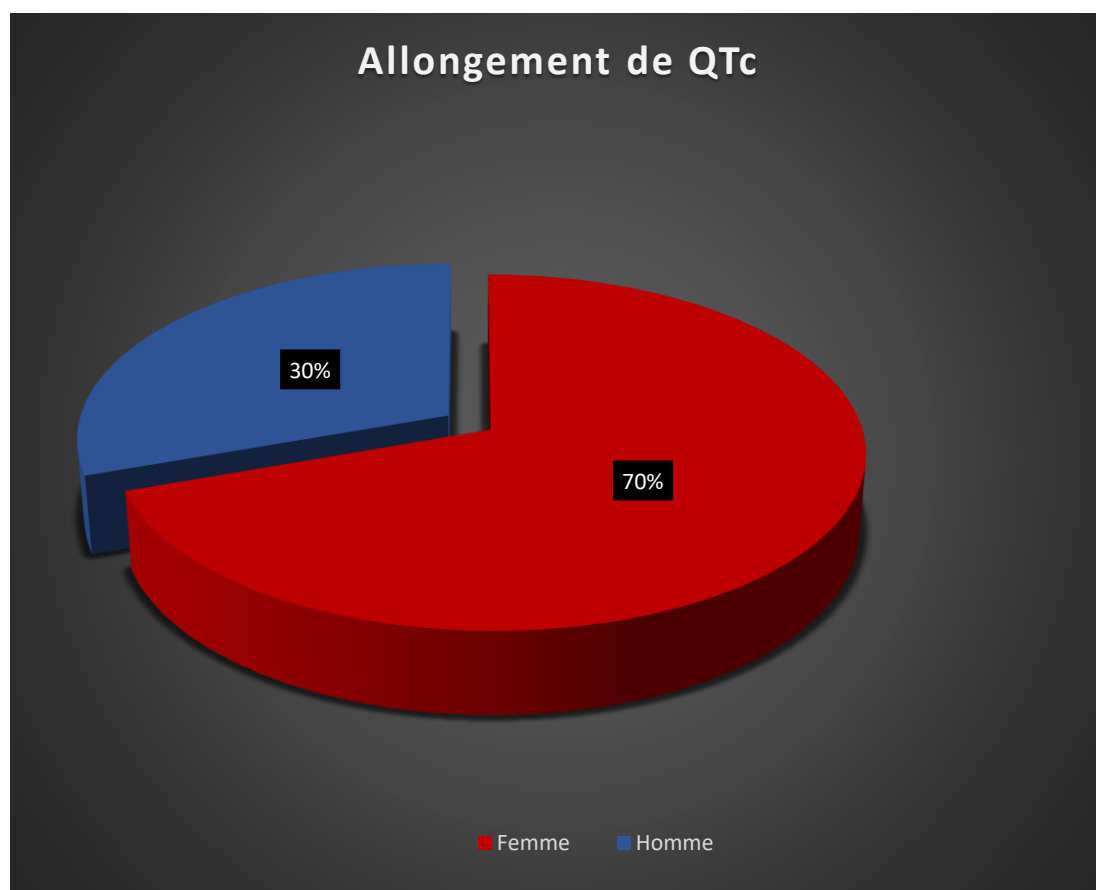


Diagramme 13 : QT vs le sexe.

2.4. Avec les FDRCVx :

2.4.2. Avec HTA

35% des patients ayant présenté un QT allongé étaient hypertendus.

Tableau 11 : QT vs l'HTA.

QT		Hta	
		Hypertendu	Non Hypertendu
Qt normal	Effectif	41	106
	% Qt	27.9%	72.1%
Qt allongé	Effectif	8	15
	% Qt	34.8%	65.2%

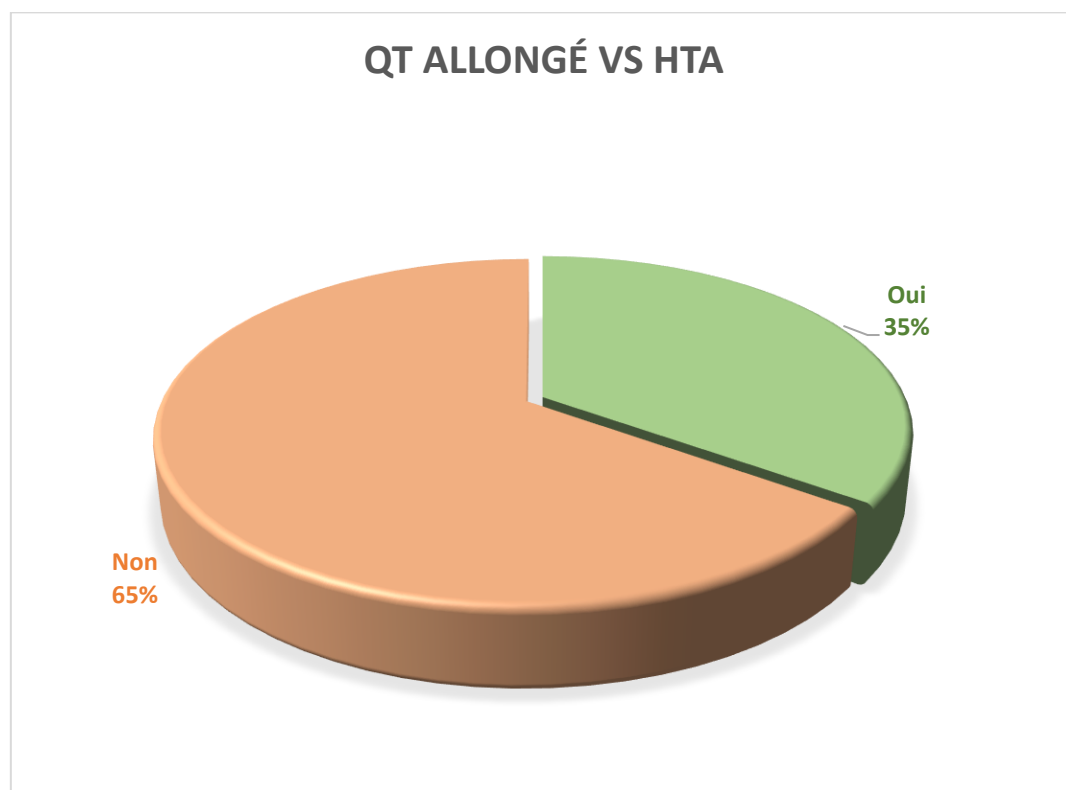


Diagramme 14 : QT vs l'HTA.

2.4.3. Avec le diabète :

17% des patients ayant présenté un QT allongé étaient diabétiques.

Tableau 12 : QT vs le diabète.

Qt		Diabète	
		Diabétique	Non Diabétique
Qt normal	Effectif	25	122
	% Qt	17%	83%
Qt allongé	Effectif	4	19
	% Qt	17.4%	82.6%

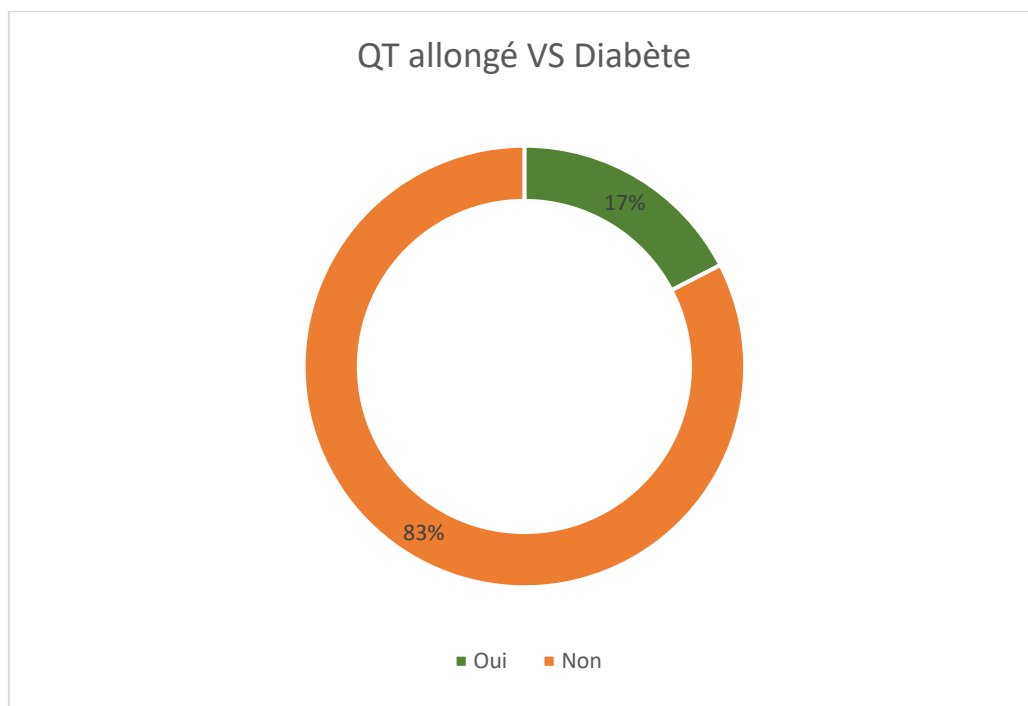


Diagramme 15 : QT vs le diabète.

2.4.4. Avec HTA-Diabète :

17.4% des patients ayant présenté un QT long étaient à la fois diabétiques et hypertendus.

Tableau 13 : QT vs HTA+diabète

Qt		HTA+Diabète	
		Hypertendu+Diabétique	Pas d'HTA+Diabète
Qt normal	Effectif	14	133
	% de Qt	9.5%	90.5%
Qt allongé	Effectif	4	19
	% de Qt	17.4%	82.6%

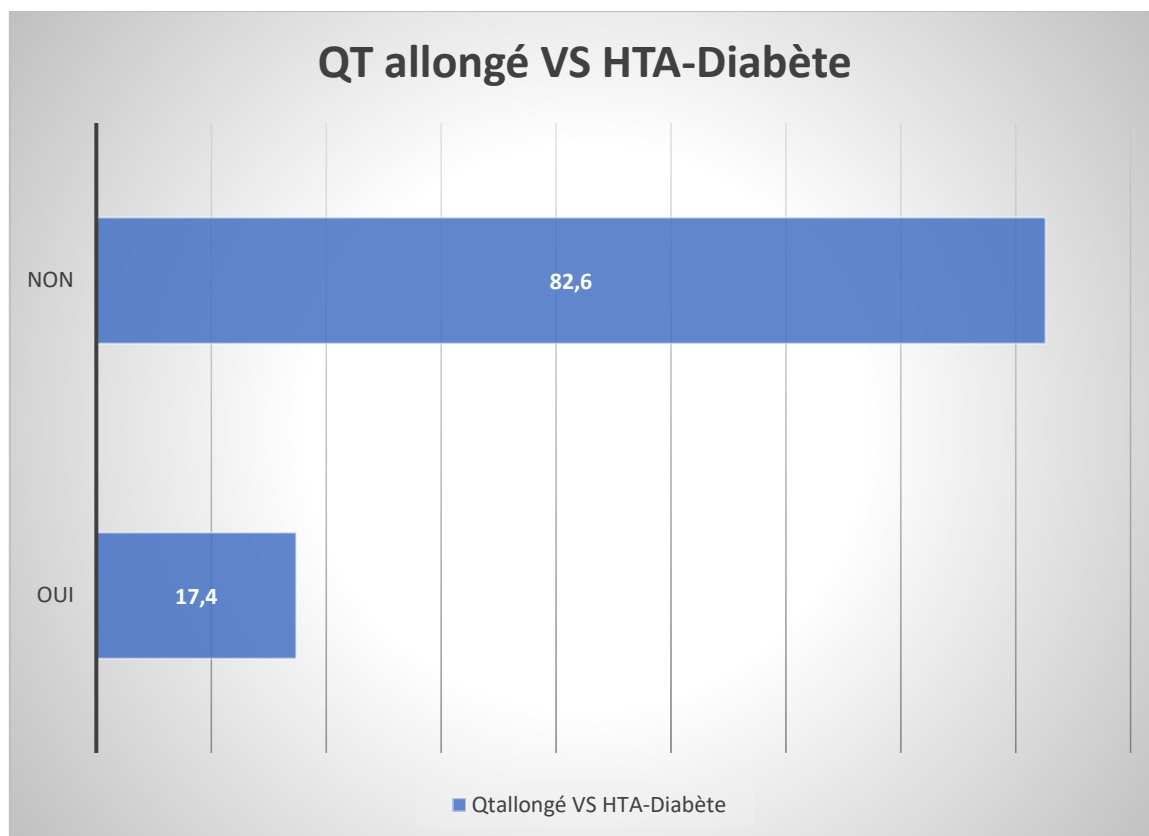


Diagramme 16 : QT vs HTA et Diabète.

2.4.5. Avec le tabac et la dyslipidémie :

Le tabac et la dyslipidémie étaient les facteurs les moins fréquents chez les patients ayant présenté un QT allongé.

Tableau 14 : QT vs le tabac et la dyslipidémie.

Qt		Tabac	
		Tabagique	Non Tabagique
Qt normal	Effectif	16	131
	% de Qt	10.9%	89.1%
Qt allongé	Effectif	2	21
	% de Qt	8.7%	91.3%

Qt		Dyslipidémie	
		Dyslipidémique	Non Dyslipidémique
Qt normal	Effectif	12	135
	% de Qt	8.2%	91.8%
Qt allongé	Effectif	1	22
	% de Qt	4.3%	95.7%

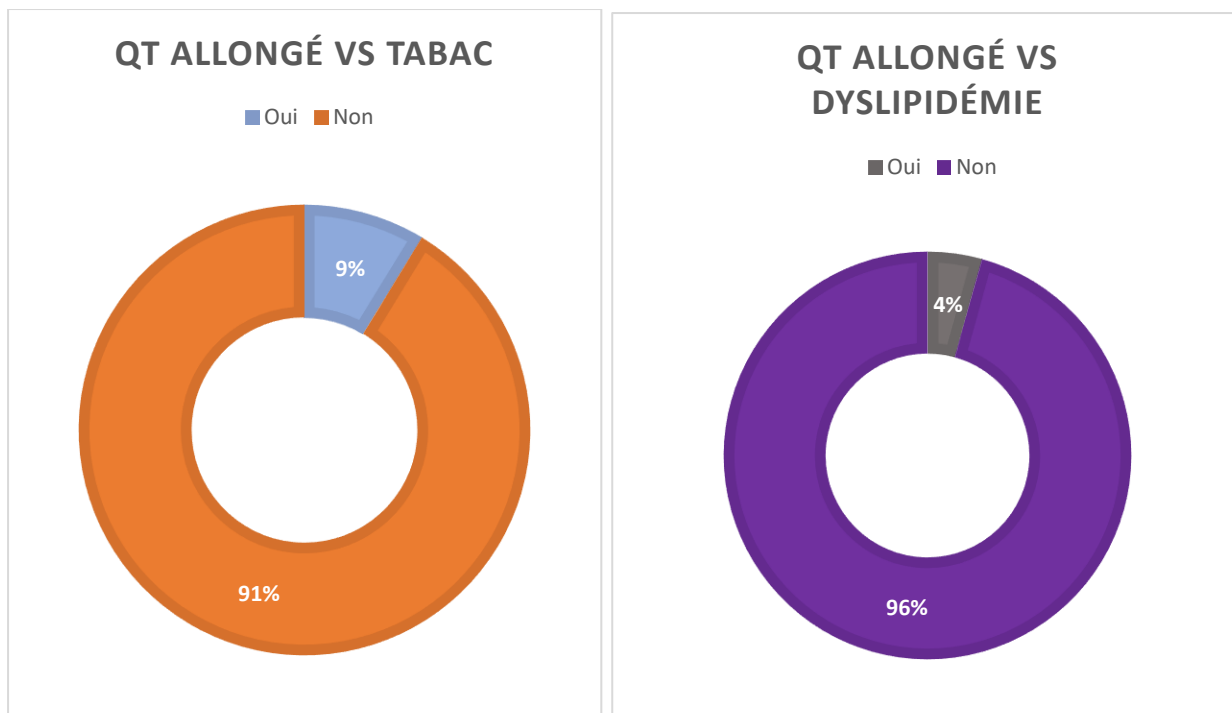


Diagramme17 : QT vs le tabac et la dyslipidémie.

2.4.6. Avec IMC :

48% des patients ayant présenté un allongement du QT avaient un IMC normal, tandis que la maigreur et le surpoids étaient représentés en proportions égales 22%. La proportion la plus faible étant celle de l'obésité.

Tableau 15 : QT vs IMC

Qt		IMC			
		Maigreur	Normal	Surpoids	Obésité
Qt normal	Effectif	14	72	40	21
	% de Qt	9.5%	49%	27.2%	14.3%
Qt allongé	Effectif	5	11	5	2
	% de Qt	21.7%	47.8%	21.7%	8.7%

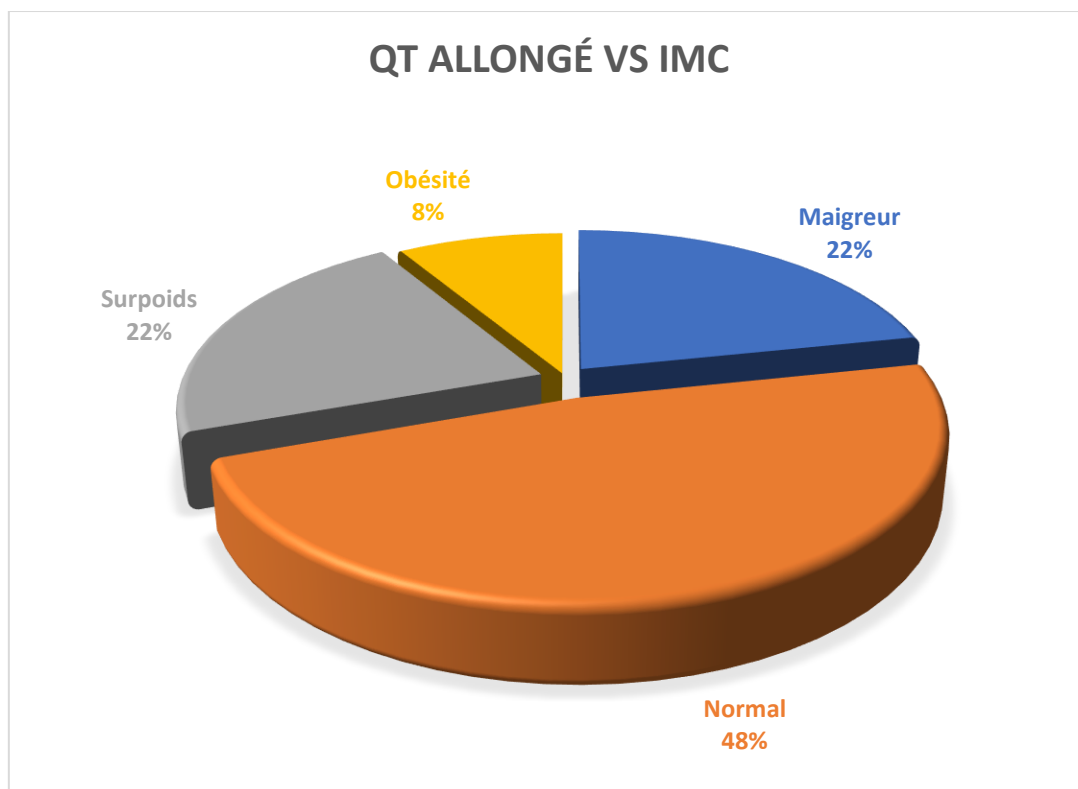


Diagramme 18 : QT allongé vs IMC.

2.5. Avec le score CVx :

On observe que 44 % des patients ayant un QT allongé présentaient un score CVx faible, ce qui suggère que le risque cardiovasculaire global (tel qu'évalué par le score CVx) n'est pas nécessairement prédictif du risque de prolongation du QT. Cependant, une proportion significative de patients avec un score CVx très élevé (30 %) ont également présenté une prolongation du QT, ce qui pourrait indiquer que les patients à haut risque cardiovasculaire sont aussi plus susceptibles de développer ce type d'anomalie électrocardiographique. Les catégories modérée (9 %) et élevée (17 %) sont moins représentées.

Tableau 16 : QT vs le score CVx

Qt		Score Cvx			
		Faible	Modéré	Élevé	Très élevé
Qt normal	Effectif	60	14	34	39
	% de Qt	40.8%	9.5%	23.1%	26.5%
Qt allongé	Effectif	10	2	4	7
	% de Qt	43.5%	8.7%	17.4%	30.4%

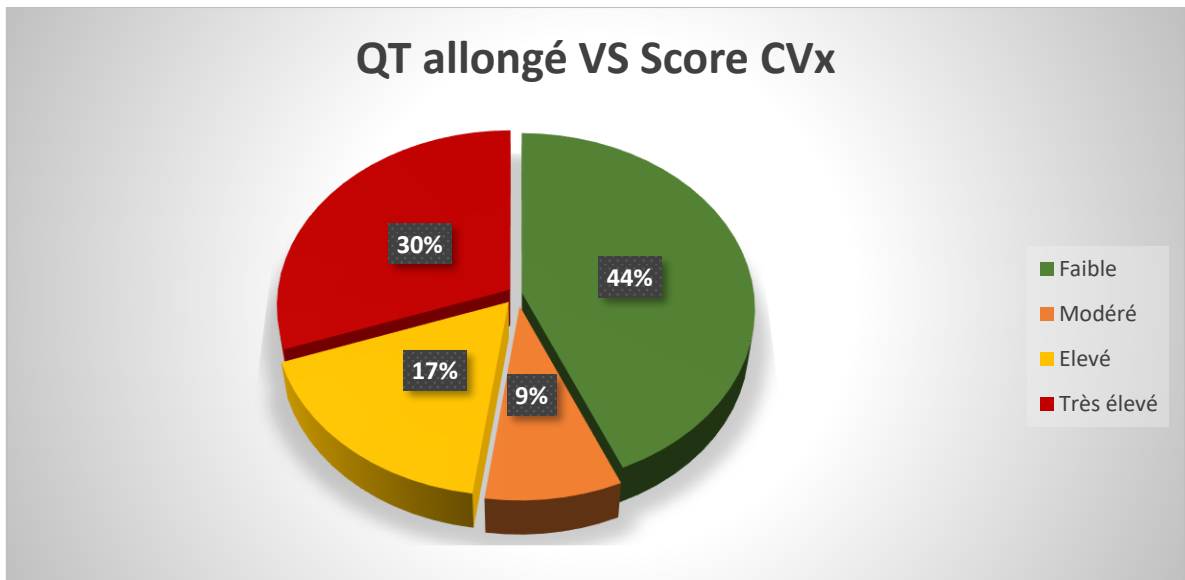


Diagramme 19 : répartition des patients ayant présenté un QT long selon leur score CVx

2.6. Avec le type de la néoplasie :

Le cancer du sein était le cancer le plus répandu chez les patients ayant présenté un QTc allongé.

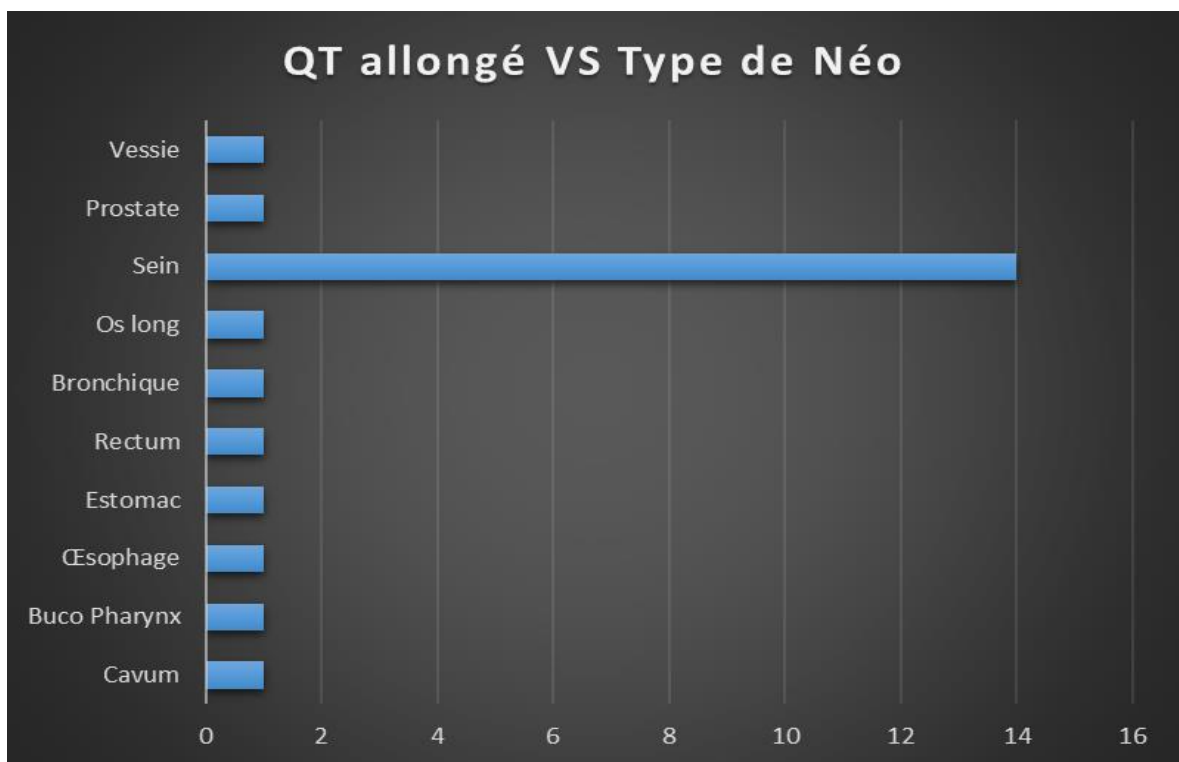


Diagramme 20 : Répartition des patients selon le type de néoplasie

2.7. Avec la métastase :

39% des patients ayant présenté un QTc allongé étaient avec des métastases.

Tableau 17 : QT vs la métastase.

Qt		Métastase	
		Métastatique	Non Métastatique
Qt Normal	Effectif	59	88
	% de Qt	40.1%	59.9%
Qt allongé	Effectif	9	14
	% de Qt	39.1%	60.9%

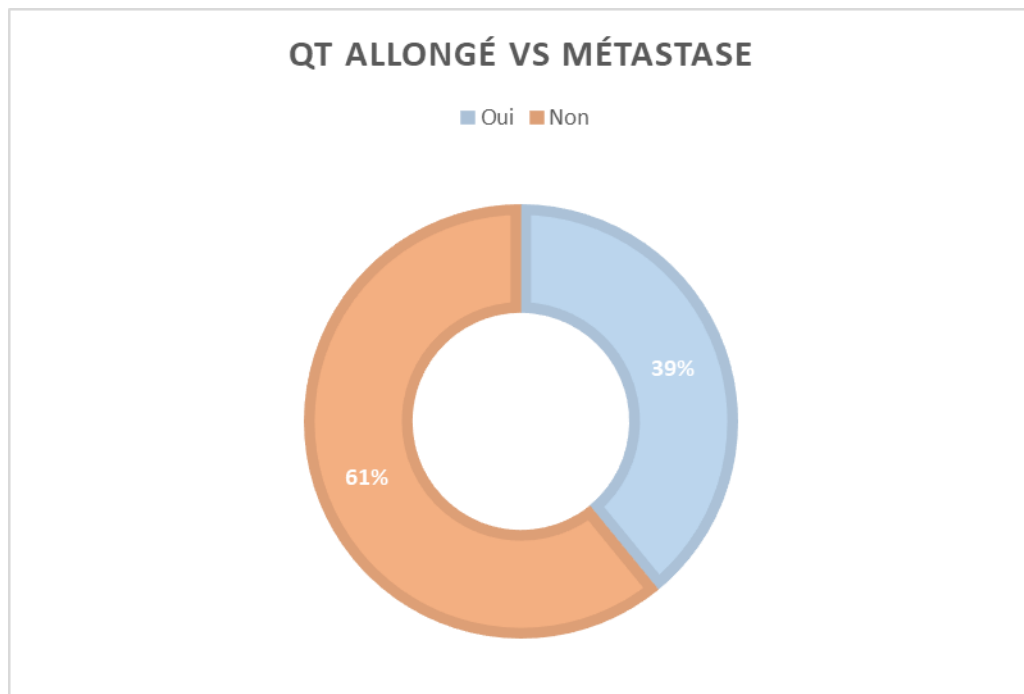


Diagramme 21 : QTc allongé vs la métastase.

2.8. Avec le protocole deTMO:

Dans la population ayant présenté un allongement de l'intervalle QTc on observe que le protocole associant les anthracyclines et les agents alkylants est celui le plus fréquemment associé à un QTc allongé (09 patients). Ensuite le groupe anthracyclines+platines et les platines seuls eux aussi impliqués de manière notable dans la prolongation du QT (02 patients pour chaque groupe). Les traitements à base des antimicrotubules , les antimétabolite+platines montrent une implication plus modérée dans l'allongement du QTc (03 patients pour chaque groupe).

QT allongé VS Protocole de TMO

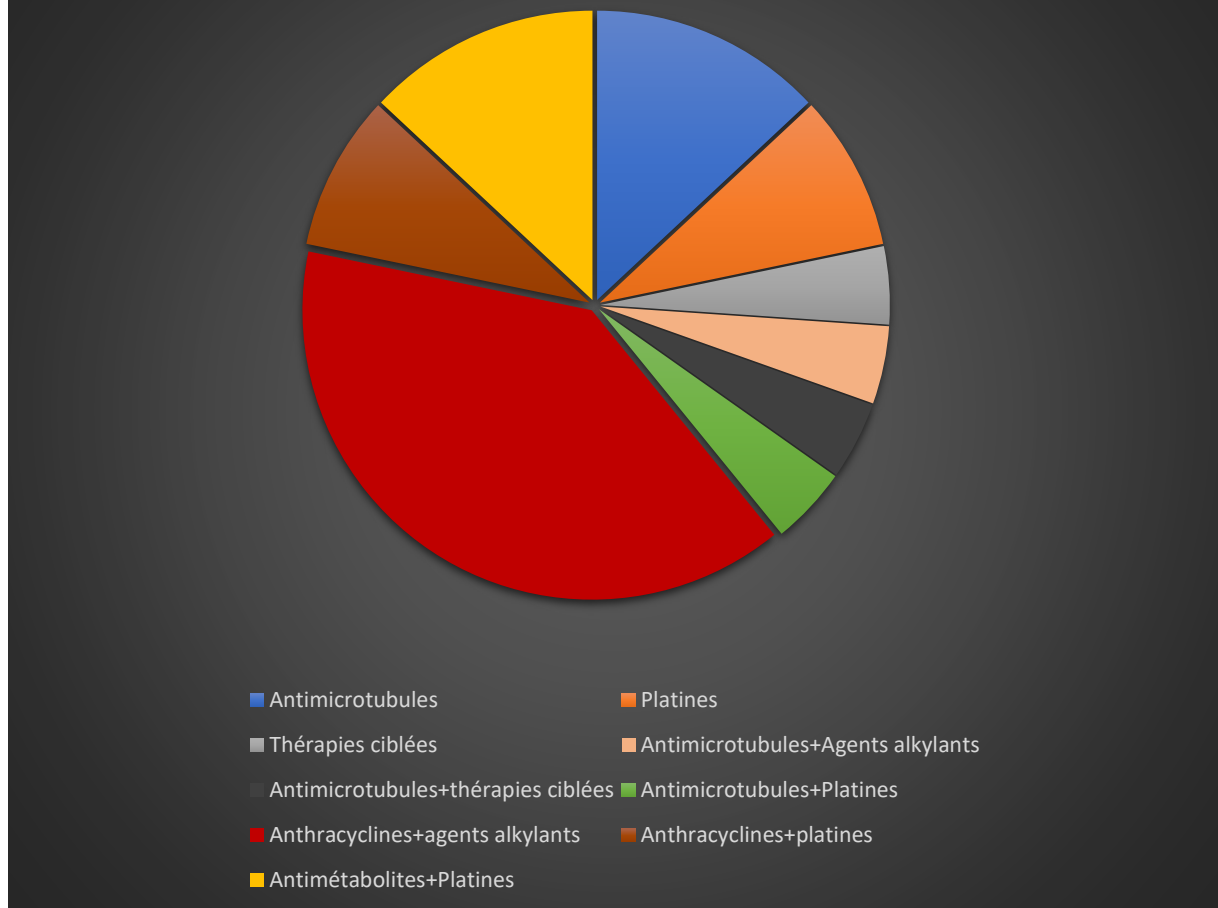


Diagramme 22 : répartition des patients ayant présenté un QT long selon le protocole de TMO.

2.9. Avec la kaliémie (k+) et la calcémie (ca++) :

* Kaliémie : Les médianes sont très proches dans les deux groupes (environ 4,0 mmol/L) ce qui suggère que les niveaux centraux de potassium sont similaires, les distributions sont comparables en largeur. Cela indique que la variabilité intra-groupe est similaire. Les valeurs minimales sont similaires (3,6 mmol/L), la valeur maximale est un peu plus élevée dans le groupe "QT normal".

* Calcémie : La médiane du calcium est légèrement plus basse dans le groupe QT allongé que dans le groupe QT normal. Cela pourrait indiquer une tendance à des taux de calcium plus faibles dans les cas d'allongement du QT. Le groupe QT normal montre une dispersion plus importante avec des valeurs allant de 75 à 110. Le groupe QT normal présente une plus grande amplitude de valeurs avec des maximums plus élevés que le groupe QT allongé, un outlier bas est présent dans le groupe QT allongé (65) ce qui pourrait représenter une hypocalcémie isolée potentiellement contributive à l'allongement du QT.

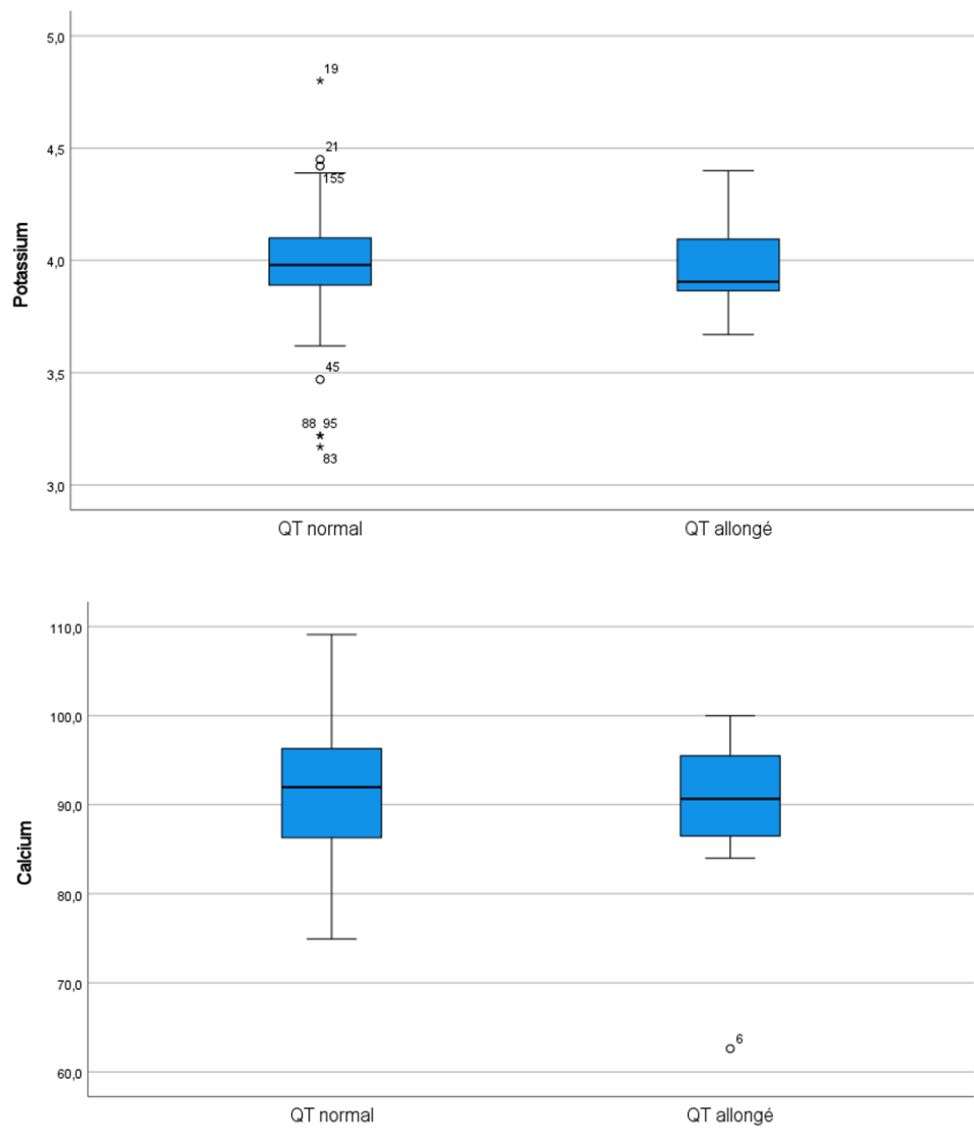


Figure 05 : Calcémie / kaliémie vs QT

2.10. Avec FE :

Il n'y a pas de différence marquée de la médiane de la fraction d'éjection entre les patients avec QT normal et QT allongé. Toutefois la variabilité de la FE semble plus importante chez les patients au QT normal.

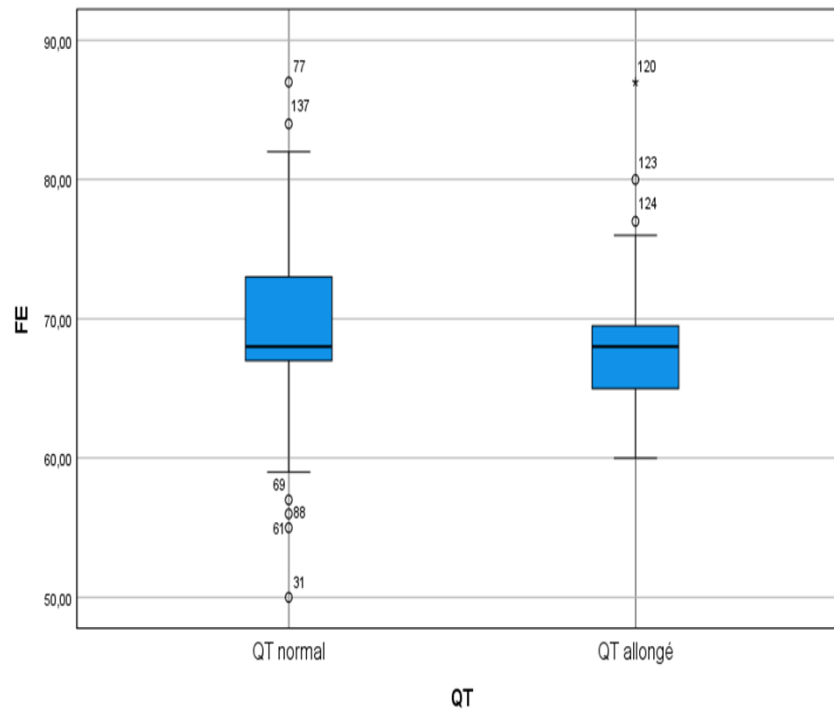


Figure 06 : FE vs QT

2.11. Avec le score HFA-ICOS :

La majorité des patients avec un QT allongé appartiennent à la catégorie de risque élevé (57%), suivis par ceux de faible risque (26%) et de risque modéré (17%). Il est notable qu'aucun patient avec un QT allongé ne présente un score très élevé (0%). Ce qui pourrait suggérer que les patients à risque très élevé sont moins fréquents dans cette population.

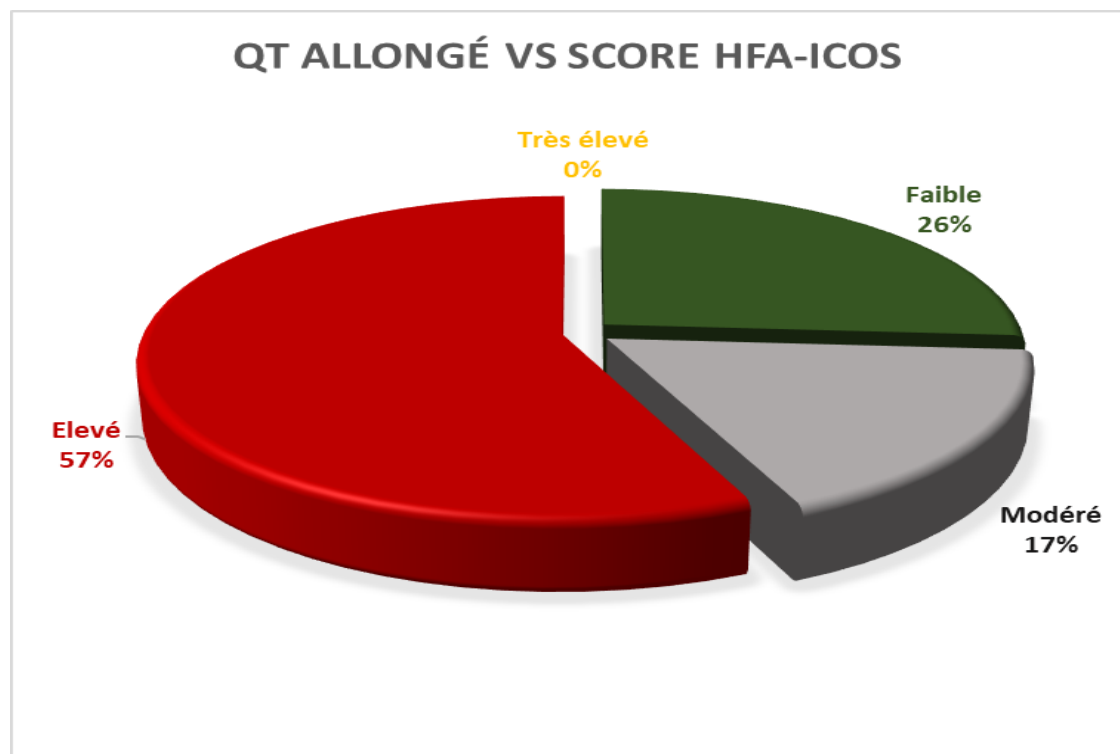


Diagramme 23 : répartition des patients ayant présenté un QT long selon le score HFA-ICOS

3. Analyse croisée : (les troubles du rythme)

3.2. Avec l'Age :

Les bradycardies sinusale (T3) touchent majoritairement des patients d'âge moyen (45-55 ans), avec des médianes autour de 50 ans.

ESA (T1), ESA+onde U (T1+T6), ESV (T2), BAS (T4) et BAV (T5) montrent une donnée isolée suggérant un échantillon très petit pour ces groupes.

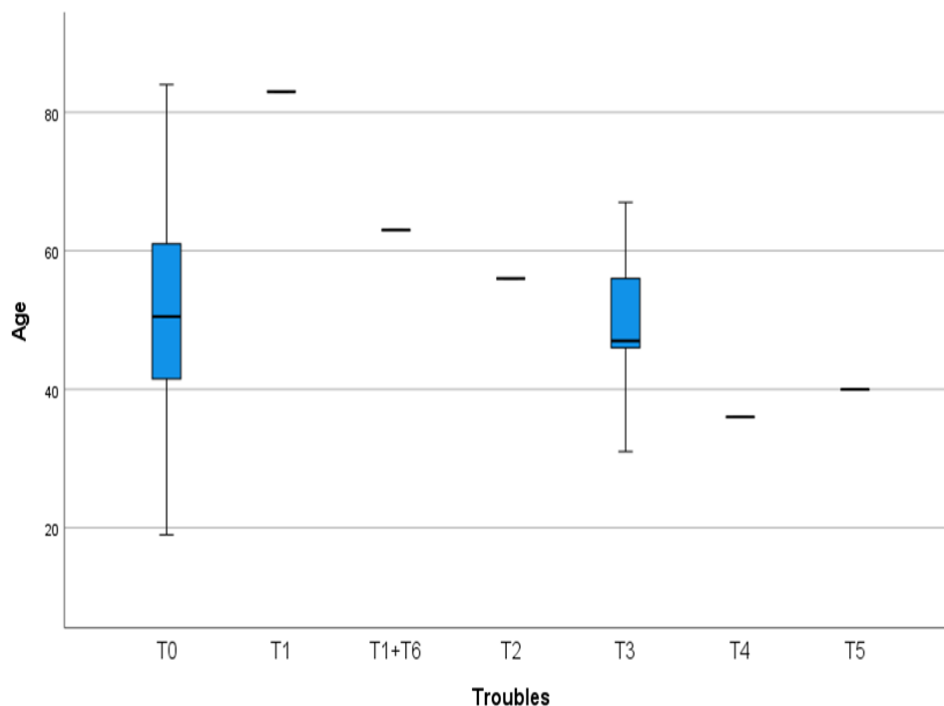


Figure 07 : Age vs les troubles du rythme.

3.3. Avec le sexe :

La majorité des patients ayant présenté des troubles du rythme post TMO étaient des femmes (06 femmes contre 04 hommes).

Tableau 18 : Les troubles du rythme vs le sexe.

Sexe		Troubles du rythme						
		RAS	ESA	ESA+onde U	ESV	Brady sinusal	BAS	BAV
Féminin	Effectif	115	0	1	1	2	1	1
	% de Qt	71.9%	0.0%	100%	100%	40%	100%	71.2%
Masculin	Effectif	45	1	0	0	3	0	0
	% de Qt	28.1%	100%	0%	0%	60%	0%	0%

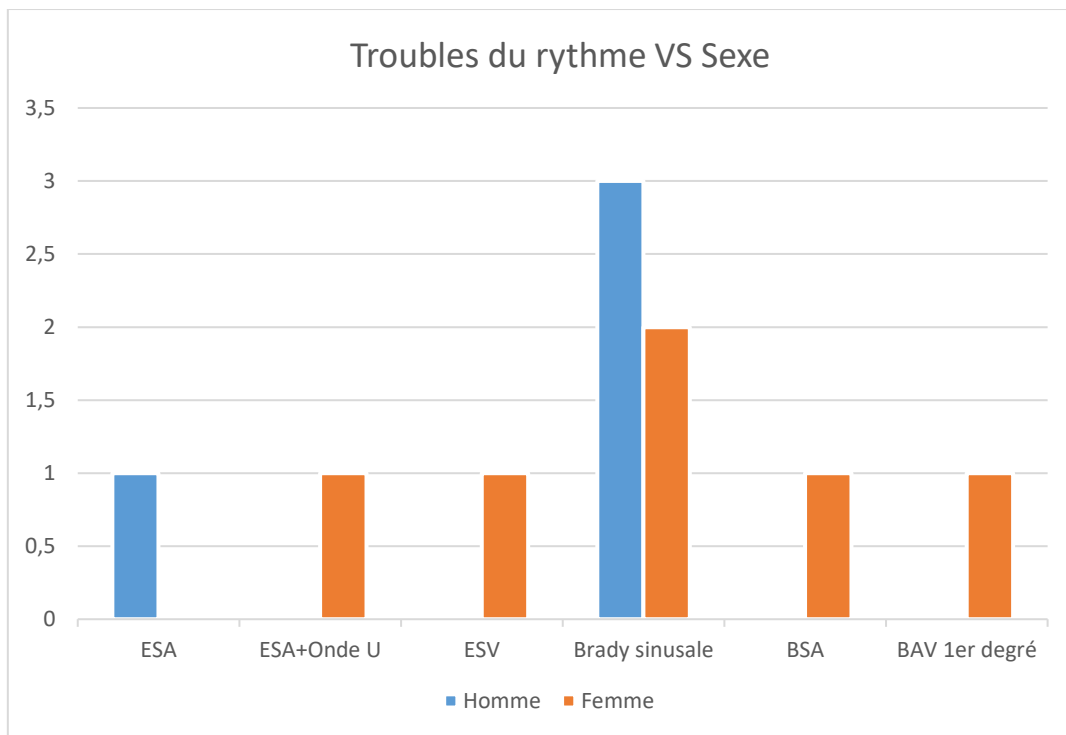


Diagramme 24 : Les troubles du rythme vs le sexe

3.4. Avec les FDRCVx :

La répartition des patients selon les FDRCVx comme suit :

- 03 patients ne présentent aucun FDRCV
- 02 patients hypertendus
- 02 patients diabétiques
- 01 patient hypertendu et diabétique à la fois
- 01 patient tabagique
- 01 atteint a une dyslipidémie

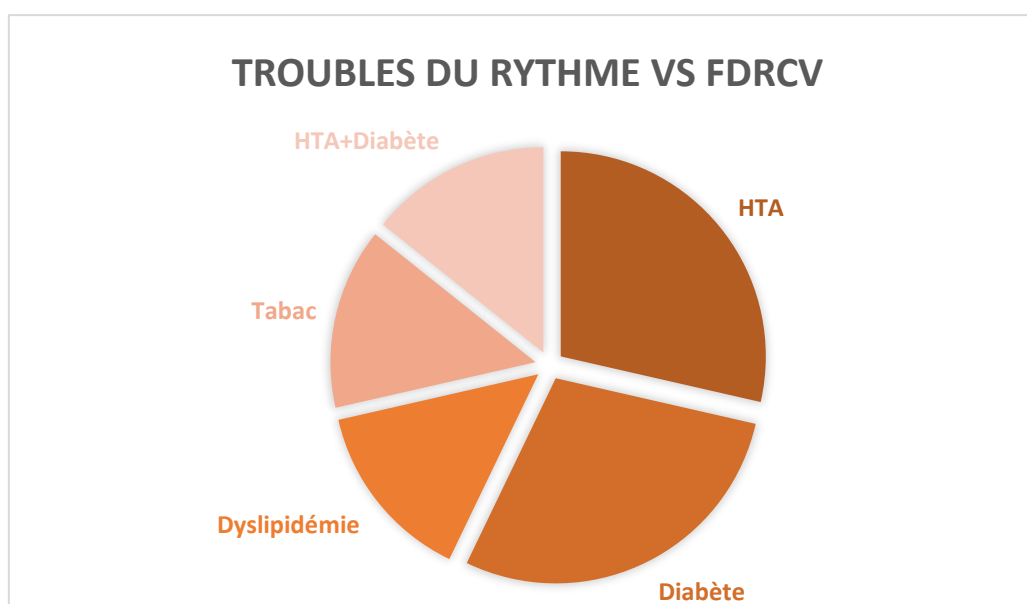


Diagramme 25 : Les troubles du rythme vs les FDRCVx

3.5. Avec le protocole de TMO :

Dans la population ayant présenté des troubles du rythme on observe que les protocoles : les anthracyclines + les agents alkylants et les antimétabolites sont les plus fréquemment associés à des troubles du rythme.

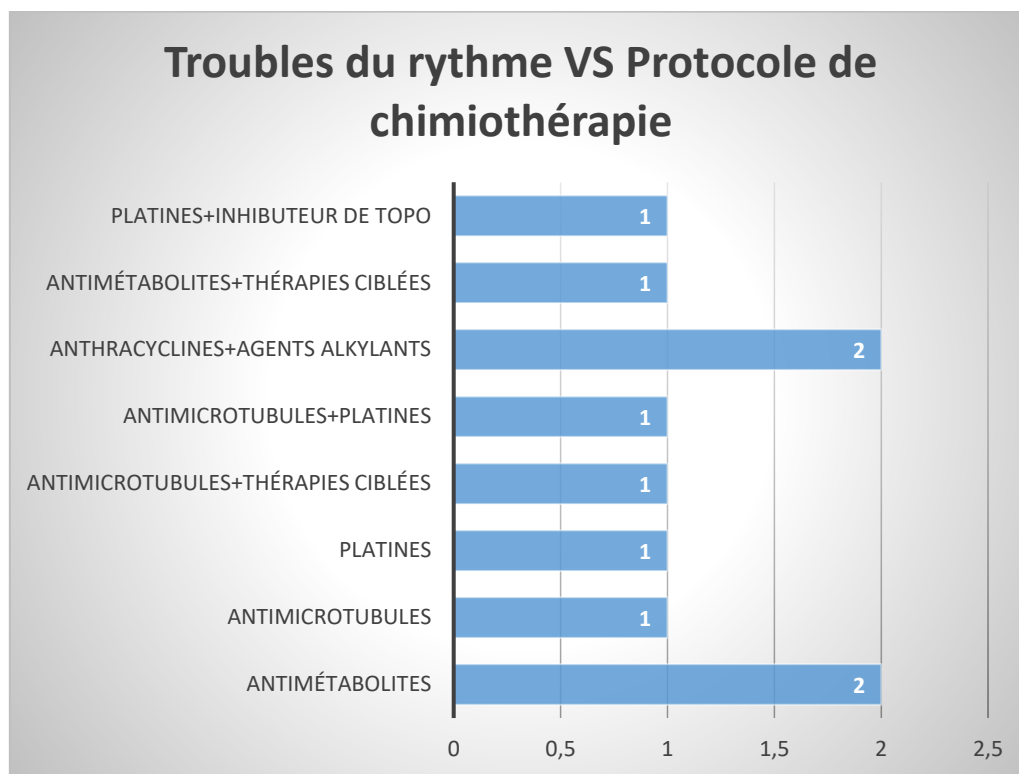


Diagramme 26 : les troubles du rythme vs le protocole de la chimiothérapie.

3.6. Avec le score HFA-ICOS :

La majorité des patients avec des troubles du rythme appartiennent à la catégorie de risque faible (50%), suivis par ceux de haut risque (30%) puis de risque modéré et de très haut risque en même pourcentage (10%).

Tableau 19 : Les troubles du rythme vs le score HFA-ICOS

HFA-ICOS		Troubles du Rythme						
		RAS	ESA	ESA+Onde U	ESV	Brady sinusal	BAS	BAV
Faible	Effectif	70	0	1	0	3	0	1
	% de Troubles	43.8%	0%	100%	0%	60%	0%	100%
Modéré	Effectif	38	0	0	0	1	0	0
	% de Troubles	23.8%	0%	0%	0%	20%	0%	0%
élevé	Effectif	51	1	0	0	1	1	0
	% de Troubles	31.9%	100%	0%	0%	20%	100%	0%
Très élevé	Effectif	1	0	0	1	0	0	0
	% de Troubles	0.6%	0%	0%	100%	0%	0%	0%

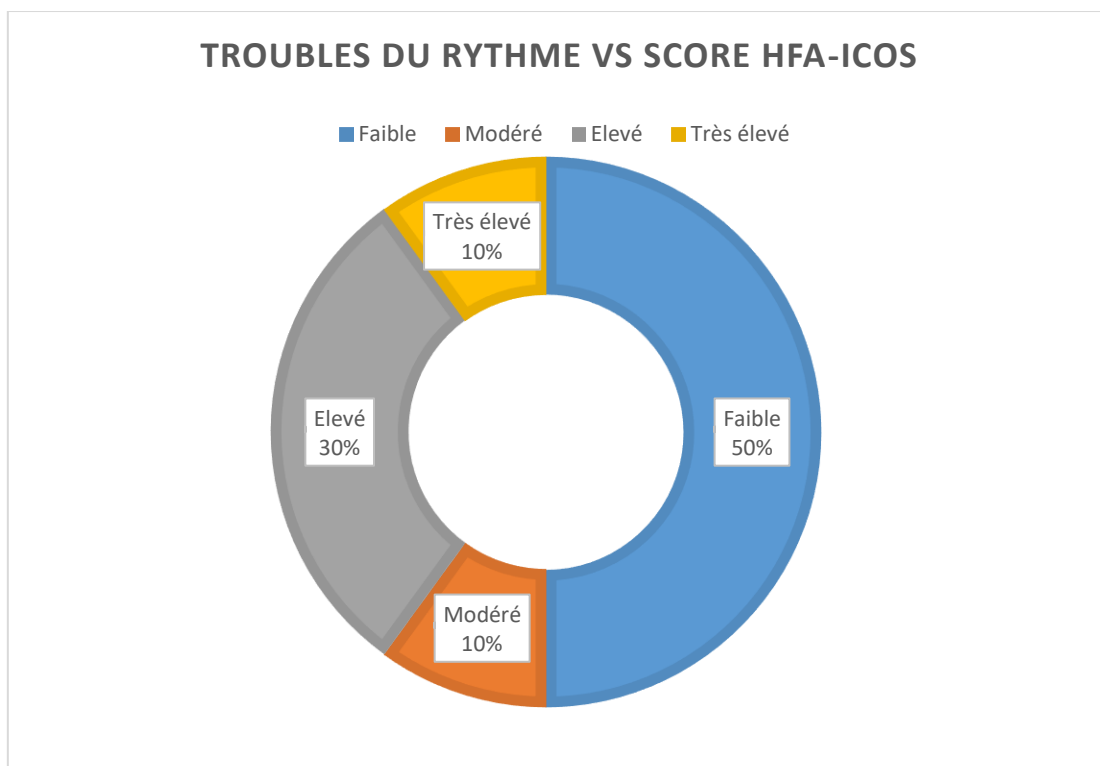


Diagramme 27 : Répartition des troubles du rythme selon le score HFA-ICOS

4. Analyse croisée (QT avec le traitement d'HTA) :

Parmi les patients sous bêta-bloquants (BB) aucun allongement de l'intervalle QT n'a été observé : 100 % d'entre eux (9 patients) présentaient un QT normal.

En revanche chez les patients traités par d'autres antihypertenseurs un allongement du QT a été observé chez 8 patients soit 20 % de ce sous-groupe (8/40) tandis que les 32 autres avaient un QT normal.

Tableau 20 : QT vs traitement d'HTA

Traitement	Qt normal	Qt allongé
Sous BB	9	0
Sous autre antihypertenseurs	32	8

DISCUSSION

I. DISCUSSION :

Il s'agit d'une étude de cas rétrospective, observationnelle et descriptive.

1. QT allongé :

1.1.L'Age :

Dans notre étude, l'âge moyen de nos patients est de 52ans, et l'âge moyen de patients ayant présenté un QTc allongé est de 60 ans.

Cette association est bien décrite dans la littérature. En effet, l'âge avancé est reconnu comme un facteur de risque indépendant d'allongement du QTc. Plusieurs mécanismes peuvent l'expliquer : des altérations du métabolisme des médicaments liées à l'âge (réduction de la fonction hépatique ou rénale), ainsi qu'une augmentation de la sensibilité des canaux ioniques aux effets des TMOs cardiotoxiques.

Une étude menée en 2021 à l'Institut d'Oncologie de Cluj-Napoca, en Roumanie, a suivi 396 patients recevant une chimiothérapie. Les résultats ont montré que l'âge était significativement associé à une augmentation du QTc, avec une valeur p de 0,02 pour un QTc >480 ms, et une augmentation du Δ QTc ($p < 0,001$). (108)

1.2.Le sexe :

Dans notre série, les femmes ont représenté (121/170) soit 71.2% contre (49/170) soit 28.8% des hommes avec un sexe ratio H/F= 0.4

Et dans les patients ayant un QTc allongé, les femmes ont représenté (16/23) soit 69.6% contre (7/23) soit 30.4% des hommes avec un sexe ratio H/F = 0.4

Ces résultats concordent avec l'étude de Volkova M. et Russell R «Anthracycline cardiotoxicity: prévalence, pathogenesis and treatment »(109) qui a défini le sexe féminin comme un facteur de risque de cardiotoxicité induite par la chimiothérapie.

Ainsi, même si dans notre étude la proportion de femmes présentant un allongement du QTc ne diffère pas significativement de leur proportion globale dans l'échantillon. Cela est dû au fait que les femmes sont plus touchées par le cancer que les hommes.

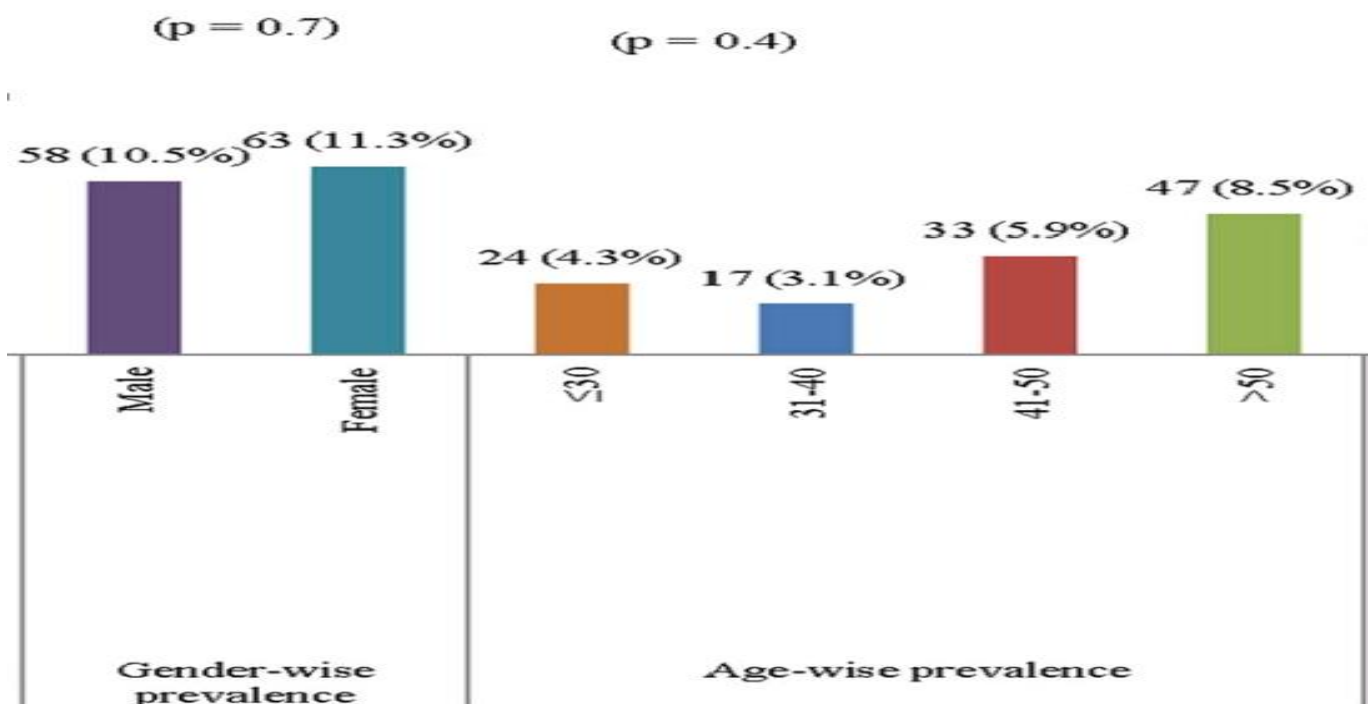


Figure 08 : Prévalence des interactions médicamenteuses au niveau de l'intervalle QT (QT-DDIs), stratifiée selon le sexe et l'âge. (110)

1.3. Les FDRCVx :

1.3.1. HTA :

Dans notre population étudiée (29 %) des patients présentaient une hypertension artérielle. Parmi ceux ayant présenté un allongement de l'intervalle QTc (35 %) étaient hypertendus ce qui suggère une surreprésentation de l'HTA dans le sous-groupe à risque.

Ces résultats s'inscrivent dans les données de la littérature qui reconnaissent l'HTA non seulement comme un facteur de risque cardiovasculaire majeur mais également comme un facteur de vulnérabilité myocardique. En effet l'HTA chronique induit une hypertrophie ventriculaire gauche, des altérations de la repolarisation ventriculaire et une fibrose myocardique, autant de modifications qui peuvent favoriser une instabilité électrique cardiaque et donc prédisposer à l'allongement de l'espace QT.

Par ailleurs, les patients hypertendus sont souvent polymédiqués, exposés à des traitements antihypertenseurs ou diurétiques pouvant modifier l'équilibre électrolytique (hypokaliémie, hypomagnésémie) ce qui représente un facteur aggravant supplémentaire du risque de QT long.

Ces éléments confirment que l'HTA constitue un facteur de risque indirect mais pertinent d'allongement du QT en particulier chez des patients recevant une chimiothérapie cardiotoxique.

Et ce qui concorde avec l'étude de Fahey et al 2020 (111), qui ont publié un article intitulé 'Hypertension and Qt interval prolongation associated with targeted systemic cancer therapies', qui examine les mécanismes derrière l'hypertension et l'allongement de Qt.

1.3.2. Diabète :

Dans notre étude 17 % des patients de la population générale étaient diabétiques tandis que 17 % des patients ayant présenté un allongement du QT sont également diabétiques.

Ces résultats n'ont pas pu être comparés à ceux de la littérature internationale, car la taille de l'échantillon est réduite (certains facteurs de risque nécessitent un échantillon plus large pour atteindre un seuil de significativité).

Il est bien établi dans la littérature que le risque d'allongement du QT chez les patients diabétiques est fortement influencé par la durée d'évolution de la maladie en particulier au-delà de 10 ans. À ce stade de nombreux patients développent une neuropathie autonome diabétique (NAD), une atteinte des fibres parasympathiques et sympathiques du système nerveux autonome. Ce déséquilibre neurovégétatif peut entraîner une altération de la repolarisation ventriculaire favorisant ainsi l'allongement de l'intervalle QT. Le tonus vagal qui a tendance à prolonger le QT peut devenir prédominant lorsque le contrôle sympathique est altéré.

Une étude menée en Arabie Saoudite qui a révélé que chez les patients atteints de diabète de type 2, la prévalence de la prolongation du QTc était de 13 %. Les patients présentant un QTc prolongé étaient plus âgés avaient une durée plus longue de diabète, une HTA plus fréquente et une incidence plus élevée de maladies cardiovasculaires (MCV). L'utilisation de diurétiques de l'anse était également associée à une augmentation significative du QTc.(112)

Une autre étude a rapporté que la prévalence de la prolongation du QTc chez les patients atteints de diabète de type 2 était de 30,1 %. Les facteurs de risque identifiés comprenaient l'âge avancé, le sexe féminin, un indice de masse corporelle (IMC) élevé, l'HTA, une glycémie postprandiale élevée et des complications microvasculaires telles que la rétinopathie et la neuropathie diabétiques.(113)

Une étude a examiné l'effet des TKI sur le QTc chez les patients cancéreux. Les résultats ont montré que l'utilisation de TKI était associée à une augmentation significative du QTc, en particulier chez les patients diabétiques. Cette prolongation du QTc était également liée à une augmentation des événements cardiovasculaires, suggérant que le QTc pourrait être un marqueur utile pour surveiller les effets secondaires cardiovasculaires des TKI.(114)

1.3.4. Tabac et Dyslipidémie :

Dans notre population (11 %) des patients étaient tabagiques, (8 %) présentaient une dyslipidémie. En revanche parmi les patients ayant présenté un allongement de l'intervalle QT, ces proportions étaient moindres (9 %) pour le tabac et (4 %) pour la dyslipidémie. Ces résultats suggèrent que ni le tabac ni la dyslipidémie ne sont surreprésentés parmi les patients ayant développé un QT long.

Ce constat est cohérent avec les données physiopathologiques connues. Contrairement à l'hypertension artérielle ou au diabète qui provoquent des altérations directes du myocarde (hypertrophie, fibrose, neuropathie autonome), le tabagisme et la dyslipidémie exercent plutôt un effet indirect essentiellement vasculaire. Dans la littérature le tabac par exemple est fortement associé au risque d'ischémie myocardique et de maladie coronarienne, tandis que la dyslipidémie favorise l'athérosclérose. Ces mécanismes peuvent entraîner des troubles du rythme à long terme notamment en cas de lésions myocardiques ischémiques mais n'ont pas d'effet direct établi sur la repolarisation ventriculaire dans des contextes sans pathologie coronaire avérée.

Ainsi l'absence de surreprésentation du tabagisme et de la dyslipidémie dans le groupe QT long renforce l'idée que ces facteurs, en l'absence de complications cardiovasculaires ne constituent pas des déterminants majeurs de l'allongement du QT.

Une étude de Carnethon et al (2005)(115) a montré un allongement du QTc chez les fumeurs chroniques mais sans significativité après ajustement pour les autres facteurs cardiovasculaires.

1.3.5. IMC :

Dans notre population la répartition des patients selon l'IMC était la suivante : 49 % avaient un poids normal, 26 % étaient en surpoids, 14 % obèses et 11 % en état de maigreur. Parmi les patients ayant présenté un allongement de l'intervalle QT on retrouvait une proportion de poids normal (48 %), mais une augmentation de la maigreur (22 %) et une diminution du surpoids (22 %) et de l'obésité (8 %).

Ces résultats mettent en évidence une représentation plus marquée des extrêmes de l'IMC, en particulier la maigreur, chez les patients présentant un QT long. Ce constat s'interprète différemment selon le contexte clinique :

- Chez les patients maigres la situation évoque souvent un état cachectique secondaire à une pathologie cancéreuse avancée. Ces patients sont souvent exposés à un stress oxydatif important, à des traitements plus prolongés ou à des doses cumulées plus élevées de chimiothérapie, autant de facteurs reconnus pour leur toxicité myocardique et électrique, pouvant contribuer à l'allongement de l'intervalle QT. De plus la dénutrition peut induire des déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), qui favorisent également les troubles de repolarisation.

- Chez les patients en surpoids, bien qu'ils ne soient pas directement surreprésentés dans le groupe QT-long, il convient de souligner que ce profil est souvent associé à une accumulation de facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, diabète, dyslipidémie). Leur vulnérabilité myocardique résulte donc d'une surcharge métabolique chronique, susceptible d'aggraver la toxicité cardiaque induite par les traitements anticancéreux.

Ces deux extrêmes de l'IMC (maigreur et surpoids) reflètent donc des mécanismes physiopathologiques distincts, mais tous deux susceptibles de fragiliser le myocarde et de favoriser les altérations de la repolarisation

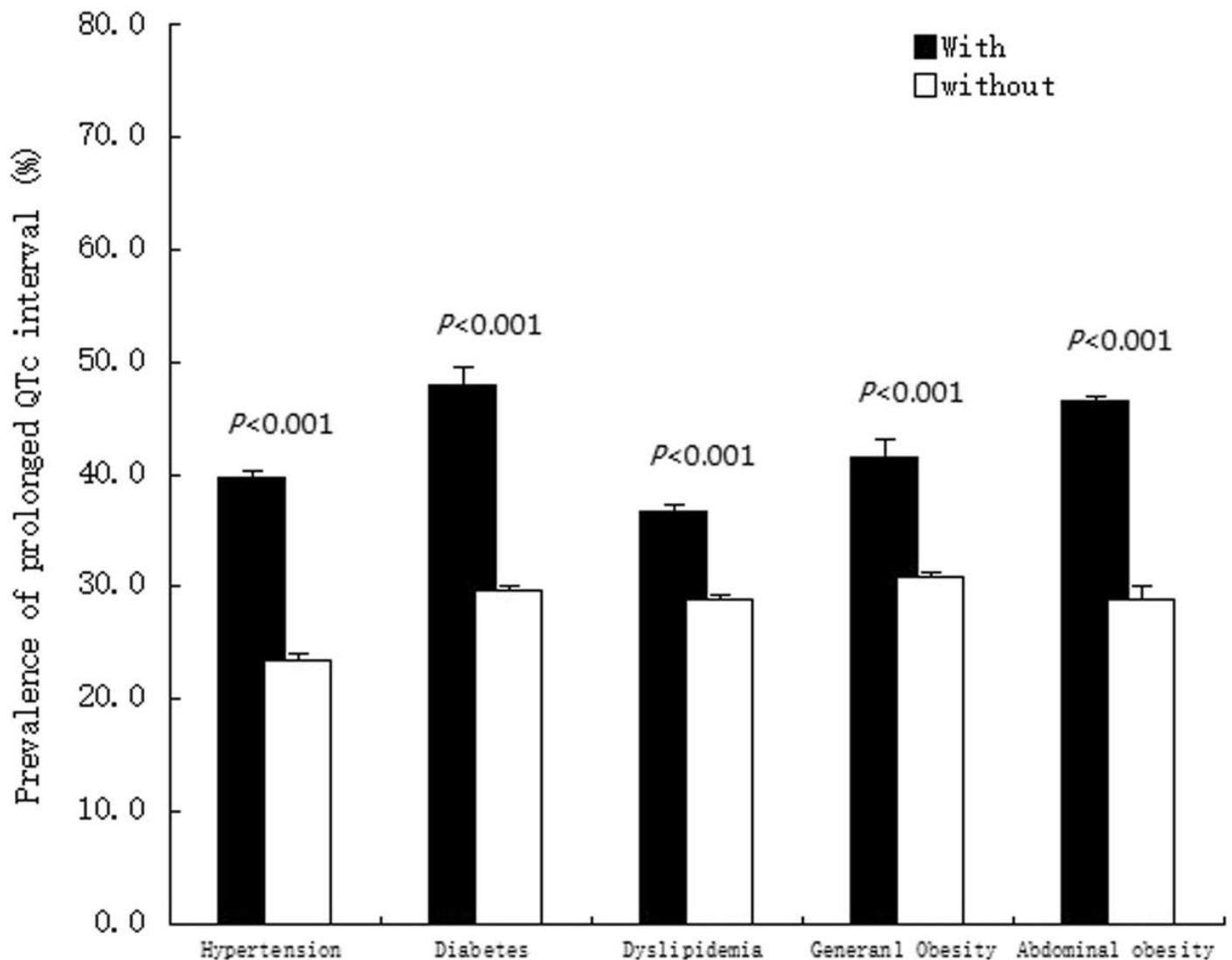


Figure 09 : Prévalence de l’allongement de l’intervalle QTc avec et sans comorbidités cliniques majeures.(116)

1.4. Score CVx :

Dans notre étude, la répartition du score cardiovasculaire (CVx) dans la population générale était la suivante : 41 % des patients étaient à faible risque, 27 % à très haut risque, 22 % à haut risque, et 10 % à risque modéré. Parmi les patients ayant présenté un allongement de l’intervalle QT, la répartition était : 44 % à faible risque, 30 % à très haut risque, 17 % à haut risque et 9 % à risque modéré.

Ces données montrent que les patients ayant développé un allongement du QT n’étaient pas exclusivement issus du groupe à haut risque cardiovasculaire et qu’une proportion importante d’entre eux (44 %) avaient initialement un profil à faible risque.

Ce paradoxe apparent pourrait s’expliquer par des éléments non intégrés dans le score CVX notamment :

- la nature des protocoles de TMO souvent plus agressifs chez les patients jeunes ou à faible comorbidité.
- la durée d’exposition et les doses cumulées des agents anticancéreux connues pour leur toxicité cardiaque dose-dépendante.
- des facteurs non cardiovasculaires comme la cachexie, les troubles hydro-électrolytiques ou un stress oxydatif accru qui peuvent altérer la repolarisation ventriculaire.
- Le rôle de la variabilité individuelle en réponse aux médicaments.

Ces observations mettent en évidence les limites du score CVX lorsqu'il est utilisé seul pour prédire le risque de toxicité rythmique, notamment chez les patients oncologiques. Il apparaît donc nécessaire d'intégrer dans l'évaluation du risque des facteurs propres au traitement anticancéreux et au terrain général, afin de mieux identifier les patients à risque d'allongement du QT.

1.5. Type de Néoplasie :

Dans notre échantillon la répartition des types de cancers les plus fréquents était dominée par le cancer du sein suivi par les cancers bronchiques puis les cancers de tube digestif et cela concorde avec les données les plus récentes de l'OMS et des centres international de recherches sur le cancer (CIRC).

Chez les patients ayant présenté un allongement de l'intervalle QT cette tendance était encore plus marquée avec une forte prédominance du cancer du sein.

Cette surreprésentation du cancer du sein parmi les cas de QT long elle pourrait en grande partie refléter la prévalence de cette pathologie dans l'ensemble de la population étudiée.

Cependant il convient également de noter que les traitements généralement utilisés dans le cancer du sein tels que les anthracyclines, le trastuzumab ou certains inhibiteurs de tyrosine kinase sont connus pour leur potentiel à allonger l'intervalle QT. Il est donc possible que le type de traitement plus que le type de tumeur en soi influence le risque de toxicité électrique.

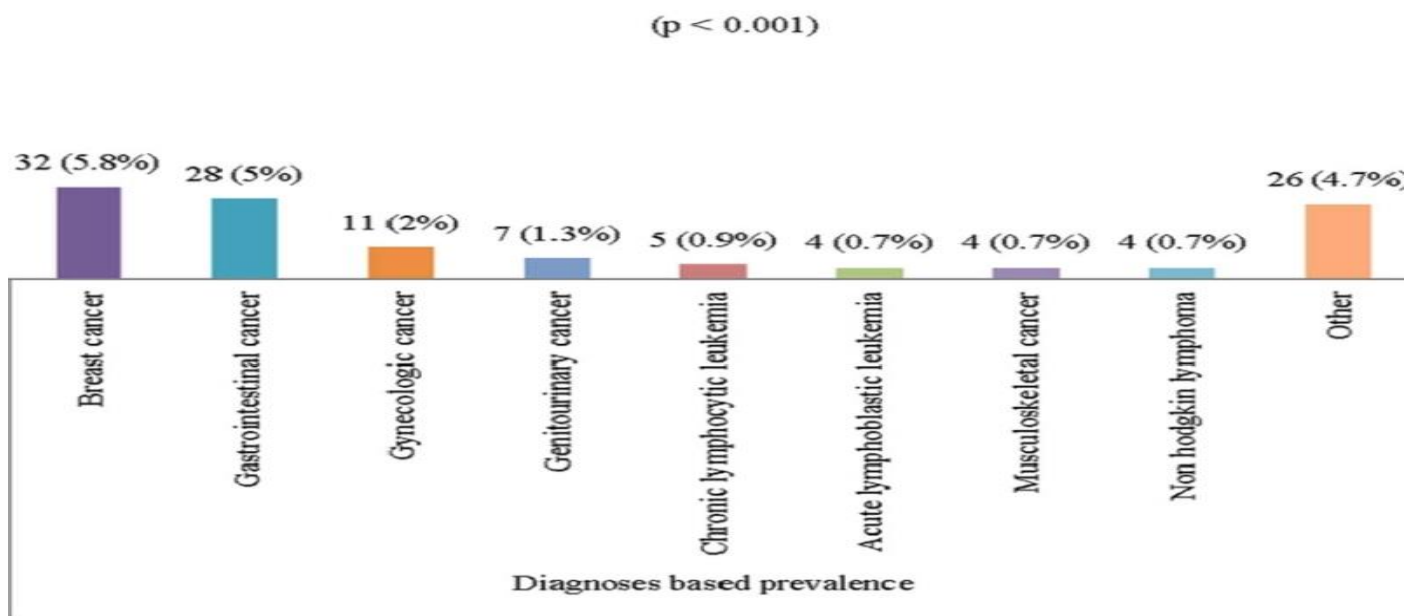


Figure 10 : Prévalence des interactions médicamenteuses au niveau de l'intervalle QT (QT-DDIs), stratifiée selon le type de la néoplasie.(110)

1.6. Métastase :

Dans notre population générale 40 % des patients présentaient des métastases tandis que dans le sous-groupe ayant développé un allongement de l'espace QT 39 % étaient métastatiques. Le contexte clinique associé au statut métastatique mérite d'être analysé en effet les patients atteints de cancers métastatiques présentent souvent un état général altéré se caractérisé par :

- un stress oxydatif élevé.
- une dénutrition voire une cachexie.

- des épisodes fréquents de déshydratation.
- L'exposition à des protocoles de chimiothérapie plus intensifs et prolongés.

Ces facteurs contribuent à augmenter le risque de déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), notamment en cas de toxicité digestive (diarrhées) ou d'atteintes spécifiques des organes comme le foie et le rein (leur insuffisance peut influencer l'élimination des molécules cardiotoxiques), métastases osseuses qui peuvent induire une hypocalcémie elle-même reconnue pour prolonger l'intervalle QT.

Ainsi même si la fréquence des métastases n'est pas significativement plus élevée dans le groupe QT long le terrain métastatique constitue un facteur indirect de risque de toxicité rythmique par l'ensemble des altérations métaboliques et thérapeutiques qu'il implique.

Il est intéressant de noter que la majorité des patients ayant un QT prolongé (61%) ne sont pas métastasés. Cela pourrait suggérer que l'allongement de l'intervalle QT est largement influencé par d'autres facteurs comme les médicaments chimiothérapeutiques administrés, les déséquilibres électrolytiques, ou même des facteurs génétiques qui rendent certains patients plus vulnérables à cette complication, indépendamment de la présence de métastases.

1.7. Le protocole de TMO :

Dans notre échantillon global les protocoles les plus fréquemment utilisés associaient des anthracyclines aux agents alkylants suivis des antimicrotubules, des thérapies ciblées puis des sels de platine. Cette répartition reflète en grande partie la prévalence élevée du cancer du sein dans notre population pathologie pour laquelle les anthracyclines restent une pierre angulaire du traitement.

Chez les patients ayant présenté un allongement de l'intervalle QT la répartition restait similaire dans sa structure globale avec une prédominance du protocole anthracycline + agent alkylant suivi des antimicrotubules puis des protocoles associant antimétabolites et sels de platine.

Cette répartition est en accord avec les données de la littérature et les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) de 2022 sur la cardio-oncologie qui identifient plusieurs classes de chimiothérapies comme étant potentiellement responsables d'un allongement de l'intervalle QT avec des niveaux de risque variables :

* Anthracyclines + agents alkylants : fort potentiel de toxicité cardiaque, effet indirect sur le QT. Les anthracyclines (comme la doxorubicine) sont bien connues pour leur cardiotoxicité cumulative pouvant mener à une dysfonction ventriculaire et à une insuffisance cardiaque. Leur effet direct sur l'intervalle QT est toutefois moins systématique. En revanche, lorsqu'elles sont associées à des agents alkylants (comme le cyclophosphamide), une toxicité cardiaque synergique peut survenir, notamment en cas de déséquilibres électrolytiques ou d'interactions médicamenteuses. Selon l'ESC, cette association présente un risque modéré à élevé de toxicité cardiaque globale mais le lien avec le QT prolongé est généralement indirect.

* Antimicrotubules : effet modeste mais interactions fréquentes. Les antimicrotubules ne sont pas directement responsables de l'allongement du QT mais ils sont souvent administrés en association avec d'autres traitements (antiémétiques, antibiotiques, antifongiques) qui peuvent prolonger le QT. L'ESC considère que ces agents ont un risque faible à modéré d'allongement du QT lorsqu'ils sont administrés seuls mais recommande la vigilance en cas de combinaison.

* Antimétabolites + sels de platine : impact indirect sur le QT via les effets métaboliques

Les antimétabolites sont associés à des risques d'ischémie myocardique ou de vasospasmes. Lorsqu'ils sont combinés avec des sels de platine fréquemment responsables d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie, le risque d'allongement de l'intervalle QT est significativement accru. L'ESC recommande une surveillance

électrolytique étroite lors de l'utilisation des sels de platine, en raison de leur effet indirect mais important sur le QT.

1.8. Bilans biologiques :

Kaliémie : Le niveau de potassium ne semble pas significativement différent entre les patients avec un QT normal et ceux avec un QT allongé, bien que le groupe QT normal présente une plus grande variabilité et davantage de valeurs extrêmes. Cela pourrait suggérer que des valeurs anormalement basses ou hautes de potassium sont plus fréquemment observées chez les patients avec QT normal dans cet échantillon.

Cette absence d'association peut s'expliquer par plusieurs limites méthodologiques : un effectif relativement restreint, une hétérogénéité des laboratoires ayant effectué les dosages, ainsi qu'un manque d'harmonisation dans le timing des prélèvements biologiques par rapport à l'administration des traitements. De plus, plusieurs patients n'avaient pas de bilans biologiques complets, ce qui a pu limiter la détection d'anomalies électrolytiques transitoires. Ces facteurs peuvent donc avoir masqué d'éventuelles variations de la kaliémie susceptibles d'impacter la repolarisation ventriculaire

Calcémie : L'analyse des taux de calcium selon la durée de l'intervalle QT révèle une diminution significative de la médiane dans le groupe QT allongé ($p=0.029$), ce qui suggère un rôle de l'hypocalcémie dans l'allongement du QT. Ce groupe présente par ailleurs une distribution plus resserrée des valeurs, avec un outlier notable vers les valeurs très basses, ce qui pourrait renforcer cette hypothèse. Ces observations sont cohérentes avec les données de la littérature :

L'étude de Tisdale JE « Reducing the Risk of Drug-Induced QT Interval Prolongation and Torsades de Pointes »(117) ont montré dans une cohorte hospitalière que l'hypocalcémie (même modérée) était l'un des électrolytes les plus fréquemment associés à un QT prolongé notamment en présence de médicaments cardiotoxiques.

L'étude de Rabkin SW «Hypocalcemia-Induced QT Interval Prolongation »(118) L'hypocalcémie est une cause sous-estimée de la prolongation de l'intervalle QT et doit être prise en compte avec attention chez les patients présentant une découverte fortuite d'un allongement de l'intervalle QT.

1.9. FE:

Dans notre étude, aucune différence marquée de la médiane de la FE n'a été observée entre les patients présentant un QT normal et ceux présentant un QTc allongé. En revanche, nous avons constaté une variabilité plus importante de la FE dans le groupe QT normal, tandis que la FE était plus homogène dans le groupe QT long.

Ces résultats suggèrent que:

- Aucune relation directe n'a été mise en évidence entre la présence d'une FE normale et l'allongement du QTc.
- L'absence de relation directe pourrait s'expliquer par le fait que le QTc reflète une altération de la repolarisation ventriculaire, qui ne se traduit pas nécessairement par une dysfonction contractile mesurable par l'échocardiographie.
- Bien que la FE reste un paramètre essentiel de la surveillance cardiaque, elle ne suffit pas à elle seule à prédire ou détecter un risque d'arythmie lié à un QT prolongé. D'où l'intérêt d'une évaluation conjointe ECG et échocardiographique chez les patients sous chimiothérapie.

L'absence de baisse significative de la FE dans le groupe QT allongé dans notre étude confirme que le QTc prolongé ne doit pas être considéré comme un indicateur direct de dysfonction systolique. Toutefois, sa présence peut signaler un stress myocardique sous-jacent ou une vulnérabilité électrophysiologique,

justifiant une surveillance ECG et échographique rapprochée chez ces patients, même en l'absence de dysfonction ventriculaire apparente.

1.10. HFA-ICOS :

L'évaluation du risque cardiovasculaire selon le score HFA-ICOS a permis de stratifier les patients de notre étude en différentes catégories de risque avant l'initiation du traitement oncologique.

Dans la population générale la majorité des patients ont été classés comme faible risque (44%) suivis des groupes à haut risque (32%), modéré (23%), et seulement 1% étaient à très haut risque. En revanche, chez les patients ayant présenté un allongement de l'intervalle QT la distribution était significativement différente : 57% étaient classés à haut risque, 26% à faible risque, et 17% à risque modéré, sans aucun patient classé à très haut risque.

Cette surreprésentation des patients à haut risque dans le groupe QT allongé suggère que le score HFA-ICOS peut être un outil pertinent de prédiction du risque rythmique notamment de prolongation du QT, en identifiant les patients plus vulnérables à la cardiotoxicité des traitements anticancéreux.

Toutefois la présence de 26% de patients classés à faible risque parmi ceux ayant développé un allongement de l'intervalle QT invite à relativiser la sensibilité de ce score vis-à-vis des troubles de repolarisation. Cela pourrait s'expliquer par :

- la nature des protocoles administrés (médicaments QT-prolongateurs)
- des facteurs transitoires (déséquilibres électrolytiques, interactions médicamenteuses).
- ou encore des comorbidités non suffisamment pondérées dans le score HFA-ICOS.

Ainsi si le score HFA-ICOS se révèle globalement prédictif du risque de QT long notre série suggère qu'il ne doit pas être utilisé seul mais intégré dans une approche globale tenant compte des caractéristiques du traitement et de l'évolution clinique du patient.

Ce qui concorde avec des études récentes qui ont souligné la valeur de score HFA-ICOS dans la prédiction des événements cardiaques liés à la chimiothérapie notamment : une étude récente publiée dans European Heart Journal (2025) « Anthracycline-induced cardiovascular toxicity: validation of the Heart Failure Association and International Cardio-Oncology Society risk score »(119) ,et selon l'étude de Rivero-Santana et al. (2025) « Navigating Cardiotoxicity Risk in Cancer Therapy »(120) les résultats ont montré que le score HFA-ICOS permettait de catégoriser efficacement les patients selon leur risque de toxicité cardiovasculaire avec une incidence accrue d'événements cardiaques chez les patients à risque élevé.

Key Question

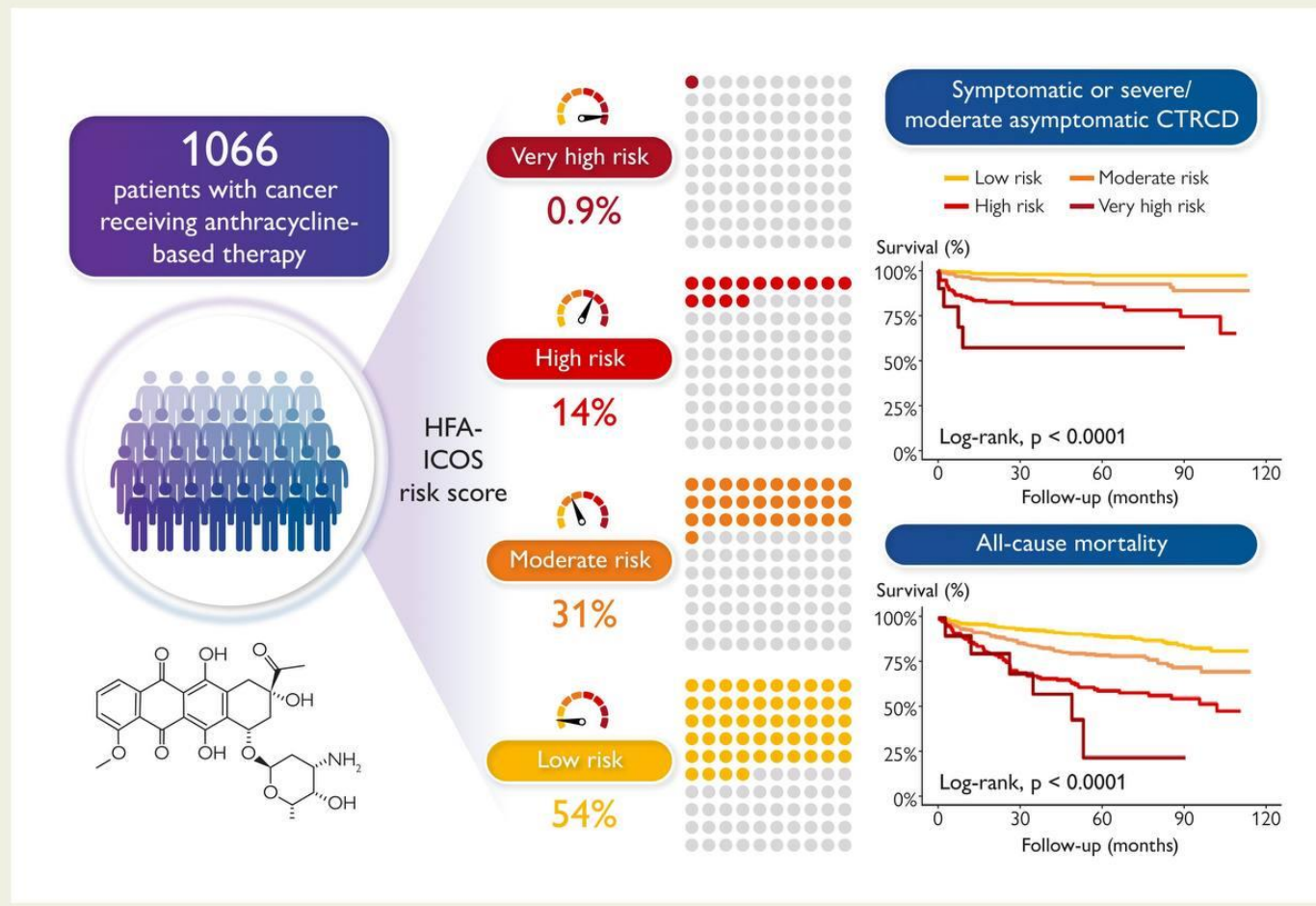
Can the Heart Failure Association - International Cardio-Oncology Society (HFA-ICOS) score effectively stratify the baseline risk of anthracycline-induced cardiovascular toxicity?

Key Finding

The study, involving 1066 anthracycline-treated patients, validated the HFA-ICOS score for assessing cardiovascular toxicity risk. It established a clear correlation between HFA-ICOS score categories and the incidence of symptomatic or moderate to severe asymptomatic cancer therapy-related cardiac dysfunction (CTRCD) as well as all-cause mortality.

Take Home Message

The HFA-ICOS score emerges as a reliable tool for real-world risk assessment of anthracycline-induced cardiovascular toxicity. Its strong correlation with cancer therapy-related cardiac dysfunction and all-cause mortality rates highlights its pivotal role in guiding clinical decisions and improving management within cardio-oncology units.



(120)

2. Les Troubles du rythme :

2.1.L'âge :

L'analyse des troubles du rythme survenue après traitement chimiothérapeutique révèle des tendances intéressantes notamment en lien avec l'âge des patients. Parmi les arythmies observées les bradycardies sinusales (T3) apparaissent comme les plus fréquentes. Elles concernent principalement des patients d'âge moyen avec une concentration des cas dans la tranche des 45 à 55 ans et une médiane autour de 50 ans. Cette observation peut refléter une vulnérabilité particulière de cette classe d'âge à la toxicité du nœud sinusal potentiellement liée à une susceptibilité intermédiaire entre les mécanismes compensatoires encore efficaces chez les plus jeunes et les altérations préexistantes du système de conduction chez les sujets plus âgés ce qui est confirmé dans la plateforme InfoCancer.

En revanche, d'autres anomalies du rythme comme les extrasystoles auriculaires isolées (ESA), les ESA associées à une onde U, les extrasystoles ventriculaires (ESV), les bloc auriculo-ventriculaires (BAV) ou encore les blocs auriculaires supérieurs (BAS) n'ont été observées que chez un nombre très restreint de patients sous forme de cas isolé. La rareté de ces observations empêche toute conclusion définitive quant à leur répartition en fonction de l'âge ou leur fréquence réelle.

2.2. Sexe :

Dans notre série, les troubles du rythme bien que rares ont concerné majoritairement des femmes. Cette prédominance pourrait s'expliquer par un tonus adrénergique généralement plus élevé chez la femme ainsi qu'une réactivité myocardique différente, rendant le cœur féminin plus sensible aux perturbations rythmiques notamment en contexte de chimiothérapie.

Plusieurs études suggèrent en effet une différence de sensibilité aux cardiotoxicités selon le sexe. Les femmes semblent, dans certaines séries, présenter un risque accru de troubles du rythme, en particulier de bradycardie ou de dysfonction sinusale, notamment en lien avec certaines molécules comme les taxanes ou les inhibiteurs HER2 (trastuzumab). Cette susceptibilité accrue pourrait être attribuée à des différences pharmacocinétiques et hormonales ainsi qu'à des variations de l'expression des canaux ioniques entre les sexes et ce qui est concorde avec l'étude de Volkova M. et Russell R «Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment »(109) qui a défini le sexe féminin comme un facteur de risque de cardiotoxicité induite par la chimiothérapie.

2.3. Les FDRCVs :

Cette distribution montre que plus de la moitié des patients (7 sur 10) avaient au moins un FDRCV identifié. Cette observation est cohérente avec les données de la littérature qui soulignent que la présence de facteurs de risque cardiovasculaires classiques augmente la vulnérabilité aux toxicités cardiaques des chimiothérapies. Notamment l'hypertension artérielle et le diabète sont reconnus comme des éléments aggravants de la toxicité cardiaque liée aux anthracyclines, aux anti-HER2 ou aux inhibiteurs de tyrosine kinase. Ces conditions altèrent la fonction endothéliale, favorisent le remodelage cardiaque et peuvent rendre le myocarde plus sensible au stress oxydatif induit par les traitements oncologiques (Yeh et al., 2016(121) ; Zamorano et al(122)).

2.4. Protocole de TMO :

Dans notre population, l'analyse des traitements administrés montre que les patients ayant présenté des troubles du rythme et/ou de conduction étaient majoritairement exposés aux protocoles associant anthracyclines et agents alkylants, ainsi qu'aux antimétabolites. Cette observation est conforme à la littérature, qui identifie ces classes comme parmi les plus cardiotoxiques.

Les anthracyclines (comme la doxorubicine ou l'épirubicine) sont bien connues pour leur potentiel cardiotoxique cumulatif, principalement via des mécanismes de stress oxydatif, apoptose des cellules myocardiques et altération de la fonction mitochondriale. Si leur toxicité chronique se manifeste principalement par une dysfonction systolique, des arythmies précoces (notamment bradycardies, extrasystoles, voire troubles de conduction) peuvent également survenir, parfois dès les premières doses. Et ce qui concorde avec les données de la littérature et les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) de 2022 sur la cardio-oncologie.(4)

Les antimétabolites (comme le 5-fluorouracile ou la capécitabine) sont quant à eux associés à un risque particulier de spasme coronarien, pouvant induire une ischémie transitoire, responsable de troubles du rythme auriculaires ou ventriculaires. Des cas de fibrillation auriculaire, bradyarythmies ou blocs atrio-ventriculaires ont été décrits, en particulier chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires ((Sudhoff et al., 2004) Cardiotoxicity of 5-fluorouracil. Cancer)(123).

2.5.HFA-ICOS :

Dans notre série la majorité des patients présentant des troubles du rythme appartenait à la catégorie de risque faible selon le score HFA-ICOS (50%), suivis par les patients à haut risque (30%), puis par ceux à risque modéré et très élevé (10% chacun).

Cette répartition peut paraître contre-intuitive, mais pourrait s'expliquer par la nature différente des mécanismes en jeu. Contrairement à l'allongement de l'intervalle QT, qui reflète souvent une atteinte myocardique structurelle ou métabolique certains troubles du rythme en particulier les bradycardies ou les extrasystoles isolés peuvent relever de mécanismes plus "canaux" ou électrophysiologiques (Ming Lei et al "Cardiac arrhythmogenesis: roles of ion channels and their functional modification")(124) mais non nécessairement prédits par les scores de risque cardiovasculaire global.

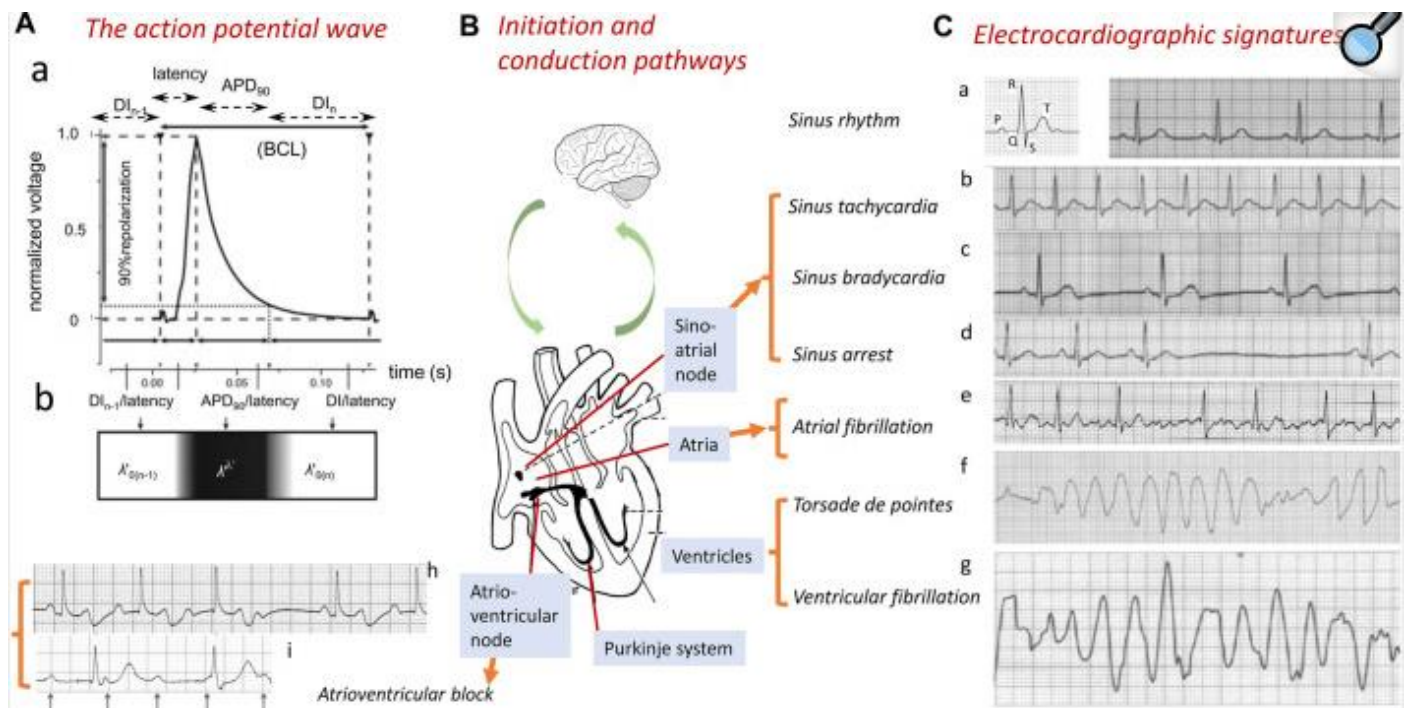


Figure 11 : Conduction cardiaque normale et anormale.

Génération de l'onde normale d'excitation cardiaque, illustrée par :

(A) un potentiel d'action (PA) en propagation dans le ventricule droit d'un cœur murin battant à 600 battements par minute. Le PA comprend une phase de dépolarisation après une latence de conduction, suivie d'une repolarisation (phase de récupération) et d'une période réfractaire (a). L'onde de PA peut être caractérisée par son intervalle de cycle de base (BCL), la durée du potentiel d'action à 90 % de repolarisation (APD90), la latence, et l'intervalle diastolique (DI) du potentiel d'action courant (n°) et du précédent ($(n-1)^{\circ}$). Ces caractéristiques se projettent spatialement sur une onde de propagation définie par sa vitesse de conduction (θ), ses longueurs d'onde active (λ') et de repos (λ_0'), ainsi que la distance de cycle de base ($BCD' = \lambda' + \lambda_0'$) (b).

(B) Le PA est transmis à travers différentes structures, incluant le nœud sino-auriculaire (NSA) (initiateur), les tissus de conduction (nœud auriculo-ventriculaire (NAV) et tissu de Purkinje), et les structures contractiles auriculaires et ventriculaires. Ces processus peuvent être modulés à l'échelle systémique, notamment par le système nerveux.

(C) Les anomalies dans cette communication perturbent le signal électrocardiographique normal (a), entraînant des schémas électriques anormaux. Ceux-ci sont illustrés par des anomalies du rythme sinusal : tachycardie ou bradycardie (a–c) ou un arrêt (d), ainsi qu'une désorganisation de l'excitation ordonnée, menant à une fibrillation auriculaire (e), des torsades de pointes ventriculaires (f), ou une fibrillation ventriculaire (g).

Un bloc de conduction au niveau du NAV ou du tissu de Purkinje est illustré ici par un bloc auriculo-ventriculaire de type Mobitz I (deuxième degré) (h) et un bloc auriculo-ventriculaire complet (troisième degré) (i).

[(A) tiré de la Figure 1 de l'étude de Matthews et al. (2013) ; (C) adapté de la Figure 14.1 de l'ouvrage de Huang (2021) (125)

3. Le traitement d'HTA :

RR = 1.25 (IC 95 % : 1,071–1,459), cela signifie que le traitement par bêta-bloquants est associé à une augmentation de 25 % de la probabilité d'avoir un QT normal, comparé aux autres traitements. Donc suggère une possible tendance protectrice

Ces résultats sont en accord avec la littérature qui attribue aux bêta-bloquants un effet protecteur sur la repolarisation ventriculaire en particulier chez les patients à risque de troubles du rythme (Mathew T Bennett et al 2014)(126). À l'inverse certains antihypertenseurs notamment les diurétiques peuvent indirectement favoriser un allongement du QT par le biais de désordres électrolytiques ce qui pourrait expliquer les cas observés dans notre étude (Selon l'article Association of QT-Prolonging Medication Use in CKD with Electrocardiographic Manifestations publié dans le Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2017).(127)

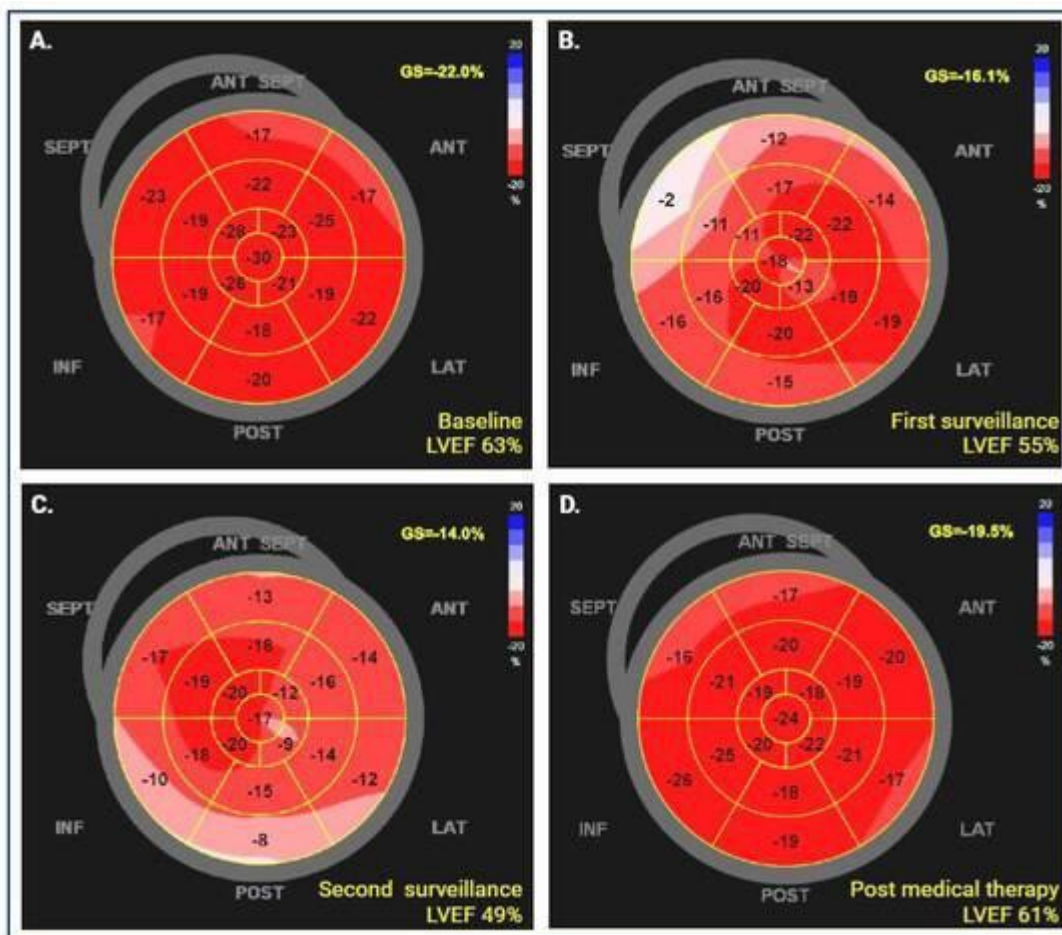


Figure 12 : Images de la déformation longitudinale globale (GLS) chez une patiente de 63 ans atteinte d'un carcinome canalaire infiltrant de grade 1 du sein, exprimant les récepteurs aux œstrogènes (ER), à la progestérone (PR) et le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Elle a été traitée par tumorectomie suivie de trastuzumab en adjuvant.

(A) Échocardiographie transthoracique (ETT) de référence montrant une GLS et une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) normales, avant l'initiation du trastuzumab.

(B) Première ETT de surveillance après le début du traitement par trastuzumab montrant une baisse de la FEVG de 8 % (inférieure au seuil de 10 % définissant une cardiotoxicité), une diminution absolue de la GLS de 6 % et une diminution relative de 27 %, compatible avec une cardiotoxicité liée au traitement anticancéreux (CTRCD) légère.

(C) Deuxième ETT de surveillance après le début du trastuzumab montrant une diminution supplémentaire de la FEVG à 49 % et de la GLS à 14 %. Un traitement médical conforme aux recommandations (GDMT), incluant un bêta-bloquant et un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, a été instauré. La patiente a également été conseillée d'arrêter l'alcool (qu'elle consommait en excès). Il n'a pas été nécessaire d'interrompre le traitement par trastuzumab, la FEVG n'ayant pas continué à baisser avec ces mesures.

(D) ETT réalisée 6 mois après l'instauration du GDMT et à la fin du traitement par trastuzumab montrant une amélioration de la FEVG et de la GLS.(128)

Points forts et limites de l'étude

I. Les points forts de l'étude :

- Pertinence du sujet : L'étude s'inscrit dans une problématique clinique actuelle, à savoir la surveillance de l'espace QT chez les patients sous TMO.
- Il s'agit de l'une des premières études menées dans les régions de Laghouat et Djelfa sur ce thème. Elle met en évidence des données locales jusque-là peu documentées, apportant une contribution précieuse à la connaissance épidémiologique régionale.
- Taille de l'échantillon : ce qui est un effectif conséquent pour une étude rétrospective régionale. Cela renforce la représentativité des résultats.
- Double objectif clinique : Au-delà de la simple description des variations du QT, le travail vise à identifier des facteurs de risque et à proposer des mesures préventives, conférant une portée à la fois analytique et pratique à l'étude.
- Ce travail s'inscrit dans le champ en développement de l'onco-cardiologie, et participe à sensibiliser les équipes oncologiques au risque iatrogène cardiaque.

II. Les limites de l'étude :

- Caractère rétrospectif : L'étude étant rétrospective, elle dépend de la qualité et de l'exhaustivité des dossiers médicaux, ce qui peut introduire des biais ou des données manquantes comme les bilans biologiques (surtout ionogramme), les biomarqueurs cardiaques (absents)
- Une période de 6 mois limite l'observation d'effets tardifs de certaines TMO ou de complications progressives.
- Les résultats sont centrés sur deux régions (Laghouat et Djelfa) et peuvent ne pas être généralisables à l'ensemble du territoire ou à d'autres contextes.
- des données manquantes comme les bilans biologiques (surtout ionogramme), les biomarqueurs cardiaques (absents)
- Manque de stratégie de cardioprotection pour les patients à haut risque
- Taille de l'échantillon pour certains paramètres elle est insuffisante
- Le traitement par bisphosphonates n'a pas été pris en compte.
- Absence d'évaluation échocardiographique complète (GLS)

Recommandations

À l'issue de cette étude portant sur les variations de l'espace QT chez les patients sous TMO, plusieurs recommandations peuvent être formulées dans une perspective de prévention, de détection précoce et de gestion des complications électrocardiographiques :

- Renforcement de la surveillance électrocardiographique : Il est essentiel d'instaurer un électrocardiogramme systématique avant toute initiation de TMO potentiellement allongeant le QT. Un suivi régulier par ECG est également recommandé au cours du traitement, en particulier après l'administration de molécules à risque élevé. L'utilisation d'une méthode standardisée de correction du QT, telle que la formule de Fridericia, est préconisée pour une meilleure fiabilité des mesures.

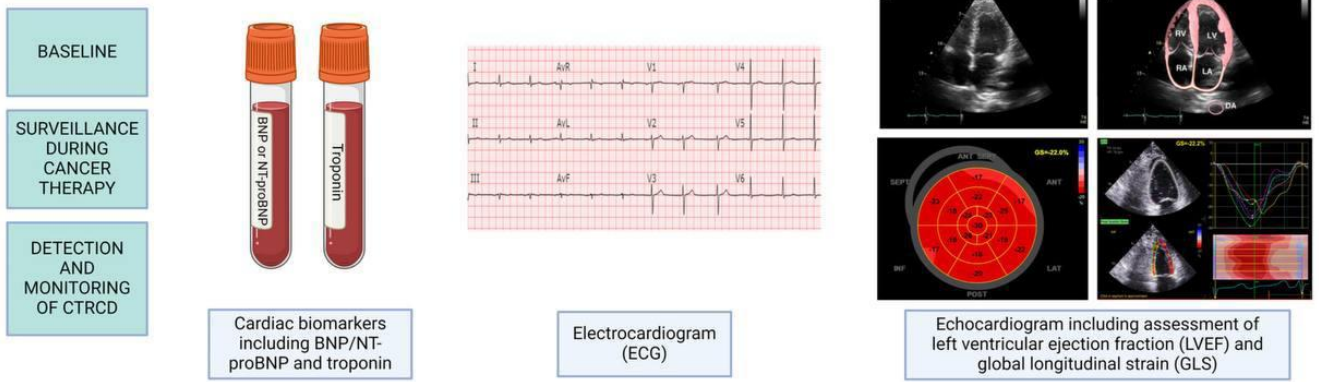
- Évaluation préthérapeutique rigoureuse : Une évaluation complète de l'état électrolytique et cardiaque (GLS, FE) et dosage des biomarqueurs cardiaque (troponine et pro BNP) du patient doit être réalisée avant l'introduction de TMO. Les désordres électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie) doivent être identifiés et corrigés.

- Sensibilisation du personnel soignant : Il est nécessaire de former et sensibiliser le personnel médical et paramédical (oncologues, cardiologues, pharmaciens, infirmiers) à la toxicité cardiaque des traitements anticancéreux. Des actions de formation continue doivent être encouragées afin de promouvoir une culture de vigilance autour de ces complications.

- Élaboration de protocoles locaux de suivi : La mise en place de protocoles locaux de surveillance cardiologique est fortement recommandée, notamment dans les établissements de santé de la région. L'introduction d'une consultation cardio-oncologique systématique pour les patients à risque ou déjà porteurs d'un allongement du QT pourrait améliorer considérablement la prévention et la prise en charge.

- Développement de registres et de recherches prospectives : Enfin, il serait pertinent de mettre en place des registres régionaux pour le recensement des cas de toxicité cardiaque sous TMO. La réalisation d'études prospectives multicentriques permettrait de mieux caractériser les facteurs prédictifs de l'allongement du QT et d'évaluer l'efficacité des stratégies de prévention mises en œuvre.

Cardiac investigations for risk assessment, surveillance, evaluation, and monitoring of patients at risk of cancer therapy-related cardiac dysfunction (CTRCD)



Advanced investigations if required

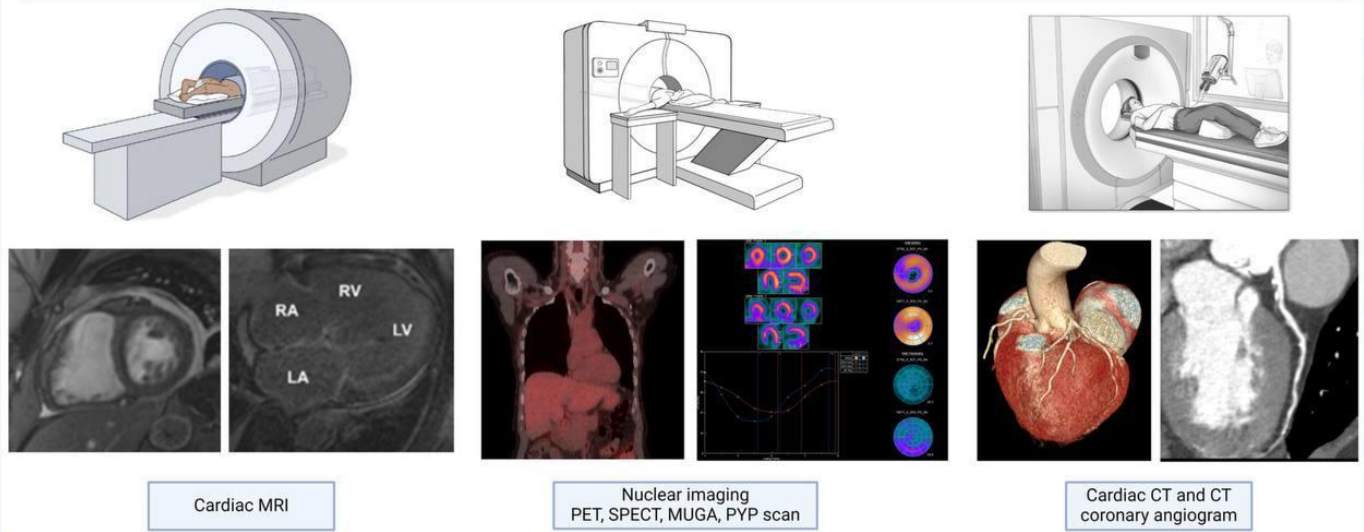


Figure 13 : Représentation graphique des investigations cardiaques impliquées dans l'évaluation initiale, la surveillance et le suivi des patients atteints de cancer à risque de dysfonction cardiaque liée aux traitements anticancéreux.

BNP : peptide natriurétique de type B ;

NT-proBNP : fragment N-terminal du proBNP ;

IRM : imagerie par résonance magnétique ;

TEP : tomographie par émission de positons ;

TEMP : tomographie d'émission monophotonique ;

MUGA : scintigraphie multigated ;

PYP : scintigraphie au pyrophosphate de technétium-99m ;

TDM : tomodensitométrie(128)

- Au vu des résultats obtenus il est recommandé d'inclure une surveillance systématique de l'espace QT dans le protocole de suivi des patients sous chimiothérapie en particulier chez ceux présentant des facteurs de risque cardiovasculaires. L'allongement du QT au-delà de 500 ms représente un seuil critique associé à une augmentation significative du risque de torsade de pointes et de mortalité

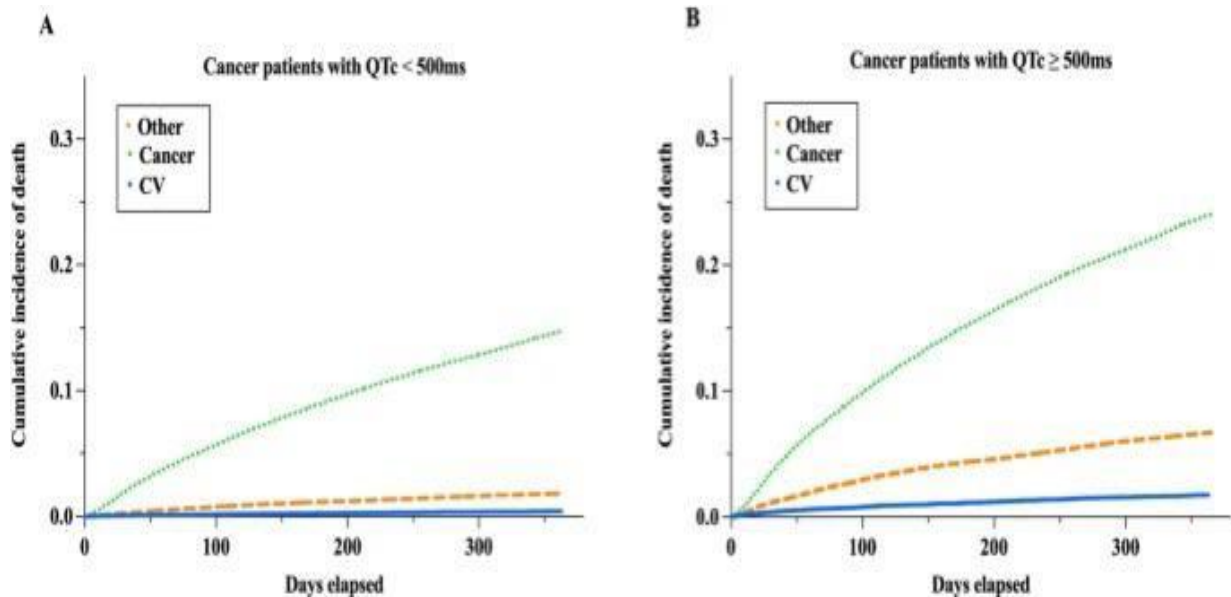


Figure 14 : QTc vs incidence cumulative de la mortalité.

(A) : L'incidence cumulative de la mortalité à un an chez les patients atteints de cancer.

(B) : Incidence cumulative de la mortalité chez les patients cancéreux ayant un QTcB < 500 ms et ceux avec un QTcB ≥ 500 ms.(129)

Conclusion

La cardiotoxicité liée au TMO représente une préoccupation majeure en cardio-oncologie ,notamment en ce qui concerne l'allongement de l'espace Qt qui pouvant conduire à des arythmies graves voire mortelles d'où la nécessité de la mise en place de la nouvelle discipline Cardio-Oncologie qui visent à assurer une prise en charge conjointe des patients cancéreux .

L'identification précoce des facteurs de risque par l'utilisation des scores prédictifs (score CVx, HFA-ICOS) l'analyse des profils des patients (Hypertension,Diabète,obésité..) qui semblent influencer la survenue des anomalies arythmique,et la surveillance étroite par ECG et les biomarqueurs est une mesure essentielle pour optimiser la prise en charge des patients.

L'analyse a révélé une prévalence notable des patients à haut risque selon les scores avec les modifications significatives de l'espace QT, ainsi que le type de TMO semblent jouer un rôle majeur ce qui confirme la nécessité d'un dépistage précoce et surveillance rigoureuse.

Il est pertinent de poursuivre ce travail à plus grande échelle, et d'intégrer d'autres paramètres (Troponine,BNP) , ionogramme sanguin ,calcémie , évaluation échographique complète (la fonction diastolique , GLS) afin d'optimiser la prévention de la cardiotoxicité liée aux traitements anticancéreux .

Enfin le respect rigoureux et systématique des recommandations de European Society of Cardiology (ESC 2022) est un élément essentiel pour améliorer le pronostic vital des patients, Ces lignes directrices fournissent un cadre structuré basé sur des preuves pour l'évaluation initiale (Baseline risk) du risque cardiovasculaire,la mise en place d'une surveillance adaptée ,ainsi pour la prévention et la gestion des complications .

Annexes

Fiche d'exploitation

- Nom et Prénom :.....
- Age :.....ans
- Numéro téléphone :.....
- Sexe : homme femme
- Surface corporelle :
Taille :m
Poids :.....Kg
- TA : / Mmhg
- FDRCVX :
 - HTA non oui
Sous : IEC - ARA2 -IC - BB - Furozémide -Thiazidique
 - Diabète non oui sous :
 - Tabac non oui
 - Dyslipidémie non oui
 - IMC = kg /m²

- Maigreur normal surpoids obésité : I II III
- Le score CVx global : (ESC CVD Riskcalculation) :
 - Faible risque
 - Risque modéré
 - Risque élevé
 - Risque très élevé

- **Type de la néoplasie :.....**

- **Métastatique:** non oui

Localisation 

- **Protocole de TMO reçu :**.....

- **ECG :**

		<i>Pré-cure</i>	<i>Per-cure</i>	<i>Post-cure (1h)</i>
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			
	Allongé			
	Raccourci			
DELTA QT :				
Bradycardies	sinusale			
	BSA			
	BAV			

- **Amplitude QRS : « Indice de cornell » :** $RVL + SV3 = \dots\dots\dots$ mm

• QTc (Fridericia) : ms

QT mesuré :ms

Fréquence cardiaque :Batt /min

L'intervalle R-R :ms

• **Examen biologique :**

• **NFS :**

Hb :

VGM :

CCMH :

Plq :

• **Ionogramme sanguin :**

Na+ :

k+ :

ca++ :

• **Bilan rénal :**

Urée sanguine :

Créatininémie :

Clairance de la créatinine selon MDRD :

• **Echocardiographie trans-thoracique :**

FE :%

E/A :

• **Score de HFA –ICOS :**

Faible risque

Risque intermédiaire

Haut risque

Très haut risque

Bibliographie

1. Cancer [Internet]. [cité 3 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Nagy A, Börzsei D, Hoffmann A, Török S, Veszelka M, Almási N, et al. A Comprehensive Overview on Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Insights into the Underlying Inflammatory and Oxidative Mechanisms. *Cardiovasc Drugs Ther* [Internet]. 16 mars 2024 [cité 3 mai 2025]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s10557-024-07574-0>
3. Scalia IG, Gheyath B, Tamarappoo BK, Moudgil R, Otton J, Pereyra M, et al. Chemotherapy Related Cardiotoxicity Evaluation—A Contemporary Review with a Focus on Cardiac Imaging. *J Clin Med*. janv 2024;13(13):3714.
4. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 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). *Eur Heart J*. 1 nov 2022;43(41):4229-361.
5. Brana I, Tabernero J. Cardiotoxicity. *Ann Oncol*. oct 2010;21:vii173-9.
6. Parsons G. Mechanisms and management of drug-induced QT prolongation. *Prescriber*. nov 2022;33(11-12):19-23.
7. Curigliano G. QTc prolongation assessment in anticancer drug development: Clinical and methodological issues. *ecancermedicallscience* [Internet]. 2009 [cité 21 avr 2025]; Disponible sur: <http://ecancer.org/ecms/3/130>
8. Guinand A, Namdar M, Burri H, Shah D. Evaluation de l'intervalle QT en présence d'un élargissement du QRS. *Rev Médicale Suisse*. 2016;12(520):1049-53.
9. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol*. mai 2016;594(9):2459-68.
10. Farzam K, Tivakaran VS. QT Prolonging Drugs. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 21 avr 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534864/>
11. Al-Akchar M, Siddique MS. Long QT Syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 11 avr 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441860/>
12. How to: measure the QT interval? [Internet]. [cité 10 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Cardiovascular-Genomics/Cardiovascular-Genomics-Insight/Volume-9/how-to-measure-the-qt-interval>
13. Davies RA, Ladouceur VB, Green MS, Joza J, Juurlink DN, Krahn AD, et al. The 2023 Canadian Cardiovascular Society Clinical Practice Update on Management of the Patient With a Prolonged QT Interval. *Can J Cardiol*. oct 2023;39(10):1285-301.
14. Al-Akchar M, Siddique MS. Long QT Syndrome. In: *StatPearls* [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cité 21 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK441860/>
15. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management.
16. Fermini B, Fossa AA. The impact of drug-induced QT interval prolongation on drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov*. juin 2003;2(6):439-47.
17. Li M, Ramos LG. Drug-Induced QT Prolongation And Torsades de Pointes.

18. Zhang N, Gong M, Tse G, Zhang Z, Meng L, Yan BP, et al. Prolonged corrected QT interval in predicting atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* mars 2018;41(3):321-7.
19. Ding Q, Wang Z, Lu L, Song Z, Ge M, Zhou Q. QTc interval prolongation and risk of atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis and observational cohort study. *Front Cardiovasc Med.* 8 nov 2024;11:1483591.
20. Cancer [Internet]. [cité 14 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
21. What Is Cancer? | Cancer Basics [Internet]. [cité 14 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/understanding-cancer/what-is-cancer.html>
22. GLOBOCAN 2022: Latest global cancer data shows rising incidence and stark inequities | UICC [Internet]. [cité 14 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.uicc.org/news-and-updates/news/globocan-2022-latest-global-cancer-data-shows-rising-incidence-and-stark>
23. 900-world-fact-sheet.pdf [Internet]. [cité 12 avr 2025]. Disponible sur: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
24. Cancer Today [Internet]. [cité 14 avr 2025]. Disponible sur: <https://gco.iarc.who.int/today/>
25. Raiah M, Terki K, Benrabah L, Ammour F, Lounis A, Ahmed Fouatih Z. Épidémiologie des cancers en Algérie, 1996–2019. *Bull Cancer (Paris).* 1 sept 2022;109(9):909-15.
26. 12-algeria-fact-sheet globocan.
27. Cancer [Internet]. [cité 12 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
28. Hossain MB, Haldar Neer AH. Chemotherapy. *Cancer Treat Res.* 2023;185:49-58.
29. In brief: How does chemotherapy work? - InformedHealth.org - NCBI Bookshelf [Internet]. [cité 18 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279427/#i2280.whatarethegoalsofche>
30. Kaur S, Mayanglambam P, Bajwan D, Thakur N. Chemotherapy and its Adverse Effects – A Systematic Review. *Int J Nurs Educ Res.* 16 nov 2022;10(4):399-402.
31. Amjad MT, Chidharla A, Kasi A. Cancer Chemotherapy. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 16 avr 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/>
32. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer Treatment–Induced Arrhythmias: Focus on Chemotherapy and Targeted Therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* août 2017;10(8):e005443.
33. Chemotherapy Side Effects | American Cancer Society [Internet]. [cité 18 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/chemotherapy/chemotherapy-side-effects.html>
34. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol.* août 2020;17(8):474-502.
35. Fertig EJ, Lee E, Pandey NB, Popel AS. Analysis of gene expression of secreted factors associated with breast cancer metastases in breast cancer subtypes. *Sci Rep.* 15 juill 2015;5(1):12133.
36. Biswal N, Harish R, Roshan M, Samudrala S, Jiao X, Pestell RG, et al. Role of GPCR Signaling in Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Cells.* janv 2025;14(3):169.

37. Groarke JD, Nohria A. Anthracycline cardiotoxicity: a new paradigm for an old classic. *Circulation*. 2 juin 2015;131(22):1946-9.
38. 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) | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [cité 19 avr 2025]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995>
39. Dumas G, Canet E. Effets cardiovasculaires graves des chimiothérapies, thérapies ciblées et des traitements immunosuppresseurs. *Réanimation*. juill 2016;25(S3):123-36.
40. Elliott P. Pathogenesis of Cardiotoxicity Induced by Anthracyclines. *Semin Oncol*. juin 2006;33:2-7.
41. Ewer MS, Lippman SM. Type II Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction: Time to Recognize a New Entity. *J Clin Oncol*. 1 mai 2005;23(13):2900-2.
42. Gibelin P. Cardiomyopathies aux anthracyclines : détection des patients à risque (résultats de l'observatoire national OFECPACA). *Bull Académie Natl Médecine*. 1 mai 2022;206(5):676-83.
43. Gawlik M, Zimodro JM, Gąsecka A, Filipiak KJ, Szmit S. Cardiac Arrhythmias in Oncological Patients—Epidemiology, Risk Factors, and Management within the Context of the New ESC 2022 Guidelines. *Curr Oncol Rep*. oct 2023;25(10):1107-15.
44. Mędrek S, Szmit S. Are cardiovascular comorbidities always associated with a worse prognosis in patients with lung cancer? *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 23 sept 2022 [cité 16 avr 2025];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2022.984951/full>
45. Jakobsen CB, Lamberts M, Carlson N, Lock-Hansen M, Torp-Pedersen C, Gislason GH, et al. Incidence of atrial fibrillation in different major cancer subtypes: a Nationwide population-based 12 year follow up study. *BMC Cancer*. 14 nov 2019;19(1):1105.
46. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol*. sept 2014;64(9):938-45.
47. Dempke WCM, Zielinski R, Winkler C, Silberman S, Reuther S, Priebe W. Anthracycline-induced cardiotoxicity — are we about to clear this hurdle? *Eur J Cancer*. mai 2023;185:94-104.
48. Amioka M, Sairaku A, Ochi T, Okada T, Asaoku H, Kyo T, et al. Prognostic Significance of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma Treated With Anthracyclines. *Am J Cardiol*. nov 2016;118(9):1386-9.
49. Schwartz CL, Hobbie WL, Truesdell S, Constone LC, Clark EB. Corrected QT interval prolongation in anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. oct 1993;11(10):1906-10.
50. Salem JE, 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*. 7 oct 2021;42(38):3915-28.
51. 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*. août 2013;19(8):1233-7.
52. Dean YE, Dahshan H, Motawea KR, Khalifa Z, Tanas Y, Rakha I, et al. Anthracyclines and the risk of arrhythmias: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 17 nov 2023;102(46):e35770.

53. Biswal N, Harish R, Roshan M, Samudrala S, Jiao X, Pestell RG, et al. Role of GPCR Signaling in Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Cells*. 22 janv 2025;14(3):169.
54. Dempke WCM, Zielinski R, Winkler C, Silberman S, Reuther S, Priebe W. Anthracycline-induced cardiotoxicity — are we about to clear this hurdle? *Eur J Cancer*. mai 2023;185:94-104.
55. Volkova M, Russell R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev*. nov 2011;7(4):214-20.
56. Sapapsap B, Thongnoi P, Pongpun A, Kitcharoenpanya S, Todsarot T, Petchsomrit A, et al. The Prevalence of 5-Fluorouracil and Capecitabine Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Oncol*. déc 2024;15(6):902-21.
57. Wong CK, Ho I, Choo A, Lau R, Ma TF, Chiu ACHO, et al. Cardiovascular safety of 5-fluorouracil and capecitabine in colorectal cancer patients: real-world evidence. *Cardio-Oncol Lond Engl*. 15 janv 2025;11(1):3.
58. Agnihotri A, Ramasubbu SK, Bandyopadhyay A, Bidarolli M, Nath UK, Das B. Prevalence, Attributes, and Risk Factors of QT-Interval-Prolonging Drugs and Potential Drug-Drug Interactions in Cancer Patients: A Prospective Study in a Tertiary Care Hospital. *Cureus*. mai 2024;16(5):e60492.
59. Frère Pierre, Alain Poncin, Cèline Josse, Michel Moonen, Carine Oury, Vincent Bours, et al. La cardiotoxicité des traitements anti-cancéreux. *Med Liege*. 2016;6.
60. Da Costa Salomão KC, Da Silva MC, Fabiano LC, De Freitas PLZ, Neves CQ, Borges SC, et al. Cardiotoxicity Associated With a Low Doses of 5-FU Promotes Morphoquantitative Changes in the Intrinsic Cardiac Nervous System. *Cardiovasc Toxicol*. févr 2025;25(2):193-204.
61. Sapapsap B, Thongnoi P, Pongpun A, Kitcharoenpanya S, Todsarot T, Petchsomrit A, et al. The Prevalence of 5-Fluorouracil and Capecitabine Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Oncol*. déc 2024;15(6):902-21.
62. Simela C, Walker JM, Ghosh AK, Chen DH. SGLT2 inhibitors for prevention and management of cancer treatment-related cardiovascular toxicity: a review of potential mechanisms and clinical insights. *Cardio-Oncol*. 11 févr 2025;11(1):15.
63. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, Rehman M, Lobo R, Chakrabarti S, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol*. 1 janv 2018;10:1758835918780140.
64. Raza H, Javaid M, Rehman W, Rafiq S, Rashid Z, Shamim R, et al. Investigation of 5-fluorouracil cardiotoxicity in combinational therapy: Influence of risk factors and demographics in a Pakistani population. *J Oncol Pharm Pract*. 3 oct 2024;10781552241275948.
65. Raimondi L, Raimondi FM, Rossi L, Lazzeroni R, Pietranera M, Di Benedetto L, et al. Gemcitabine-induced dilated-cardiomyopathy in patient with platinum-refractory ovarian-cancer: A case report and literature review. *J Oncol Pharm Pract*. août 2021;27(6):1542-7.
66. Hilmi M, Ederhy S, Waintraub X, Funck-Brentano C, Cohen A, Vozy A, et al. Cardiotoxicity Associated with Gemcitabine: Literature Review and a Pharmacovigilance Study. *Pharmaceuticals*. 21 oct 2020;13(10):325.
67. Alam S, Illo C, Ma YT, Punia P. Gemcitabine-Induced Cardiotoxicity in Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy for Pancreatic Cancer: A Case Series. *Case Rep Oncol*. 5 avr 2018;11(1):221-7.
68. Wei M, Wang P, Zhu X, Morishima M, Liu Y, Zheng M, et al. Electrophysiological evaluation of an anticancer drug gemcitabine on cardiotoxicity revealing down-regulation and modification of the activation gating properties in the human rapid delayed rectifier potassium channel. *Zhang Z, éditeur. PLOS ONE*. 2 févr 2023;18(2):e0280656.

69. Chan SHY, Khatib Y, Webley S, Layton D, Salek S. Identification of cardiotoxicity related to non-small cell lung cancer (NSCLC) treatments: A systematic review. *Front Pharmacol.* 13 juin 2023;14:1137983.
70. Albsheer K, Fadul A, Khalafalla A, Abdalla EM, Al-Dubai H. Cytarabine-Induced Bradycardia: A Case Report. *Cureus [Internet].* 24 oct 2022 [cité 19 avr 2025]; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/75038-cytarabine-induced-bradycardia-a-case-report>
71. Iqbal A, Iqbal MK, Sharma S, Ansari MohdA, Najmi AK, Ali SM, et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision. *Life Sci.* févr 2019;218:112-31.
72. Ayza MA, Zewdie KA, Tesfaye BA, Wondafrash DZ, Berhe AH. The Role of Antioxidants in Ameliorating Cyclophosphamide-Induced Cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev.* 11 mai 2020;2020:1-14.
73. Avagimyan A, Kakturskiy L, Pogosova N, Ottaviani G, Rizzo M, Sarrafzadegan N. Doxorubicin and cyclophosphamide mode of chemotherapy–related cardiomyopathy: Review of preclinical model. *Curr Probl Cardiol.* janv 2025;50(1):102882.
74. Duan J, Tao J, Zhai M, Li C, Zhou N, Lv J, et al. Anticancer drugs-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death: current evidence and future research perspectives. *Oncotarget.* 22 mai 2018;9(39):25738-49.
75. Atalay F, Gulmez O, Ozsancak Ugurlu A. Cardiotoxicity following cyclophosphamide therapy: a case report. *J Med Case Reports.* déc 2014;8(1):252.
76. Quezado ZMN, Wilson WH, Cunnion RE, Parker MM, Reda D, Bryant G, et al. High-Dose Ifosfamide Is Associated with Severe, Reversible Cardiac Dysfunction. *Ann Intern Med.* 1 janv 1993;118(1):31-6.
77. Gawlik M, Zimodro JM, Gąsecka A, Filipiak KJ, Szmit S. Cardiac Arrhythmias in Oncological Patients—Epidemiology, Risk Factors, and Management within the Context of the New ESC 2022 Guidelines. *Curr Oncol Rep.* oct 2023;25(10):1107-15.
78. Matovic V, Ljujic B, Radojevic I, Đelic G, Kovacevic MM, Zivanovic S, et al. *Trapa natans L* . Extract Attenuates Inflammation and Oxidative Damage in Cisplatin-Induced Cardiotoxicity in Rats by Promoting M2 Macrophage Polarization. *Calhelha R, éditeur. Mediators Inflamm.* janv 2025;2025(1):6587305.
79. Gür FM, Bilgiç S, Aktaş İ. Lutein, a non-provitamin A carotenoid, reduces cisplatin-induced cardiotoxicity. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* mars 2025;177:106965.
80. Chen X, Wang H, Zhang Z, Xu Y, An X, Ai X, et al. Case Report: Oxaliplatin-Induced Third-Degree Atrioventricular Block: First Discovery of an Important Side-Effect. *Front Cardiovasc Med.* 27 juin 2022;9:900406.
81. Gawlik M, Zimodro JM, Gąsecka A, Filipiak KJ, Szmit S. Cardiac Arrhythmias in Oncological Patients—Epidemiology, Risk Factors, and Management within the Context of the New ESC 2022 Guidelines. *Curr Oncol Rep.* oct 2023;25(10):1107-15.
82. Gawlik M, Zimodro JM, Gąsecka A, Filipiak KJ, Szmit S. Cardiac Arrhythmias in Oncological Patients—Epidemiology, Risk Factors, and Management within the Context of the New ESC 2022 Guidelines. *Curr Oncol Rep.* oct 2023;25(10):1107-15.
83. Matson DR, Stukenberg PT. Spindle poisons and cell fate: a tale of two pathways. *Mol Interv.* avr 2011;11(2):141-50.
84. Nemeth BT, Varga ZV, Wu WJ, Pacher P. Trastuzumab cardiotoxicity: from clinical trials to experimental studies. *Br J Pharmacol.* nov 2017;174(21):3727-48.
85. Soares LR, Vilbert M, Rosa VDL, Oliveira JL, Deus MM, Freitas-Junior R. Incidence of interstitial lung disease and cardiotoxicity with trastuzumab deruxtecan in breast cancer patients: a systematic review and single-arm meta-analysis. *ESMO Open.* août 2023;8(4):101613.

86. Gawlik M, Zimodro JM, Gąsecka A, Filipiak KJ, Szmit S. Cardiac Arrhythmias in Oncological Patients—Epidemiology, Risk Factors, and Management within the Context of the New ESC 2022 Guidelines. *Curr Oncol Rep.* oct 2023;25(10):1107-15.
87. Barbey JT. Cardiac toxicity of arsenic trioxide. *Blood.* 1 sept 2001;98(5):1632-4.
88. Feng J, Tian R, Lu G, Qin W. Arsenic trioxide-induced cardiotoxicity: the protective effect of 2-aminoethoxydiphenyl-borate. *Acta Biochim Biophys Sin [Internet].* 1 mars 2024 [cité 19 avr 2025]; Disponible sur: <https://engine.scichina.com/doi/10.3724/abbs.2024036>
89. Liu M, Lin X, Wang L, He Y, Chen M, Mao R. Thalidomide-induced sinus bradycardia in Crohn's disease: case report and literature review. *J Int Med Res.* mai 2019;47(5):2228-33.
90. Shah MH, Binkley P, Chan K, Xiao J, Arbogast D, Collamore M, et al. Cardiotoxicity of Histone Deacetylase Inhibitor Depsipeptide in Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res.* 1 juill 2006;12(13):3997-4003.
91. Weiss RB, Grillo-López AJ, Marsoni S, Posada JG, Hess F, Ross BJ. Amsacrine-associated cardiotoxicity: an analysis of 82 cases. *J Clin Oncol.* juin 1986;4(6):918-28.
92. Eisner RM, Husain A, Clark JI. Case Report and Brief Review: IL-2 Induced Myocarditis. *Cancer Invest.* janv 2004;22(3):401-4.
93. Wu S, Sarcon A, Do K, Shinbane J, Doshi R, Van Herle H. A Case of Myocarditis and Near-Lethal Arrhythmia Associated With Interleukin-2 Therapy. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 1 janv 2018;6:2324709617749622.
94. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol.* juin 2009;53(24):2231-47.
95. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 10 mars 2017;35(8):893-911.
96. Kim P, Masha L, Olson A, Iliescu C, Karimzad K, Hassan S, et al. QT Prolongation in Cancer Patients. *Front Cardiovasc Med.* 25 févr 2021;8:613625.
97. Kosalka P, Johnson C, Turek M, Sulpher J, Law A, Botros J, et al. Effect of Obesity, Dyslipidemia, and Diabetes on Trastuzumab-related Cardiotoxicity in Breast Cancer. *Curr Oncol.* 1 juin 2019;26(3):314-21.
98. Raza H, Javaid M, Rehman W, Rafiq S, Rashid Z, Shamim R, et al. Investigation of 5-fluorouracil cardiotoxicity in combinational therapy: Influence of risk factors and demographics in a Pakistani population. *J Oncol Pharm Pract.* 3 oct 2024;10781552241275948.
99. Kosalka P, Johnson C, Turek M, Sulpher J, Law A, Botros J, et al. Effect of Obesity, Dyslipidemia, and Diabetes on Trastuzumab-related Cardiotoxicity in Breast Cancer. *Curr Oncol.* 1 juin 2019;26(3):314-21.
100. Raza H, Javaid M, Rehman W, Rafiq S, Rashid Z, Shamim R, et al. Investigation of 5-fluorouracil cardiotoxicity in combinational therapy: Influence of risk factors and demographics in a Pakistani population. *J Oncol Pharm Pract.* 3 oct 2024;10781552241275948.
101. Duan J, Tao J, Zhai M, Li C, Zhou N, Lv J, et al. Anticancer drugs-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death: current evidence and future research perspectives. *Oncotarget.* 22 mai 2018;9(39):25738-49.
102. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 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). *Eur Heart J.* 1 nov 2022;43(41):4229-361.

103. Comment évaluer et stratifier le risque de toxicité en amont de la prescription des anthracyclines ? [Internet]. [cité 18 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/2022/Comment-evaluer-stratifier-risque-toxicite-en-amont-prescription-anthracyclines>
104. Fernández ' Alberto Esteban. Chemotherapy-induced dysfunction [Internet]. [cité 8 avr 2025]. Disponible sur: https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14/Chemotherapy-induced-dysfunction?utm_source=chatgpt.com
105. 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.* 1 sept 2014;89(9):1287-306.
106. Prévention et surveillance de la cardiotoxicité aux anthracyclines [Internet]. [cité 19 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/2022/Prevention-surveillance-cardiotoxicite-anthracyclines>
107. Allongement de l'intervalle QT et thérapies ciblées [Internet]. [cité 18 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/2023/Allongement-intervalle-QT-therapies-ciblees>
108. Crisan C. Corrected QT prolongation among chemotherapy: Treated patients, a study of a Romanian center. *J Clin Oncol.* 20 mai 2021;39(15_suppl):e24053-e24053.
109. Volkova M, Russell R. Anthracycline Cardiotoxicity: Prevalence, Pathogenesis and Treatment. *Curr Cardiol Rev.* nov 2011;7(4):214-20.
110. Khan Q, Ismail M, Khan S. Frequency, characteristics and risk factors of QT interval prolonging drugs and drug-drug interactions in cancer patients: a multicenter study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 1 déc 2017;18:75.
111. Fahey OG, Piccolo JK, Bergsbaken JJ, N Dow-Hillgartner E. Hypertension and QT interval prolongation associated with targeted systemic cancer therapies. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* déc 2020;26(8):1987-96.
112. Prevalence of QT prolongation and its risk factors in patients with type 2 diabetes | BMC Endocrine Disorders | Full Text [Internet]. [cité 19 mai 2025]. Disponible sur: https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-022-01235-9?utm_source=chatgpt.com
113. Li X, Ren H, Xu Z rong, Liu Y jun, Yang X pin, Liu J qin. Prevalence and Risk Factors of Prolonged QTc Interval among Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:234084.
114. Ghafary I, Kim CK, Roth E, Lu M, Taub EM, Lee S, et al. The association of QTc prolongation with cardiovascular events in cancer patients taking tyrosine kinase inhibitors (TKIs). *Cardio-Oncol.* 19 mai 2023;9:25.
115. Carnethon MR, Gulati M, Greenland P. Prevalence and Cardiovascular Disease Correlates of Low Cardiorespiratory Fitness in Adolescents and Adults. *JAMA.* 21 déc 2005;294(23):2981-8.
116. ResearchGate [Internet]. [cité 19 mai 2025]. Fig. 2 Prevalence of prolonged QTc interval with and without major... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Prevalence-of-prolonged-QTc-interval-with-and-without-major-clinical-comorbidities_fig2_337645046
117. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* juill 2013;6(4):479-87.
118. Rabkin SW. Relationship between Alzheimer dementia and QT interval: A meta-analysis. *AGING Med.* 2024;7(2):214-23.
119. Butel-Simoes LE, Ngo DTM, Sverdlov AL. Navigating cardiotoxicity risk in cancer therapy: the importance of the HFA-ICOS score. *Eur Heart J.* 16 janv 2025;46(3):285-7.

120. Rivero-Santana B, Saldaña-García J, Caro-Codón J, Zamora P, Moliner P, Martínez Monzonis A, et al. Anthracycline-induced cardiovascular toxicity: validation of the Heart Failure Association and International Cardio-Oncology Society risk score. *Eur Heart J.* 16 janv 2025;46(3):273-84.
121. Moudgil R, Yeh ETH. Mechanisms of Cardiotoxicity of Cancer Chemotherapeutic Agents: Cardiomyopathy and Beyond. *Can J Cardiol.* juill 2016;32(7):863-870.e5.
122. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 21 sept 2016;37(36):2768-801.
123. Südhoff T, Enderle MD, Pahlke M, Petz C, Teschendorf C, Graeven U, et al. 5-Fluorouracil induces arterial vasoconstrictions. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* avr 2004;15(4):661-4.
124. Lei M, Salvage SC, Jackson AP, Huang CLH. Cardiac arrhythmogenesis: roles of ion channels and their functional modification. *Front Physiol* [Internet]. 4 mars 2024 [cité 19 mai 2025];15. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2024.1342761/full>
125. Lei M, Salvage SC, Jackson AP, Huang CLH. Cardiac arrhythmogenesis: roles of ion channels and their functional modification. *Front Physiol.* 4 mars 2024;15:1342761.
126. Gemma LW, Ward GM, Dettmer MM, Ball JL, Leo PJ, Doria DN, et al. β -blockers protect against dispersion of repolarization during exercise in congenital long-QT syndrome type 1. *J Cardiovasc Electrophysiol.* oct 2011;22(10):1141-6.
127. Snitker S, Doerfler RM, Soliman EZ, Deo R, St Peter WL, Kramlik S, et al. Association of QT-Prolonging Medication Use in CKD with Electrocardiographic Manifestations. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 7 sept 2017;12(9):1409-17.
128. Scalia IG, Gheyath B, Tamarappoo BK, Moudgil R, Otton J, Pereyra M, et al. Chemotherapy Related Cardiotoxicity Evaluation—A Contemporary Review with a Focus on Cardiac Imaging. *J Clin Med.* janv 2024;13(13):3714.
129. Chan CH, Liu CM, Chen PF, Liao LL, Wu IC, Hu YF. Association between QT prolongation and cardiovascular mortality in cancer patients. *Cardio-Oncol.* 12 oct 2024;10(1):69.

Résumés

Résumé :

Le TMO bien qu'efficace contre de nombreux cancers elle peut entraîner des effets indésirables cardiovasculaires notamment des altérations de la repolarisation ventriculaire. Parmi celles-ci l'allongement de l'intervalle QT est une complication potentiellement grave pouvant évoluer vers des arythmies malignes telles que la torsade de pointes. Ce travail s'intéresse à la variation de l'espace QT chez les patients traités par TMO et les troubles de rythmes précoces comme objectif secondaire à travers une étude rétro-prospective, observationnelle et descriptive menée aux services d'oncologie de : CAC de Djelfa, Hopital mixte de Djelfa, EPH de KEH. Et portant sur 170 patients sous chimiothérapie, sur une période de 06 mois allant du mois de Mai 2024 au mois de Novembre 2024.

Le recueil des données s'effectuera à partir de : Interrogatoire des patients, dossiers d'hospitalisation, 03 ECG à la recherche d'éventuels troubles du rythme cardiaque asymptomatiques (avant / pendant / après) la cure, stratification du risque cardiovasculaire global en utilisant l'application ESC CVD risk Calculation, une fiche d'exploitation individuelle est établie afin de recueillir les différentes données pour une meilleure analyse. Pour chaque patient, les paramètres suivants ont été révélés : nom et prénom, sexe, l'âge, la TA, les FDRCVx (HTA, diabète, tabac, dyslipidémie, IMC), le score CVx, le type de néoplasie, le métastase et ses localisations, le protocole de chimiothérapie, les bilans biologiques (FNS, ionogramme, bilan rénal avec calcul de la clearance), FE, E/A et le score HFA-ICOS. Les critères d'inclusion étaient tous les patients adultes cancéreux sous TMO.

L'objectif principal de notre étude était d'identifier les variations de l'espace QT induites par les traitements médical oncologique et les facteurs de risque.

Parmis les 170 cas cas étudiés, il y avait 49 hommes (29%) et 121 femmes (71%) avec un sexe ratio de 0,4. La tranche d'âge varie entre 19 ans et 84 ans avec un âge moyen de 52,13 ans. Le cancer du sein est le type le plus fréquent dans notre série représente 53% (90 patients).

Par ailleurs, on a trouvé 23 cas d'allongement de l'espace QT (22 patients avaient un delta QT plus de 50, cinq d'entre eux avaient un QTf plus de 500ms avec delta QTf plus de 50, et une seule patiente avait un QTf plus de 500ms uniquement), on a trouvé aussi 10 cas de troubles de rythme, cinq étaient des bradycardies sinusales, une ESA, une BAV, une BSA, une ESV et une onde U associé à ESA.

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

Ces résultats obtenus montrent une variation significative de l'intervalle QT chez certains patients particulièrement en présence de facteurs de risque cardiovasculaires préexistants. Avec une tendance protectrice associée à l'utilisation des betabloquants (BB) a été observée suggérant un potentiel rôle préventif contre les allongements du QT.

Ces données soulignent l'importance d'un suivi électrocardiographique rigoureux chez les patients sous traitement oncologique afin de prévenir les complications rythmiques graves. Ainsi une collaboration entre les oncologues et les cardiologues tout au long de la prise en charge des patients en suivant le protocole de prévention établie par ESC guidelines 2022 selon la stratification du risque.

Les mots clés : cardiotoxicité ; TMO ; les arythmies cardiaques ; allongement de l'espace QT ; les facteurs de risque.

ملخص:

على الرغم من فعالية العلاج الطبي الاورامي ضد العديد من أنواع السرطان، إلا أنه قد يسبب آثارًا جانبية قلبية وعائية، لا سيما اضطرابات في إعادة الاستقطاب البطيني. ومن بين هذه الاضطرابات، يُعدّ تطاول فترة ال QT من المضاعفات الخطيرة المحتملة، إذ يمكن أن يتطور إلى اضطرابات نظم خبيثة مثل *torsade de pointes*. يهدف هذا العمل إلى دراسة التغيرات في مسافة QT لدى المرضى الخاضعين للعلاج الكيميائي، كما يهتم كهدف ثانوي باضطرابات النظم القلبية المبكرة، وذلك من خلال دراسة ريترو-استباقية، ملاحظة ووصفية، أُجريت بمصالح الأورام في: مركز مكافحة السرطان بالجلفة (CAC)، المستشفى المختلط بالجلفة، والمؤسسة العمومية الاستشفائية قصر الحيران.

شملت الدراسة 170 مريضًا خضعوا للعلاج الطبي الاورامي خلال فترة 6 أشهر، من مايو 2024 إلى نوفمبر 2024. تم جمع البيانات من خلال: استجواب المرضى، ملفات الاستشفاء، وثلاثة تخطيطات قلب كهربائية (ECG) للكشف عن اضطرابات نظم القلب الصامتة (قبل / أثناء / بعد الدورة العلاجية)، وتقييم إجمالي خطر القلب والأوعية الدموية باستخدام تطبيق *ESC CVD Risk Calculation*. كما تم إعداد استمارة استغلال فردية لجمع مختلف المعطيات لتحليل أدق.

بالنسبة لكل مريض، تم تسجيل المعايير التالية: الاسم واللقب، الجنس، العمر، ضغط الدم، عوامل الخطر القلبي الوعائي (فرط الضغط الدموي، السكري، التدخين، اضطرابات شحوم الدم، مؤشر كتلة الجسم)، النتيجة القلبية الوعائية (CVx)، نوع الورم، وجود النقائل وتموضعها، بروتوكول العلاج الكيميائي، التحاليل البيولوجية (عداد الدم الكامل، شوارد الدم، وظائف الكلى مع حساب التصفية)، الكسر القذفي (FE)، النسبة E/A، ونقاط تقييم HFA-ICOS.

شملت معايير الإدماج جميع المرضى البالغين المصابين بالسرطان والذين يتلقون العلاج الكيميائي.

كان الهدف الرئيسي من دراستنا هو تحديد التغيرات في مسافة QT الناتجة عن العلاجات الطبية الأورام وتحديد عوامل الخطر المرتبطة بها.

من بين الحالات الـ 170 المدروسة، كان هناك 49 رجلاً (29%) و121 امرأة (71%) بنسبة جنس تبلغ 0.4. تراوحت أعمار المرضى بين 19 و84 سنة، بمتوسط عمر بلغ 52.13 سنة. وكان سرطان الثدي النوع الأكثر شيوعًا في هذه السلسلة، إذ شكّل 53% (90 مريضًا).

من جهة أخرى، تم تسجيل 23 حالة تطاول في مسافة QT حيث أن 22 مريضًا كان لديهم ΔQT يزيد عن 50 ميلي ثانية، 5 منهم كان لديهم QT مصحح أكبر من 500 ميلي ثانية مع ΔQT يزيد عن 50، وحالة واحدة فقط كان لديها QT أكبر من 500 ميلي ثانية فقط. كما تم تسجيل 10 حالات اضطراب في نظم القلب، منها خمس حالات بطء جيبى، حالة واحدة خوارج انقباض أذيني (ESA)، حالة إحصار أذيني بطيني (BAV)، حالة إحصار جيبى أذيني (BSA)، حالة خوارج انقباض بطيني (ESV)، وموجة U مرتبطة بـ ESA.

وقد تم تحديد عامل جديد يمكن اعتباره مؤشرًا تنبؤيًا لحدوث الاضطرابات النظمية، وهو ΔQT ذو الدلالة الإحصائية.

تشير هذه النتائج إلى وجود تغير ملحوظ في فترة QT لدى بعض المرضى، خصوصًا في وجود عوامل خطر قلبية وعائية مسبقة. كما لوحظ وجود تأثير وقائي محتمل مرتبط باستخدام محصرات بيتا (BB)، ما يوحي بدور وقائي ضد تطاول QT.

تؤكد هذه البيانات على أهمية المتابعة الدقيقة لتخطيط القلب الكهربائي لدى المرضى الخاضعين للعلاج الكيميائي، بغرض الوقاية من المضاعفات النظمية الخطيرة. ويستلزم ذلك التعاون المستمر بين أطباء الأورام وأطباء القلب طوال فترة التكفل بالمرضى، وفقًا لبروتوكول الوقاية المنصوص عليه في توصيات الجمعية الأوروبية لأمراض القلب (ESC Guidelines 2022) حسب تقييم درجة الخطورة.

الكلمات المفتاحية: السمية القلبية، العلاج الطبي الاورامي، اضطرابات النظم القلبية، تطاول فترة ال QT، عوامل الخطر.

Abstract :

Although oncological medical treatment is effective against many cancers, it can lead to cardiovascular side effects, notably alterations in ventricular repolarization. Among these, QT interval prolongation is a potentially serious complication that may progress to malignant arrhythmias such as torsades de pointes. This study focuses on the variation of the QT interval in patients undergoing chemotherapy, with early rhythm disorders as a secondary objective. It is a retro-prospective, observational, and descriptive study conducted in the oncology departments of the following institutions : the CAC of Djelfa, the Mixed Hospital of Djelfa, and the EPH of KEH. The study includes 170 patients undergoing oncological medical treatment over a 6-month period, from May 2024 to November 2024.

Data collection will be carried out through patient interviews, hospitalization records, and three ECGs (before / during / after chemotherapy) to detect possible asymptomatic cardiac rhythm disturbances. Global cardiovascular risk stratification will be performed using the ESC CVD Risk Calculation application. An individual data collection sheet is used to gather various parameters for improved analysis.

For each patient, the following data were recorded: name and surname, sex, age, blood pressure, cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes, smoking, dyslipidemia, BMI), CV risk score, type of neoplasia, presence and location of metastases, chemotherapy protocol, biological workup (CBC, electrolyte panel, renal function with clearance calculation), ejection fraction (EF), E/A ratio, and HFA-ICOS score.

Inclusion criteria included all adult cancer patients undergoing oncological medical treatment.

The primary objective of our study was to identify variations in the QT interval induced by oncological medical treatments and the associated risk factors.

Among the 170 cases studied, there were 49 men (29%) and 121 women (71%), with a sex ratio of 0.4. The age range was between 19 and 84 years, with a mean age of 52.13 years. Breast cancer was the most frequent type in our series, accounting for 53% (90 patients).

Furthermore, 23 cases of QT interval prolongation were identified (22 patients had a QT delta greater than 50 ms, five of them had a corrected QT [QTc] greater than 500 ms with a delta QTc over 50 ms, and one female patient had a QTc greater than 500 ms alone). Additionally, 10 cases of rhythm disorders were found: five were sinus bradycardia, one atrial premature beat (APB), one atrioventricular block (AVB), one sinoatrial block (SAB), one ventricular premature beat (VPB), and one U wave associated with an APB.

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

These results demonstrate a significant variation in the QT interval in some patients, especially in the presence of pre-existing cardiovascular risk factors. A protective trend associated with the use of beta-blockers (BB) was observed, suggesting a potential preventive role against QT prolongation.

These findings highlight the importance of rigorous electrocardiographic monitoring in patients undergoing oncological treatment to prevent severe rhythm complications. Thus, close collaboration between oncologists and cardiologists is essential throughout patient management, in accordance with the prevention protocol established by the 2022 ESC guidelines based on risk stratification.

Key words : cardiotoxicity ; Oncological medical treatment ; cardiac arrhythmias ; QT prolongation ; risk factors.