

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
UN peuple - Un But - Une Foi

UNIVERSITE DES SCIENCES DES
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO



U.S.T.T-B



**FACULTE DE MEDECINE ET
D'ODONTO-STOMATOLOGIE**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2021-2022

N°

Thèse

**Pronostic cardiovasculaire des patients sous
chimiothérapie suivis au service de cardiologie du CHU
mère enfant « Le Luxembourg ».**

**Présentée et soutenue publiquement le 20/07/2023 devant la Faculté de
Médecine et d'odontostomatologie**

Par : Mme. Mariam MAIGA

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine (**Diplôme d'Etat**)

JURY

Président : Monsieur Ilo Bella DIALL, Maître de conférence

Membres : Monsieur FOFANA Daouda, Médecin

Co-directrice : Monsieur Mamadou TOURE, Maître-Assistant

Directeur : Monsieur Massama KONATE, Maître de conférence

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

Je dédie ce travail :

✓ ALLAH le Tout-Puissant et le Miséricordieux.

✓ Mon père SEYDOU MAIGA.

Homme attentionné, l'éducation rigoureuse que tu m'as donnée m'a permis de sortir victorieuse de ce parcours.

Ce n'était pas facile, mais je suis consciente des sacrifices et des efforts que tu as consentis afin que je devienne la femme que je suis aujourd'hui.

Tu m'as toujours encouragée et soutenue dans toutes mes décisions.

Que le bon Dieu te garde longtemps avec nous en bonne santé et te procure bonheur et joie, pour que tu demeures le flambeau illuminant de notre chemin !!! Insha Allah.

✓ Ma maman HAWA DIABATE.

Tu es celle grâce à qui je suis arrivée dans ce monde formidable.

Celle qui dans la douceur n'a de cesse de me motiver et de m'enseigner.

Par tes prières tu es un phare et un bouclier pour notre famille.

Ce travail est l'expression de mon amour pour vous.

Merci maman.

✓ Mon Mari MASSAMA DOUMBIA

Mon cher et tendre époux mon pilier tu es celui qui m'a toujours soutenu tu as toujours été là pour moi à travers ta patience tes conseils tes encouragements et ton amour inconditionnelle envers ma personne.

Les mots me manquent pour exprimer tout ce que je ressens pour toi

Je te dédie ce travail, comme preuve de respect, de gratitude et de reconnaissance

- ✓ Mes oncles et mes tantes : Feu Aboubacar Sylla, Seyba Traoré, Sory Diabaté, Abdoulaye Diabaté, Salibou Diabaté, Mariam Sylla, Magnini Diabaté, Bintou Diabaté, Chié Diabaté, Bati Diabaté, Oumou Diabaté, Matou Diabaté.
Vous avez toujours été un soutien tout le long de mon cursus, vos conseils, vos prières m'ont été d'une grande aide, que Dieu vous garde.

- ✓ Mes frères et sœurs : Alassane A Maiga, Ilias A Maiga, Elmoctar Maiga, Alpha Y Maiga, Mohamed L Maiga, Fanta Maiga, Aminata Maiga, Halimatou Maiga.
Vous êtes mon plus beau cadeau.
Vos mots de réconforts, vos petites attentions m'ont été agréables.
Merci de m'avoir toujours soutenu dans mes choix, de supporter mes caprices et d'être des épaules attentives, durant tout ce parcours.

- ✓ A mes cousins et cousines : Amadoun Traore, Abdoulaye Traore, Batoma Sanogo, Hawa Sanogo.

- ✓ A mes amis : Gogo Diaw, Koro Koné, Fatoumata Diarra, Sinaly Cissé, Abdoul Nasser, Fadi Attaher, Salimata Sanogo, Binta Sall, Mariam Tangara.
Le chemin parcouru n'a pas été de tout repos.
Certes, des moments de folie il y en a eu et probablement il y en aura encore, mais aujourd'hui nous avons su franchir les obstacles et faire preuve de responsabilité.
De vous je retiens surtout votre sens des priorités (il y a un temps pour toute chose disait-on !!).

REMERCIEMENTS :

A ALLAH SOUBHANAHU WA TA'ALA.

Le tout puissant, le miséricordieux, le très miséricordieux de m'avoir permis de voir ce jour, d'avoir guidé mes pas, permettant ainsi l'aboutissement et la réussite de ce travail.

Al hamdoulillah, puisses-tu continuer à m'assister et à me guider sur le droit chemin en m'accordant ta grâce et tes biens faits.

Paix et salut sur notre bien aimé prophète Muhammad rassoul Allah ainsi que tous tes messagers.

A tous les membres de la famille MAIGA, DIABATE, DOUMBIA et DICKO.

Merci pour tout et que le bon Dieu vous donne longue vie dans la santé.

Cher frère, tout au long de ce cursus tu m'as épaulé, rassuré et m'a appris l'amour de la science médicale.

Merci d'être un modèle, un frère et une fierté pour ma personne.

A tous mes maîtres et professeurs d'école.

Ce travail est l'aboutissement de tous les efforts que vous avez fournis pour ma formation.

A tout le personnel du service de cardiologie du CHU-ME « Le Luxembourg » :

Pr DIARRA Mamadou B., Cardiopédiatre ;

Pr DIAKITE Seydou., cardiologue et diabétologue des armées ;

Pr KEITA Asmaou., Cardiopédiatre ;

Pr THIAM Coumba., cardiologue ;

Pr TOURE Mahamadou., cardiologue interventionnel ;

Dr DIALLO Souleymane., cardiologue ;

Dr FOFANA Daouda., cardiologue ;

Dr DAFPE Sanoussy cardiologue ;

Dr BOUARE Kandé dite Dady., cardiologue ;

Dr SIMO-MOYO Lotchouang., cardiologue.

Vous avez su harmoniser discipline, humour et rigueur dans le travail.

Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

A mes aînés :

Dr TEKETE Abdramane, DES en cardiologie ;

Dr DOUCOURE Oumar, DES en cardiologie ;

Dr KANTE Fatouma, DES en cardiologie ;

Dr DAGNOGO Mariam, DES en cardiologie ;

Dr COULIBALY Sadio M., DES en cardiologie ;

Dr GAKOU Fatoumata, DES en cardiologie ;

Dr KONE Pacome, DES en cardiologie ;

Dr SANOGO Souleymane, DES en cardiologie ;

Dr DIALL Mahan, DES en cardiologie ;

Dr BALLO Lamine, DES en cardiologie ;

Dr TOGOLA Bakary, médecin généraliste ;

Dr ALAMINA Fabrice, DES en cardiologie ;

Dr TOURE Nana Modibo, DES en cardiologie ;

Dr SOW Mady, DES en cardiologie ;

Dr DEMBELE Ali, DES en cardiologie ;

Dr DJIRE Moussa, médecin généraliste ;

Dr TRAORE Aminata, médecin généraliste ;

Dr SOUMARE Mohamed, médecin généraliste ;

Je ne saurai vous remercier.

A mes condisciples, internes du service de cardiologie du CHUME « Le Luxembourg » : KONE Oumar, MAGASSA Adama, N GASSAM Junior, MAIGA Adya. DIARRA Moussa, SANFO Aboubacar.

Ces années à vos côtés ont été submergées d'entraides, de convivialité, d'amour ; le tout dans un esprit d'équipe.

Merci pour tout.

Au major Brehima BAGAYOKO et Issa TRAORE.

Les mots sont insuffisants pour exprimer ma profonde gratitude à votre égard.

Depuis mes débuts jusqu'à ce jour, vous m'avez épaulé, encouragé et motivé.

Merci infiniment.

Au staff des infirmier(e)s du service de cardiologie du Luxembourg : SIDIBE S., TRAORE I., DAGA B., KANE O., KONE Y., KODIO F., BOLY S., SOUARE I, SIDIBE M, SOGOBA B, KEITA D., BAGAYOKO O., DOUMBIA M., NIMAGA A., DJIGA G., DIALLO K., DIAWARA C., KODIO Y., KEITA N., SIDIBE Q., TOURE.MAIGA A. TRAORE P

Je vous remercie pour les moments passés à côté de vous ; j'ai beaucoup appris avec vous.

Merci.

A la secrétaire de la cardiologie : Mme DIAKITE Djénébou Touré, merci pour tout.

Aux personnels des archives, personnellement à Fomba T TRAORE.

Merci pour votre aide précieuse.

A Dr DIALLO Souleymane., merci infiniment pour tous vos enseignements, conseils, votre confiance et amour porter à ma personne.

Docteur Diallo « El hadj patron », vous êtes une référence pour moi de par votre personnalité.

Recevez ma profonde gratitude.

Que le bon Dieu vous donne santé et prospérité.

Du fond du cœur je vous remercie chef.

A Dr FOFANA Daouda., aucun mot ni flatterie ne peut exprimer ma vision à votre égard chef.

Grace à vous ; la cardiologie est devenue pour ma personne un monde rempli de curiosité ; d'aventure passionnante et d'apprentissage.

Merci d'être une image et un stimulus pour ma personne.

A Dr SANOUSSY Daffé

Merci pour la disponibilité, la formation et la rigueur reçu auprès de vous.

Veillez recevoir par ce travail, ma reconnaissance et merci pour tout.

A tous ceux que j'ai oubliés et tous ceux qui de près ou de loin ont œuvré pour que je sois ce que je suis un merci infini à votre endroit.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY :

Professeur Ilo Bella DIALL

- Professeur Titulaire de cardiologie à la FMOS ;
- Spécialiste des pathologies cardio-vasculaires et de tabacologie;
- Membre de la Société Malienne de Cardiologie (SOMACAR)
- Directeur général du CHU du Point-G.

Cher Maître,

Cher maître, vous nous faites un grand honneur incommensurable en acceptant de présider ce jury malgré votre agenda chargé.

Maître ouvert, au contact facile, soucieux et sensible aux problèmes de ses disciples dans le respect de la vie humaine, recevez ici et dans cet ouvrage le témoignage de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR :

Pr Massama KONATE.

- Maître de conférence agrégé de cardiologie à la FMOS ;
- Praticien hospitalier à l'hôpital du Mali;
- Secrétaire générale adjoint de la Société Malienne de Cardiologie.

Cher maitre c'est avec grand plaisir que vous avez accepté de diriger cette thèse.

Votre disponibilité, votre simplicité, et vos qualités font de vous un maitre admirable et apprécier de tous ;

Les mots nous manquent pour vous exprimer notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR :

Dr Mamadou TOURE

- Maître-Assistant de cardiologie à la FMOS ;
- Spécialiste des pathologies cardio-vasculaires ;
- Spécialiste de cardiologie interventionnelle ;
- DFMSA en cardiologie et Maladies Vasculaires ;
- DIU de l'hypertension artérielle ;
- DIU d'Echocardiographie ;
- Praticien hospitalier au CHU GABRIEL TOURE/CHU -ME ;
- Membre de la Société Malienne de Cardiologie (SOMACAR) ;
- Membre de la Société Française de Cardiologie ;
- Membre de la Société Panafricaine de Cardiologie ;
- Membre de la Société Burkinabè de Cardiologie.

Cher maître,

Nous avons été honoré dès l'instant où vous avez accepté de diriger ce travail. Nous ne savons par où commencer pour vous qualifier. Tant sur le plan social que de l'encadrement, dans un cadre épanoui et en dehors de toute forme de stress, vous avez été là, à nos côtes, disponible si besoin, et dans la mesure du possible, pour nous guider, non pas seulement comme un maître mais aussi comme un père.

Les mots nous manquent pour vous exprimer notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY :

Dr Daouda FOFANA

- Spécialiste des pathologies cardio-vasculaires ;
- Praticien hospitalier au CHU -ME ;
- Membre de la Société Malienne de Cardiologie (SOMACAR).

Cher maitre,

Nous avons eu le privilège et l'honneur de bénéficier de vos immenses connaissances théoriques et de votre grande expérience pratique au cours de notre formation. Votre disponibilité, vos compétences pédagogiques et l'intérêt que vous portez à la formation des étudiants font de vous un grand maitre très estimé. Vous nous faites honneur en acceptant de juger notre travail.

Veillez agréer cher maître l'expression de notre profonde reconnaissance et de nos sincères remerciements.

SOMMAIRE

Introduction	1
Objectifs.....	4
1. Généralités.....	6
2. Méthodologie.....	32
3. Résultats.....	35
4. Commentaires et Discussion.....	59
Conclusions et Recommandations.....	62

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS :

ABREVIATIONS :

AC60 : Adriamycine cyclophosphamide

ABVD : Adriamycine Bléomycine Vincristine Dacarbazine

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'évaluation en santé

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Anti vitamine K

BDC : Bruit du cœur

BBD : Bloc de branche droit

BBG : Bloc de branche gauche

BNP : Brain natriuretic peptide

CICr : Clairance de la créatinine

CMD : Cardiomyopathie dilatée

DFMSA : Diplôme de formation médicale spécialisé et approfondi

ECG : Electrocardiogramme

ESH : Société européenne d'hypertension

ESC : Société européenne de cardiologie

ETT : Echographie Trans thoracique

FA : Fibrillation atriale

FC : Fréquence cardiaque

FDRCV : Facteur de risque cardiovasculaire

FEVG : Fraction d'éjection de ventricule gauche

HAD : Hypertrophie auriculaire droite

HAG : Hypertrophie auriculaire gauche

HAS : Haute Autorité de Santé

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

HTA : Hypertension artérielle

HVD : Hypertrophie ventriculaire droite

HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche

IAo : Insuffisance aortique

IC : Insuffisance cardiaque

ICA : Inhibiteur calcique

ICD : Insuffisance cardiaque droite

ICG : Insuffisance cardiaque gauche

ICGle : Insuffisance cardiaque globale

IDM : Infarctus du myocarde

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IM : Insuffisance mitrale

IRA : Insuffisance rénale aigue

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

NFS: Numeration formule sanguine

MDRD: Modification of the Diet in Renal Disease

OMI: Œdème des membres inférieurs

OMS : Organisation mondiale de la santé

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

PED : Pays en voie de développement

PRVG : Pression de remplissage du ventricule gauche

RSS : Régime sans sel

RJH : Reflux hépato jugulaire

SOMACAR : Société Malienne de Cardiologie

TAD : Tension artérielle diastolique

TAS : Tension artérielle systolique

TJ : Turgescence jugulaire

TM: Temps movement

WHO-ISH: World Health Organization, International Society of Hypertension

INTRODUCTION

INTRODUCTION :

La cancérologie et la cardiologie sont désormais des spécialités amenées à collaborer, dans la prise en charge des patients atteints de cancer.

Le cancer est une prolifération anarchique et incontrôlée des cellules d'un tissu, due à une perte de l'équilibre entre la prolifération et la mort cellulaire, par sénescence ou par apoptose.

Cette prolifération anarchique peut débiter à partir de n'importe quel tissu de l'organisme, mais avec une fréquence plus élevée pour les tissus à renouvellement rapide. [1].

Le cancer est un véritable problème de santé publique, partout dans le monde. En 2018, le cancer a été responsable de 9,6 millions de décès dans le monde, pour 18,1 millions de cas diagnostiqués, selon l'OMS.

L'Europe concentre 23,4% du total des cas de cancer dans le monde et 20,3% des décès dus au cancer, alors qu'elle ne représente que 9,0% de la population mondiale.

En Asie et en Afrique, le cancer présente des taux respectifs de 57,3% et 7,3%, avec des incidences respectives de 48,4% et de 5,8%, car ces régions enregistrent une fréquence plus élevée de certains types de cancers associés à un pronostic plus défavorable d'une part et d'autre part, des taux de mortalité plus élevés ; en plus d'un accès limité aux services de diagnostic et aux traitements opportuns dans de nombreux pays.

Sa prise en charge est complexe et variée, à savoir :

- ✓ La chirurgie ;
- ✓ La chimiothérapie ;
- ✓ La radiothérapie ;
- ✓ L'immunothérapie ;
- ✓ L'hormonothérapie ;
- ✓ La thérapie ciblée ;
- ✓ La greffe de cellules souches, etc.

En effet, elles sont susceptibles d'induire une toxicité cardiaque, avec une incidence allant de 0.5% à 28%. [2].

La prévalence de la présence concomitante d'atteintes cardiovasculaires chez les patients sous chimiothérapie est en augmentation.

Cela est due au vieillissement de la population ; avec une association plus fréquente des cancers et des maladies cardiovasculaires, d'une part et d'autre part, à une meilleure efficacité du traitement.

Les patients ayant le cancer vivent plus longtemps.

Les dysfonctions cardiaques ont été observées, pour la première fois en 1970, secondairement à l'utilisation de la chimiothérapie et se sont traduites par divers dommages cardiovasculaires dont l'ischémie, la fibrose, la myocardite, les arythmies, l'hypertension artérielle, les péricardites, les maladies thromboemboliques pouvant mener à une insuffisance cardiaque parfois mortelle. [3].

Dès lors, plusieurs stratégies ont été mises en place durant les dernières décennies, pour le dépistage de ces complications cardiovasculaires, à savoir la surveillance de la fraction d'éjection, le strain longitudinale et la biopsie endomyocardique.

Au Mali, peu d'études se sont intéressées à l'atteinte cardiovasculaire sous chimiothérapie, d'où le but de notre étude.

OBJECTIFS

OBJECTIF GENERAL :

Etudier la toxicité cardiaque induite par la chimiothérapie.

OBJECTIFS SPECIFIQUES :

- Décrire le profil des patients sous chimiothérapie ;
- Suivre l'évolution de la fonction cardiaque ;
- Décrire les complications cardiovasculaires ;
- Décrire la prise en charge de ces complications cardiovasculaires.

GENERALITES

1. GENERALITES :

1-1. Définitions :

Le pronostic cardio-vasculaire est la prédiction du développement futur d'une pathologie cardiovasculaire chez un patient.

La chimiothérapie : La chimiothérapie anticancéreuse se définit comme l'utilisation de substances naturelles ou synthétiques dans le but d'inhiber la croissance tumorale.

Ces substances peuvent agir soit en bloquant les dégâts de l'ADN qui déclenchent le processus carcinogène, soit en renversant le processus de progression des cellules précancéreuses. C'est dans cet ordre que peuvent être présentés quatre grandes familles de médicaments, dont leurs effets ne se manifestent que sur les cellules en activité mitotique, à une ou plusieurs phases du cycle [4].

1-2. Types de chimiothérapie et les familles utilisées :

On distingue 3 types de chimiothérapie :

La chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie néo adjuvante

La chimiothérapie palliative

On distingue 4 grandes familles de médicaments utilisées en chimiothérapie :

▪ **Les anti métabolites :**

✓ Les anti métabolites prennent la place des purines ou des pyrimidines qui sont les composants élémentaires de l'ADN, les nucléotides. Les anti métabolites se répartissent en trois groupes selon le type de cible qu'ils atteignent :

✓ -Les anti-pyrimidines : par exemple le 5-fluoro-uracile (5FU) qui inhibe la thymidylate synthase.

-Les antipyrines : la fludarabine inhibe l'ADN polymérase, l'ADN primase et l'ADN ligase I est exclusivement activé lors de la phase S (étant donné que ces enzymes sont très actives lors de la réplication cellulaire).

-Les anti folates : le méthotrexate (antagoniste du folate) inhibe la dihydrofolate réductase, enzyme essentielle à la synthèse des purines et des pyrimidines. L'hydroxyurée peut également être classée parmi les anti métabolites.

▪ **Les alcaloïdes végétaux :**

Ces alcaloïdes sont des dérivés de végétaux et bloquent la division cellulaire en empêchant la synthèse des microtubules et la formation du fuseau mitotique. Ce fuseau est vital pour la division cellulaire, qui ne peut alors plus s'effectuer.

✓ - Les Vinça-alcaloïdes comme la vincristine, la vinblastine ou la vinorelbine qui se lient à des sites spécifiques de la tubuline, inhibent l'assemblage des tubulines en microtubules.

✓ -Le groupe des taxanes (paclitaxel «de Taxis brevifolia » avec son dérivé synthétique docétaxel) inhibe la division en stimulant la polymérisation des tubulines, améliorant la formation et la stabilité des microtubules. Ceux-ci ne peuvent alors pas se dégrader, et les chromosomes ne peuvent plus migrer vers les pôles du noyau.

✓ -Les épothilones, produits d'une mycobactérie, ont le même mécanisme d'action que les taxanes, et semblent avoir une activité anti cancéreuse similaire.

▪ **Inhibiteurs de la topo-isomérase :**

Les topo-isomérase sont des enzymes essentielles qui maintiennent la topologie de l'ADN. L'inhibition de la topo-isomérase de type I ou de type II gêne à la fois la transcription et la réplication de l'ADN en dérangeant le super enroulement de l'ADN.

✓ -Les inhibiteurs de la topo-isomérase I : dérivés de la camptothécine.

✓ -Les inhibiteurs de la topo-isomérase II : amsacrine ; les anthracyclines et les dérivés de l'épipodophyllotoxine.

Antibiotiques anti tumoraux :

Il y a beaucoup d'antibiotiques anti tumoraux différents, mais en général ils empêchent la division cellulaire par plusieurs moyens :

✓ -liaison à l'ADN en s'intercalant entre deux bases de nucléotides adjacents et en les empêchant de se séparer.

✓ -inhibition de l'ARN empêchant la synthèse d'enzymes ; gêne de la réplication cellulaire. Ils sont produits par diverses souches de la bactérie *Streptomyces*. Exemples : Actinomycine D ; mitomycine C ; plicamycine ; bléomycine. Ce dernier agit de manière unique en oxydant le complexe ADN-bléomycine-Fe (II) formant ainsi des radicaux libres, qui induisent des dommages et des aberrations chromosomiques.

Ils ont considérablement amélioré le traitement des cancers.

La chimiothérapie est donc une arme essentielle au traitement de nombreux types de cancer. Elle permet d'inhiber la croissance tumorale en bloquant les fonctions de la cellule tumorale et/ou son microenvironnement. Cependant, elle peut induire d'importants effets secondaires qui peuvent engager le pronostic de survie du patient pendant et/ou quelques années après le traitement. En résumé, la chimiothérapie représente un arsenal thérapeutique efficace contre de nombreux types de cancers. Elle a permis une augmentation significative des rémissions à 5 ans, de la survie et de la qualité de vie des patients. Concomitant avec l'amélioration de la survie des patients, des effets secondaires importants ont été rapportés au cours du traitement, des mois voire des années après la fin du traitement. Parmi ces effets secondaires, la cardiotoxicité représente un facteur limitant majeur conduisant à la diminution des doses utilisées voire à un arrêt du traitement.

Parmi les traitements anticancéreux induisant une cardiotoxicité, les anthracyclines et plus particulièrement la doxorubicine (Dox) restent une des drogues les plus utilisées dans de nombreux types de cancers mais surtout une des plus cardiotoxiques.

Les anthracyclines sont des molécules de référence dans de nombreux cancers, en particulier ceux du sein. Une de leur toxicité limitante est la cardiotoxicité, avec développement de cardiomyopathies, dose-dépendantes, symptomatiques ou non,

révélées par une diminution progressive de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) qui aboutit le plus souvent à une insuffisance cardiaque congestive. Cliniquement, il est impossible de différencier une insuffisance cardiaque liée aux anthracyclines ou d'une autre origine.

Les principaux facteurs de risque de cardiotoxicité sont :

- la dose cumulée supérieure à 550 mg/m²,
- l'hypertension artérielle,
- une maladie cardiaque préexistante,
- un âge élevé et une irradiation médiastinale antérieure[5,6]

Le dépistage est difficile. L'élévation de la troponine T (TnT) serait prédictive d'une cardiotoxicité aux anthracyclines.

De préférence avant tout traitement par anthracyclines, il est nécessaire d'évaluer la FEVG soit par échographie, soit par scintigraphie cardiaque. Toute valeur inférieure à la normale contre-indique les anthracyclines. Les taxanes ont pu montrer seulement de rares toxicités cardiaques à type d'arythmies. Ils semblent surtout augmenter la toxicité de la doxorubicine en association. Ainsi, en cas d'association de la doxorubicine au paclitaxel, la dose cumulée à ne pas dépasser se situe plutôt aux alentours de 380 mg/m²[7]. Cette augmentation de la toxicité pourrait être liée à la diminution de l'élimination rénale de la doxorubicine.

1-3. LA CARDIOTOXICITÉ :

C'est un terme utilisé pour définir les substances chimiques qui sont toxique pour le cœur, provoquant des altérations musculaires ou un dysfonctionnement de l'électrophysiologie cardiaque, elle repose aussi sur la constatation d'une baisse de la fraction d'éjection à l'échocardiographie avec ou sans apparition de signe d'insuffisance cardiaque. La valeur normale de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, qui tient compte des données des registres épidémiologiques, est de 63 % ± 5 % [13].

Classiquement, la cardiotoxicité due à la chimiothérapie est classée de manière binaire: lésion (type 1, irréversible) versus dysfonction (type 2, réversible)

[5]. Toutefois, des données récentes indiquent que la distinction entre ces 2 catégories s'estompe: un traitement adéquat de l'insuffisance cardiaque peut améliorer une dysfonction ventriculaire gauche en cas de cardiotoxicité de type 1, tandis que l'IRM établit clairement qu'une atteinte structurelle sous la forme de cicatrices se produit également en cas de cardiotoxicité de type 2[8 ,9].

La cardiotoxicité est définie comme une réduction de la FEVG de 5 % avec une clinique d'insuffisance cardiaque ou une réduction de 10 % chez un patient asymptomatique.

La toxicité des anthracyclines est la cardiotoxicité de type 1 la plus connue. À cet égard, on établit une distinction entre une forme aiguë et une forme chronique [9]. La forme aiguë se présente comme une cardiomyopathie toxique pendant le traitement; la forme chronique, plus fréquente, se manifeste comme une détérioration de la FEVG après la fin du traitement (parfois même après plusieurs années).

La cardiotoxicité de type 2 correspond à une diminution réversible de la FEVG, moyennant l'arrêt du traitement. Classiquement, le trastuzumab est associé à une cardiotoxicité de type 2.

Actuellement, il est habituel de retenir l'un des quatre critères suivant pour établir le diagnostic des dysfonctions cardiaques secondaire à la chimiothérapie :

- Une cardiomyopathie caractérisée par une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche(FEVG) globale ou prédominant sur le septum
- La présence de manifestation d'une insuffisance cardiaque
- Des signes cliniques d'une insuffisance cardiaque
- Une diminution de la FEVG d'au moins 5% en dessous de 55% en présence de signe ou de symptôme d'insuffisance cardiaque, ou une diminution asymptomatique de 10% de la FEVG en dessous de 55% [10].

Cette diminution doit être confirmée par une seconde échographie, réalisée 2 à 3 semaines après, pour confirmer la diminution de la FEVG. La dysfonction VG

peut être classée en symptomatique ou asymptomatique et en dysfonction réversible ou non réversible [11] :

- Réversible si la FEVG revient à 5 % de sa valeur initiale.
- Partiellement réversible lorsque la FEVG s'améliore de plus de 10 % de sa valeur la plus basse, mais qu'elle reste plus de 5 % au-dessous de sa valeur initiale
- Irréversible : l'amélioration est à 10% de sa valeur la plus basse et reste 5% au-dessous de départ [12].

1-4Données épidémiologiques :

La cardiotoxicité dus au traitement varie en fonction de la nature de la drogue, de sa dose, de la durée du traitement, de la façon de l'administrer, et des associations éventuelles.

Il n'est donc pas possible d'en donner une fréquence globale. Quelques chiffres, toutefois, illustrent l'ampleur du problème.

- Ainsi, une diminution asymptomatique de la fraction d'éjection est détectée après administration de doxorubicine à la dose de 240 mg/m². La toxicité de la drogue est exponentiellement dose-dépendante de sorte que l'incidence de la dysfonction cardiaque induite par les anthracyclines varie de 4 % environ pour une dose cumulative de 500- 550 mg/m² à plus de 36 % lorsque cette dose atteint ou dépasse 600 mg/m². Chez les enfants traités pour un cancer, le risque d'insuffisance cardiaque liée aux anthracyclines est estimé à 5,5 %, 20 ans après le début du traitement et peut même doubler lorsque les doses ont atteint ou dépassé 300 mg/m².
- À côté des chimiothérapies traditionnelles, les nouveaux médicaments dits biologiques peuvent aussi entraîner des atteintes cardiaques. L'exemple le plus probant est celui du trastuzumab (Herceptine®), anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de la protéine HER2. La multiplicité des protocoles thérapeutiques explique une prévalence variable selon les séries, l'administration simultanée de l'anticorps avec le paclitaxel (Taxol®) après traitement par anthracyclines paraissant particulièrement cardiotoxique. Son association aux

anthracyclines et à une chimiothérapie adjuvante basée sur les taxanes entraîne ainsi une dysfonction cardiaque objective chez environ 5 % des patients ; on estime que 2 % développeront une insuffisance cardiaque congestive symptomatique et qu'elle sera sévère (classes III et IV de la NYHA) dans 1 % des cas.

Il est toutefois important de souligner qu'à l'inverse de ce que l'on observe avec les anthracyclines, l'atteinte cardiaque due au trastuzumab est, en général, largement réversible.

- À côté des médicaments, la radiothérapie est également une source bien connue de complications cardiaques mais le caractère très évolutif des techniques allant dans le sens d'une sécurité accrue ne permet pas nécessairement d'appliquer aux patients traités aujourd'hui les conclusions tirées d'études antérieures. Il en est ainsi de la péricardite constrictive après irradiation médiastinale pour maladie de Hodgkin ou des atteintes cardiaques (myocardiques, valvulaires ou coronaires) chez les femmes traitées pour un cancer du sein. Classiquement, l'irradiation de l'hémi-thorax gauche, une chimiothérapie associée et le tabac s'associent de façon synergique pour augmenter le risque d'insuffisance cardiaque ou d'infarctus du myocarde mais les techniques actuelles qui irradient moins de 5 % du volume cardiaque conduiront peut-être à revoir ces données.

Il est enfin important de souligner que l'atteinte cardiaque liée aux traitements peut être précoce (contemporaine de ces traitements), plus tardive (dans la première année) ou même franchement différée de plusieurs années (c'est notamment le cas pour la radiothérapie et les anthracyclines).

Ces formes sont souvent graves et constituent le défi majeur à un diagnostic précoce. Cette donnée est particulièrement importante à prendre en compte si l'on considère par exemple que du fait de l'incidence croissante du cancer du sein et des progrès accomplis dans son traitement, il y a actuellement 2 millions de femmes aux États-Unis qui ont une forte probabilité d'être exposées aux anthracyclines et de vivre suffisamment longtemps pour développer

ultérieurement une atteinte cardiaque en rapport avec la drogue (le risque étant par ailleurs majoré par la survenue, avec l'âge, des facteurs classiques des événements cardiovasculaires). De même, on estime à plus de 300 000 le nombre de survivants à long terme d'un cancer de l'enfance, toujours aux États-Unis. À 20 ans, la mortalité cardiaque y est 8 fois supérieure à celle qu'on attendrait normalement tandis qu'à 30 ans, le taux d'insuffisance cardiaque chez ces cancéreux « guéris » est 15 fois supérieur à la normale.

1-5 Anatomie du cœur :

Le cœur est un organe creux et musculaire dont la fonction de pompe permet la circulation du sang dans tout l'organisme et il est constitué d'une paroi comportant trois couches tissulaires: le péricarde, le myocarde et l'endocarde.

Le péricarde est la couche la plus extérieure. Il est constitué d'un sac externe fibreux et d'un sac interne composé d'une double couche de membrane séreuse.

Le myocarde est un tissu musculaire strié constitué de cardiomyocytes, cellules musculaires spécialisées dont la fonction est la contraction, en contact avec les fibroblastes, les cellules endothéliales et la matrice extracellulaire (MEC).

L'endocarde est une membrane fine et lisse qui recouvre la face interne du myocarde et des valves cardiaques permettant au flux sanguin de s'écouler facilement à l'intérieur du cœur.

Le cœur est divisé en deux parties: le cœur droit et le cœur gauche séparés par le septum cardiaque. Chaque partie comprend une oreillette et un ventricule [12].

Les veines caves inférieure et supérieure transportent le sang qui a parcouru tout l'organisme, l'envoient à l'oreillette droite puis au ventricule droit (VD) pour qu'il rejoigne la circulation pulmonaire afin d'y être ré oxygéné (hématose). Le sang ré oxygéné ayant traversé les poumons via les veines pulmonaires est collecté par l'oreillette gauche (OG). Il est ensuite acheminé vers le ventricule gauche (VG) qui éjecte le sang riche en oxygène dans l'aorte permettant ainsi l'approvisionnement en nutriments et oxygène les organes de l'ensemble de l'organisme. Les valves cardiaques dont la valve tricuspide, pulmonaire, mitrale

et aortique permettent au sang de circuler dans le même sens. Ainsi, la valve tricuspide empêche le reflux de sang depuis le VD vers l'OD, la valve pulmonaire depuis l'artère pulmonaire vers le VD, la valve mitrale depuis le VG vers l'OG et la valve aortique depuis l'aorte vers le VG.

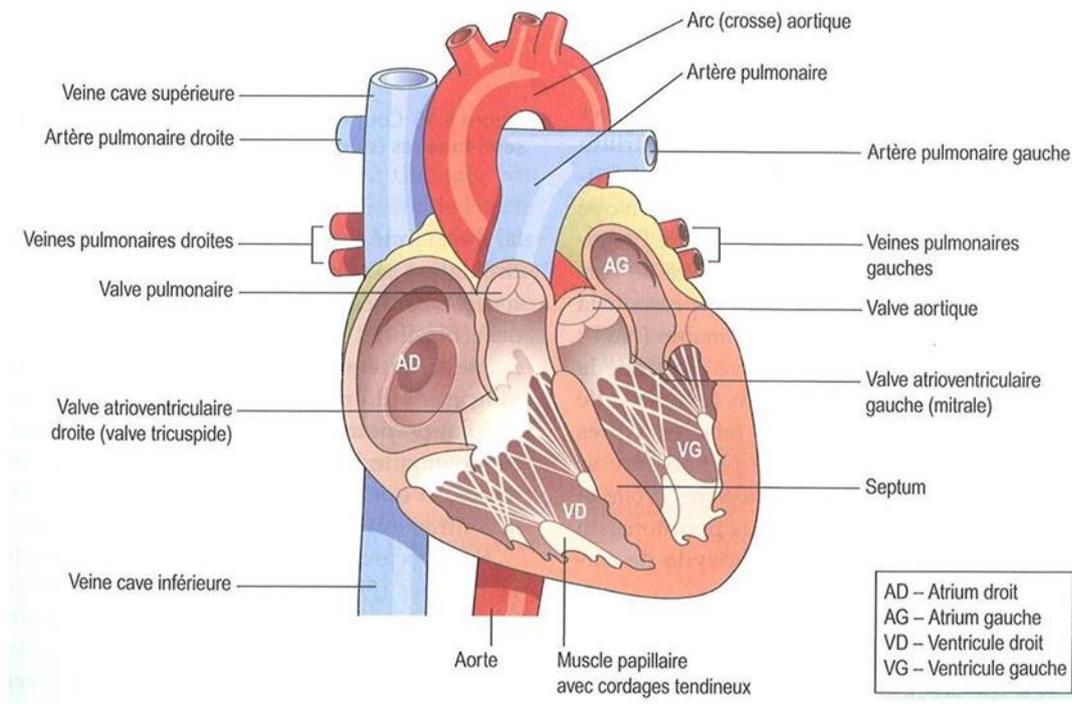


Figure 1: Représentation schématique du cœur

Le cœur est constitué de plusieurs cavités dont les ventricules droit et gauche ainsi que les oreillettes droite et gauche. Le cœur gauche permet d'irriguer l'ensemble de l'organisme via la circulation pulmonaire. Le cœur droit reçoit le sang provenant de la circulation générale par les veines caves supérieure et inférieure et l'éjecte dans les poumons via l'artère pulmonaire afin qu'il soit ré-oxygéné [12].

Le cœur possède la propriété d'autorhythmicité permettant la coordination entre la dépolarisation et la repolarisation des cardiomyocytes et donc le maintien du cycle cardiaque.

1-6 MECANISME DE LA CARDIOTOXICITE :

Les drogues utilisées en chimiothérapie ont peu d'effets sur les cellules à division rapide avec une restitution complète et une faible toxicité au long cours. A

contrario, pour les cellules myocardiques ayant une faible capacité à se restituer, les effets toxiques peuvent être transitoires ou permanents à l'origine de cardiomyopathies. Ces effets incluent les troubles du rythme supraventriculaire ou ventriculaire, l'ischémie et la nécrose myocardique, la dysfonction cardiaque, avec, à long terme, le développement d'une cardiomyopathie.

L'utilisation des anthracyclines est à l'origine de la survenue d'une dysfonction cardiaque dose dépendante et l'utilisation d'autres chimiothérapies (cyclophosphamide, taxanes, trastuzumab) et/ou de radiothérapie médiastinale, la présence d'autres facteurs de comorbidité (enfants, sujets âgés, coronaropathie, cardiopathie sous-jacente) potentialise cette cardiotoxicité. [14].

Cette toxicité cardiaque peut se manifester de différentes façons :

➤ **Une Insuffisance cardiaque et une cardiomyopathie**

L'incidence de l'insuffisance cardiaque symptomatique est fonction de la dose administrée au patient. [15].

Cette toxicité cardiaque se manifeste d'abord par une altération diastolique de la fonction ventriculaire gauche pour des doses cumulatives de doxorubicine de 200 mg/m², puis par une atteinte de la fonction systolique à partir de 450-600 mg/m². La dysfonction systolique, lorsqu'elle atteint le seuil classique d'une diminution de plus de 20 % de la fraction de raccourcissement expose au risque de progression d'insuffisance cardiaque et de survenue de signe clinique d'insuffisance cardiaque. [14,15].

Le *Cut-off* de 450 mg/m² à partir duquel l'incidence de l'insuffisance cardiaque devient symptomatique incite à l'arrêt de la chimiothérapie, à moins de disposer de solides arguments pour poursuivre une chimiothérapie. Les doses prescrites actuellement sont bien en deçà des 450 mg/m². L'enjeu va donc être de dépister très précocement cette toxicité, chez des patients recevant environ 240 mg/m², et ce d'autant, qu'à ces doses, la majorité de ces événements sont asymptomatiques. La complication la plus sévère des traitements anticancéreux reste probablement aujourd'hui encore la dysfonction cardiaque secondaire à la chimiothérapie. [11].

Les agents les plus fréquemment incriminés sont les anthracyclines, les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs de tyrosine-kinase (ITK), les agents Alkylants et l'interféron alpha. [16].

La présentation clinique ne diffère pas des autres causes d'insuffisance cardiaque, allant de la dysfonction systolique ou diastolique asymptomatique au choc cardiogénique. [17].

L'atteinte cardiaque peut s'installer de façon aiguë, subaiguë ou chronique. La forme aiguë survient lors de l'administration même de la chimiothérapie, dans les heures ou la première semaine qui suit. La forme subaiguë, encore appelée forme chronique à début précoce, survient au cours de la première année de traitement. La forme chronique ou tardive survient à distance (typiquement 10 à 20 ans) du traitement. [18].

Ces deux dernières présentations réalisent habituellement un tableau de cardiomyopathie dilatée à coronaires le plus souvent saines. [19].

La pathogénie de la cardiomyopathie secondaire à la chimiothérapie peut être classée en deux sous-types. Le type 1 est largement représenté par la toxicité des anthracyclines, dont le mécanisme est encore partiellement méconnu. Il fait suite à des lésions myocardiques structurelles et habituellement dose-dépendantes. Il est principalement attribué à des lésions des myocytes secondaires à la production de radicaux libres de l'oxygène responsables d'une augmentation du stress oxydatif. D'autres mécanismes ont été suggérés, tels qu'une apoptose directe des cellules myocardiques, des modifications transcriptionnelles de la production d'ATP par les myocytes, une répression de l'expression de l'ARN messager de la calcium-ATPase du réticulum sarcoplasmique entraînant une diminution de la contractilité ou encore une diminution prolongée de l'activité glutathion peroxydase et une altération de la chaîne respiratoire secondaire à des lésions de l'ADN mitochondrial. [20].

L'analyse de biopsies endomyocardiques retrouve typiquement une modification de l'arrangement myofibrillaire avec lyse des myofibrilles, des inclusions

mitochondriales, une dégénérescence vacuolaire avec rupture du réticulum endoplasmique et une fibrose interstitielle. [21].

Au plan hémodynamique, on note fréquemment une élévation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche. [20].

L'évolution est rarement réversible, aboutissant à un déclin de la fonction ventriculaire gauche pouvant conduire à une insuffisance cardiaque de sévérité variable. Dans tous les cas, l'altération de la « réserve myocardique » expose les sujets à une plus grande vulnérabilité à d'autres agressions myocardiques de natures variées (notamment infectieuses) pouvant concourir à la dysfonction cardiaque. [22].

De description plus récente, le type 2 se caractérise par une dysfonction myocardique principalement décrite avec les nouvelles thérapies ciblées, comme l'emploi d'un anticorps monoclonal ciblant la protéine HER-2 (trastuzumab), en particulier dans le cancer du sein. [23].

Contrairement au type 1, cette forme est habituellement réversible et indépendante de la dose. L'analyse de biopsie endomyocardiques ne révèle habituellement pas de lésion structurelle. [24].

Cette atteinte serait liée à un phénomène d'hibernation ou de sidération myocardique.

➤ **Une ischémie myocardique**

Divers traitements anticancéreux sont associés à la survenue plus fréquente d'événements coronariens. Les mécanismes sont variables selon les molécules concernées. La présentation clinique n'est pas différente de celle observée en l'absence de traitement anticancéreux, et la prise en charge reste identique, bien que rendue parfois complexe par les comorbidités ou les cytopénies induites. Ainsi, la mise en place de stents actifs devra être discutée chez des patients à haut risque de thrombopénie, pour qui la double anti-agrégation plaquettaire peut s'avérer difficile à maintenir.

Les Antimétabolites, dont le chef de file est le 5-FU, sont fréquemment mis en cause dans la survenue d'événements coronariens. [25].

Selon les études, l'incidence varie de 3 à 7,6 % avec une mortalité de 2,2 % [18,25].

Le spectre des manifestations cliniques est large, depuis la douleur angineuse jusqu'à l'infarctus constitué. Le mécanisme précis reste mal connu mais semble être lié à une dysfonction endothéliale et à un vasospasme des artères coronaires. La dose utilisée et la vitesse de perfusion semblent également jouer un rôle. De même, les taxanes (paclitaxel–docétaxel) sont associés à un risque accru d'ischémie myocardique. Ainsi, dans une étude rétrospective portant sur les effets cardiovasculaires du paclitaxel à partir de quatre essais cliniques, un événement coronarien était noté chez 5 % des patients. [26].

➤ **Des troubles du rythme et de la conduction cardiaque**

L'administration des agents anticancéreux peut s'associer à la survenue des troubles du rythme cardiaque. Ces complications restent rares, et l'incidence est méconnue. Des cas d'arythmie ventriculaire ont été décrits avec l'utilisation du cyclophosphamide ou de l'ifosphamide à forte dose. [27].

Des cas similaires ont été rapportés lors de traitements par taxanes ou par 5-FU. [28].

Enfin, la cardiopathie aiguë ou chronique aux anthracyclines peut se compliquer d'arythmies ventriculaires. Le paclitaxel est le premier agent reconnu responsable de troubles conductifs, avec une incidence qui varie de moins de 0,1 à 31 %. [18,29].

Il semble que le paclitaxel possède un tropisme pour le système de Purkinje ou le système nerveux autonome. En particulier, il favoriserait le relargage d'histamine, ce qui augmenterait la consommation myocardique en oxygène, favoriserait la survenue de spasmes coronaires et entraînerait des effets chronotropes négatifs. On observe en particulier un allongement de la conduction

atrioventriculaire et une dépression de la conduction sur le réseau de Purkinje à l'origine de la symptomatologie. [30].

➤ **Épanchement péricardique**

Plusieurs médicaments ont été associés à la survenue d'épanchements des séreuses, en particulier de la séreuse péricardique.

Il s'agit avant tout de l'imatinib (Glivec®), responsable d'une rétention hydro-sodée parfois sévère, rarement fatale, qui peut aboutir à un tableau d'anasarque. [18].

Cette toxicité semble être dose-dépendante, survenant chez 50 à 70 % des patients recevant des doses supérieures à 300 mg/j.

L'acide transrétinoïque, traitement clé des LAM3, peut être responsable d'un syndrome dit de différenciation ou ATRA-syndrome, à l'origine d'épanchement des séreuses, de fièvre et de dyspnée, qui peut justifier le recours transitoire à une corticothérapie courte.

Les agents Alkylants utilisés à fortes doses comme le busulphan ou le cyclophosphamide peuvent être à l'origine de péricardite, d'épanchement péricardique, voire de tamponnade. [18].

➤ **Des complications thromboemboliques**

Les chimiothérapies, les hormonothérapies et l'utilisation croissante des thérapies ciblées peuvent également majorer le risque thromboembolique de la maladie tumorale, multiplie le risque de complications thromboemboliques par 4 (31). La survenue de ces complications est associée à une diminution de la survie des patients. [32].

La thrombose veineuse est la deuxième cause de mortalité chez le patient cancéreux. Les séries autoptiques documentent une maladie veineuse thromboembolique (MVTE) chez 50 % des patients cancéreux. [33].

La chimiothérapie a été identifiée comme un facteur de risque de MVTE. [34]. Dans une étude américaine cas-témoin réalisée en 2000, le risque de MVTE était multiplié par 6,5 (IC 95 % : 2,1–20,2) chez les patients cancéreux recevant de la

chimiothérapie et 4,1 (IC 95 % : 1,9–8,5) chez les patients cancéreux ne recevant pas de chimiothérapie par rapport aux patients non cancéreux. [35].

Les mécanismes évoqués pour expliquer cette majoration du risque thrombotique sont multiples et probablement associés : toxicité endothéliale directe, apoptose et nécrose cellulaires avec expression de facteur tissulaire, relargage de cytokines pro-inflammatoires, activation plaquettaire, anomalies induites de l'hémostase (baisse de la protéine C, de la protéine S, de l'antithrombine III, augmentation de PAI-1) avec état d'hypercoagulabilité. [36].

Le tamoxifène utilisé dans les cancers du sein majore le risque de MVTE, particulièrement dans les deux premières années de traitement et en association avec la chimiothérapie. [37,38].

Les traitements antiangiogéniques sont également associés à une augmentation du risque de MVTE. [39].

Si le décès est parfois lié à l'évolution métastatique de la maladie cancéreuse, il peut survenir précocement en rapport avec une embolie pulmonaire (EP).

La prévalence de l'EP est significativement plus élevée chez les patients ayant un cancer. La prévalence la plus élevée concernait les patientes ayant un cancer de l'ovaire décédées en contexte de soins palliatifs (34,6 %). [40].

➤ **Troubles de la régulation tensionnelle**

L'HTA est une comorbidité fréquente chez les patients d'oncologie. Le mécanisme est encore largement méconnu, mais semble directement corrélé à l'inhibition du VEGF, qui entraînerait une diminution de la synthèse d'acide nitrique/NO dans la paroi des artérioles. Il en résulterait une vasoconstriction artériolaire, une élévation des résistances périphériques et une élévation de la pression artérielle. [41].

Le traitement antihypertenseur repose sur les recommandations habituelles, avec une préférence pour ceux ayant une action sur le système rénine–angiotensine. La prise en charge des formes sévères repose sur l'arrêt du traitement et une thérapie

anti hypertensive par voie intraveineuse. L'utilisation préférentielle de dérivés nitrés est suggérée mais sans preuve. [42].

1-7 Etude Clinique :

Le tableau classique est celui d'une insuffisance cardiaque globale, parfois purement gauche.

A. Signes fonctionnels :

Ils sont variables à type de :

- Dyspnée : d'abord à l'effort, puis au repos. Cette dyspnée est accompagnée dans près de deux tiers des cas d'une toux, volontiers nocturne, majorée par le décubitus et en rapport avec l'insuffisance ventriculaire gauche ;
- Œdème aigu pulmonaire ;
- Douleur thoracique, présente soit à type de précordialgie atypique, soit rétro sternale constrictive de type angineuse, voire infarctoïde ;
- œdème des membres inférieurs.

B. Signes physiques :

Nous pouvons avoir :

- Les signes d'insuffisance cardiaque gauche : tachycardie sinusale, bruit de galop, souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle, râles crépitants pulmonaires.
- Les signes d'insuffisance cardiaque droite associées sont souvent présents, avec la classique triade syndrome œdémateux – hépatomégalie – reflux hépato jugulaire

C. Examens paracliniques :

Radiographie thoracique

Elle est non spécifique, objectivant les signes d'insuffisance cardiaque :

Cardiomégalie quasi-constante ($IC \geq 0,5$), des signes de congestion veineuse et alvéolaire (œdème interstitiel avec Ligne de Kerley B ou alvéolaire surtout hilare, scissure), une redistribution vasculaire vers les sommets ou une pleurésie.

Électrocardiogramme

L'ECG peut être normal ou montrer :

- Une tachycardie sinusale, des troubles du rythme supra ventriculaire (fibrillation atriale notamment), voire ventriculaires (extrasystoles, salves de tachycardie ventriculaire), des anomalies non spécifiques de la repolarisation, pouvant parfois prendre le masque d'une cardiopathie ischémique avec des modifications systématisées du segment ST à type de sus ou sous-décalage
- Une hypertrophie ventriculaire gauche et ou auriculaire gauche

Échocardiographie Trans thoracique

L'échocardiographie est l'examen de première intention. Cet examen a pour objectif d'étudier la fonction systolique et diastolique du ventricule gauche (VG), la fonction systolique du ventricule droit, l'évaluation valvulaire et péricardique [43].

L'altération des indices Doppler de fonction diastolique sont les premiers paramètres atteints et représentent un signe précoce de dysfonction ventriculaire gauche, survenant dès la dose cumulative équivalente de 200 mg/m² de doxorubicine, ils précèdent habituellement l'atteinte de la fonction systolique (> 450 mg/m²). [44,45]

Dans une étude incluant 26 patients traités par anthracyclines, les anomalies de la fonction diastolique sont apparues très précocement après le début du traitement, avec une altération de la relaxation, une diminution du rapport E/A, un ralentissement de la décroissance de l'onde E transmittale, un allongement du temps de relaxation iso volumique avant la diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. [46].

La diminution de la FEVG est le paramètre le plus répandu dans le dépistage de la dysfonction myocardique chez les patients sous ou ayant été traités par

anthracyclines. La mesure de la FEVG s'effectue par la méthode de Simpson biplan en coupes apicales 4 et 2 cavités permettant d'accéder à la fois aux volumes télédiastolique et télésystolique du VG et d'obtenir la FEVG globale. Cette mesure peut être éventuellement associée au calcul du score segmentaire (*Wall Motion Score Index*). Il convient de conserver la même méthode avant l'instauration du traitement et durant tout le suivi, avec si possible, un enregistrement des boucles vidéos de façon à les comparer, en particulier si les opérateurs diffèrent d'un examen à l'autre. Cette technique est charge-dépendante ; paramètre à prendre en compte en raison des modifications de pré- et post-charge liées aux complications de la chimiothérapie (nausées, vomissements, diarrhées, solutés de réhydratation). En prétraitement, la FEVG conditionne, en partie, le type et la dose de la chimiothérapie, la durée du traitement et la fréquence des surveillances. Au cours du traitement, l'atteinte myocardique s'accompagne d'une détérioration de la FEVG qui est associée à la survenue de symptômes d'insuffisance cardiaque. [47].

Un ajustement thérapeutique carcinologique et cardiologique permet une stabilisation voire une récupération de la FEVG. Le seuil de diminution permettant de prédire la survenue d'insuffisance cardiaque est variable suivant les études. Les recommandations suggèrent un arrêt des anthracyclines en cas de diminution de plus de 10 % de la FEVG entre 2 examens ou si la FEVG est < 53 %. Lorsque la FEVG est normale, une échocardiographie est réalisée avant une dose cumulative de 300 mg/m² d'anthracyclines, puis 450 mg/m² puis systématiquement au-delà de ces doses. [43].

En cas de FEVG modérément altérée, l'échocardiographie est à réaliser avant chaque cure.

Au décours du traitement, la vigilance doit être renforcée en raison de l'apparition dans l'année qui suit ou très tardive de la cardiomyopathie avec une diminution tardive de la FEVG associée à une réponse partielle au traitement cardiovasculaire. [48].

Même en présence d'une FEVG normale, l'incidence à 10 ans de la survenue de dysfonction systolique VG est multipliée par 4 après chimiothérapie par anthracyclines. La mesure de la FEVG en échocardiographie conventionnelle est un paramètre modérément sensible et peu discriminant à la détection de la dysfonction cardiaque et incite à recourir à des indices précoces et prédictifs d'une altération de la fonction systolique. Cependant son utilisation fait partie intégrante des recommandations. [43].

- En mode bidimensionnel : Les cavités cardiaques sont dilatées avec un ventricule gauche de forme sphérique le plus souvent. Les cavités droites sont aussi dilatées par atteinte du ventricule droit en cas de CMD.

- Des troubles de la cinétique segmentaire en cas de cardiopathie ischémique.

- Des épanchements péricardiques, des thrombus muraux de l'oreillette ou du ventricule gauche sont possibles.

- En mode TM (Temps Mouvement) :

Ont été décrites, la dilatation de la cavité ventriculaire gauche, l'hypokinésie, dyskinésie, akinésie des parois et la fonction contractile des ventricules (fraction de raccourcissement et fraction d'éjection). L'épaisseur des parois ventriculaires est normale. Un épanchement péricardique peut se voir.

Le Doppler pulsé, continu et couleur évalue la régurgitation de la valve mitrale ou tricuspide.

Les paramètres de déformations :

Bien que la FEVG soit le paramètre le plus utilisé, sa valeur pronostique est controversée. L'étude de la déformation a ici toute sa place. Les paramètres de déformation myocardique (*strain*) et la vitesse de cette déformation (*strain rate*) reposant sur la physiopathologie des fibres myocardiques constituent des méthodes de dépistage plus rapides et plus sensibles que la FEVG, de l'altération de la fonction myocardique. Les fibres myocardiques ont une architecture et une contraction complexes : fibres longitudinales (sous-endocardiques et sous-

péricardiques), radiales (médio pariétales) et circonférentielles. Les avantages du *speckle tracking* par rapport au Doppler tissulaire sont la bonne résolution spatiale, l'absence d'angle-dépendance, le bon rapport signal/bruit, la rapidité d'utilisation et une bonne reproductibilité. Cette technique dépend néanmoins de la qualité de l'image, de la nécessité d'une cadence importante de l'image. Elle permet de mettre en évidence une atteinte infra clinique et donne accès à un diagnostic précoce d'anomalies subtiles de fonction systolique régionale, avant modification de la FEVG, parfois même avant l'apparition d'une dysfonction diastolique.

De nombreuses études ont utilisé les paramètres de déformation chez des patients traités par chimiothérapie. La plupart d'entre elles montrent que ces paramètres diminuent avant l'altération de la FEVG. Même si cette atteinte touche les 3 composantes de la déformation myocardique — radiale, circonférentielle et longitudinale — c'est la déformation longitudinale qui est la plus utilisée en raison de sa meilleure reproductibilité et de sa meilleure robustesse. Le strain longitudinal a la variabilité la moins importante comparé aux autres Strains, ce qui le rend plus utilisable. [49].

Ce strain est influencé par l'âge, le sexe et la machine utilisée. Le strain est dépendant des conditions de charge. Le strain est vendeur dépendant, incitant les vendeurs à améliorer leurs standardisations donc cette variabilité liée au logiciel de relecture s'améliore. [50].

Il convient de confirmer ce résultat sur un 2^e examen réalisé 2 semaines plus tard. Une diminution de la torsion et de la détorsion a aussi été mise en évidence un mois après le début de la chimiothérapie alors que la FEVG était encore normale. [51].

La diminution des paramètres de déformation constitue un facteur de mauvais pronostic

Démarches imagerie et biologique d'un patient sous chimiothérapie :

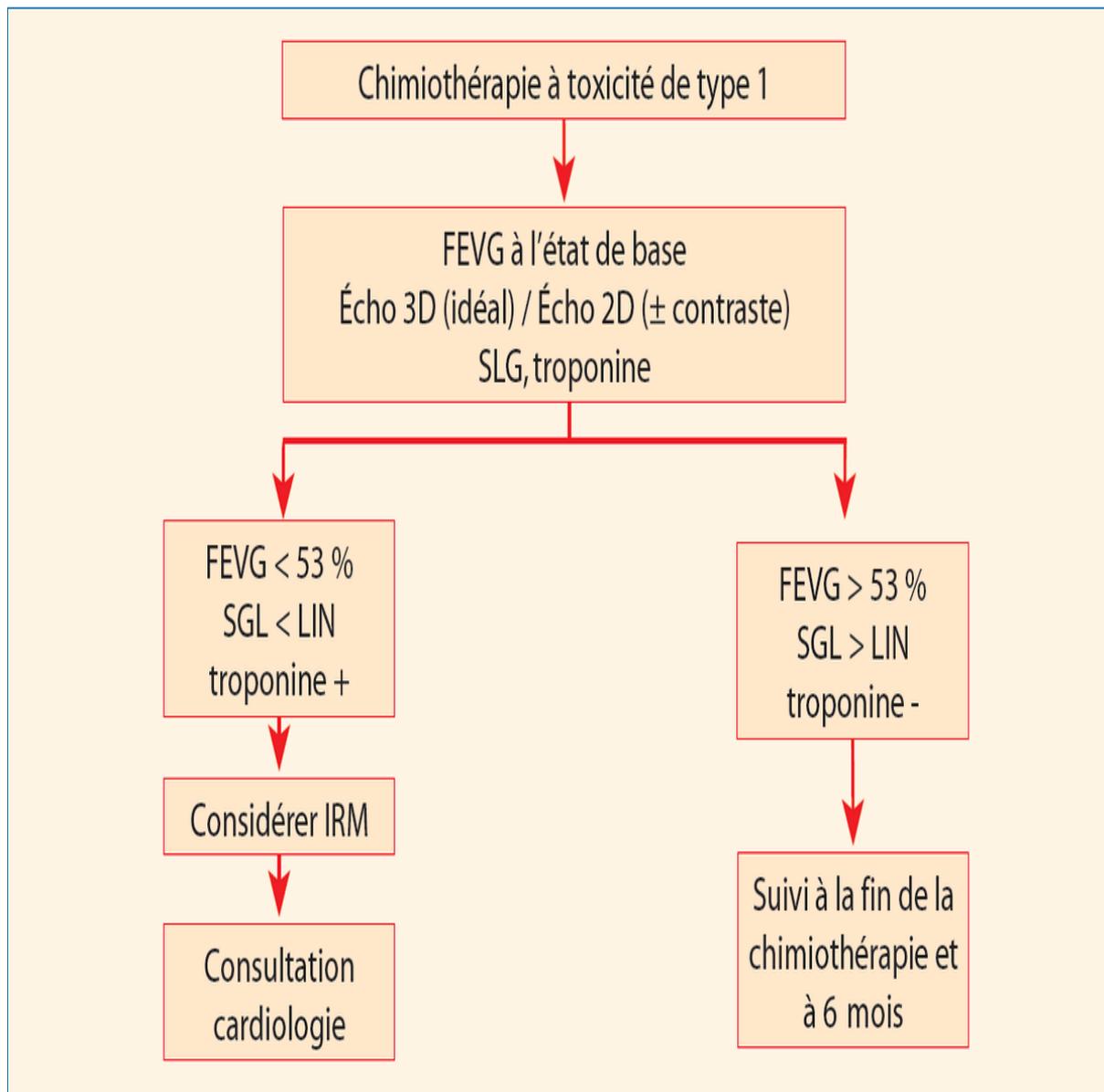


Figure 1. Initiation d'une chimiothérapie associée à toxicité de type 1.

L'évaluation à l'état de base doit comporter les mesures de fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), le strain global longitudinal (SGL), le dosage de la troponine. Si un des paramètres est anormal, le recours au cardiologue est indispensable. Le suivi est recommandé à la fin de la cure et 6 mois plus tard pour des doses $< 240 \text{ mg/m}^2$. Si ces doses sont plus élevées, les mesures de FEVG, de SGL et le dosage de la troponine sont recommandés avant chaque dose de 50 mg/m^2 . D'après Plana JC. J Am Soc Echocardiogr 2014 ; 27 : 911-39. LIN = limite inférieure de la normale.

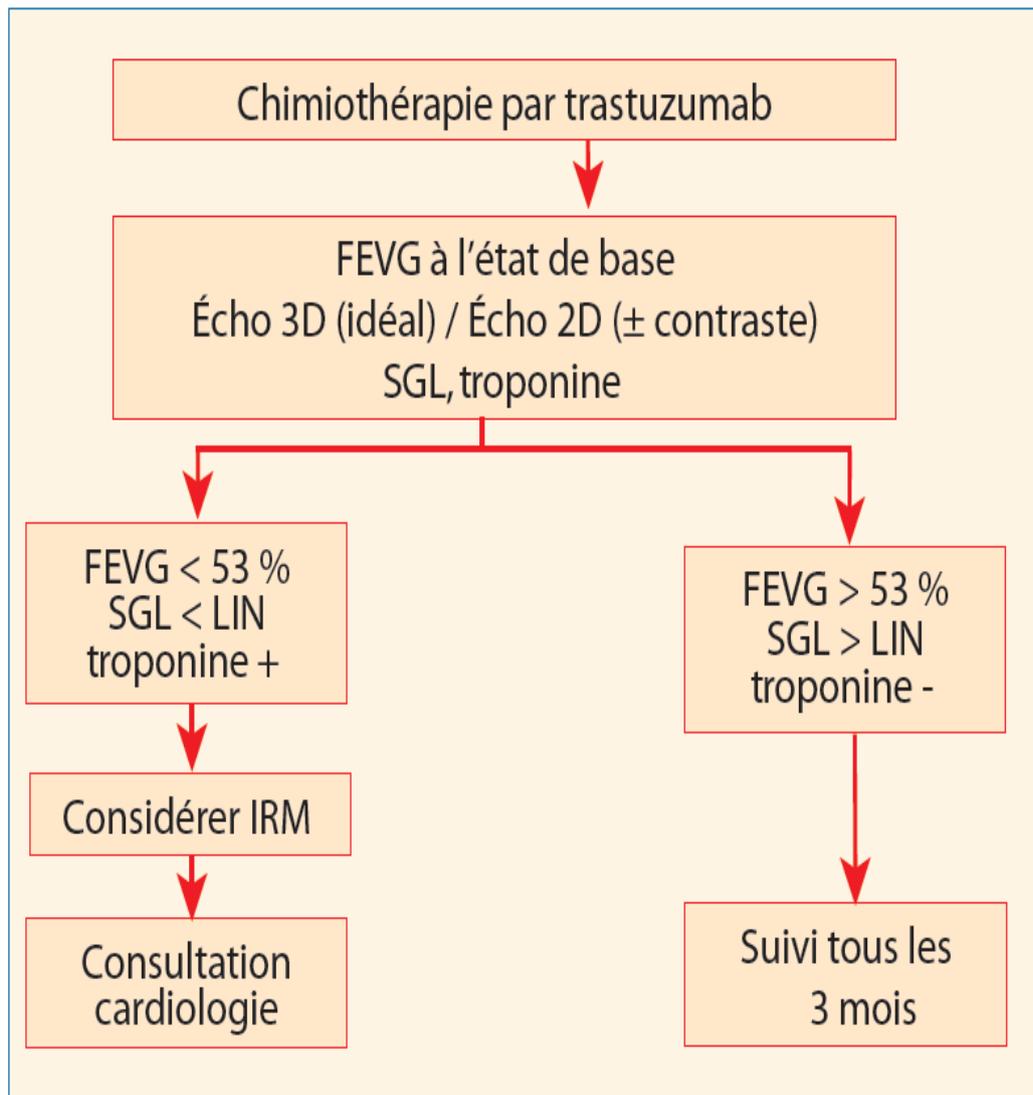


Figure 2. Initiation d'un traitement par trastuzumab après chimiothérapie associée à une toxicité de type 1.

L'évaluation à l'état de base doit comporter les mesures de fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), le strain global longitudinal (SGL), le dosage de la troponine. Si un des paramètres est anormal, le recours au cardiologue est indispensable. Les mesures de FEVG, de SGL et le dosage de la troponine sont recommandés tous les 3 mois en cours de traitement et 6 mois plus tard. D'après Plana JC. J Am Soc Echocardiogr 2014 ; 27 : 911-39. LIN = limite inférieure de la normale.

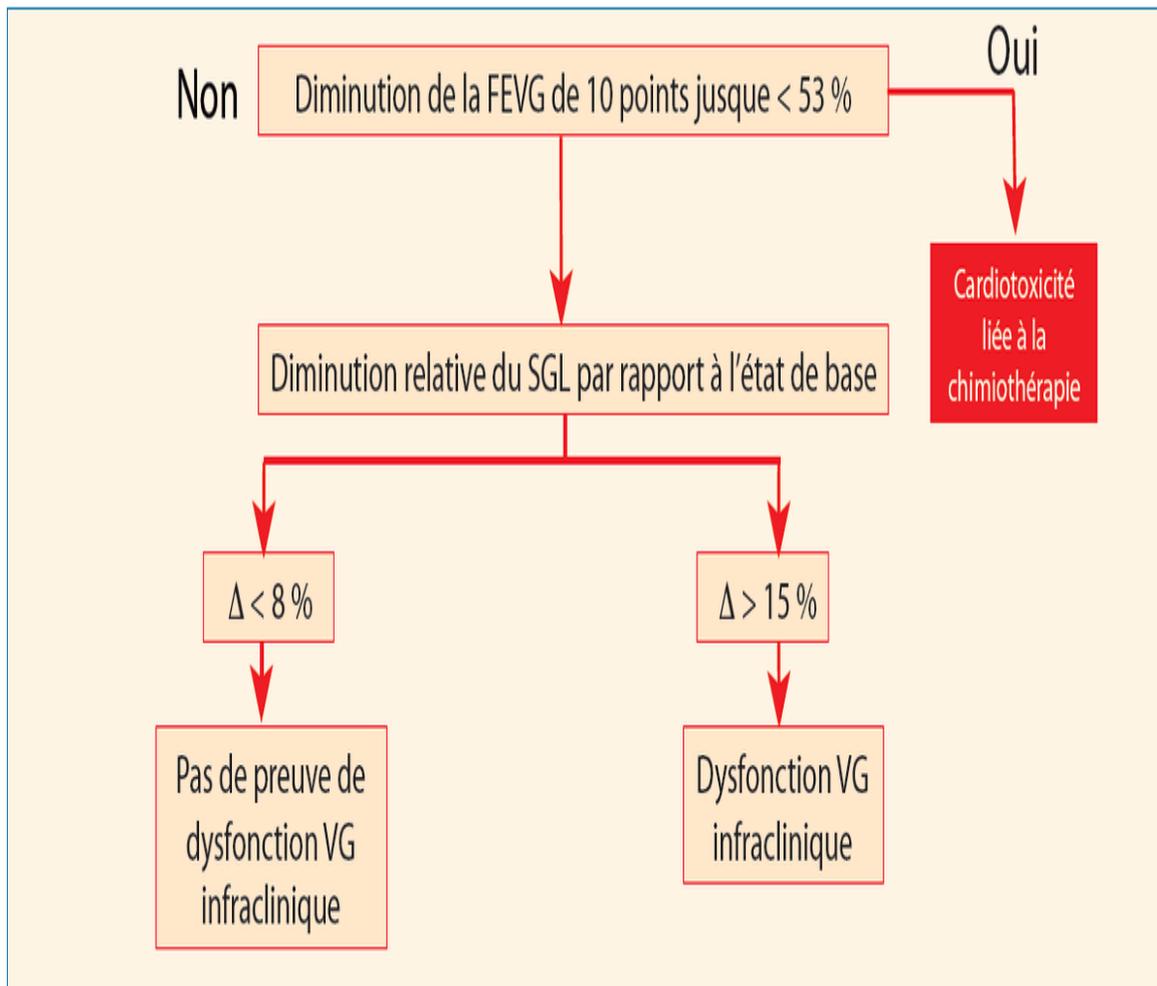


Figure 3. Détection précoce de dysfonction systolique infra clinique par la méthode du strain global longitudinal (SGL).

L'utilisation du SGL est recommandée pour la détection infra clinique de la dysfonction ventriculaire gauche. Si les données de SGL sont disponibles à l'état de base, une diminution relative $> 15\%$ par rapport au données de base est prédictive de dysfonction systolique ventriculaire gauche infra clinique. D'après Plana JC. J Am Soc Echocardiogr 2014 ; 27 : 911-39.

L'étude de la fonction ventriculaire gauche ne peut se limiter en routine désormais à une utilisation simple de la FEVG pour dépister précocement une dysfonction ventriculaire gauche.

- La diminution de la FEVG est donc un paramètre largement insuffisant. Il convient d'utiliser d'autres techniques échocardiographiques telles que l'analyse de la fonction diastolique, les vitesses en Doppler tissulaire, le strain.
- L'imagerie de déformation est devenue un outil accessible en routine, facile d'utilisation et reproductible. Elle permet une étude plus adaptée des différents mécanismes de dysfonction globale et régionale alors que les paramètres habituels restent normaux.
- Cette approche multiparamétrique du suivi des patients est à associer au dosage des biomarqueurs (troponine, BNP). Les recommandations précisent qu'il faut mesurer la FEVG, le strain longitudinal et la troponine au cours du suivi du patient qu'on introduise une molécule de type I ou de type II, de les suivre de manière régulière.

On aboutit à une nouvelle définition de la cardiotoxicité qui est la combinaison de la troponine et du strain longitudinal. Le delta de strain $> 15\%$ est retenu comme significatif.

IRM cardiaque :

Utilisée selon la disponibilité ; elle renseigne sur la structure du myocarde et elle permet une évaluation plus précise de la FEVG. Cet examen est basé sur l'utilisation de champs magnétiques et non de radiation. [52].

D. Traitement :

En cas de survenue d'une insuffisance cardiaque aux anti-cancéreux, celle-ci doit être traitée de façon agressive par les traitements standards qui associent les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les bêtabloquants, la spironolactone et les digitaliques. En cas de contrôle du cancer, on pourra même discuter le cas échéant d'une transplantation cardiaque.

Ailleurs d'autres molécules pourront être utilisées tel que les statines, les antiagrégants plaquettaires. [53].

E. Prévention :

La prévention de la survenue d'une cardiotoxicité n'est suggérée que chez les patients à plus haut risque (patients devant recevoir de fortes doses d'anti-cancéreux, présentant une cardiopathie sous-jacente ou des facteurs de risques cardiovasculaire mal contrôlés).

Les molécules utilisées sont : Inhibiteur de l'enzyme de conversion, bêtabloquant ou l'association des deux

METHODOLOGIE

2. METHODOLOGIE :

2.1 Lieu d'étude :

Notre étude s'est déroulée dans le service de cardiologie du CHUME « Le Luxembourg » de Bamako, au Mali.

2.2 Type d'étude :

Il s'est agi d'une série hospitalière transversale, analytique et prospectif.

2.3 Période d'étude :

L'étude a été réalisée sur une période de 6 mois.

2.4 Population d'étude :

Il s'est agi des patients sous chimiothérapie reçus dans le service de cardiologie pour une évaluation cardiaque ou pour une complication cardiaque, durant la période d'étude.

2.4.1 Echantillonnage :

Il s'est agi d'un échantillonnage de type non exhaustif, concernant les patients qui ont répondu aux critères d'inclusion.

2.4.2 Critères d'inclusion :

Il s'est agi des patients qui a la fois :

- Sont admis en consultation externe de cardiologie ;
- Sous chimiothérapie ou devant être mis sous chimiothérapie ;
- Ayant bénéficié au moins d'une échographie transthoracique pré thérapeutique ;
- Et d'un suivi clinique et échographique au cours de la chimiothérapie pendant la période d'étude.

2.4.3 Critères de non inclusion :

N ont pas été inclus les patients :

- ✓ Admis en cardiologie, ne bénéficiant pas d'un protocole de chimiothérapie ;
- ✓ Sous chimiothérapie, non reçus en cardiologie ;
- ✓ Dont le suivi n'a pas été correctement effectué ;
- ✓ N'ayant bénéficié d'au moins une échographie transthoracique pré thérapeutique.

2.5 Collecte des données :

Les données ont été recueillies directement en salle d'échographie et à l'examen clinique des patients, notées sur des fiches d'enquête et éditées dans une base de données.

Les variables étudiées ont été :

- ✓ Le sexe ;
- ✓ L'âge ;
- ✓ La profession ;
- ✓ Les facteurs de risque cardio-vasculaires (hta, diabète, sédentarité, obésité)
- ✓ Les signes cliniques cardiologiques (dyspnée, palpitations, douleur thoracique, œdème des membres inférieurs) ;
- ✓ Le diagnostic oncologique ;
- ✓ Le protocole de chimiothérapie ;
- ✓ Les données de l'échocardiographie transthoracique pré-chimiothérapie ;
- ✓ Les données de l'échocardiographie transthoracique à trois mois de chimiothérapie ;
- ✓ Les données de l'échocardiographie transthoracique à six mois de chimiothérapie ;
- ✓ Les aspects électriques en pré-chimiothérapie ;
- ✓ Les complications cardiaques ;
- ✓ Les données de l'évolution clinique ;

- ✓ Les données du traitement cardiologique médicamenteux ;
- ✓ Les données de corrélation entrent :
 - Le protocole de chimiothérapie et les aspects électriques ;
 - Le protocole de chimiothérapie et la baisse de la FEVG ;
 - Le protocole de chimiothérapie et l'élévation des PRVG ;
 - Le nombre de cures de chimiothérapie et la baisse de la FEVG.

2.6 Saisie et analyse des données :

La saisie et l'analyse des données ont été effectuées grâce au logiciel SPSS version 17.0 et les résultats ont été rédigés à l'aide de Microsoft Word office 2010.

2.7 Aspects éthiques :

Un consentement libre et éclairé des patients a été obtenu avant leur inclusion dans l'étude.

Les renseignements donnés par chaque patient ou parent sont restés totalement confidentiels et l'anonymat sur l'identité des patients a été gardé.

RESULTATS

3. RESULTATS :

GRAPHIQUES :

1. Résultats globaux :

Au cours de notre période d'étude, nous avons colligé environ 2000 patients en cardiologie, parmi lesquels 30 ont répondu à nos critères d'inclusion

2. Résultats descriptifs :

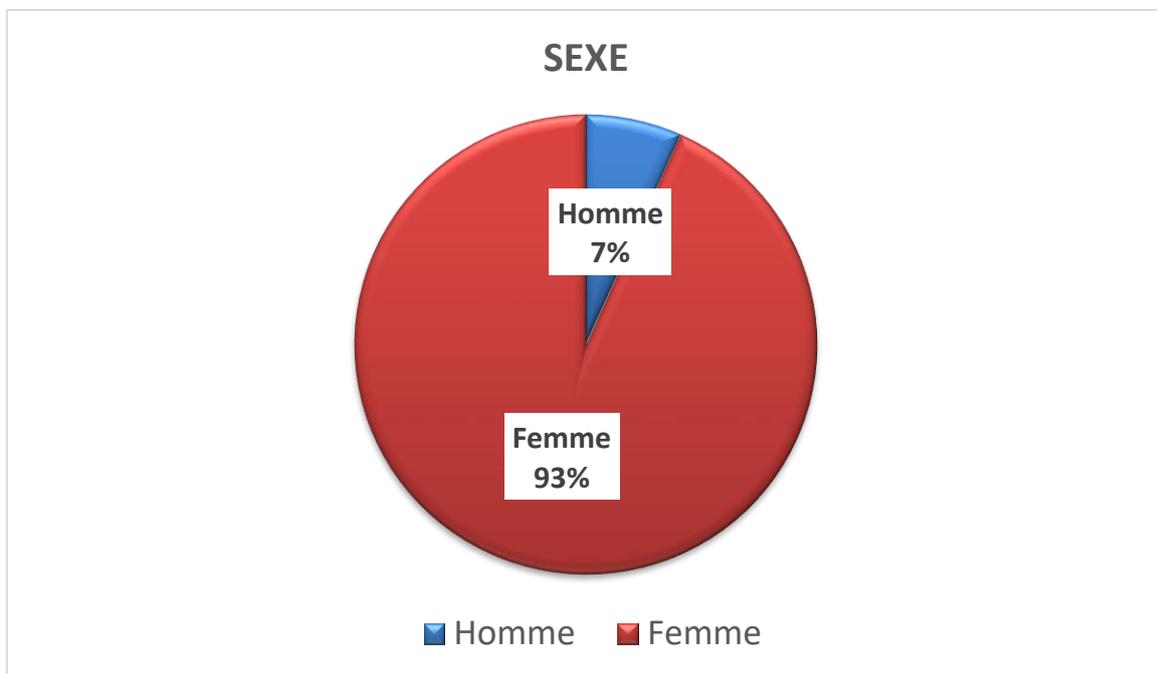


Figure 1 : Répartition selon le sexe.

Le sexe féminin a été majoritaire, avec une fréquence de 28 patientes sur 30, soit un taux de 93%.

Le sex-ratio était de 0.07.

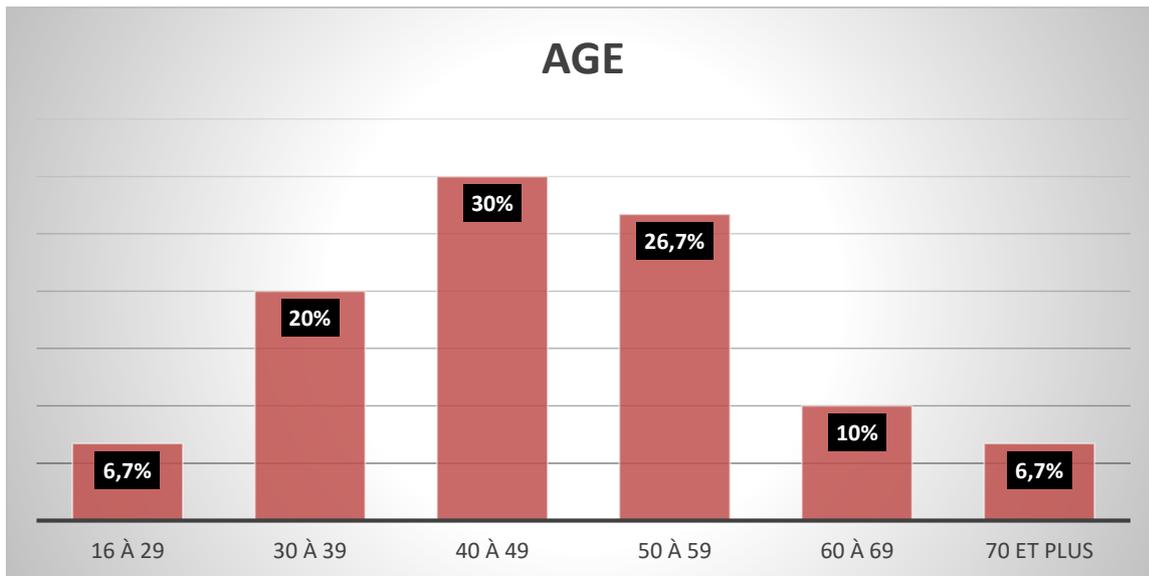


Figure 2 : Répartition selon l'âge.

La tranche d'âge de 40 à 49 ans a été la plus représentée avec 9 patients et un taux de 30%.

Age moyen 43 ± 5 ans

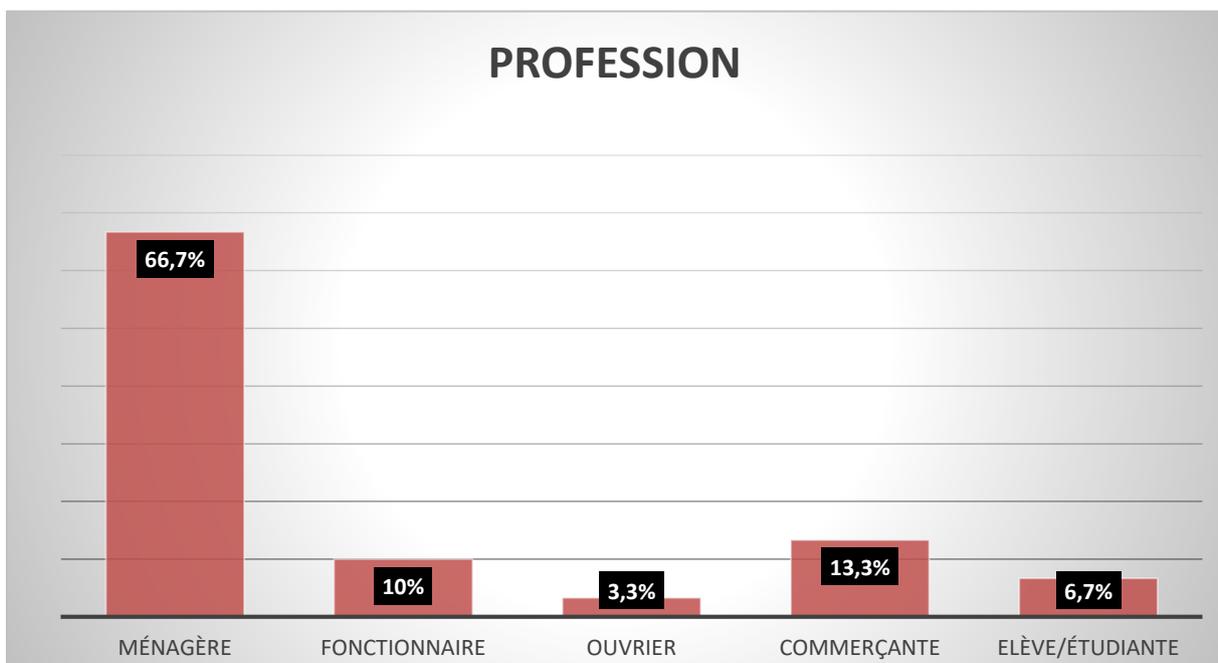


Figure 3 : Répartition selon la profession.

Les ménagères ont été les plus représentées, avec 20 patientes et un de taux 66,7%.

Tableau I : Distribution selon les facteurs de risques.

Antécédent	Effectifs(N :30)	Pourcentages
HTA	18	60
Diabète	3	10
Obésité	5	16,7
Sédentarité	26	86,7
Sans Facteur de risque	2	6,7

La sédentarité a été le facteur risque le plus présent, avec 26 patients et un taux de 86,7%.

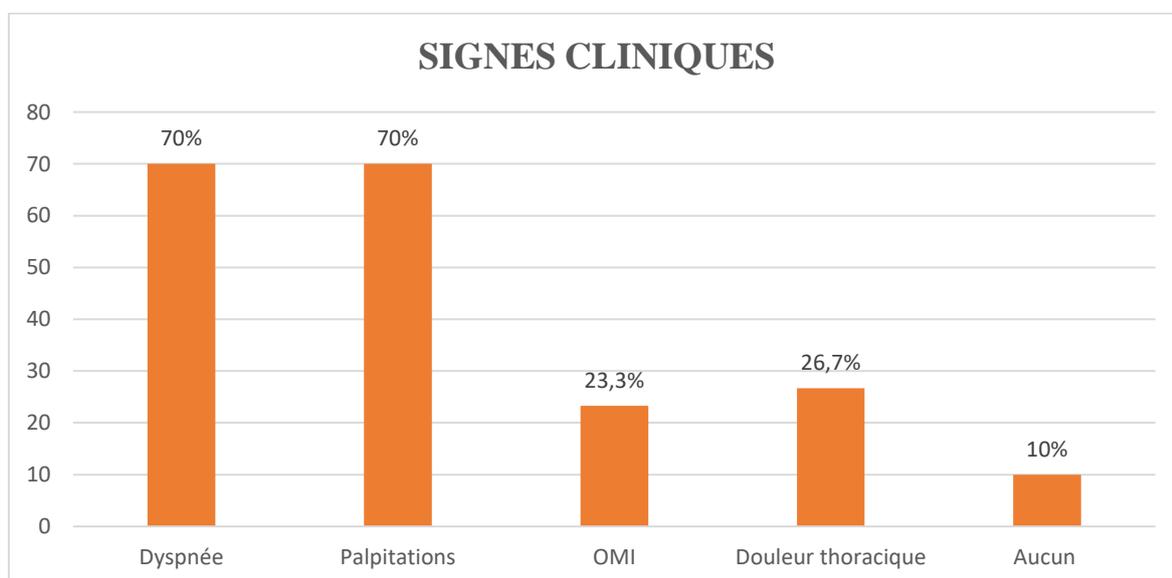


Figure 4 : Distribution selon les signes cliniques.

La dyspnée et les palpitations ont été les signes les plus fréquents chez 21 patients, avec un taux de 70%.

Tableau II : Répartition selon le diagnostic oncologique

Diagnostic oncologique	Fréquence	Pourcentage
Tumeur du sein	18	60,0
Maladie de hodgkin	3	10,0
Tumeur de la cuisse	2	6,7
Tumeur de la mandibule	1	3,3
Tumeur du genou	1	3,3
Tumeur de vessie	1	3,3
Tumeur lombaire	1	3,3
Tumeur cervicale	1	3,3
Tumeur du poumon	1	3,3
Tumeur du foie	1	3,3
Total	30	100,0

Le diagnostic oncologique prédominant était la tumeur du sein avec 60% des cas.

Tableau III : Répartition selon le protocole de chimiothérapie

Protocole	Fréquence	Pourcentage
Adriamycine Cyclophosphamide(AC60)	1	3,3
AC60+paclitaxel	9	30,0
Paclitaxel	3	10,0
Abvd	1	3,3
Doxorucine	5	16,7
Paclitaxel + carboplatine	3	10,0
Doxorubicine + navelbine	1	3,3
Doxorubicine + gemzar + docétaxel	1	3,3
Taxozometa + navelbine	1	3,3
AC60+docetaxel	2	6,7
Gemzar + carboplatine	1	3,3
Chop	1	3,3
Chop + doxorubicine	1	3,3
Total	30	100,0

L'AC60 associé au paclitaxel a été le protocole le plus utilisé, avec un taux de 30%.

Tableau IV : Répartition selon les résultats de l'échographie cardiaque initiale réalisée avant la chimiothérapie.

<u>Fraction d'éjection</u>	<u>Nombre (N : 30)</u>	<u>fréquence</u>
Préservée : Supérieure à 50%	27	90,0
Intermédiaire : 40 - 50%	3	10,0
Réduite : Inférieure à 40%	0	0
Totale	30	100,0

La Fraction d'éjection a été préservée, dans 90% en pré chimiothérapie.

Tableau V: Répartition selon les résultats de l'échographie cardiaque réalisée à 3 mois de chimiothérapie

<u>Baisse de 10 % de la Fraction d'éjection</u>	<u>Nombre (N : 30)</u>	<u>fréquence</u>
OUI	3	10 ,0
NON	27	90 ,0
Total	30	100,0

<u>Elévation des PRVG</u>	<u>Nombre(:30)</u>	<u>Pourcentage</u>
Oui	0	00
Non	30	100,0
Total	30	100,0

<u>Fraction d'éjection</u>	<u>Nombre (N : 30)</u>	<u>Fréquence (%)</u>
Préservée : Supérieure à 50%	25	83
Intermédiaire : 40 - 50%	5	17
Total	30	100

La fraction d'éjection était préservée dans 83% à l'échographie cardiaque réalisée à 3mois de chimiothérapie.

Il a été observé une baisse de 10% de la fraction d'éjection du ventricule gauche avec un taux 10% des cas (n= 3).

Tableau VI: Répartition selon les résultats de l'échographie cardiaque réalisée à 6 mois de chimiothérapie.

<u>Baisse de 10 % de la Fraction d'éjection</u>	<u>Nombre (N:30)</u>	<u>Fréquence</u>
OUI	13	43
NON	17	57
Total	30	100,0

<u>Elévation des PRVG</u>	<u>Nombre(N :30)</u>	<u>Fréquence</u>
OUI	5	17
NON	25	83
Total	30	100,0

<u>Fraction d'éjection</u>	<u>Nombre (N : 30)</u>	<u>fréquence</u>
Préservée : Supérieure à 50%	18	60,0
Intermédiaire : 40 - 50%	7	23,3
Réduite : Inférieure à 40%	2	6,7
Altérée (inférieure à 30)	3	10
Totale	30	100,0

La Fraction d'éjection du ventricule gauche a été préservée dans 60 % à l'échographie cardiaque réalisée à 6 mois de chimiothérapie.

Il a été observé une baisse de 10% de la fraction d'éjection ventriculaire gauche chez 13 patients avec un taux de 43% des cas.

Une élévation des pressions de remplissage a été observé chez 5 patients avec un taux de 17% des cas.

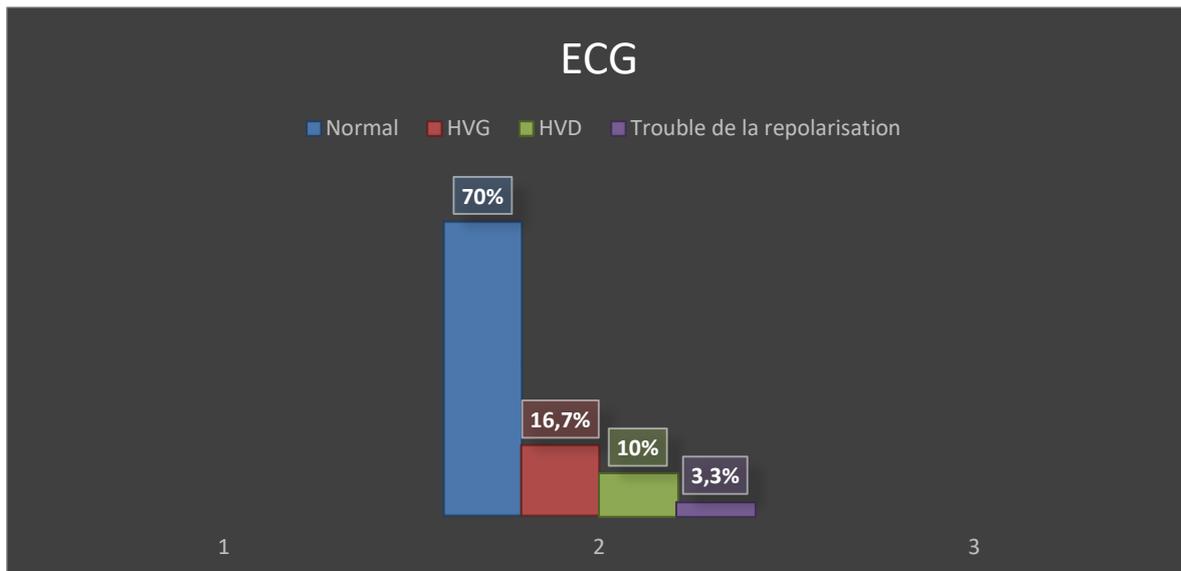


Figure 5: Répartition selon les résultats de l'électrocardiogramme.

Les résultats de l'ECG sont normaux dans 70% des cas.

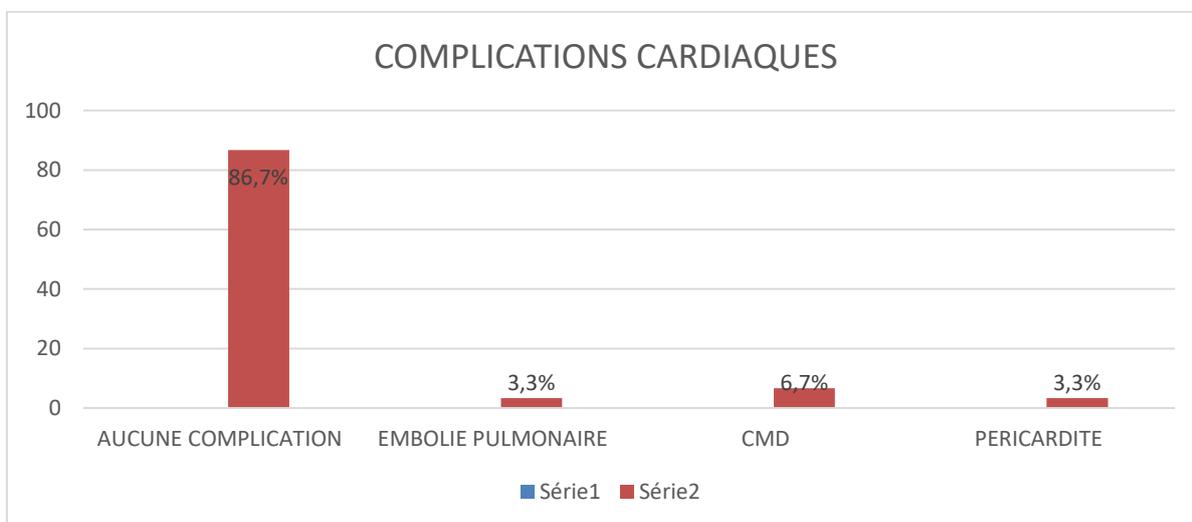


Figure 6: Répartition selon les complications cardiaques retrouvées.

Près de 87% de nos patients n'ont pas présenté de complications.

La CMD a été notée chez 2 patients, la péricardite aigüe chez 1 patient et l'embolie pulmonaire chez 1, avec des taux respectifs de 6,7%, 3,3% et 3,3%.

Tableau VIII: Répartition selon l'évolution clinique des malades.

<u>Evolution</u>	<u>Nombre(N :30)</u>	<u>Fréquence</u>
BONNE	23	77
DECES	7	23
Total	30	100,0

L'évolution a été bonne dans 77% des cas.

Le décès est survenu dans 23% des cas.

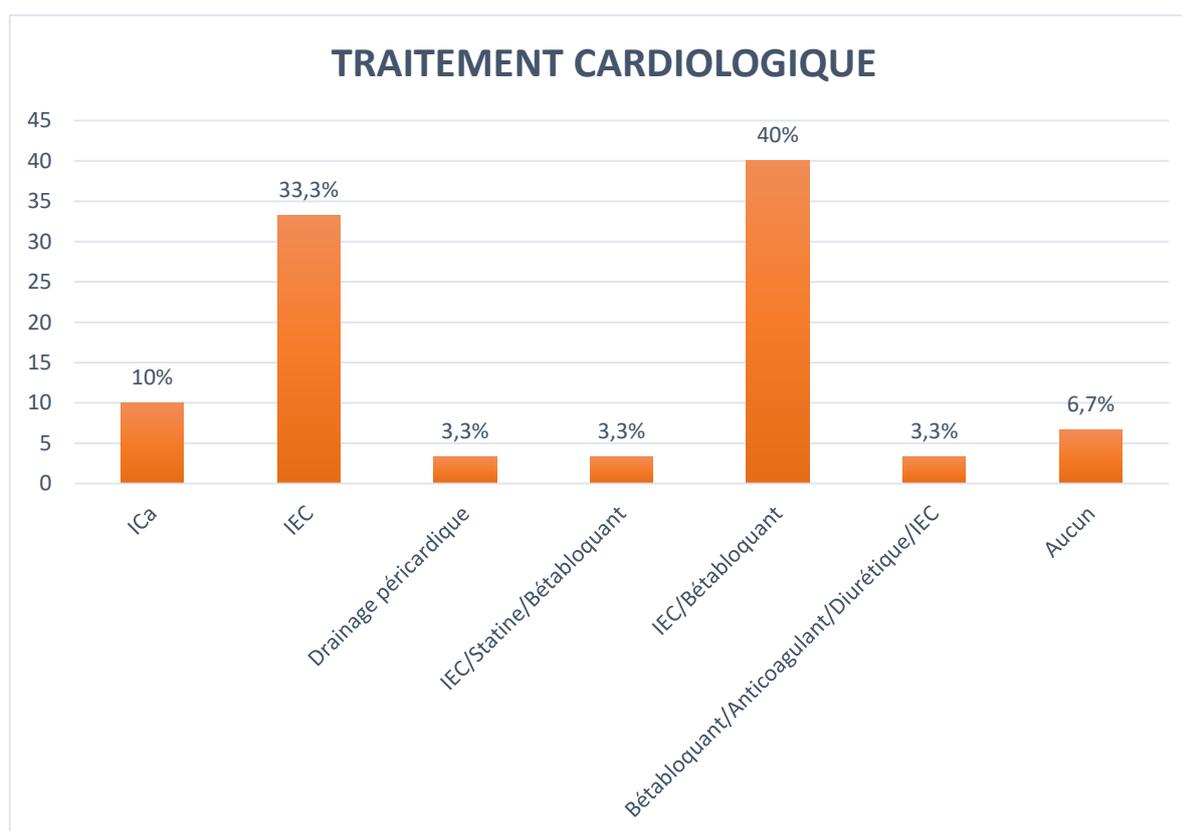


Figure 7: Répartition selon le traitement cardiologique médicamenteux.

Les IEC associés aux bétabloquants ont été les plus prescrits, dans 40,0%.

3.Résultats analytiques :

Tableau IX : Répartition selon le protocole de chimiothérapie et l'ECG.

Protocole de chimiothérapie	Normales	HVG	HVD	Trouble de la repolarisation		Total
	N	N	N	N	P	N
	P	P	P	N	P	P
Adriamycine	1	0	0	0		1
Cyclophosphamide(AC60)						
AC60+Paclétaxe	8	1	0	0		9
Paclitaxel	2	0	1	0		3
ABVD	1	0	0	0		1
Doxorubicine	3	2	0	0		5
Paclitaxel + Carboplatine	2	0	1	0		3
Doxorubicine +Navelbine	1	0	0	0		1
Doxorubicine + Gemzar + Docétaxel	0	1	0	0		1
Taxozometa + navelbine	1	0	0	0		1
AC60+docetaxel	0	0	1	1		2
Gemzar + Carboplatine	1	0	0	0		1
Chop	0	1	0	0		1
Chop + doxorubicine	1	0	0	0		1
Total	21	5	3	1		30

Nous n'avons pas trouvé de lien statistiquement significatif entre les anomalies à l'ECG et les différents protocoles utilisés dans notre étude avec p à 0,327.

Tableaux : Répartition selon le protocole de chimiothérapie et la baisse de 10% de la Fraction d'éjection.

Protocole de chimiothérapie	FE basse de 10%				Total N P
	OUI		NON		
	N	P	N	P	
Adriamycine Cyclophosphamide(AC60)	0		1		1
AC60 + paclitaxel	5		4		9
Paclitaxel	1		2		3
Abvd	0		1		1
Doxorucine	3		2		5
Paclitaxel + Carboplatine	1		2		3
Doxorubicine + navelbine	1		0		1
Doxorubicine + Gemzar + docétaxel	1		0		1
Taxozometa + navelbine	1		0		1
AC60 + docétaxel	1		1		2
Gemzar + Carboplatine	0		1		1
Chop	1		0		1
Chop + doxorubicine	0		1		1
Total	15		15		30

Nous n'avons pas trouvé de lien significatif entre la baisse de la FE et les protocoles de chimiothérapie avec p à 0,705.

Tableaux : Répartition selon le protocole de chimiothérapie et l'élévation des pressions de remplissage.

Protocole de chimiothérapie	PRVG				Total	
	Normal		Elevée		N	P
	N	P	N	P		
Adriamycine	1		0		1	
Cyclophosphamide(AC60)						
AC60 + paclitaxel	6		3		9	
Paclitaxel	3		0		3	
Abvd	1		0		1	
Doxorucine	5		0		5	
Paclitaxel + Carboplatine	2		1		3	
Doxorubicine + navelbine	1		0		1	
Doxorubicine + Gemzar + docétaxel	1		0		1	
Taxozometa + navelbine	1		0		1	
Ac60 + docétaxel	2		0		2	
Gemzar + Carboplatine	1		0		1	
Chop	1		0		1	
Chop + doxorubicine	0		1		1	
Total	25		5		30	

Nous n'avons pas trouvé de lien significatif entre les pressions de remplissage de ventricule gauche et les protocoles de chimiothérapie avec p à 0,546.

Tableau XII: Répartition selon le nombre de cure et la baisse de la fraction d'éjection.

Nombre de cure	Baisse de de la Fraction d'éjection					
	OUI		NON		Total	
	N	P	N	P	N	P
4	1		0		1	
5	2		2		4	
6	4		6		10	
7	0		6		6	
8	4		0		4	
9	1		0		1	
10	0		1		1	
11	1		0		1	
14	1		0		1	
15	1		0		1	
Total	15		15		30	

Nous n'avons pas trouvé de lien significatif entre la baisse de la Fraction d'éjection et les nombres de cures avec p à 0,059.

Commentaires

Et

Discussion

4. Commentaires et discussion :

Limites de l'étude :

Au cours de l'étude, nous avons rencontré des limites :

- ✓ Une absence de certaines données échocardiographiques, pour effectuer des comparaisons ;
- ✓ Une irrégularité voire l'abandon du suivi par certains patients.

Dans notre étude, 30 patients ont répondu à nos critères d'inclusion.

L'âge moyen de nos patients était de 43 ± 5 ans.

Ceci est comparable à l'âge moyen retrouvé par Mr. AKOUA et KAMATE qui ont eu respectivement $46 \pm$ et $40,16 \pm$ dans leur étude réalisée au MALI.

La tranche d'âge de 40-49 ans a été la plus représentée, avec un taux de 30%.

Ce résultat est proche de l'âge moyen retrouvé par Mr. AKOUA [54] et KAMATE [56] qui ont eu respectivement une tranche comprise entre 26-65 ans et 41-50, dans sa thèse de médecine réalisée au point G, au Mali.

Ce jeune âge peut s'expliquer par le fait que la population malienne est jeune plus de 80% ont moins de 40 ans.

Les femmes étaient les plus représentées, avec un sex-ratio de 0,07.

Cette prédominance féminine était rapportée dans le registre GLOBOCAN concernant l'épidémiologie des cancers en Afrique sub-saharienne. [55].

La sédentarité et l'hta venant en seconde position ont été les facteurs de risque le plus prédominant. Par contre une étude prospective faite aux USA par EMILY S LAU et al ont trouvé que 25% des patients ayant l'HTA ont développé un cancer [61]. De plus il a été démontré que la présence des facteurs de risque cardiovasculaire potentialise la cardiotoxicité.

Ceci nous montre l'importance de ce mode de vie dans l'avènement des maladies cardio-vasculaires.

Les signes fonctionnels retrouvés étaient la dyspnée et les palpitations respectivement dans 70% des cas chacune.

Le diagnostic oncologique le plus représenté a été la tumeur du sein dans 60% des cas.

Ce résultat est proche de celui de Kamaté [56] et Sidibé [57] chez qui la tumeur du sein a été la plus représentée, dans respectivement 61,29 % et 59 % des cas.

Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le cancer du sein est le plus diagnostiqué chez les femmes.

La fraction d'éjection du ventricule gauche était conservée chez 90 % de nos patients, à l'échocardiographie transthoracique initiale (avant le début de la chimiothérapie).

A 3 mois de chimiothérapie, une baisse de 10 % de la FEVG a été observée chez 10 % de nos patients (n=3).

A 6 mois de chimiothérapie une baisse de 10 % de la FEVG a été observée chez 43 % (n=13).

Cette baisse de 10% de la FEVG sous chimiothérapie a été également observée chez 20% (n=13) des patients dans une étude réalisée par ARCINIEGAS CALLE aux USA. [58]

Par contre dans une autre étude réalisée par CIRO SANTORO aux USA, il n'y avait pas eu de baisse de la fraction d'éjection à l'échocardiographie de façon significative sous chimiothérapie. [59]

Aussi, une élévation des PRVG a été observée chez 5 patients ; soit un taux de 17 %.

CIRO SANTORO dans son étude a trouvé une élévation des PRVG chez 32% de ses patients. [59]

Cette différence de pourcentage pourrait être expliquée par le faible effectif de notre étude et par la méthode d'évaluation des PRVG utilisée. Nous avons utilisé le profil mitral en doppler pulsé et CIRO SANTORO a utilisé le doppler tissulaire.

Les complications sont survenues chez 13,3% de nos patients (n=4) dont un cas d'embolie pulmonaire, un cas de péricardite et deux cas de cardiomyopathie dilatée.

Il n'existe pas de lien statistique entre l'attitude thérapeutique et les atteintes cardiovasculaires observées.

Le repos strict, le régime désodé, les diurétiques, les IEC, les statines et les anticoagulants ont été la base des schémas thérapeutiques.

L'évolution a été bonne dans la majorité des cas.

Le décès est survenu chez 7 de nos patients, dont 2 patients avaient une dysfonction systolique. Aussi SIDIBE [57] a eu 7 patients décédées soit un taux 7%, contrairement à TRAORE [60] qui a eu 34,3% dans sa thèse de médecine au Mali.

Ce faible taux de décès peut être lié pour la plupart à l'efficacité des anti-cancéreux et à la compétence du personnel sanitaire.

Conclusion :

Les patients sous chimiothérapie constituent une population à risque des complications cardiovasculaires. Les complications peuvent être observés lors de la chimiothérapie, à la fin de la chimiothérapie voire 10ans après la chimiothérapie et cela peut devenir un problème de santé publique.

Les femmes ont été majoritairement représentées.

La sédentarité a été le facteur de risque le plus représenté avec la dyspnée et la palpitation comme signe fonctionnelle.

Il a été observée une baisse de la FEVG chez 43% à 6 mois

L'embolie, la cardiomyopathie dilatée et la péricardite ont été les complications observées au cour de l'étude.

Le repos strict, le régime désodé, les diurétiques, les IEC, les anticoagulants et les statines ont été la base de notre schéma thérapeutique

Un suivi cardiologique est indispensable pour prévenir les complications à long terme.

Le dépistage précoce et le traitement améliore le pronostic.

Recommandations :

Au terme de notre étude, nous recommandons :

Aux pouvoirs publiques :

- L'établissement d'un institut de cardiologie
- La multiplication des structures hospitalières engagées dans la prise en charge des maladies cancéreuses ;
- La mise en œuvre des moyens et des stratégies politiques de sensibilisation des patients, en vue d'un diagnostic et d'un dépistage précoce.

Aux médecins :

- De faire une étude à grande échelle qui pourrait permettre d'obtenir des données plus importantes dans la prise en charge des complications cardio-vasculaires, chez les patients sous chimiothérapie ;
- D'informer, d'éduquer, de communiquer sur les effets secondaires potentiels, induits par les traitements anticancéreux ;
- La référence des patients diagnostiqués d'un cancer vers les structures spécialisées dans la prise en charge.

Aux malades :

- De se faire consulter précocement par un médecin pour tout signe d'appel cardiaque ;
- L'observance régulière du traitement prescrit par le médecin ;
- Le respect des rendez-vous donnés par le médecin ;
- Corrigé les facteurs de risque cardio-vasculaire évitables.

Références bibliographiques :

1. ZOLINGER. H; Abrégé d'anatomie pathologie : Cancérologie spéciale, Tome 1, Paris : Masson, 1970, P : 246-271.
2. Plana,J.C. ,[Chemotherapy and the heart].Rev Esp Cardiol,2011. 64(5): 409-15.
3. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol.2002 20:1215–21.
4. CHAUVERGNE. J, HOERNI. B. Chimiothérapie anticancéreuse.4eme édition. Paris : Masson ; 2001.
5. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. J Clin Oncol. 2005 ; 23 : 7685-96.
6. Theodoulou M, Seidman AD. Cardiac effects of adjuvant therapy for early breast cancer. Semin Oncol. 2003 ; 30 : 730-9.
7. Gianni L, Munzone E, Capri G, Fulfaro F, Tarenzi E, Villani F et al. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer : high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study.J Clin Oncol.1995 Nov;13(11):2688-99.doi: 10.1200/JCO.1995.13.11.2688.PMID:7595726
8. Herrmann, J., Lerman, A., Sandhu, N.P., Villarraga, H.R., Mulvagh, S.L., Kohli, M. Evaluation and Management of Patients With Heart Disease and Cancer: Cardio-Oncology. Mayo Clinic Proceedings [Internet]. 2014, 89 (9), 1287-1306. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.05.013>.
9. Curigliano, G., Cardinale, D., Suter, T., Plataniotis, G., de Azambuja, E., Sandri, M.T., et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol. 2012, 23 (suppl. 7: vii155-66.).

10. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646–74.
11. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan M D. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardiooncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010, 102:14–25.
12. Waugh A, Grant A, Cosserat J. Ross et Wilson. Anatomie et physiologie normales et pathologiques. 12e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. 544 p.
13. Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, Minotti G, Sarvazyan N, Sawyer DB. Anthracycline cardiotoxicity: From bench to bedside. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 1 ; 26(22) : 3 777-84.
14. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979 Nov ; 91(5) : 710-7.
15. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003 Jun 1 ; 97(11) : 2 869-79.
16. Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ, Winer EP, Goldhirsch A. Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis* 2010 Sep-Oct; 53(2):94–104.
17. Wu MY, Liu KS, Lin PJ, Haung YK, Tsai FC. Resuscitation of acute anthracycline-induced cardiogenic shock and refractory hypoxemia with mechanical circulatory supports: pitfalls and strategies. *Resuscitation*. 2009 Mar; 80(3):385–6.
18. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009 Jun, 53(24):2231–47.

19. Isner JM, Ferrans VJ, Cohen SR, Witkind BG, Virmani R, Gottdiener JR, Roberts WC. Clinical and morphologic cardiac findings after anthracycline chemotherapy. Analysis of 64 patients studied at necropsy. *Am J Cardiol* 1983 Apr; 51(7):1167–74.
20. Elliott P Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. *Semin Oncol* 2006, 33: S2–S7.
21. Mackay B, Ewer MS, Carrasco CH, Benjamin RS Assessment of anthracycline cardiomyopathy by endomyocardial biopsy. *Ultrastruct Pathol* 1994, 18:203–11.
22. Ali MK, Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, Graff KL Late doxorubicin-associated cardiotoxicity in children. The possible role of intercurrent viral infection. *Cancer* 1994, 74(1):182–8.
23. Ewer MS, Lippman SM Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005, 23:2900–2.
24. Ewer MS, Voelkel MT, Durand J-B, Woods ML, Davis JR, Valero V, Lenihan DJ. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005 Nov 1, 23(31):7820–6.
25. de Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, Shubinski RE, Bachaud JM, Lemaire L, Canal P, Chevreau C, Carrié D, Soulié P et al Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 1992 Nov, 10(11):1795–801.
26. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol* 1991 Sep; 9(9):1704–12.
27. Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE, Parker MM, Reda D, Ognibene FP, Bryant G, High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med* 1993 Jan 1; 118(1):31–6.

28. Ng M, Cunningham D, Norman AR The frequency and pattern of cardiotoxicity observed with capecitabine used in conjunction with oxaliplatin in patients treated for advanced colorectal cancer (CRC). *Eur J Cancer* 2005, 41:1542–6.
29. Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol* 1993, 20:1–15
30. Arbuck SG, Strauss H, Rowinsky E, Christian M, Suffness M, Adams J, et al reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1993, 15:117–130.
31. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005, 293:715–22.
32. Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000, 343:1846–50.
33. Thompson CM, Rodgers LR Analysis of the autopsy records of 157 cases of carcinoma of the pancreas with particular reference to the incidence of thromboembolism. *Am J Med Sci*, 1952, 223:469–78.
34. Levine MN, Gent M, Hirsh J, Arnold A, Goodyear MD, Hryniuk W, De Pauw S. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med*, 1988 Feb 318(7):404–7.
35. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000 Mar 27, 160(6):809–15.
36. Mitchell L, Hoogendoorn H, Giles AR, et al Increased endogenous thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia: risk

- of thrombotic complications in l'asparaginase -induced antithrombin III deficiency. *Blood*, 1994 Jan15, 83(2):386–391.
37. Pritchard KI, Paterson AH, Fine S, Paul NA, Zee B, Shepherd LE ,et al Randomized trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy added to tamoxifen as adjuvant therapy in postmenopausal women with node-positive estrogen and/or progesterone receptorpositive breast cancer: a report of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol*, 1997Jun, 15:2302–11.
38. Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, Jacobsen J, Lash TL. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: A Danish population-based cohort study. *Cancer*, 2009 Oct, 115(19):4442–9.
39. Kuenen BC, Levi M, Meijers JCM, Van Hinsbergh VW, Berkhof J, Kakkar AK et al Potential role of platelets in endothelial damage observed during treatment with cisplatin, gemcitabine, and the angiogenesis inhibitor SU5416. *J Clin Oncol*, 2003 Jun1; 21(11):2192–8.
40. Svendsen E, Karwinski B Prevalence of pulmonary embolism at necropsy in patients with cancer. *J Clin Pathol*, 1989, 42:805–9.
41. Kamba T, McDonald DM Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer*, 2007, 96:1788–95.
42. Marmusztejn J. Intérêt de l'IRM dans la cardiomyopathie du peri-partum. *Consensus cardio*, 2009; 48 :16-20.
43. Plana JC ,Galderisi M, Barac A, Ewer MS,KY B,Scherrer-Crosbie M,Ganame J et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014 ; 27 : 911-39.

44. Nagy AC, Tolnay E, Nagykalnai T, Forster T.. Cardiotoxicity of anthracycline in young breast cancer female patients: the possibility of detection of early cardiotoxicity by TDI. *Neoplasma* 2006 ; 53(6) : 511-7.
45. Pudil R, Horacek JM, Strasova A, Jebavy L, Vojacek J . Monitoring of the very early changes of left ventricular diastolic function in patients with acute leukemia treated with anthracyclines. *Exp Oncol* 2008 Jun ; 30(2) : 160-2.
46. Mitani I, Jain D, Joska TM, Burtness B, Zaret BL. Doxorubicin cardiotoxicity: Prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiocardiology in the current era. *J Nucl Cardiol* 2003 Mar-Apr ; 10(2) : 132-9.
47. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacom G, Rubino M et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010 ; 55 : 213-20.
48. Risum N, Ali S, Olsen NT , Jons C, Khouri MG, Lauridsen TK, Samad Z et al. Variability of global left ventricular deformation analysis using vendor dependent and independent two-dimensional speckle-tracking software in adults. *J Am Soc Echocardiogr* 2012 ; 25 : 195-203.
49. Yang H, Marwick TH , Fukuda N , Oe H, Saito M , Thomas JD et al. Improvement in strain concordance between two major vendors after the strain standardization initiative. *J Am Soc Echocardiogr* 2015 ; 28 : 642-8.e7.
50. Motoki H, Koyama J , Nkazawa H, Aizawa K, Kasai H, Izawa A et al . Torsion analysis in the early detection of anthracycline-mediated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012 Jan ; 13(1) : 95-103.

51. Meyer GP, Labidi S, Podewski E. Bromocriptine treatment associated with recovery from peripartum cardiomyopathy in siblings: two case reports. *J Med Case Rep* 2010; 4:80.
52. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K. Evaluation of bromo-criptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 2010 ;121 :146-573.
53. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advance breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1318-32
54. M. AKOUA TCHIKAHANE J. J. Cyrille : Evaluation des effets secondaires de la chimiothérapie anticancéreuse au Mali 2014. FMOS P=64
55. Organisation mondiale de la santé. GLOBOCAN 2008 et 2012 . IARC. Disponible : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>.
56. Kamaté Koniko
Problématique de l'accès aux médicaments anticancéreux au Mali 2006-2007. FAPH P=86 ; N°=29, 2007.
57. Sidibé Modibo
Effets secondaires des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier de Bamako [thèse : Med]. Université de Bamako ; 2010 ; 91.
58. Arciniegas Calle MC, Sandhu NP, Xia H, Cha SS, Pellikka PA, Ye Z, Herrmann J, Villarraga HR. Two-dimensional speckle tracking echocardiography predict early subclinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patient with breast cancer. *BMC Cancer*. 2018 Oct
59. Santoro C, Arpino G, Esposito R, Lembo M, Paciolla I, Cardalesi C et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients : a balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 May 1;18(8) :930-936.
60. Sylvestre Traoré

Les effets secondaires de la chimiothérapie anticancéreuse à l'unité d'hématolo-oncologie du service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré de juin 2006-juin 2007. These de FAPH P=67 ; N=78 ; 2007

ANNEXE :

FICHE SIGNALITIQUE

Titre : Pronostic cardiovasculaire des patient sous chimiothérapie suivi dans le service de cardiologie du CHU-ME LE LUXEMBOURG

NOM : MAIGA

PRENON : MARIAM

Année Académique : 2022-2023

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de Médecine et d Odonto

Stomatologie du Mali

Secteur d'intérêt : Cardiologie

Adresse Email : mariamymaiga@gmail.com

Résumé :

Introduction : La cardiotoxicité est toute atteinte cardiaque provoquant un dysfonctionnement électrophysiologie ou des lésions musculaires secondaires à l'utilisation d'un médicament.

Le but de ce travail était d'étudier les effets cardiovasculaires des drogues utilisées au cours de la chimiothérapie.

Méthodologie : Nous avons mené une étude transversale, analytique et prospective réalisé dans le service de cardiologie du CHU-ME « Le Luxembourg ». Nous avons évalué la fraction d'éjection ventriculaire gauche au départ, à 3mois et à 6mois de chimiothérapie chez les patients inclus.

Résultats : Nous avons colligé 30 patients répondant aux critères d'inclusion

La tranche d'âge de 40 à 49 ans a été la plus représentée avec 30% des cas.

L'âge moyen était de 43 ± 5 ans

Les femmes ont été les plus représentées, avec 93,3% des cas ; soit un sex-ratio de 0,07, dont la majorité était ménagère avec 66,7% des cas. Le facteur de risque le plus important était la sédentarité.

La dyspnée et les palpitations étaient retrouvées respectivement dans 70% des cas chacune.

La tumeur du sein a été la plus représentée avec 60% des cas.

L'ECG est revenu normal dans 83,3% des cas, en pré-chimiothérapie.

La fraction d'éjection du ventricule gauche était conservée chez 90 % de nos patients, à l'échocardiographie transthoracique initiale (avant le début de la chimiothérapie).

A 3 mois de chimiothérapie, une baisse de 10 % de la FEVG a été observée chez 10 % de nos patients.

A 6 mois de chimiothérapie une baisse de 10 % de la FEVG a été observée chez 13 patients ; soit un taux de 43 %.

Aussi, une élévation des PRVG a été observée chez 5 patients ; soit un taux de 17 %. Nous avons constaté un cas d'embolie pulmonaire, un cas de péricardite et deux cas de cardiomyopathie dilatée.

Conclusion : la chimiothérapie peut être responsable d'une toxicité cardiaque au cours de la chimiothérapie voir 10ans après la chimiothérapie, d'où la nécessité d'un suivi régulier. Une détection précoce améliore le pronostic.

Mots clé : Cardiotoxicité, chimiothérapie, Fraction d'éjection du ventricule gauche, Traitement, Surveillance

Abstract:

Title: Cardiovascular prognosis of patients undergoing chemotherapy followed in the cardiology department of the CHU-ME« Le Luxembourg».

Name: Maiga

First name: Mariam

Academic year: 2022-2023

Country of origin: Mali

Place of deposit: Library of the Faculty of Medicine and Odonto-Stomatology of Mali

Sector of activity: Cardiology

Summary

Cardiovascular prognosis is the prediction of the future development of cardiovascular disease in a patient.

Cancer chemotherapy is defined as the use of natural or synthetic substances to inhibit tumor growth.

Cardiotoxicity term used to define chemicals that are toxic to the heart, causing muscle damage or cardiac electrophysiology dysfunction.

The aim of this work was to study the cardiovascular effects of drugs used during chemotherapy.

We conducted a cross-sectional analytical and prospective study carried out in the cardiology department of the CHU-ME« Le Luxembourg».

We collected 30 patients meeting the inclusion criteria.

The age group 40 to 49 was the most represented with 30% of cases.

The mean age was $45 \pm$.

Women were the most represented, with 93, 3% of cases; a sex ratio of 0, 07.

The majority of whom were housewives with 66, 7% of cases.

The most important risk factor was a sedentary lifestyle.

Dyspnea and palpitations were found respectively in 70% of cases each.

The breast tumor was the most represented with 60% of cases.

The ECG returned to normal in 83, 3% of pre-chemotherapy cases.

Ventricular ejection fraction was preserved in 90% of our patients on initial transthoracic ultrasound.

At 3 months of chemotherapy 10% drop in LVEF was observed in 10% of our patients.

At 6 months of chemotherapy, a 10% drop in LVEF was observed in 13 of our patients a rate of 43%.

Also, an increase in ventricular filling pressure was observed in 5 patients;i.e. a rate of 17%.

We found one case of pulmonary embolism, one case of acute pericarditis and two cases of dilated cardiomyopathy.

Conclusion: chemotherapy can be responsible for cardiac toxicity, hence need for regular monitoring. Also, an early detection improves the prognosis.

Key words: cardiotoxicity, chemotherapy, left ventricular ejection, treatment, monitoring

SERMENT D'HYPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et jure au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception, même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je jure.