



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE 3
FACULTE DE MEDECINE BELKACEM BENSMAIL
DEPARTEMENT DE MEDECINE

Thèse pour l'obtention du diplôme de Docteur en Sciences Médicales

Soutenue par le Docteur SAHRAOUI Laïd
Maitre-assistant en médecine nucléaire

Titre de la thèse

L'apport de la cardiologie nucléaire dans le
contexte de l'imagerie multimodale pour détecter
la toxicité cardiaque des thérapies
anticancéreuses dans les centres hospitalo -
universitaires de la wilaya de Constantine

Pr. FILALI Taha
Pr. KHELIFA Amel
Pr. MERGHIT Rachid
Pr. YOUNSI Zaim
Pr. BOUGRIDA Mohamed

Président du jury
Membre du jury
Membre du jury
Membre du jury
Directeur de thèse

ONCOLOGIE
MEDECINE NUCLEAIRE
CARDIOLOGIE
ONCOLOGIE
PHYSIOLOGIE

FACULTE DE CONSTANTINE
FACULTE D'ALGER
FACULTE DE CONSTANTINE
FACULTE DE CONSTANTINE
FACULTE DE CONSTANTINE

2022-2023

رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ
وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ
فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à l'accomplissement de ce travail.

Je remercie tout d'abord Dieu le Tout Puissant qui, par sa grâce, m'a permis d'arriver au bout de mes efforts en me donnant la santé, la force et le courage, et en me faisant entourer de personnes que je tiens à remercier :

Monsieur le Général-Major SOUID Mohamed El-Bachir directeur central des services de santé militaire, qui a mis à ma disposition toute la logistique nécessaire afin de faire démarrer ce travail.

Veillez trouver ici Monsieur, le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

Je tiens à remercier également, **Monsieur le Général-Major CHEDDADI Mabrouk** l'ex directeur général de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine, d'avoir mis à ma disposition tous les moyens nécessaires à la réalisation de ce travail.

Je remercie aussi **Monsieur le Général BELAKEHAL Saleh Eddine**, le directeur général de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine d'avoir mis à ma disposition tous les moyens nécessaires à la réalisation de ce travail.

A Monsieur le **Professeur BOUGRIDA Mohamed**, directeur de thèse, je tiens à le remercier chaleureusement pour ses conseils, son calme, sa patience et sa manière de travailler avec le plus grand sérieux sans négliger la petite touche de gentillesse, qui fait avancer toute l'équipe dans les meilleures des conditions.

Je remercie grandement, **Monsieur le Professeur FILALI Taha** d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse malgré ses multiples *occupations*.

Je remercie très sincèrement l'ensemble des membres du jury, qui m'ont fait l'honneur de bien vouloir étudier avec attention mon travail, **Madame le Professeur KHELIFA Amel** , **Monsieur le Professeur MERGHIT Rachid** , et **Monsieur le Professeur YOUNSI Zaim** .

Je remercie ensuite tous les enseignants qui m'ont eu en tant qu'élève et étudiant depuis mes premiers pas à l'école maternelle. Vous m'avez inspiré et vous m'avez permis d'avoir confiance en moi et en l'avenir mais vous avez aussi réussi à me donner l'envie d'apprendre.

Monsieur **le professeur HAFFAF Louanas**, je tiens à vous témoigner de ma profonde reconnaissance pour avoir dirigé mon travail de thèse. Votre grande connaissance de l'épidémiologie a énormément contribué à la richesse et à la structuration de ce travail. Grâce à vous la démarche de recherche scientifique m'est devenue bien plus familière.

Mes remerciements s'adressent aussi à **Monsieur le docteur LAIB Zoheir** du service d'épidémiologie de l'HMRUC pour sa collaboration active dans l'analyse statistique des données et de m'avoir aidé à réaliser ce travail.

Mes remerciements vont aussi à l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale du service de médecine nucléaire de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine.

A la mémoire de mon père Mohamed, Qui aurait aimé assister à ce jour mais le destin en a décidé autrement, puisse Dieu tout puissant, vous accorde sa clémence, sa miséricorde, et assurer le repos de ton âme au sein de son paradis.

A ma très chère adorable maman, Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A ma famille, ma femme, et mes enfants (Anais nihil, et Moatez) Pour leur grande patience, leur soutien inconditionnel et leurs encouragements inestimables qui ont été d'une grande aide pour la réalisation de ce travail.

A mes frères et sœurs, belles sœurs, beaux-frères, neveux et nièces.

Qu'ils trouvent dans ce travail, l'expression de mon affection.

Collaborateurs scientifiques :

Professeur M. BOUGRIDA : Directeur de thèse/ Service de physiologie- CHU Constantine.

Professeur A. TRICHINE: Professeur / Service de Cardiologie – HMRU Constantine.

Professeur R. MERGHIT: Maitre de Conférence A /Service de Cardiologie – HMRU Constantine.

Professeur Z. YOUNSI : Maitre de Conférence A /Service d'oncologie– HMRU Constantine.

Professeur M. BENRABEH : Maitre de Conférence A /Service de Médecine Nucléaire – HMRU Oran.

Professeur M. MEDJAHER : Maitre de Conférence A /Service de Médecine Nucléaire –HCA.

Docteur F. MANSOURI : Maitre-assistant – CHU Constantine.

Docteur A. BOUZIDI : Maitre-assistant – HMRU Constantine.

Docteur Z. LAIB: Service d'Epidémiologie et de Médecine préventive – HMRU Constantine.

Table des matières

1. INTRODUCTION	15
2. Problématique et objectifs du travail	17
3. Généralités sur l'ICFEP	21
I. Définitions et aspects nosologiques : Dysfonction diastolique, IC diastolique et ICFEP	22
1. Dysfonction diastolique :	22
2. Insuffisance cardiaque diastolique :	23
3. Fraction d'éjection préservée :	23
4. ICFEP :	24
II. Facteurs de risque et comorbidités :	25
1. Age et sexe :	25
2. Comorbidités et facteurs de risque :	26
III. Les biomarqueurs cardiaques :	27
1. TROPONINES :	28
1.1. Rappel sur la troponine :	28
1.2. Intérêt du dosage de la troponine hypersensible (Tn Hs)	29
1.3. Que doit-on considérer lors de l'interprétation des résultats ? :	30
1.4. Causes d'élévation de la troponine	30
1.5. Place de la troponine dans le dépistage de la cardiotoxicité	31
2. PEPTIDES NATRIURETIQUES	33
4. Détection de la cardiotoxicité	36
I. INTRODUCTION :	37
II. Imagerie nucléaire pour l'évaluation de la fonction cardiaque	39
1. Angiographie radionucléotidique à l'équilibre (ERNA) ou Acquisition multi-accès (MUGA)	39
1.1. Généralités :	39
1.2. Indications :	40
1.2.1. Bilan de cardiopathie	40
1.2.2. Suivi de traitements cardiotoxiques	41
1.3. Principe de l'examen :	42
1.3.1. Radiopharmaceutiques :	42
1.3.2. Acquisition des images :	43
1.3.3. Traitement des images	48
1.4. Interprétation des résultats	55
1.4.1. Morphologie cardiaque	55
1.4.2. Evaluation de la fonction systolique du VG	55
1.4.3. Evaluation de la fonction diastolique du VG :	55

1.4.4. Analyse de la cinétique segmentaire du VG et du VD	59
III. Autre modalités d'Imagerie pour l'évaluation de la fonction cardiaque	60
1. Echocardiographie	60
1.1. Fraction d'éjection ventriculaire gauche	61
1.2. Strain	62
2. IRM cardiaque	64
5. Cardiotoxicités de divers agents chimiothérapeutiques	66
6. Recommandations pour le Diagnostic de la cardiotoxicité	75
PARTIE PRATIQUE	82
1- But de l'étude :.....	83
I. Etude descriptive	92
II. Etude analytique	111
1. ANALYSE UNIVARIEE	112
2. Analyse multivariée avec régression logistique binaire :	132
DISCUSSION	134
Limites de l'étude	142
CONCLUSIONS	142
Résumé	143
Références	147

Liste des abréviations et acronymes

ACC:	American college of cardiology
AHA:	American Heart Association
ASCO:	La société américaine d'oncologie clinique
AHA:	American Heart Association
ARA II:	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
ASE:	American society of echocardiography
ACC :	American College of Cardiology
ATCD:	Antécédents
BF:	Bruit de fond
BD:	Bidimensionnel
BNP:	Brain-Natriuretic Peptide
BPCO :	bronchopneumopathie obstructive
CI:	Intervalle de confiance
CHF :	Chronic Heart Failure
CHS:	Cardiovascular Health Study
2 D:	Bidimensionnel
3 D:	Tridimensionnel
DD:	Dysfonction diastolique
DS :	Dysfonction systolique
DVG :	Dysfonction ventriculaire gauche
DAI :	Défibrillateur automatique implantable
DRG :	Diagnostic related Group
EANM :	Association européenne de médecine nucléaire
EACVI:	European Association of cardiovascular imaging
ECG:	Electrocardiogramme
ESC:	European society of cardiology
ESMO :	Société européenne d'oncologie médicale
ESCO :	Société européenne d'oncologie clinique
EDE :	Equivalent de dose efficace
EDV :	End diastolic volume
ED :	Fin de diastole
ES :	Fin de systole
ERNA :	Equilibrium radionuclide angiocardiology
FDRCV:	Facteurs de risque cardiovasculaires
FE:	Fraction d'éjection
FEVG:	Fraction d'éjection du ventricule gauche
FU :	5-fluorouracile
GDF 15:	Growth Differentiation factor 15
GLS:	Global longitudinal strain
KeV :	kilo-électron-volt
HSA-Tc99m:	L'albumine humaine marquée au Tc-99 métastable
HF:	Heart Failure
HFmEF:	Heart Failure with midrange ejection fraction

HFpEF:	Heart Failure with preseved ejection fraction
HFrEF:	Heart Failure with reduced ejection fraction
HTA:	Hypertension artérielle
HER2:	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
MUGA :	Acquisition multi-portes
MBq :	Megabecquerel
mSv :	Millisievert
MCV :	Maladies cardiovasculaires
IC:	Insuffisance cardiaque
ICD:	Insuffisance cardiaque diastolique
ICFEN:	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection normale
ICFEP:	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée
ICFER:	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite
IEC:	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IMC:	Indice de masse corporelle
ITK :	Les inhibiteurs de la tyrosine kinase
IRM:	Imagerie par résonance magnétique
NT-Pro BNP:	N Terminal- Pro Brain natruretic peptide
NYHA:	New York Heart Association
OR:	Odds Ratio
OAG :	Oblique antérieure gauche
PC:	Pronostic
PER :	Peak ejection rate
PFR :	Peak filling rate
PN:	Peptides natriurétiques
PK:	Protéine kinase
PG :	profil gauche
RR:	Risque relatif
RTD:	Activité télédiastolique
RTS:	Activité télésystolique
SNMMI :	Société de médecine nucléaire et d'imagerie moléculaire
SFPM :	Société Française de Physique Médicale
SPECT :	Single-photon emission-computerized tomography
SBP:	Simpson biplan
TPFR :	Temps du maximum du remplissage rapide
Tc-99m :	Technétium 99 metastable
TD :	Télédiastole
TS :	Télésystole
TnC :	Troponine C
TnI :	Troponine I
TnHs :	Troponine hypersensible
TnT:	Troponine T
TIC :	Cardiotoxicité induite par le trastuzumab
VTD :	Volume télédiastolique
VTS :	Volume télésystolique
VGI :	Ventriculographie isotopique

Liste des illustrations

Liste des figures :

Figure 1. Différenciation entre dysfonction diastolique, insuffisance cardiaque (IC) diastolique et insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (25)	22
Figure 2. Prévalence de l'ICFEP et l'ICFER selon l'âge et le sexe dans une cohorte européenne du sud-ouest. a. La prévalence de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP) augmente avec l'âge chez les deux sexes, mais elle est plus élevée chez les hommes à tout âge.(50).....	26
Figure 3. Les complexes de Troponine	29
Figure 4. Distribution des valeurs TnT dans une population de référence.	30
Figure 5. Aucune preuve d'une augmentation constante ou soudaine du NT-proBNP avant la TIC.....	34
Figure 6. ventriculographie isotopique (OAG) en fin de diastole (ED) et en fin de systole (ES) chez un patient ayant une fonction systolique et diastolique normale.(117).....	40
Figure 7. A. Positionnement du détecteur de la gamma caméra en incidence oblique antérieure gauche (OAG) 45°, permettant une acquisition scintigraphique.....	44
Figure 8. (A) Orientation optimale de OAG, avec un axe VG vertical (ligne pointillée). Axe VG sous-optimal avec inclinaison vers la droite (B) et inclinaison vers la gauche (C) de l'axe VG.	44
Figure 9. Images successives de ventriculographie isotopique ou Le cycle cardiaque a été divisé en 32 intervalles (frames).....	46
Figure 10. Synchronisation à l'ECG de l'angiographie radionucléide à l'équilibre.(130).....	46
Figure 11. Acquisition informatique de l'étude ERNA montre la relation entre les cycles cardiaque ou les espaces R-R et le nombre d'images construites sur 16 ou 32 intervalles distincts. Les comptages enregistrés lors de l'intervalle 2 sont stockés dans l'image 2, ceux enregistré lors de l'intervalle 3 sont stockés dans l'image 3, et ainsi de suite jusqu'à l'obtention des images définitives.(130, 132)	48
Figure 12. Exemple de courbe temps-activité sur ERNA.(116).....	49
Figure 13. : Contours du ventricule gauche détectés automatiquement sur le logiciel MUGA à partir d'une acquisition planaire (à gauche en télé-diastole et à droite en télé-systole).....	49
Figure 14. Emplacement du VG et la ROI du bruit de fond pour le calcul de la fonction VG.....	50
Figure 15. Exemple de courbe temps-activité sur ERNA	52
Figure 16. Exemple montrant le placement des ROI et l'orientation des ventricules avant le traitement des données SPECT ERNA.(116).....	53
Figure 17. Le graphique montre la courbe ajustée de la troisième harmonique superposée à la première courbe dérivée avec le taux d'éjection maximal et le taux de remplissage maximal.....	54
Figure 18. Application des paramètres de remplissage diastolique du ventricule gauche dans la détection précoce de la cardiotoxicité.	57
Figure 19. Courbe temps-activité du VG fonction diastolique normale et anormale	58
Figure 20. Données sur la fonction ventriculaire de SPECT ERNA.	59
Figure 21. Évaluation de l'asynchronisme intra VG par analyse de phase de l'ERNA. (130).....	60
Figure 22. Mesure du strain longitudinal global du VG avec représentation en «œil de bœuf» «bull eyes».....	63
Figure 23. Majoration du risque de toxicité des anthracyclines par le trastuzumab. La cardiotoxicité apparaît pour des doses cumulatives de doxorubicine moins élevées.....	68
Figure 24. Recommandations originales pour modifier le traitement aux anthracyclines sur la base d'une évaluation en série de la FEVG avec angiographie radionucléide à l'équilibre. (215).....	76

Figure 25. Recommandations de l'ESMO 2012 pour modifier le traitement par le trastuzumab sur la base d'une évaluation en série de la FEVG.(216).....	78
Figure 26. L'algorithme de diagnostic de l'insuffisance cardiaque. ESC 2022.(217).....	81
Figure 27. Répartition de la population en fonction des classes d'âge.	92
Figure 28. Répartition de la population en fonction du sexe	93
Figure 29. Répartition de la population en fonction de l'indice de masse corporel.	94
Figure 30. Répartition de la population en fonction de la présence de facteurs de risques cardiovasculaires.	95
Figure 31. Répartition de la population en fonction du score de risque cardiovasculaire de MORISE.....	96
Figure 32. Répartition de la population en fonction du stade précoce ou métastatique du cancer.	97
Figure 33. Répartition de la population en fonction de la localisation du cancer du sein.	97
Figure 34. Répartition de la population en fonction des thérapies cardiotoxiques.	98
Figure 35. Répartition de la population en fonction de la FC de la population d'étude.....	99
Figure 36. Répartition de la population en fonction de la moyenne de la FEVG de la population d'étude.....	99
Figure 37. Répartition de la population en fonction de la FE de la population d'étude.....	100
Figure 38. Répartition de la population en fonction de la Médiane du PFR Base line.	101
Figure 39. Répartition de la population en fonction du PFR Base line.	101
Figure 40. Répartition de la population en fonction de la Médiane du TPFR Base line.	102
Figure 41. Répartition de la population en fonction du TPFR Base line.	103
Figure 42. Répartition de la population en fonction de la moyenne de la FEVG de contrôle.	103
Figure 43. Répartition de la population en fonction de la Médiane du PFR de contrôle.	104
Figure 44. Répartition de la population en fonction du PFR de contrôle.	105
Figure 45. Répartition de la population en fonction de la Médiane du TPFR de contrôle.....	105
Figure 46. Répartition de la population en fonction du TPFR de contrôle.	106
Figure 47. Répartition de la population en fonction de la prévalence de la dysfonction systolique.	107
Figure 48. Répartition de la population en fonction de la prévalence du PFR de contrôle pathologique.	108
Figure 49. Répartition de la population en fonction de la prévalence du TPFR de contrôle pathologique.	108
Figure 50. Répartition de la population en fonction de la prévalence du TPFR ou PFR de contrôle pathologique.	109
Figure 51. Répartition de la population en fonction de la prévalence de la dysfonction diastolique avant dysfonction systolique dans le sous-groupe de dysfonction VG.	110
Figure 52. Comparaison des moyennes de la dysfonction diastolique en fonction de l'âge.	112
Figure 53. Répartition de la dysfonction diastolique selon le sexe.	113
Figure 54. Répartition de la dysfonction diastolique selon l'IMC.	113
Figure 55. Répartition de la dysfonction diastolique selon les classes d'IMC.	114
Figure 56. Répartition de la dysfonction diastolique selon l'HTA.	115
Figure 57. Répartition de la dysfonction diastolique selon l'Obésité.	116
Figure 58. Répartition de la dysfonction diastolique selon le diabète.	116
Figure 59. Répartition de la dysfonction diastolique selon la dyslipidémie.	117
Figure 60. Répartition de la dysfonction diastolique selon l'Hérédité familiale.....	118
Figure 61. Répartition de la dysfonction diastolique selon le Score de risque de Morise.	118
Figure 62. Répartition de la dysfonction diastolique selon le stade précoce du cancer.....	119
Figure 63. Répartition de la dysfonction diastolique selon le stade métastatique du cancer.....	120
Figure 64. Répartition de la dysfonction diastolique selon la localisation du cancer du sein.	121
Figure 65. Répartition de la dysfonction diastolique selon l'Association Antracycline +cyclophosphamide ± Taxane (ACT).....	122
Figure 66. Répartition de la dysfonction diastolique selon l'Association Antracycline +cyclophosphamide ± Herceptin (ACH).....	123
Figure 67. Répartition de la dysfonction diastolique selon l'Association à la radiothérapie gauche.	124
Figure 68. Répartition des moyennes de la dysfonction diastolique selon la FC (battement /mn).	125
Figure 69. Répartition des moyennes de la dysfonction diastolique selon la FEVG base line.	126
Figure 70. Répartition des médianes de la dysfonction diastolique selon le PFR base line.....	127

Figure 71. Répartition des médianes de la dysfonction diastolique selon le TPFR base line.....	127
Figure 72. Répartition des médianes de la dysfonction diastolique selon le PFR de contrôle.....	128
Figure 73. Répartition des médianes de la dysfonction diastolique selon le TPFR de contrôle.....	129
Figure 74. Répartition de la dysfonction diastolique selon la présence de la dysfonction diastolique avant la dysfonction systolique.....	130
Figure 75. Répartition de la dysfonction diastolique selon la présence de dysfonction systolique avant ou pendant la dysfonction diastolique.....	130

Liste des tableaux :

Tableau 1. Définitions de l'ICFEP utilisées dans les études épidémiologiques clés de prévalence et de pronostic.	23
Tableau 2. Définition de l'insuffisance cardiaque selon l'ESC 2016.	24
Tableau 3. Définition de l'insuffisance cardiaque d'après les recommandations ESC 2021.(42)	25
Tableau 4. Facteurs de risque d'incidence d'ICFEP.(52)	26
Tableau 5. Caractéristiques physiques du radionucléide.	42
Tableau 6. Toxicités cardiovasculaires des agents chimiothérapeutiques.(109)	67
Tableau 7. Toxicité comparée des anthracyclines..(186)	69
Tableau 8. L'équivalence des doses entre les différents types d'anthracyclines (dose totale en mg/m ²).	70
Tableau 9. Principales complications cardiaques de traitements anticancéreux.(194)	71
Tableau 10. Anticorps monoclonaux des thérapies ciblées agissant sur les récepteurs à tyrosine kinase.	72
Tableau 11. Ligne directrice (117) pour la surveillance en série de la FEVG par ERNA pour les patients en cours de chimiothérapie avec des anthracyclines .(115, 216)	77
Tableau 12. Le risque de toxicité cardiaque suivant les doses cumulatives d'anthracyclines.	79
Tableau 13. Lignes directrices de l'ESC 2022.	80
Tableau 14. Interprétation De l'IMC selon l'OMS /international obesity Task force de1998. (227)	85
Tableau 15. Classification du score de risque cardiovasculaire de MORISE (228)	85
Tableau 16. Répartition de la population en fonction des classes d'âge.	92
Tableau 17. Répartition de la population en fonction du sexe.	93
Tableau 18. Répartition de la population en fonction de l'indice de masse corporel.	94
Tableau 19. Répartition de la population en fonction de la présence de facteurs de risques cardiovasculaires associés.	95
Tableau 20. Répartition de la population en fonction du score de risque cardiovasculaire de MORISE.	95
Tableau 21. Répartition de la population en fonction du stade précoce ou métastatique du cancer.	96
Tableau 22. Répartition de la population en fonction de la localisation du cancer du sein.	97
Tableau 23. Répartition de la population en fonction des thérapies cardiotoxiques.	98
Tableau 24. Répartition de la population en fonction de la FE.	100
Tableau 25. Répartition de la population en fonction du PFR Base line.	101
Tableau 26. Répartition de la population en fonction du TPFR Base line.	102
Tableau 27. Répartition de la population en fonction de la FEVG.	104
Tableau 28. Répartition de la population en fonction du PFR de contrôle.	104
Tableau 29. Répartition de la population en fonction du TPFR de contrôle.	105
Tableau 30. Répartition de la population en fonction de la dégradation significative de la FE.	106
Tableau 31. Répartition de la population en fonction du PFR de contrôle pathologique.	107
Tableau 32. Répartition de la population en fonction du TPFR de contrôle pathologique.	108
Tableau 33. Répartition de la population en fonction du TPFR ou PFR de contrôle pathologique.	109
Tableau 34. Répartition de la dysfonction ventriculaire gauche en fonction de la présence d'une dysfonction diastolique avant la dysfonction systolique	109
Tableau 35. Répartition de la population en fonction de la dysfonction diastolique après la dysfonction systolique.	110
Tableau 36. Association Age et dysfonction diastolique.	112
Tableau 37. Association Sexe et dysfonction diastolique.	112

Tableau 38. Association IMC et dysfonction diastolique.	113
Tableau 39. Association (classes d'IMC) et dysfonction diastolique.	114
Tableau 40. Association HTA et dysfonction diastolique.	115
Tableau 41. Association obésité et dysfonction diastolique.	115
Tableau 42. Association diabète et dysfonction diastolique.	116
Tableau 43. Association dyslipidémie et dysfonction diastolique.	117
Tableau 44. Association Hérité familiale et dysfonction diastolique.	117
Tableau 45. Association Score de risque de Morise et dysfonction diastolique.	118
Tableau 46. Association stade précoce du cancer et dysfonction diastolique.	119
Tableau 47. Association stade métastatique du cancer et dysfonction diastolique.	120
Tableau 48. Association localisation du cancer du sein et dysfonction diastolique.	120
Tableau 49. Association Antracycline +cyclophosphamide ± Taxane (ACT) et dysfonction diastolique.	121
Tableau 50. Association Antracycline +cyclophosphamide ± Herceptin (ACH) et dysfonction diastolique.	122
Tableau 51. Association Radiothérapie gauche et dysfonction diastolique.	123
Tableau 52. Association Fréquence cardiaque et dysfonction diastolique.	124
Tableau 53. Association FEVG et dysfonction diastolique.	125
Tableau 54. Association PFR base line et dysfonction diastolique.	126
Tableau 55. Association TPFV base line et dysfonction diastolique.	127
Tableau 56. Association PFR de contrôle et dysfonction diastolique.	128
Tableau 57. Association TPFV de contrôle et dysfonction diastolique.	129
Tableau 58. Association Dysfonction diastolique avant la dysfonction systolique et dysfonction diastolique... ..	129
Tableau 59. Association Dysfonction diastolique après ou pendant la dysfonction systolique et dysfonction diastolique.	130
Tableau 60. Facteurs cliniques et Les données MUGA associés à la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique.	131
Tableau 61. Analyse multivariée avec régression logistique binaire en prenant comme variable dépendante la dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois et comme variables indépendantes : Age, IMC, Hypertension artérielle(HTA), Dyslipidémie ,Obésité , Diabète ,Hérité familiale ,Score de MORISE, stade précoce ,Antracycline +cyclophosphamide ± Taxane (ACT) , Antracycline +cyclophosphamide ± Herceptin (ACH) et la radiothérapie gauche.	132
Tableau 62. Facteurs indépendants associés à la dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois par analyse de régression multiple «étape par étape»	133
Tableau 63. Caractéristiques démographiques et cliniques d'une population d'étude avec une fonction diastolique normale (n = 92) et anormale (n = 110) .(135).....	137
Tableau 64. Caractéristiques démographiques et cliniques des patientes atteintes d'un cancer du sein en fonction de la cardiotoxicité.(9)	138

1. INTRODUCTION

L'Algérie est un pays en pleine transition épidémiologique, alors que les maladies non transmissibles ne sont pas encore maîtrisées. Notre système de santé doit faire face à des affections très onéreuses telles que les maladies cardiovasculaires et les cancers qui sont très répandus et qui restent deux causes majeures de mortalité dans le monde, ce qui entraîne un fardeau important pour la santé publique.

Les estimations mondiales suggèrent 422 millions de cas prévalent de maladie cardiovasculaire. (1) Chaque année, on estime à 17 millions le nombre de cas incidents de cancer. (2) Les maladies cardiovasculaires représentent environ 17,9 millions de décès et le cancer 9,6 millions de décès dans le monde chaque année. (3)

En 2017, dernière année d'enregistrement publiée, 43.920 nouveaux cas de cancers ont été enregistrés sur toute l'Algérie, le cancer du sein féminin est, de loin, le plus fréquent de tous les cancers dans toutes les wilayas, avec 9362 nouveaux cas et un taux moyen d'incidence brute de 49.3 nouveaux cas pour 100.000 femmes.(4)

Le chevauchement de l'épidémiologie de ces deux maladies, ainsi que les mécanismes biologiques communs des maladies cardiovasculaires et du cancer ont conduit à la naissance et à la maturation du domaine de la cardio-oncologie.

Jamais dans l'histoire il n'y a eu autant de survivants du cancer qu'aujourd'hui, et donc, jamais les chances pour un cardiologue de traiter un patient avec un diagnostic de cancer n'ont été aussi grandes. Cette dernière conclusion est d'autant plus vraie compte tenu du vieillissement général de la population et du fait que le vieillissement est un facteur de risque de cancer et de maladies cardiovasculaires (MCV). (5), (6) Il en va de même pour l'obésité, la sédentarité et le tabagisme s'ajoutent à la liste des facteurs qui augmentent le risque non seulement de MCV, mais aussi de cancer. Ainsi, le patient atteint de cancer présente souvent des facteurs de risque cardiovasculaires (CV) et des maladies qui nécessitent une prise en charge optimale, notamment parce qu'ils peuvent

complicar los cuidados contra el cáncer. Además, el tratamiento del cáncer puede causar MCV(7), con implicaciones importantes para la morbilidad y la mortalidad.

En efecto, los pacientes afectados de MCV tras terapias anticancerígenas tienen una supervivencia global menos buena, subrayando el llamado a la atención óptima.(8)

A lo largo de las últimas décadas, los avances en materia de diagnóstico precoz y de tratamiento han reducido la tasa de mortalidad de las pacientes afectadas de un cáncer de mama. Sin embargo, como de más en más de las pacientes afectadas de un cáncer de mama son tratadas con quimioterapia y sobreviven más tiempo, la incidencia de la cardiotoxicidad relacionada con los medicamentos anticancerígenos ha aumentado. La cardiotoxicidad es uno de los efectos indeseables más frecuentes de la quimioterapia y puede aumentar la mortalidad y deteriorar la calidad de vida de las supervivientes del cáncer de mama(9, 10)

A la luz de todas estas datos, no se puede sino insistir en la prevención primaria y la detección precoz de la disfunción cardíaca en el estadio subclínico relacionada con la terapia anticancerígena para asegurar una atención especializada también óptima que sea posible.

Finalmente, es primordial aprovechar todos los recursos a nuestra disposición. El uso complementario de las tres modalidades (eco, CMR e imagen isotópica) en combinación con los datos biológicos, podría permitir una evaluación de la cardiomiopatía relacionada con la terapia anticancerígena de manera más personalizada.(11)

2. Problématique et objectifs du travail

1- INTRODUCTION :

Les chimiothérapies et les thérapies moléculaires ciblées ont permis d'améliorer le pronostic des patients atteints de cancer.(12, 13)

Cependant, leur prescription peut être limitée par le risque de toxicité cardiaque et la sévérité de l'atteinte myocardique peut varier ; allant d'une dysfonction ventriculaire gauche (DVG) asymptomatique à une insuffisance cardiaque congestive réfractaire ; La cardiomyopathie induite peut être réversible ou irréversible selon le type de la chimiothérapie, les modalités d'administration et les caractéristiques du patient.

Il est indispensable pour les oncologues et les cardiologues d'évaluer le rapport bénéfice-risque en mettant en balance le risque d'événement indésirable cardiaque par rapport au bénéfice en termes de mortalité.

En effet ; L'enjeu actuel, pour les oncologues et les cardiologues, consiste en une meilleure stratification du risque, afin d'identifier précocement ces toxicités, à un stade infra clinique, permettant de débiter précocement les traitements adaptés pour prévenir leur évolution vers la dysfonction VG symptomatique.

La fraction d'éjection ventriculaire, notamment du ventricule gauche (FEVG), est un paramètre essentiel de l'appréciation de la fonction cardiaque. Sa mesure est déterminante pour l'évaluation de la cardiotoxicité iatrogène (notamment les anthracyclines et le trastuzumab) et pour la Décision d'implanter un dispositif cardiaque

automatique (resynchronisation bi ventriculaire, défibrillateur automatique implantable (DAI)).(14-16)

Parmi les techniques d'imagerie permettant la mesure de la FEVG: Echographie, IRM, et la ventriculographie isotopique, cette dernière présente l'avantage d'une très grande reproductibilité(17) et d'une grande facilité de réalisation (courtes durées d'acquisition et de traitement des données, pas de contre-indication, peu de limites inhérentes au gabarit du patient).(14, 18)La référence historique de la ventriculographie isotopique emploie une gamma camera conventionnelle dite « d'Anger » (planaire). Cette méthode mesure la variation de l'activité radioactive sanguine au cours du cycle cardiaque dans le ventricule gauche par une projection planaire de celui-ci selon une incidence oblique antérieure gauche (permettant globalement d'individualiser le ventricule gauche des autres cavités cardiaques).(19)

En conclusion, La ventriculographie isotopique est un outil très utilisé pour évaluer la fraction d'éjection du ventricule gauche chez les patients atteints de cancer et relevant d'un traitement cardiotoxique (par anthracyclines ou trastuzumab). Cet examen est reproductible et permet de dépister une dysfonction ventriculaire gauche au stade infra clinique.(20)

En Algérie aucun travail n'a traité ce sujet et dans la perspective d'enrichir les connaissances scientifiques sur cette technique d'imagerie, notre projet vise à étudier les résultats de cette méthode diagnostique dans la détection de la toxicité cardiaque des thérapies anticancéreuses.

2. OBJECTIFS

2.1 Notre Objectif principal est le dépistage et le suivi de la dysfonction ventriculaire gauche au stade infra clinique chez des patients sous traitement anticancéreux.

2.2 Objectifs secondaires :

- ◆ Introduire la ventriculographie isotopique dans notre service comme méthode d'exploration fiable dans l'évaluation de la toxicité cardiaque des thérapies anticancéreuses.
- ◆ Développer et maîtriser les indications, le protocole et la sémiologie de cette technique afin d'améliorer le dépistage précoce de dysfonction ventriculaire gauche au stade infra clinique.

3. Généralités sur l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservé (ICFEP)

I. Définitions et aspects nosologiques : Dysfonction diastolique, IC diastolique et ICFEP

Initialement, l'Insuffisance cardiaque à FEVG préservée était appelée Insuffisance cardiaque diastolique (ICD) (21) ou IC liée à une dysfonction diastolique, (22) mais Il est devenu évident que ces termes ne sont pas synonymes.

Il est actuellement clairement établi que l'ICFEP est une entité hétérogène et complexe avec plusieurs mécanismes physiopathologiques au-delà de la dysfonction diastolique qui n'est pas présente chez tous les patients en IC à FEVG préservée.

En effet, l'IC diastolique ne constitue qu'un sous-groupe de l'ICFEP. (Figure 1). (23) La fréquence de l'IC diastolique «pure» ou «isolée» n'est pas bien connu, mais semble être rare représentant environ 2% des patients en ICFEP selon les résultats d'une étude sur la pathophysiologie de l'ICFEP.(24)



Figure 1. Différenciation entre dysfonction diastolique, insuffisance cardiaque (IC) diastolique et insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (25)

Afin de mieux comprendre cette entité, il est nécessaire de distinguer les termes de «dysfonction diastolique », « insuffisance cardiaque diastolique» et insuffisance cardiaque à FEVG préservée.

1. Dysfonction diastolique :

La dysfonction diastolique est une condition physiopathologique caractérisée par un trouble de la relaxation et/ou de la compliance du ventricule gauche pouvant aboutir à une élévation des pressions de remplissage. Il ne s'agit pas d'un syndrome clinique et ne signifie pas nécessairement la présence d'une insuffisance cardiaque, puisqu'elle peut se voir aussi bien chez les patients sans IC, en IC à fraction d'éjection réduite ou en IC à fraction d'éjection préservée.

2. Insuffisance cardiaque diastolique :

En plus de la dysfonction diastolique, s'y associe des signes et symptômes de congestion veineuse systémique et/ou pulmonaire causée par l'incapacité du cœur à se remplir et/ou à

éjecter le volume sanguin nécessaire aux besoins métaboliques du corps.(26, 27)

3. Fraction d'éjection préservée :

La sélection des patients selon la FEVG a commencé dès les années 90 à partir des essais cliniques, où il a été démontré que les traitements avaient un bénéfice sur la diminution de la mortalité en cas de FEVG réduite. Le choix d'une valeur seuil spécifique a été arbitraire et a été longtemps débattue.(28-30) (Tableau 1).

Tableau 1. Définitions de l'ICFEP utilisées dans les études épidémiologiques clés de prévalence et de pronostic.

Etude	Cohorte	Année	Seuil FEVG
Kupari et al	Helsinki Ageing Study	1997	FR≥0.25
Senni et al	Olmsted County	1998	FE≥ 50%
Vasan et al	FHS	1999	FE≥ 50%
Devereux et al	SHS	2000	FE>54%
Kitzman et al	CHS	2001	Qualitative
Gottdiener et al	CHS	2002	comme normale
Bursi et al	Olmsted County	2006	FE≥ 50%
Owan et al	Mayo Clinic	2006	FE≥ 50%
Bhatia et al	EFFECT Study	2006	FE>50%
Lam et al	FHS	2011	FE>45%
Gerber et al	Olmsted County	2015	FE>50%

CHF : Chronic Heart Failure ; CHS, Cardiovascular Health Study; CXR, radiographie pulmonaire ; DRG, Diagnostic related Group ; SHS, Strong Heart Study.

The National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study (31) a utilisé un seuil de 50% pour une fonction VG systolique normale ou légèrement anormale. Cette valeur a été utilisée et proposée par d'autres investigateurs(32, 33) et récemment validée par les sociétés savantes (American College of Cardiology/ American Heart Association en 2013 (Actualisées en 2016 et 2017),(34, 35) et la société européenne de cardiologie « ESC: European Society of Cardiology » en 2016 et actualisée en 2021. (Tableau 3).(36)

4. ICFEP :

En l'absence de rôle discriminatoire de la dysfonction diastolique du VG, les patients présentant des signes d'IC sans dysfonction systolique du VG sont mieux caractérisés par le terme IC à fraction d'éjection normale que le terme ICD.(37)

La terminologie a ensuite évolué du terme IC à fraction d'éjection normale (ICFEN) à l'actuelle définition d'ICFEP, qui paraît plus adaptée du fait de l'absence d'un seuil qui définit une fraction d'éjection dite normale.(38) L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome clinique caractérisé par des symptômes chroniques (dyspnée, œdèmes, ...) accompagné de signes physiques, causés par une anomalie cardiaque structurale ou fonctionnelle qui est à l'origine d'une diminution du débit cardiaque et/ ou une augmentation des pressions intra-cavitaires au repos ou à l'effort. Lorsque ce tableau est associé à une fraction d'éjection supérieure à 50% on parle alors d'IC à fraction d'éjection préservée «ICFEP».Et lorsque ce tableau est associé à une fraction d'éjection entre 40-49 % on parle alors d'IC à fraction d'éjection moyennement réduite «ICFEMR».(39, 40)

Les sociétés savantes ACC/AHA et l'ESC, ont établi des recommandations récentes sur la définition de l'ICFEP. Les recommandations de l'ESC 2016, requièrent en plus de ces critères, (a) des taux élevés de peptides natriurétiques (BNP >35 pg/mL et/ou NT-proBNP >125pg/ml) (b). Au moins un critère supplémentaire: - Preuve objective d'une cardiopathie structurale: dilatation de l'oreillette gauche ou une hypertrophie ventriculaire gauche - Anomalies fonctionnelles compatibles avec une dysfonction diastolique.(36)

Tableau 2. Définition de l'insuffisance cardiaque selon l'ESC 2016.

Types d'IC		ICFER	ICFEmR	ICFEP
Critères	1	Symptomes+ - signes	Symptomes+ -signes	Symptomes+ -signes
	2	FEVG < 40%	FEVG 40-49%	FEVG ≥ 50%
	3	-	1- élévation du taux de peptides natriurétiques 2- Au moins un critère: a. cardiopathie structurale (HVG et/ou dilatation de l'OG); b. Dysfonction diastolique	1- élévation du taux de peptides natriurétiques 2- Au moins un critère: a. cardiopathie structurale (HVG et/ou dilatation de l'OG); b. Dysfonction diastolique

Les nouvelles recommandations de l'ESC 2021 ont affiné les conditions devant aboutir au diagnostic de l'ICFEp qui repose sur les valeurs des peptides natriurétiques qui doivent être élevées et les données échocardiographiques structurales et fonctionnelles (Tableau 3).(41)

Tableau 3. Définition de l'insuffisance cardiaque d'après les recommandations ESC 2021.(42)

*1 : Les signes cliniques peuvent être absents aux stades précoces de l'IC ;

*2 : une élévation des peptides natriurétiques (PN) ou la présence d'anomalies échocardiographiques renforcent le diagnostic.

	IC à FE réduite	IC à FE modérément réduite	IC à FEVG préservée
Clinique	Présence de symptômes ± signes d'IC		
FEVG	≤ 40%	41- 49 % (55 ?)	≥ 50 % (55 ?)
Peptides Natriurétiques		+2	BNP en RS > 35 pg/ml en FA > 105 NT-proBNP en RS> 125 pg/ml En FA > 365
		+2	-Anomalies structurales (HVG et/ou VOG > 34 ml/m ²) -Anomalies fonctionnelles - E/é > 9 - PAPS > 35mmHg

Enfin, les nouvelles recommandations précisent que c'est la valeur initiale de la FE, et non sa variation sous l'effet du remodelage inverse induit par le traitement, qui permet la classification de l'IC. Ainsi, même en cas de normalisation de la FE il ne faut pas arrêter le traitement de fond de l'IC.

II. Facteurs de risque et comorbidités :

1. **Age et sexe** : Plusieurs études cohortes ont démontré que les patients en ICFEP sont plus âgés, (43-47)avec plus de femmes,(48, 49) comparés aux patients avec ICFER. Le taux d'incidence et de prévalence de l'ICFEp augmente plus tardivement et plus fortement avec l'âge, surtout chez les femmes. (Figure 2).

Cependant, cette différence diminue nettement après ajustement à l'âge(50) et à d'autres facteurs de risque, où le sexe ne s'avère pas comme facteur de risque important.(50)

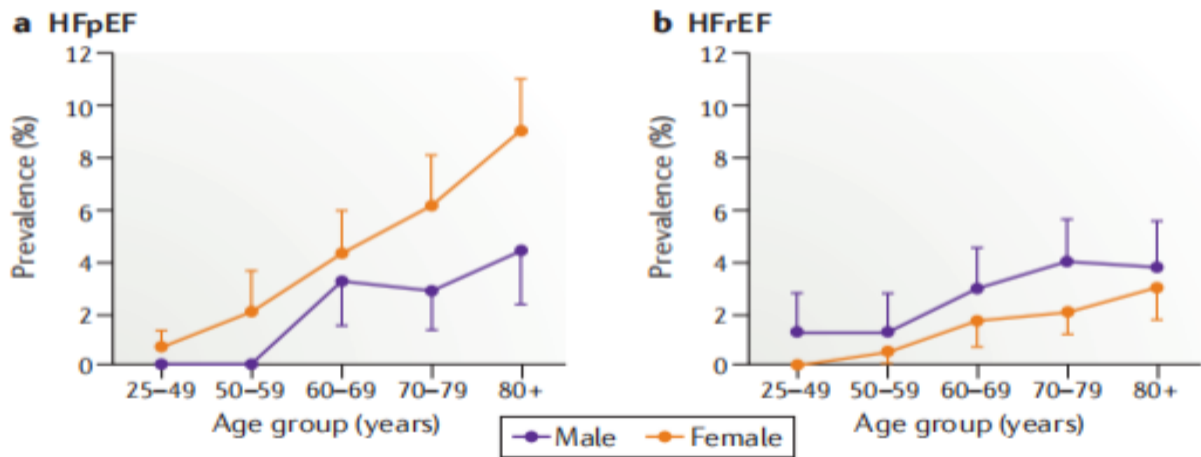


Figure 2. Prévalence de l'ICFEP et l'ICFER selon l'âge et le sexe dans une cohorte européenne du sud-ouest. *a.* La prévalence de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP) augmente avec l'âge chez les deux sexes, mais elle est plus élevée chez les hommes à tout âge.(51)

L'ensemble de ces études fournissent un nouvel aperçu sur les spécificités de l'IC liées au sexe, et suggèrent que les femmes ne sont pas à risque plus élevé d'ICFEP que les hommes, mais sont moins à risque d'ICFER. (Tableau 4).

Tableau 4. Facteurs de risque d'incidence d'ICFEP.(52)

Facteurs de risque d'ICFEP	Sous distribution HR (95% CI)	Valeur P
Age (par 10 ans)	1.90 (1.74–2.07)	<0.0001
Sexe masculin	0.93 (0.78–1.11)	0.43
Pression artérielle systolique (par 20mmHg)	1.14 (1.05–1.24)	0.003
Indice de masse corporelle (par 4kg/m ²)	1.28 (1.21–1.37)	<0.0001
Traitement anti hypertensif	1.42 (1.18–1.71)	0.0002
Antécédent d'infarctus du myocarde	1.48 (1.12–1.96)	0.006

2. Comorbidités et facteurs de risque :

Les comorbidités cardiaques et non cardiaques sont présentes aussi bien dans l'ICFEP et l'ICFER et leur association est complexe.(53, 54)

En effet, certaines comorbidités peuvent préexister et favoriser le développement de l'IC (HTA, pathologie coronaire, obésité), tandis que d'autres peuvent aussi bien préexister ou se développer après l'IC (anémie, dépression, apnée du sommeil, diabète, insuffisance rénale chronique, fibrillation atriale).(55, 56)

Bien que les facteurs de risque cardiovasculaires doivent être contrôlés chez tous les patients atteints de cancer, une évaluation approfondie des facteurs de risque

cardiovasculaires est essentielle avant le début des traitements anticancéreux, en particulier les traitements présentant des toxicités cardiovasculaires connues. Une évaluation complète avec le lancement approprié de stratégies de réduction des risques peut réduire la probabilité de développer des complications cardiovasculaires et/ou une maladie cardiovasculaire liées au cancer. (57)

Les FDR de développement de l'ICFEP comportent l'âge avancé, le sexe féminin, et la sédentarité.(58, 59) Les patients sont plus âgés, souvent des femmes et obèses comparés à ceux avec ICFER .(60)

European Heart Failure Pilot Survey (61) n'a pas démontré de différence significative entre l'ICFEP et l'ICFER dans certaines comorbidités comme l'insuffisance rénale chronique, l'anémie, la bronchopneumopathie obstructive (BPCO), les AVC, l'apnée du sommeil et l'hypothyroïdie.

Le nombre des comorbidités semble avoir un rôle pronostic significatif chez les patients en IC, aussi bien à FEP ou à FER.

Selon Chamberlain et al (62), près de 50% des patients avec ICFEP ont au moins 5 comorbidités majeures avec en moyenne 1 comorbidité de plus que l'ICFER. Les comorbidités non cardiaques sont fréquentes et compromettent la survie de ces patients.

Selon Steinberg et al (63), l'hypertension artérielle est la plus fréquente des comorbidités avec une prévalence de 80% chez les patients en ICFEP, faisant d'elle un facteur de risque d'IC à FEVG préservée, voire le principal facteur de risque, qu'une simple comorbidité.

III. Les biomarqueurs cardiaques:

Les troponines cardiaques (marqueurs directs de la mort des myocytes) et les peptides natriurétiques sont actuellement les biomarqueurs cardiaques les plus étudiés.

1. TROPONINES :

La troponine est le témoin d'une souffrance myocardique et les isoformes cardiaques de la troponine « T » et de la troponine « I » constituent les biomarqueurs de choix de la lyse cellulaire myocardique, dont l'élévation précoce après de fortes doses de chimiothérapie prédirait le développement d'une altération de la FEVG et permet d'identifier le groupe des patients haut risque d'événements cardio-vasculaires à surveillance rapprochée et prolongée et sélectionner les patients pouvant bénéficier d'un traitement préventif. La valeur prédictive négative est importante. (64)

1.1. Rappel sur la troponine :

La troponine est une protéine de régulation de la contraction des fibres musculaires striées squelettiques en fonction du taux de calcium intracellulaire. Dans la cellule musculaire, 80% de la troponine est libre et 20% est liée au complexe contractile (actine-myosine-troponine). La troponine régule donc la contraction musculaire par l'interaction de l'actine et de la myosine dans le muscle strié squelettique et cardiaque. Ces troponines existent donc aussi dans la cellule musculaire cardiaque. En cas de souffrance de la cellule myocardique, la troponine libre est d'abord libérée. Ensuite le système contractile se dissout et la troponine liée se retrouve elle aussi libérée dans la circulation sanguine. La troponine est un complexe de 3 sous unités (figure 13) :

- **La troponine C** (TnC) est responsable de la liaison avec le calcium qui empêche la liaison myosine-actine. La forme cardiaque de la Troponine C est identique à la forme squelettique, d'où son intérêt limité en pathologie.

- **La troponine I** (TnI) a une fonction inhibitrice de la contraction musculaire par sa liaison avec l'actine. Elle comprend 3 isoformes, dont l'une est spécifique du muscle cardiaque : la cTnI. Les deux autres sont spécifiques du muscle squelettique.

- **La troponine T** (TnT) se lie avec la tropomyosine et participe à la régulation de l'interaction myosine-actine. Elle présente de nombreuses isoformes dont certaines sont cardio-spécifiques (cTnT).

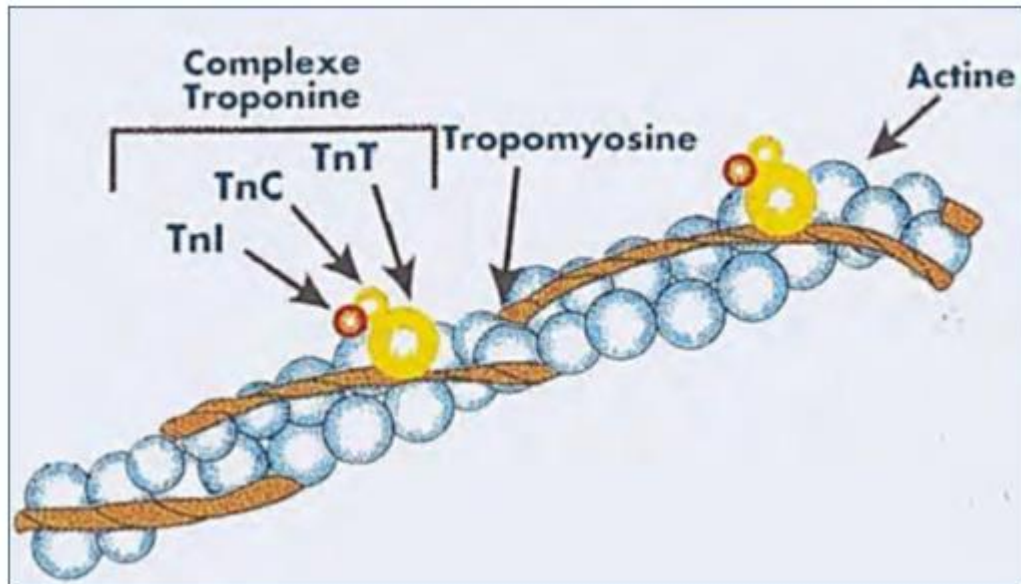


Figure 3. Les complexes de Troponine

La troponine C n'est pas spécifique du cardiomyocyte et n'est donc pas dosée en pratique clinique. Les troponines I (TnI) et T (TnT) sont en revanche deux marqueurs sensibles et spécifiques d'une agression myocytaire et constituent un gold standard pour le diagnostic de nécrose myocardique. Les troponine T (cTnT) et I (cTnI) peuvent être dosées par des méthodes immuno enzymatiques. Les techniques d'immuno-dosage de TnT sont toutes commercialisées par la même firme et automatisées ce qui rend la valeur seuil plus uniforme (> 0.1 ng/ml). Pour la troponine I, il existe plusieurs automates d'immuno-dosage, avec différents seuils de positivité, allant de 0.1 à 2 ng/ml.

1.2. Intérêt du dosage de la troponine hypersensible (Tn Hs)

Le dosage de la troponine hypersensible T (hs-cTnT) qui a été développé (en 2011) permet de détecter des concentrations beaucoup plus faibles de troponine plasmatique, soit des concentrations 10 fois plus faibles qu'avec la troponine standard. Il n'existe pas de différence proprement moléculaire entre la troponine classique et la troponine hypersensible ; ce sont les techniques de dosages qui ont été modifiées. Cette nouvelle méthode de dosage permet d'atteindre de meilleures performances analytiques (la détection de concentrations sanguines très faibles de l'ordre du pg/ml alors que les seuils de détection des dosages standards se limitaient au $\mu\text{g/l}$). Le dosage de la troponine

hypersensible est plus précis d'un point de vue analytique. Il présente donc une plus grande sensibilité et permet de détecter des micronécroses myocardiques. (65, 66)

1.3. Que doit-on considérer lors de l'interprétation des résultats ? :

Une concentration augmentée de troponine T supérieure à 14 ng/l est par définition pathologique (> 99ème percentile d'une population de référence saine). Les recommandations des sociétés savantes européennes et américaines préconisent l'utilisation d'une valeur seuil unique de troponine au 99ème percentile d'une population de référence. La précision recommandée au 99ème percentile devrait être de 10 % (coefficient de variation [CV] = 10 %). Dans tous les cas, le seuil décisionnel (99ème percentile d'une population de référence) est défini pour chaque méthode de dosage et est une donnée propre du test. Le seuil de positivité, correspondant au 99ème percentile d'une population de référence (ou témoin) est de 14 ng/l, le test est donc positif au-delà de ce chiffre. Une valeur de troponine supérieure au 99ème percentile témoigne d'une atteinte myocardique (figure 14). Le seuil décisionnel retenu est de 14 ng/l avec une bonne précision analytique (CV <10%) conformément aux recommandations sur l'utilisation de la troponine.(67)

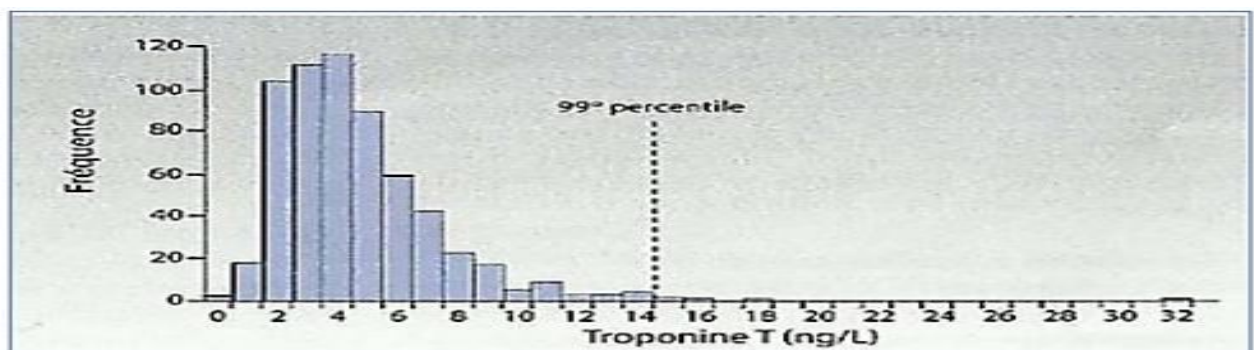


Figure 4. Distribution des valeurs TnT dans une population de référence.

1.4. Causes d'élévation de la troponine

La troponine est un marqueur de la souffrance myocardique mais il ne permet pas de préjuger de l'origine. En dehors du syndrome coronarien aigu (SCA), certaines pathologies aiguës ou chroniques peuvent provoquer une augmentation du taux de

troponine, par des mécanismes de type inflammatoire, traumatique, toxique, ischémique, et hémodynamique.(68)

1.5. Place de la troponine dans le dépistage de la cardiotoxicité

La troponine cardiaque est actuellement le biomarqueur sérique de choix dans la recherche d'une souffrance myocardique. Son rôle dans la détection de la cardiotoxicité liée aux traitements anticancéreux a été démontré. En 1997, Lipshultz et al.(69) montraient déjà, chez une centaine d'enfants traités par doxorubicine pour leucémie aiguë lymphoblastique, que la TnT s'élevait dans 30 % des cas et que l'importance de cette élévation était prédictive d'une dilatation VG. De plus, après cinq ans de suivi, une élévation isolée même transitoire de TnT était significativement associée à des anomalies échographiques tardives.(70-72)

La troponine semble être un bon marqueur pronostique, de ce fait de nombreuses études ont été menées chez l'adulte et l'enfant, montrant une corrélation statistiquement significative entre l'élévation de la troponine et une diminution de la FEVG.(73) L'ensemble de ces études tendent donc à montrer que la troponine I ou T est un bon marqueur prédictif de survenue de cardiotoxicité à type de dysfonction VG, aussi bien chez les patients recevant des anthracyclines que chez des patients bénéficiant des nouvelles thérapies ciblées. De nombreuses autres études ont ensuite confirmé cette relation entre hausse de la troponine et baisse de la FEVG (73-75), toujours chez des patients recevant des anthracyclines. Pour l'instant, il n'existe aucun seuil numérique précis admis pour considérer le résultat comme « positif », il s'agit donc de se fier à la norme fournie et de privilégier les dosages dans le même laboratoire pour chaque patient au cours du suivi. Par ailleurs, le moment idéal pour doser la troponine n'est pas encore démontré. On peut d'ailleurs constater dans les études qu'il n'existe pas de consensus et que généralement le dosage est fait « dans les 72 heures » lorsqu'il s'agit d'une chimiothérapie intraveineuse. La demi-vie de la troponine T est de 12 heures et reste détectable jusqu'à 21 jours après une souffrance myocardique. Un dosage précoce après un cycle de chimiothérapie, par exemple avant la sortie du patient, semble donc

adéquat, mais reste licite dans les 48 heures qui suivent. De nouvelles études semblent encore nécessaires pour standardiser le moment optimal pour le réaliser.

Que ce soit la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) ou la Société européenne de cardiologie (ESC), toutes deux conseillent actuellement son utilisation. Selon les recommandations de l'ESMO et de l'ESC, la troponine I ou T est le biomarqueur sérique de choix pour dépister et prédire la survenue d'une cardiotoxicité au cours d'un traitement du cancer et doit faire partie intégrante du suivi d'un patient recevant un traitement potentiellement cardiotoxique.

Le dosage de la troponine doit se faire dans les 72 heures suivant l'administration d'une chimiothérapie intraveineuse (dès la fin de la perfusion et jusqu'à 72 heures). Il est important de souligner que ce dosage de troponine doit s'effectuer de préférence à chaque fois dans le même laboratoire, afin de préserver la comparabilité des résultats (même troponine, même méthode de mesure).

Divers schémas de chimiothérapie sont associés à un large éventail de toxicités cardiovasculaires potentielles et, dans certaines situations, les biomarqueurs cardiaques peuvent aider à détecter ou à prédire les toxicités cardiovasculaires, en particulier la cardiomyopathie et / ou l'insuffisance cardiaque (IC). Le rôle exact et le moment de la mesure des biomarqueurs chez chaque patient subissant une chimiothérapie potentiellement cardiotoxique restent à déterminer. Le moment précis de la mesure des biomarqueurs cardiaques par rapport à la chimiothérapie a varié considérablement dans les différentes études cliniques. Chez certains patients à haut risque, tels que ceux atteints d'un myélome multiple en rechute ou ceux recevant de fortes doses de chimiothérapie cardiotoxique (en particulier les anthracyclines), une évaluation initiale des biomarqueurs avant l'initiation de la chimiothérapie doit être envisagée, car elle peut identifier les personnes les plus à risque de développer un dysfonctionnement cardiovasculaire.(76-80)

Dans une étude portant sur 703 patients atteints de cancer, des taux normaux de **troponine I** avant et après la chimiothérapie à base d'anthracyclines étaient associés à

une faible incidence d'événements cardiaques (1%) au cours du suivi de plus de 3 ans, tandis que les patients présentant des élévations de la troponine I au cours de la chimiothérapie avaient une plus grande incidence d'événements cardiaques indésirables majeurs.(81) Une étude plus récente a démontré que les changements absolus dans les taux de troponine haute sensibilité étaient particulièrement prédictifs de la cardiotoxicité future chez les patients traités par anthracyclines.(82, 83) Bien que cette étude nécessite une validation supplémentaire. Certaines données suggèrent qu'un taux élevé de troponine au départ peut également indiquer un risque plus élevé d'événements cardiaques.(84) Le bénéfice des troponines pour prédire la cardiotoxicité du trastuzumab est quelque peu équivoque et semble être plus utile chez les personnes ayant déjà été exposées aux anthracyclines.(85, 86)

2. PEPTIDES NATRIURETIQUES

Ce sont des neurohormones sécrétées par les cardiomyocytes, essentiellement du VG, en réponse à une tension pariétale(87) (en cas d'augmentation des pressions de remplissage ventriculaire gauche).(88) Il en existe plusieurs, dont les plus utilisés, le **BNP** (Brain Natriuretic Peptid) ou le **NT-pro-BNP** (fraction N-terminale du BNP).

L'utilité des peptides natriurétiques (BNP), N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) pour identifier les personnes à risque de dysfonctionnement CV induit par les anthracyclines est moins claire,(89, 90)mais peut être utile comme dépistage pour les patients à haut risque.(91, 92)

La libération du peptide natriurétique cérébral (BNP) est augmentée dans l'insuffisance cardiaque, en réponse à une élévation des pressions de remplissage ventriculaire.Son métabolite inerte, Le pro-BNP N-terminal (NT-proBNP) est un bon prédicteur de mortalité et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'ICFEP .(93-95) La présence d'une élévation des BNP (ou NT proBNP) corrèle en général avec l'élévation des pressions de remplissage et peut constituer un outil facile pour aider le diagnostic. Toutefois, la présence d'un BNP normal n'exclut pas la présence d'une ICFEP, jusqu'à 30% des personnes ont un BNP normal au repos malgré une preuve

échocardiographique et invasive d'ICFEP(43, 96-99) Plusieurs facteurs augmentent le niveau de BNP de base telle que la fibrillation auriculaire, la tachycardie, l'insuffisance rénale et l'hypertension pulmonaire.(100-102)

NI Bouwer et al ; (103) ont rapporté en 2019 lors d'une étude portant sur 135 patient que Le NT-proBNP ne peut pas être utilisé comme outil de surveillance de substitution de la cardiotoxicité induite par le trastuzumab chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif au cours de la première année de traitement. Aucune preuve n'a été trouvée d'une augmentation constante ou soudaine du NT-proBNP avant le développement de la cardiotoxicité induite par le trastuzumab. Par conséquent, il a conclu que le NT-proBNP n'est pas adapté à l'identification précoce des cardiotoxicité induite par le trastuzumab.

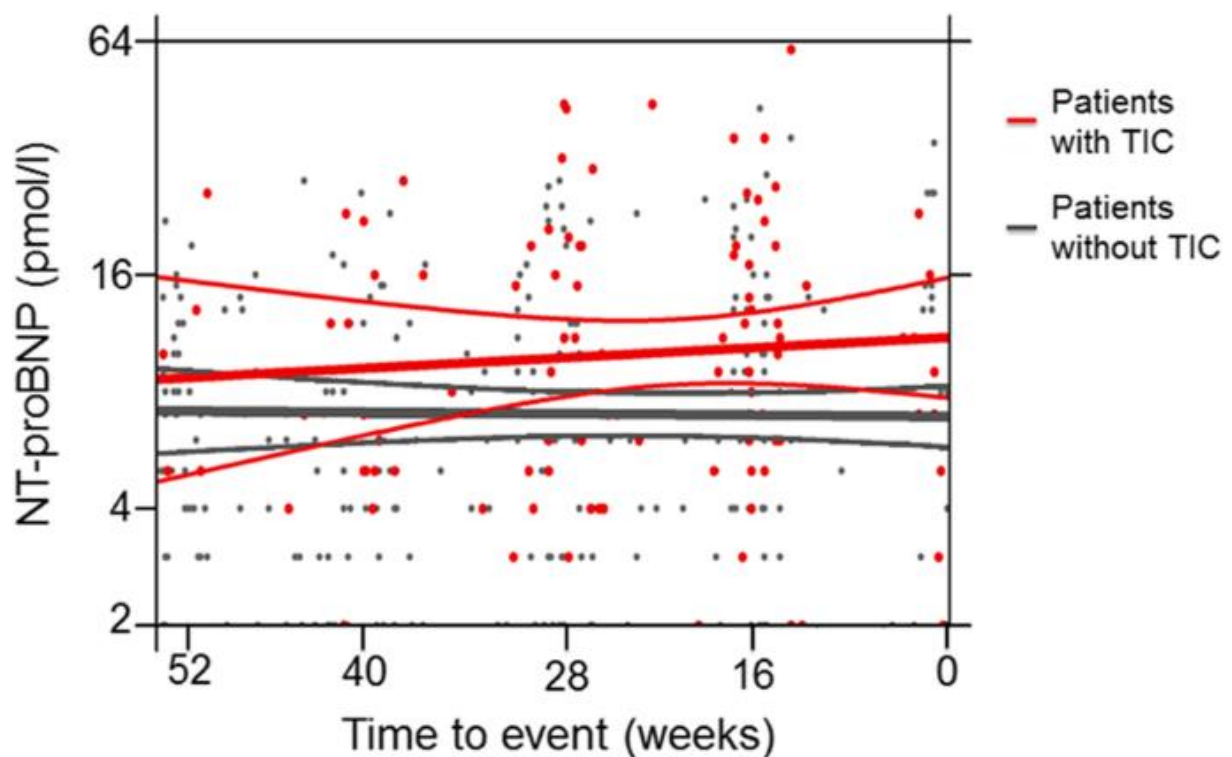


Figure 5. Aucune preuve d'une augmentation constante ou soudaine du NT-proBNP avant la TIC

Abréviations : TIC, cardiotoxicité induite par le trastuzumab

Dans une étude prospective portant sur 95 patients atteints d'un myélome multiple en rechute qui étaient traités par inhibiteur du protéasome, le taux de NP de base était l'outil clinique le plus prédictif pour prédire un événement cardiaque. Les augmentations précoces des niveaux de NP pendant le traitement initial dans cette étude étaient

hautement prédictives du développement d'un événement cardiaque et la détection d'un événement cardiaque a eu un impact négatif majeur sur la survie globale (SG) de ces patients.(80, 104)

Des études prospectives de plus grande envergure sont en cours pour évaluer plus en profondeur ces questions.(105)

4. Détection de la cardiotoxicité

I.INTRODUCTION :

L'amélioration de la survie avec la chimiothérapie souligne l'importance de minimiser les toxicités accidentelles et les morbidités incidentes aux organes non cibles, y compris le système cardiovasculaire. La reconnaissance précoce de la cardiotoxicité est nécessaire pour prévenir l'insuffisance cardiaque symptomatique, car il pourrait être possible d'utiliser des schémas de chimiothérapie alternatifs avec une efficacité comparable et une cardiotoxicité plus faible.(106, 107)

Sur la base des preuves disponibles issues d'essais cliniques, les sociétés américaines et européenne recommandent le dépistage des facteurs de risque cardiaques conventionnels, la minimisation de l'irradiation thoracique gauche et le traitement approprié des facteurs de risque cardiovasculaire avant la chimiothérapie. Une évaluation de base et une surveillance en série de toute baisse asymptomatique de la FEVG sont recommandées(108) pour les groupes à haut risque et pour les agents, comme les anthracyclines, dont on sait qu'ils ont une toxicité cumulative.

Pour les patients en oncologie, les techniques d'imagerie nucléaire peuvent être utilisées pour surveiller la fonction cardiaque au départ et au cours de la chimiothérapie cardiotoxique afin de prévenir une insuffisance cardiaque manifeste ; pour l'identification des patients à haut risque de développer une ischémie et un infarctus du myocarde après un traitement par le 5-FU et ses analogues ; et pour la détection de la myocardite après un traitement avec des inhibiteurs de point de contrôle. (109)

Suspension du traitement si le patient présente une baisse de 16 % ou plus de la FEVG ou une baisse de la FEVG en dessous de la plage institutionnelle normale ou une diminution de la FEVG de 10 % ou plus par rapport au départ.

Une détection précoce et une action appropriée, y compris l'arrêt ou l'ajustement de la dose de l'agent causal ou son remplacement par un autre agent chimiothérapeutique

optimal de choix au moment de l'agression précoce, pourraient potentiellement éviter un syndrome de cardiomyopathie irréversible cliniquement évident.(5, 105)

Une évaluation cardiaque fréquente et une initiation appropriée du traitement de l'insuffisance cardiaque avec des signes de dysfonctionnement du VG sont des déterminants clés d'un résultat clinique favorable.

La Food and Drug Administration des États-Unis définit la détérioration de la fonction cardiaque après la doxorubicine comme une baisse de la FEVG de 10 % en dessous de la limite inférieure institutionnelle de la normale, une FEVG absolue de 45 % ou une baisse absolue de 20 % après le début du traitement.

La FDA et la société américaine d'oncologie clinique (ASCO) recommandent l'échocardiographie ou l'imagerie cardiaque radionucléide ou l'imagerie par résonance magnétique comme méthodes non invasives acceptables pour le dépistage et la décision de poursuivre la thérapie aux équipes médicales (5).

Les directives de l'ESMO recommandent d'arrêter les anthracyclines une fois que la FEVG est inférieure à 40 %, sauf si d'autres options de traitement ne sont pas disponibles.(105)

Pour la cardiotoxicité du trastuzumab, la FDA recommande la suspension du traitement si le patient présente une baisse de 16 % ou plus de la FEVG ou une baisse de la FEVG en dessous de la plage institutionnelle normale ou une diminution de la FEVG de 10 % ou plus par rapport au départ.

L'imagerie cardiaque doit être répétée dans les 4 semaines suivant la détection de la cardiotoxicité et tous les 3 mois chez ceux sans cardiotoxicité manifeste. Les lignes directrices de l'ESCO recommandent l'arrêt du trastuzumab chez les patients dont la FEVG baisse à moins de 40 %.(105)

II. Imagerie nucléaire pour l'évaluation de la fonction cardiaque

1. Angiographie radionucléotidique à l'équilibre(ERNA) ou Acquisition multi-accès

(MUGA)

1.1. Généralités :

Il s'agit d'un examen utilisé depuis de nombreuses années, les premières études remontent au début des années 1970.(110, 111) Elle est réalisée la plupart du temps en mode bidimensionnel et a l'avantage d'être particulièrement reproductible (du fait notamment de son traitement automatisé et de la standardisation des acquisitions), non invasive et facile d'acquisition.(112, 113)

Les informations publiées (114) par AHA en 2013 concernant l'efficacité clinique prouvée des techniques de cardiologie nucléaire notamment l'ERNA qui est **la référence standard** fondée sur des preuves pour réduire l'incidence et la gravité de l'insuffisance cardiaque associée à la radiothérapie et à la chimiothérapie, tout en améliorant sa traitabilité au cours des trois dernières décennies.(115)

De nombreuses méthodes permettent d'évaluer la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), un paramètre essentiel pour mesurer la fonction de contraction cardiaque. Mais du fait de sa haute reproductibilité, la ventriculographie isotopique planaire reste actuellement l'une des **méthodes de référence** dans l'évaluation de la FEVG, permettant de mettre en évidence de faibles variations de celle-ci < à 5 % (112, 113, 116). En tant que tel, une variation de 5 % de la FEVG impliquerait un changement significatif entre 2 examens.(117)

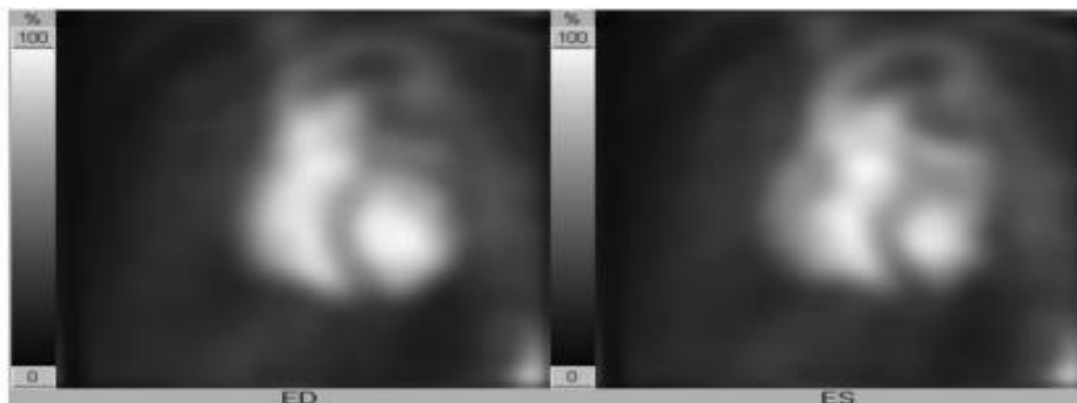


Figure 6. ventriculographie isotopique (OAG) en fin de diastole (ED) et en fin de systole (ES) chez un patient ayant une fonction systolique et diastolique normale.(118)

La ventriculographie isotopique (VGI) à l'équilibre permet l'étude de la fonction de contraction globale et segmentaire du ventricule gauche, afin de détecter et quantifier une éventuelle insuffisance cardiaque. Cet examen consiste à réaliser, après injection intraveineuse d'un traceur radioactif, une imagerie scintigraphique des cavités cardiaques, permettant le calcul de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) (figure 6) et l'évaluation de la fonction diastolique. (99)

Hormis la grossesse, elle ne présente pas de contre-indications. Néanmoins son principal inconvénient est d'être un examen irradiant : 3,8 mSv environ pour une injection de 555 MBq de Technétium 99m (^{99m}Tc) chez un adulte.(119) La dose reçue par le patient est donnée par des tableaux, extrait du rapport «Dosimétrie des explorations diagnostiques en Médecine Nucléaire» de la Société Française de Physique Médicale (rapport SFPM N° 19-2001).

A titre de comparaison, la dose efficace reçue pour une radio de thorax est inférieure à 0,05 mSv et elle est d'environ 15 mSv pour un scanner abdomino pelvien. La dose reçue en ventriculographie isotopique reste cependant faible, très loin des doses considérées comme pouvant avoir un effet délétère (> 100 mSv).(120)

1.2. Indications :

1.2.1. Bilan de cardiopathie

La FEVG est l'un des paramètres les plus couramment utilisés dans le suivi de cardiopathies, cette mesure étant un excellent marqueur diagnostique, pronostique et de

sévérité de l'insuffisance cardiaque. Une FEVG inférieure à 35% fait partie des principaux critères pour l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable .(121, 122) Elle constitue également un important marqueur pronostic après un infarctus du myocarde.(123)

1.2.2. Suivi de traitements cardiotoxiques

La FEVG rentre également dans le bilan pré-thérapeutique et le suivi de certains traitements anticancéreux potentiellement cardiotoxiques, en particulier les anthracyclines ou le Trastuzumab. Elle est un facteur pronostique de cardiotoxicité et permet également de dépister à un stade infra clinique et parfois réversible des cardiopathies induites par ces traitements.(124) Les anthracyclines sont parmi les chimiothérapies les plus couramment utilisées notamment dans le cadre du traitement de lymphome ou en traitement néoadjuvant de cancers du sein.

Il est actuellement recommandé d'évaluer la FEVG avant le début d'un traitement par anthracyclines puis en cours de traitement : si la FEVG basale est supérieure à 50%, elle doit être suivie lorsque la dose d'anthracyclines de 300mg/m² est atteinte et avant chaque cure si la dose cumulée de 450mg/m² est atteinte ou si la FEVG basale est comprise entre 30% et 50%.(125)

Le Trastuzumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé spécifique des récepteurs HER2. Il est indiqué dans le traitement de certains cancers du sein ou gastriques HER2 positifs. Les patients traités par Herceptin présentent un risque accru de développer une insuffisance cardiaque congestive ou une dysfonction cardiaque asymptomatique, en particulier si le patient a reçu également un traitement par anthracyclines.(126) Les recommandations actuelles de suivi préconisent une mesure de la FEVG tous les 3 mois sous traitement et tous les 6 mois après la dernière administration jusqu'à 24 mois. Une surveillance supplémentaire annuelle jusqu'à 5 ans est nécessaire si le patient a également reçu des Anthracyclines. Par ailleurs, si au cours du traitement la FEVG diminue de plus de 10 points par rapport à sa valeur initiale et qu'elle est inférieure à 50%, une suspension du traitement est nécessaire suivi d'une nouvelle évaluation 3 semaines plus tard.(127)

1.3.Principe de l'examen :

1.3.1. Radiopharmaceutiques :

1.3.1.1. Caractéristiques physiques du radionucléide utilisé :

Tableau 5. Caractéristiques physiques du radionucléide.

Radionucléide	Mode de décroissance	Période	Energie γ
Tc-99m	désexcitation isomérique	6 h	140 keV

1.3.1.2. Caractéristiques des molécules vectrices utilisées :

Trois sociétés disposent d'une AMM pour quatre produits : IBA (Angiocis et Vasculocis), Covidien (Technescan PYP), GE healthcare SA(Amerscan Medronate II).

L'albumine humaine marquée au Tc-99m (HSA-Tc99m).

Elle peut être utilisée comme alternative aux hématies marquées. Cependant, la stabilité du marquage est moindre que celle des hématies marquées et l'albumine diffuse hors de l'espace vasculaire, ce qui tend à altérer la qualité de l'examen.

Les globules rouges marqués in vivo

Deux à trois mg de pyrophosphate stanneux (soit 10 à 20 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de poids corporel chez l'adulte, ce qui correspond à un volume de solution reconstituée d'environ 1,5 ml) sont injectés directement par voie IV 20-30 min avant l'injection du Tc-99m. Le pyrophosphate stanneux et le Tc-99m doivent être injectés dans différents points d'injection (par exemple bras controlatéral) et il faudra éviter d'injecter le pyrophosphate dans une voie veineuse reliée à une perfusion. (128)

Les globules rouges marqués in vivo/in vitro

Dans cette méthode de marquage, selon le médicament radiopharmaceutique, 15 à 30 min après l'administration au patient du pyrophosphate on prélève un échantillon de 6 ml de sang et cet échantillon est mis en incubation pendant 15 min avec le Tc- 99m. Le rendement de marquage doit être supérieur à 85%.

1.3.1.3. Activité administrée, mode d'administration

Chez l'adulte : l'activité administrée recommandée est de 555 à 1 110 MBq (15 à 30 mCi).

Chez l'enfant : l'activité administrée est de 7 à 15 MBq/kg (0,2 à 0,4 mCi/kg), avec une dose minimale de 70 à 150 MBq (2 à 4 mCi).(129)

1.3.2. Acquisition des images :

Ventriculographie isotopique planaire

Type de gamma-caméra

Une gamma-caméra mono-détecteur est suffisante pour la réalisation de l'examen. En règle générale un champ de vue de 18 x 18 cm est suffisant à condition qu'il permette de visualiser les 4 cavités cardiaques et qu'il donne une marge de 2 cm (ou 4 pixels) autour du cœur afin de pouvoir tracer une région d'intérêt (ROI) pour le bruit de fond lors du traitement des images.

Préparation et installation du patient :

La procédure d'acquisition doit être expliquée au patient et particulièrement, la nécessité d'être strictement immobile, d'éviter les mouvements respiratoires amples et si possible de ne pas parler et de ne pas s'endormir. Les objets métalliques doivent être enlevés (soutien-gorge à armature métallique, médaillon, etc.).

Le patient doit être placé confortablement en décubitus dorsal avec les bras le long du corps pour les incidences ; oblique antérieure gauche (OAG) et face antérieure (FA) et avec le bras gauche derrière la tête pour l'incidence en profil gauche (PG).

Incidences

Le nombre d'incidences dépend de l'indication de l'examen. L'incidence oblique antérieure gauche est à privilégier dans la mesure où elle permet d'avoir un aperçu global de la taille et de la fonction contractile des ventricules, et c'est la seule permettant de mesurer la FEVG. Pour une analyse plus précise de la cinétique segmentaire, il est recommandé de multiplier les incidences, ou bien de compléter l'OAG par une tomographie cavitaire. - Oblique antérieure gauche (OAG) FIGURE 1 : il s'agit d'obtenir le meilleur dégagement septal, le détecteur sera placé à environ 45 ° avec une inclinaison crânio-caudale entre 10 ° et 15 ° (de grande utilité pour séparer l'OG du VG). Cependant, l'angle adopté et l'inclinaison du détecteur dépendront du morphotype du

patient et de l'orientation du cœur. - Profil gauche (PG) - Face antérieure (FA). - Oblique antérieur droit (OAD) le détecteur est placé avec une inclinaison de 30° à 45°.

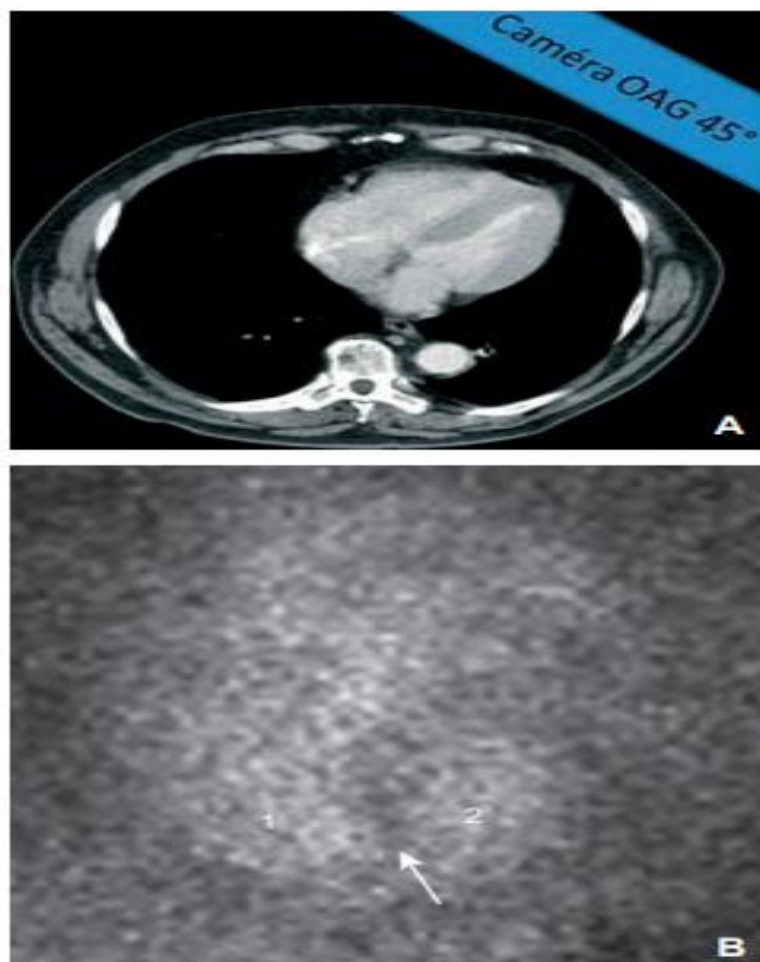


Figure 7. A. Positionnement du détecteur de la gamma caméra en incidence oblique antérieure gauche (OAG) 45°, permettant une acquisition scintigraphique.

B. Acquisition scintigraphique des cavités ventriculaires cardiaques selon l'axe du septum interventriculaire (flèche).

1. Ventricule droit; 2. Ventricule gauche

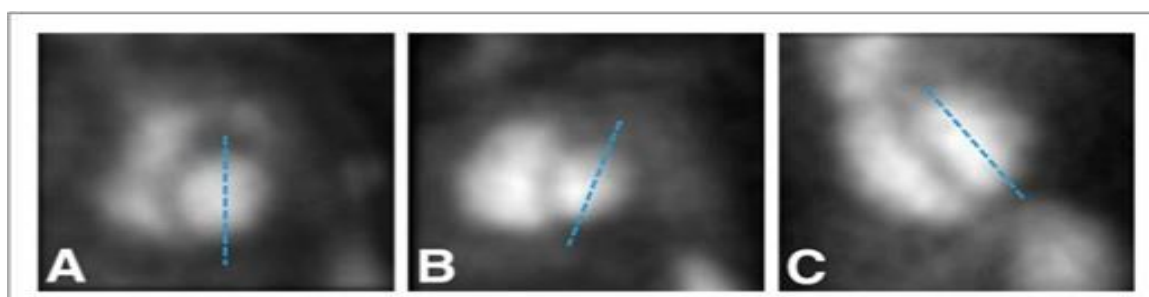


Figure 8. (A) Orientation optimale de OAG, avec un axe VG vertical (ligne pointillée). Axe VG sous-optimale avec inclinaison vers la droite (B) et inclinaison vers la gauche (C) de l'axe VG.

Paramètres d'acquisition

Collimateur :

Pour les ventriculographies planaires de repos, il est possible d'utiliser des collimateurs parallèles soit basse énergie et tout usage, soit haute résolution. Il est important que le détecteur soit le plus proche possible du patient.

Taille du pixel :

Il faut adapter la taille de la matrice et le zoom afin d'obtenir une taille du pixel inférieure à 5 mm.

Champ de vue : Il doit inclure l'ensemble des cavités cardiaques et avoir une aire libre autour du cœur de 2 cm (pour pouvoir estimer le bruit de fond). De la même manière, il faudra éviter la superposition des structures voisines (le foie, la rate) et s'assurer que l'activité maximale corresponde au cœur.

Fenêtre d'énergie

La fenêtre en énergie est de 20 % centrée sur le pic d'énergie du Tc-99m de 140 KeV (entre 126 et 154 KeV).(130)

Méthode d'acquisition : Le mode le plus utilisé est le mode matriciel synchronisé à l'ECG. Des acquisitions réalisées en mode « liste » permettent de reconstruire rétrospectivement une étude composite du cycle cardiaque en s'affranchissant des limites liées à la présence d'un rythme cardiaque irrégulier. Elles sont cependant plus longues et nécessitent de vérifier soigneusement la statistique de comptage par image sur l'ensemble des cycles reconstruits.

Nombre d'images : Il est recommandé d'utiliser au moins 16 intervalles par cycle cardiaque ce qui permet une détermination suffisamment précise de la fraction d'éjection et du volume télésystolique du ventricule gauche. Le choix de 32 intervalles par cycle cardiaque permet une meilleure détermination des paramètres d'éjection et de remplissage (résolution temporelle de l'ordre de 30 ms).

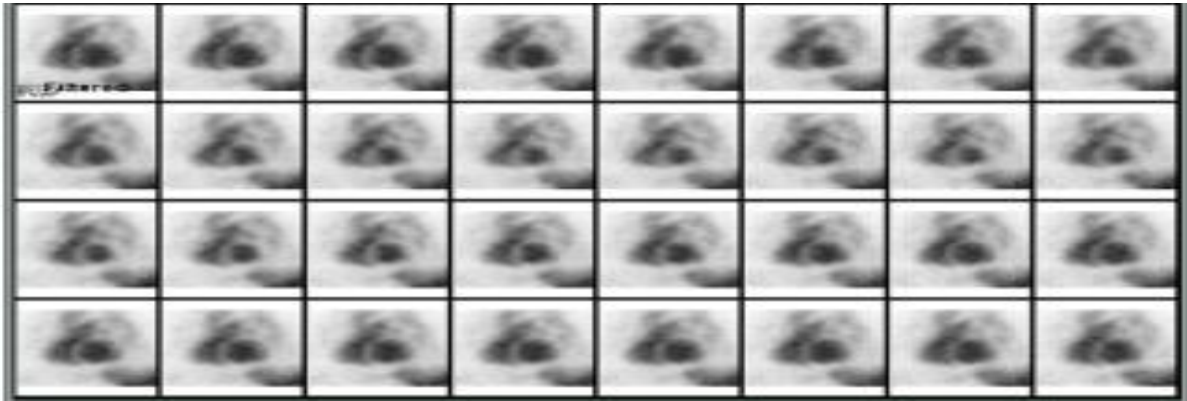


Figure 9. Images successives de ventriculographie isotopique ou Le cycle cardiaque a été divisé en 32 intervalles (frames)

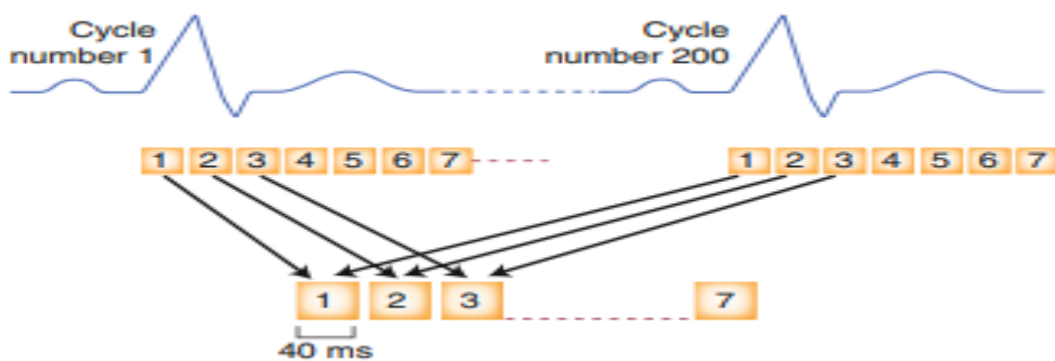


Figure 10. Synchronisation à l'ECG de l'angiographie radionucléide à l'équilibre.(131)

(ERNA), d'un autre point de vue. Avant l'acquisition, l'ordinateur surveille l'intervalle R – R (en haut) de plusieurs cycles cardiaques, ici 1–200.

La fréquence cardiaque est établie et la fréquence moyenne est divisée par le nombre d'images par cycle, en fonction de la mémoire de l'ordinateur et du logiciel appliqué en acquisition en mode liste. Avec une fréquence cardiaque de 60 battements/min,

l'intervalle R – R est de 1000 ms, et à 25 intervalle/cycle, la durée de l'intervalle est de 40 ms.

Nombre de coups par image : Pour les acquisitions de repos en utilisant une synchronisation à 16 images par cycle, le nombre de coups par image doit être de 300 à 400 000. Une statistique inférieure est possible pour raccourcir la durée de l'examen (nécessaire chez certains patients), mais avec une perte de qualité de l'examen, pouvant gêner la détermination des contours ventriculaires. Lorsque l'examen est réalisé dans une indication « rythmologique » et qu'il est prévu d'effectuer une analyse de phase multiharmonique, il est nécessaire d'augmenter la statistique de comptage ; dans ce cas 600 000 coups par image pour une synchronisation à 16 images par cycle est un compromis acceptable.

Au repos et avec un collimateur haute résolution le taux de comptage par cm² au niveau de l'aire du VG est de 20 000 cps/cm² (1800 cps/pixel pour un pixel de 3 mm). Si on utilise un collimateur de haute sensibilité (collimateur LEAP), il faudra compter 40000 cps/cm². (N.B. : cela correspond à environ 3-4 millions de coups sur un champ de vue de 15 cm x 15 cm avec un collimateur haute résolution). Une manière de déterminer le temps nécessaire d'acquisition pour un collimateur et pour une dose quelconque est d'additionner les images et de tracer une région d'intérêt au centre de cette image sommée et de vérifier que le nombre de coups corresponde au nombre de coups par cm² mentionne ci-dessus.

Synchronisation à l'ECG : Une attention particulière devra être portée à la qualité de la synchronisation de l'ECG. En effet, une synchronisation imparfaite ne permettra pas une bonne analyse de la cinétique régionale des parois myocardiques et la quantification de la fonction VG et VD.

La dérivation de l'ECG doit être choisie soigneusement, afin que l'onde R soit toujours identifiée comme étant le marqueur du début du cycle cardiaque. Idéalement, l'amplitude de l'onde R doit être au moins trois fois plus importante que celle des ondes P ou T. La synchronisation peut être difficile chez les patients ayant une stimulation ventriculaire permanente ou intermittente, en raison d'une part des spikes de stimulation pouvant être détectés à tort comme une onde R, et d'autre part de la modification de l'axe électrique du cœur par rapport aux QRS spontanés.

Il est important de noter que certains dispositifs ne reconnaissent que les déflexions positives. Lorsque le QRS est suffisamment ample mais négatif, il suffit alors d'inverser les électrodes de la dérivation pour obtenir un signal adéquat avec un QRS positif. Une fenêtre d'acceptation de 10 à 20 % (soit 5 à 10% de part et d'autre de la valeur moyenne de l'intervalle RR)(132) est recommandée, de manière à rejeter les cycles pré et post-extrasystoliques.

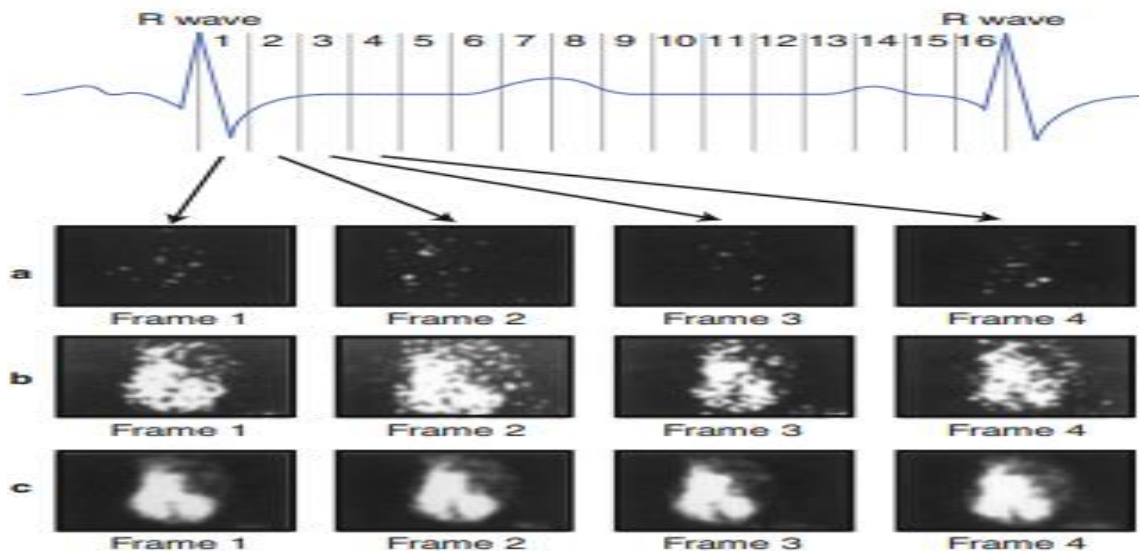


Figure 11. Acquisition informatique de l'étude ERNA montre la relation entre les cycles cardiaque ou les espaces R-R et le nombre d'images construites sur 16 ou 32 intervalles distincts. Les comptages enregistrés lors de l'intervalle 2 sont stockés dans l'image 2, ceux enregistrés lors de l'intervalle 3 sont stockés dans l'image 3, et ainsi de suite jusqu'à l'obtention des images définitives. (131, 133)

Tomoventriculographie isotopique (TVI) :

Paramètres d'acquisition et de reconstruction

Type de camera

Il est préférable d'utiliser une gamma camera double ou triple détecteurs en configuration de 90° pour les acquisitions sur une orbite de 180°.

Nombre de projections : Le choix du nombre de projections doit tenir compte de la résolution du système et de l'activité de radiopharmaceutique administrée au patient. Pour les gamma cameras à double détecteur de 32 à 64 projections peuvent être obtenues sur 180° (30 secondes à 60 secondes) et de 64 à 128 projections sur 360° (30 secondes par projection).

Durée de la projection Lorsque 32 projections sont enregistrées sur 180°, on peut considérer que le temps par projection doit être au moins de 25 secondes. Néanmoins, un temps d'acquisition par projection de 60 secondes serait optimal.

Type d'orbite : Une orbite circulaire centrée sur le cœur est recommandée.

1.3.3. Traitement des images

Ventriculographie planaire

Courbe temps-activité du VG

La plupart des paramètres de fonction ventriculaire sont obtenus à partir de la courbe temps activité du VG.

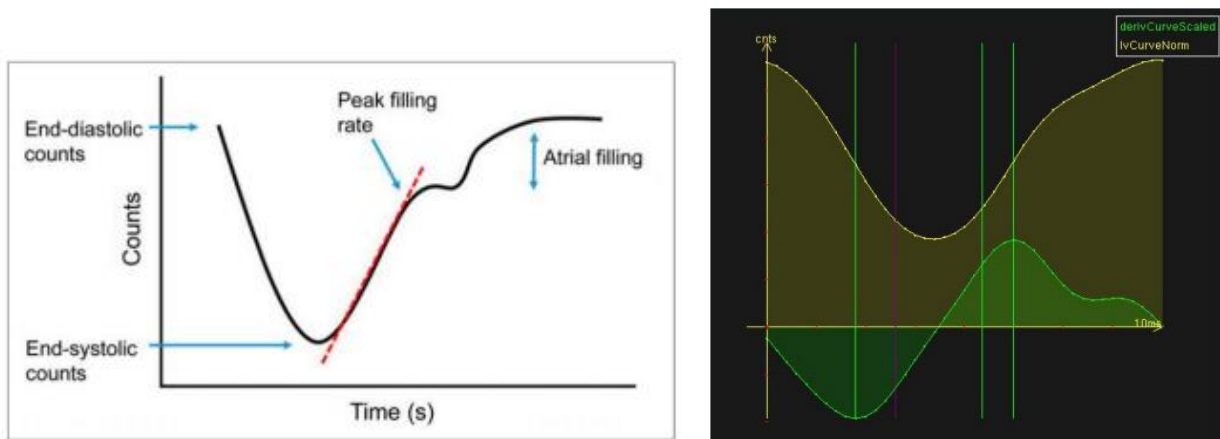


Figure 12. Exemple de courbe temps-activité sur ERNA.(117)

Cette courbe peut être obtenue à partir de la détermination des régions d'intérêt (ROI).

Les ROIs peuvent être tracées manuellement ou de manière automatique. Le tracé manuel des ROIs est plus exact mais requiert l'intervention de l'opérateur.

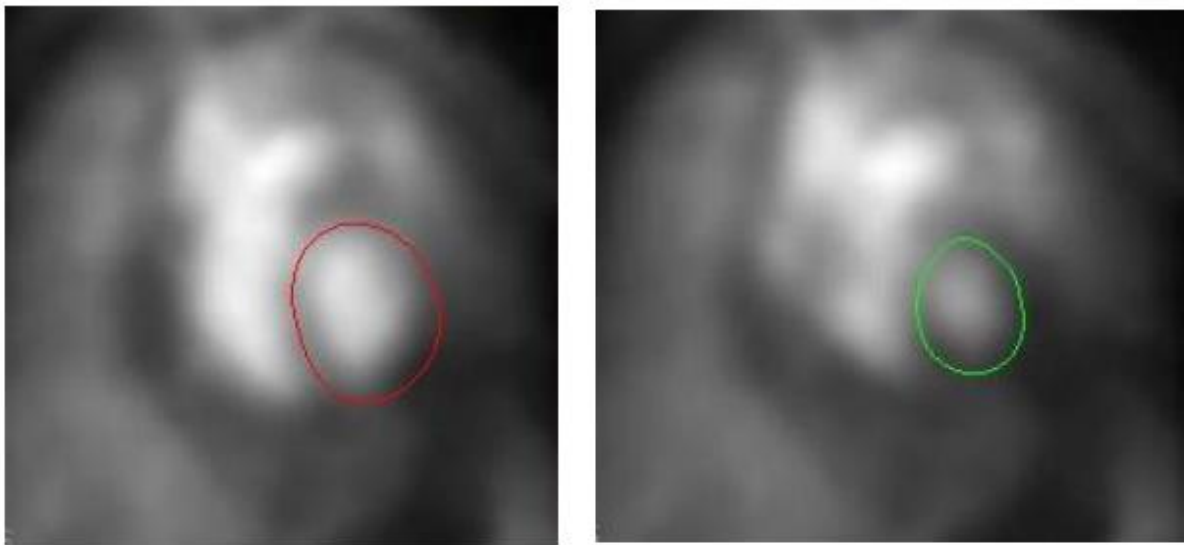


Figure 13. : Contours du ventricule gauche détectés automatiquement sur le logiciel MUGA à partir d'une acquisition planaire (à gauche en télé-diastole et à droite en télé-systole)

En cas d'usage d'un logiciel automatique, le tracé des ROIs doit être vérifié visuellement et éventuellement corrigé.

Dans tous les cas il faut éviter d'inclure l'activité correspondant à l'oreillette gauche.

Bruit de fond

Généralement la ROI est tracée à 5-10 mm du bord du VG à la fin de la systole. Il faut vérifier que cette ROI n'inclue pas l'oreillette gauche, la rate, l'aorte descendante, le VG ou l'estomac.

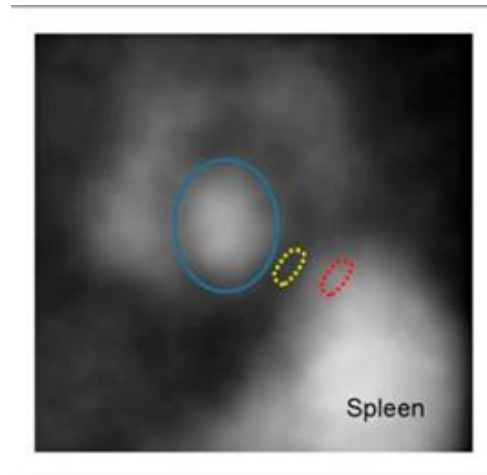


Figure 14. Emplacement du VG et la ROI du bruit de fond pour le calcul de la fonction VG.
Ovale bleu = VG ROI ; ovale jaune = emplacement correct de la ROI du bruit de fond ;
Ovale rouge = emplacement incorrect de la ROI de fond (au-dessus de la rate).(117)

Fraction d'éjection du VG (FEVG)

Il est souhaitable de commencer par une évaluation visuelle de la fonction systolique du VG, de manière à s'assurer que la valeur calculée par le logiciel après correction manuelle des ROIs ne soit pas aberrante. La FE est estimée par la formule : $FEVG = [(RTD-BF) - (RTS-BF)] / (RTD - BF)$

FEVG: Fraction d'éjection du ventricule gauche

RTD: Activité télédiastolique

RTS: Activité télésystolique

BF: Bruit de fond

Cinétique segmentaire

Il est recommandé d'analyser visuellement les images acquises en 2 ou 3 incidences. Il est indispensable que les images composites affichées en mode « cinéma » contiennent au moins 16 images. Une aide supplémentaire pour l'analyse de la cinétique segmentaire est fournie par les images de phase et d'amplitude provenant de la première harmonique

de l'analyse de Fourier et dans certains cas d'harmoniques supérieures, et par l'analyse régionale de la FE (obtenue en divisant le VG en 6-8 sous-régions).

Paramètres systoliques du ventricule gauche :

Le débit d'éjection maximal du VG (« peak ejection rate » ou PER) est déterminé en mesurant la pente de la courbe temps-activité du VG en systole exprimée en unités de volume par unité de temps (volume télédiastolique/s, ou end diastolic volume, EDV/s). La mesure de la pente de courbe temps-activité du VG est sensible au bruit et il est recommandé d'appliquer préalablement un filtre sur cette courbe.

Pour déterminer le pic d'éjection, il est préférable d'acquérir 32 images par cycle afin d'obtenir une résolution temporelle inférieure à 30 ms.

Paramètres diastoliques du ventricule gauche

Comme pour les paramètres systoliques, une synchronisation à 32 intervalles par cycle est préférable et le débit de remplissage maximal (« peak filling rate » ou PFR) du VG est déterminé en mesurant la pente de la courbe temps-activité du VG (EDV/s), mais en diastole. La valeur normale du maximum du remplissage rapide est de 2.5 EDV/s.

Il est également possible de déterminer le temps du maximum du remplissage rapide (TPFR). Malgré la variabilité de ce dernier, on peut considérer qu'il doit être inférieur à 180 ms.(134)

Les paramètres de remplissage diastolique du ventricule gauche étant dépendant des paramètres systoliques, les paramètres de remplissage sont souvent rapportés à des paramètres systoliques sous la forme de rapports : PFR/PER ou PFR/FEVG.

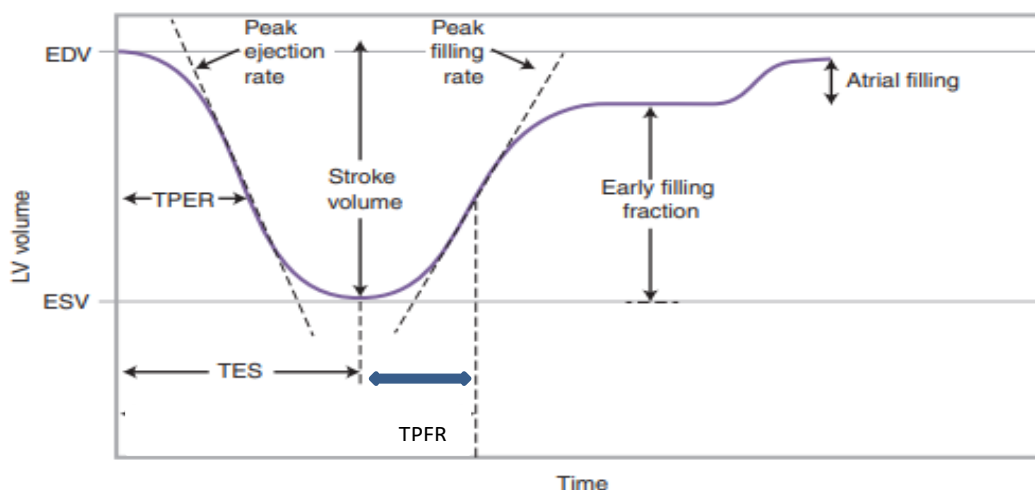


Figure 15. Exemple de courbe temps-activité sur ERNA
 Mesures fonctionnelles. La mesure la plus utile qui puisse être extraite de la courbe est la fraction d'éjection, le débit de remplissage maximal (PFR) et le temps du maximum du remplissage rapide (TPFR)(131)

Tomoventriculographie isotopique

Filtrage

Idéalement, le choix du filtre (et des paramètres) devraient être validés, dans chaque service, par des études sur fantôme, ou bien par des études cliniques. Le choix du filtre dépend, en effet, des caractéristiques de l'image (rapport signal/bruit, résolution spatiale, etc.) et donc, de la manière de réaliser l'examen : radio pharmaceutique utilisé, activité injectée, collimateur, temps par projection.

De nombreux filtres peuvent être utilisés.

Il est conseillé d'utiliser un filtre Butterworth : fréquence de coupure Nyquist 0.5, ordre 7. Dans les cas où il existe un faible taux de comptage par projection il est possible d'utiliser ce même filtre avec un ordre de coupure Nyquist de 0.45, ordre 7.

Reconstruction

Deux méthodes peuvent être utilisées : la rétroprojection filtrée et les méthodes itératives, qui incluent une étape initiale de rétroprojection puis un nombre variable d'itérations.

Réorientation

En l'absence de programme de réorientation automatique commercialement disponible, elle est réalisée de manière manuelle. On détermine le grand axe du ventricule gauche, sur les coupes tomographiques axiales, puis sur les coupes grand axe vertical.

Les projections acquises sont ainsi reconstruites et réorientées en 3 axes : coupes petit axe, coupes 4 cavités ou horizontales et coupes long axe.

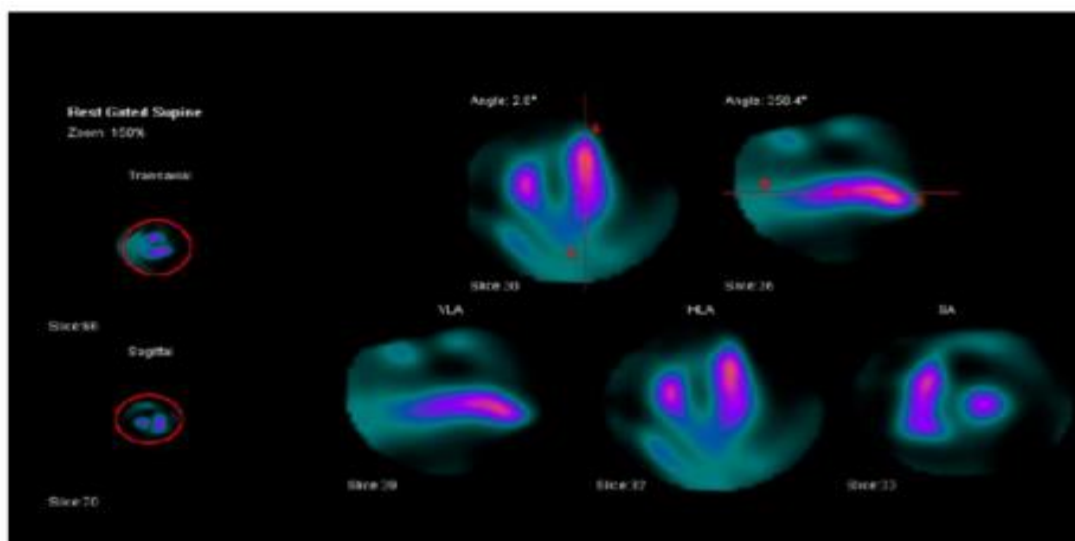


Figure 16. Exemple montrant le placement des ROI et l'orientation des ventricules avant le traitement des données SPECT ERNA.(117)

Courbe temps-activité du VG

Comme pour les acquisitions planaires cette courbe peut être obtenue à partir de la détermination des régions d'intérêt (ROI).

Quantification de la fonction cardiaque

Volumes du VG

Lors des acquisitions tomographiques, l'utilisation des méthodes volumétriques pour le traitement des images, la non superposition des structures voisines et le fait que les voxels contenus dans le VG soient mieux pris en compte permet une estimation plus exacte des volumes ventriculaires gauches.

Fraction d'éjection du VG (FEVG)

Pour la détermination de la FEVG il faudra considérer le VG en 3D et utiliser des programmes de traitement automatiques ou semi-automatiques qui utilisent des méthodes volumétriques et éviter d'utiliser des méthodes que tiennent compte seulement du nombre de coups.

Les méthodes volumétriques sont moins affectées par les variations d'échantillonnage dues aux variations du cycle cardiaque.

Il est possible d'améliorer le calcul de la FEVG en utilisant des outils mathématiques (analyse de Fourier à 2 ou 3 harmoniques, par exemple).

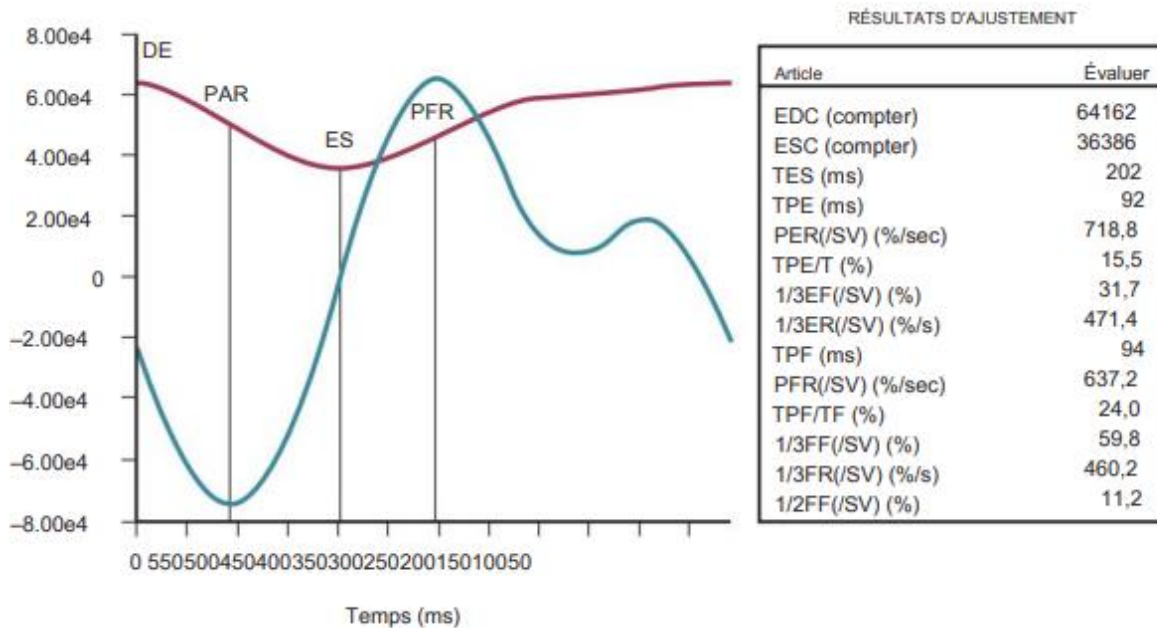


Figure 17. Le graphique montre la courbe ajustée de la troisième harmonique superposée à la première courbe dérivée avec le taux d'éjection maximal et le taux de remplissage maximal.

À droite se trouve l'impression de toutes les variables qui peuvent être dérivées des données. ED, fin de diastole ; PER, taux d'éjection maximal ; ES, fin de systole ; PFR, taux de remplissage maximal.(118)

Cinétique segmentaire

La cinétique régionale peut être évaluée en affichant les coupes long axe et petit axe en mode ciné mais il est également conseillé de l'évaluer également sur les reconstructions 3D (elle permet l'affichage des cavités cardiaques en mode ciné). La fraction d'éjection régionale peut être également estimée.

Analyse du rythme et de la conduction

Comme pour la ventriculographie planaire, certains logiciels permettent de réaliser une analyse de phase à partir de la tomographie cavitaire. Dans ce cas, une attention particulière doit être apportée au tracé des régions d'intérêt sur l'ensemble du volume ventriculaire.

Paramètres d'éjection et de remplissage

En utilisant une synchronisation à 16 intervalles par cycle (cas général en tomographie cavitaire), les débits d'éjection et de remplissage moyen et maximal sont estimés de manière similaire à celle des acquisitions planaires, avec les mêmes limites.

1.4. Interprétation des résultats

1.4.1. Morphologie cardiaque

Il est recommandé d'évaluer visuellement la morphologie, l'orientation, le volume des cavités cardiaques (normal, légèrement dilaté, moyennement dilaté ou très dilaté), la cinétique des parois myocardiques ainsi que la largeur de la silhouette cardiaque.

1.4.2. Evaluation de la fonction systolique du VG

La fonction ventriculaire gauche doit être évaluée visuellement et confrontée à la FE estimée par les différentes méthodes manuelles ou automatiques. A titre indicatif les valeurs normales en mode planaire pour la FEVG au repos sont comprises entre 50-80 % et entre 55-85 % pour le stress. Le mode tomographique permet également de quantifier les volumes télédiastoliques et télésystoliques ventriculaires gauche et droit. Ces derniers présentent une valeur pronostique additionnelle par rapport aux fractions d'éjections.

1.4.3. Evaluation de la fonction diastolique du VG :

Elle peut être évaluée quantitativement à partir de la courbe temps-activité.

La dysfonction diastolique est défini comme PFR inférieur à 2,5 volume télédiastolique par seconde (EDV/s) ou TPFR supérieur à 180 ms.(135, 136)

La diastole est représentée à droite de la fin de la systole sur la figure 11 et est un processus beaucoup plus compliqué, qui se compose de quatre phases distinctes :(137) (138)

1. Relaxation isovolumique
2. Taux de remplissage maximal (PFR)
3. Diastasis
4. Systole auriculaire

La relaxation isovolumique commence à la fin de la systole, est un processus dépendant de l'énergie, a une courte durée (généralement <50 msec) et se termine lorsque les pressions dans le ventricule gauche tombent en dessous de la pression auriculaire gauche, la valve mitrale s'ouvre et le remplissage rapide commence. Le PFR représente le remplissage ventriculaire le plus rapide et est normalisé à EDV/sec, qui est normalement supérieur à 2,5(EDV/s). Le TPFR est une mesure importante de la fonction diastolique et est inférieur à 180 millisecondes dans les ventricules normaux.(118) Généralement, plus de 69% du volume systolique doit se remplir pendant la partie de remplissage rapide. Après un remplissage rapide, il y a une phase distincte, la diastasis, avec des changements de volume minimes, qui est suivie d'une systole auriculaire.

Bien que l'évaluation en série de la FEVG a été la mesure de référence en cardiologie,(115) certains ont proposé que le dysfonctionnement diastolique puisse être un marqueur plus précoce et plus sensible de la cardiotoxicité.(139-141) (142)Cependant, des études évaluant l'effet cardiotoxique des anthracyclines et du trasuzumab ont rapporté que la dysfonction diastolique ne précède pas uniformément mais plutôt parallèlement à la réduction de la FEVG. (143-146)L'évaluation de la dysfonction diastolique à l'aide de la technique des radionucléides offre une sensibilité accrue pour identifier la cardiotoxicité précoce du traitement du cancer.(118, 139)

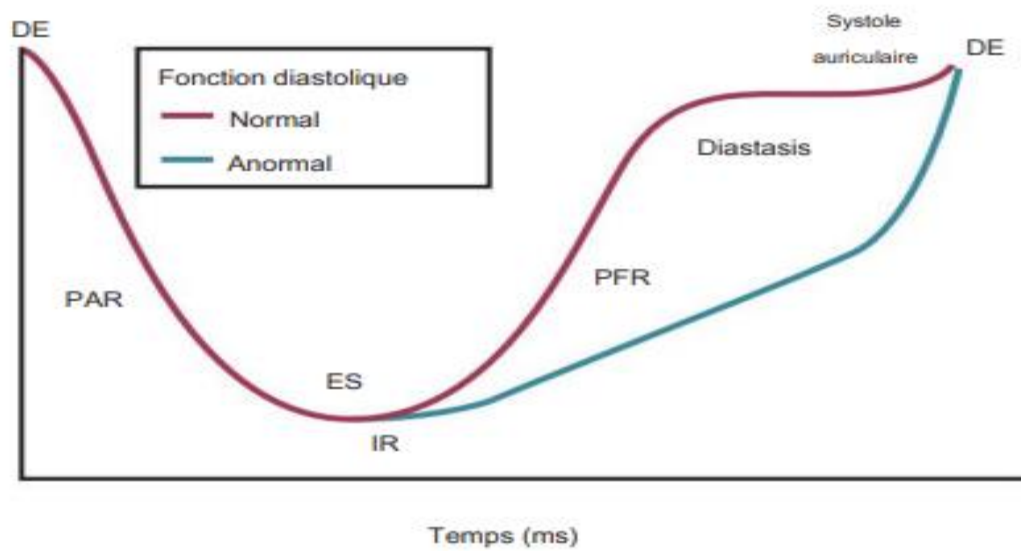


Figure 19. Courbe temps-activité du VG fonction diastolique normale et anormale.

La ligne bleue montre que le PFR a une pente plus plate et est décalée vers la droite, indiquant un retard de remplissage par rapport à la courbe normale. ED, fin de diastole ; VDE, volume télédiastolique ; PER, taux d'éjection maximal ; ES, fin de systole ; IR, relaxation isovolumique ; PFR, taux de remplissage maximal. (118)

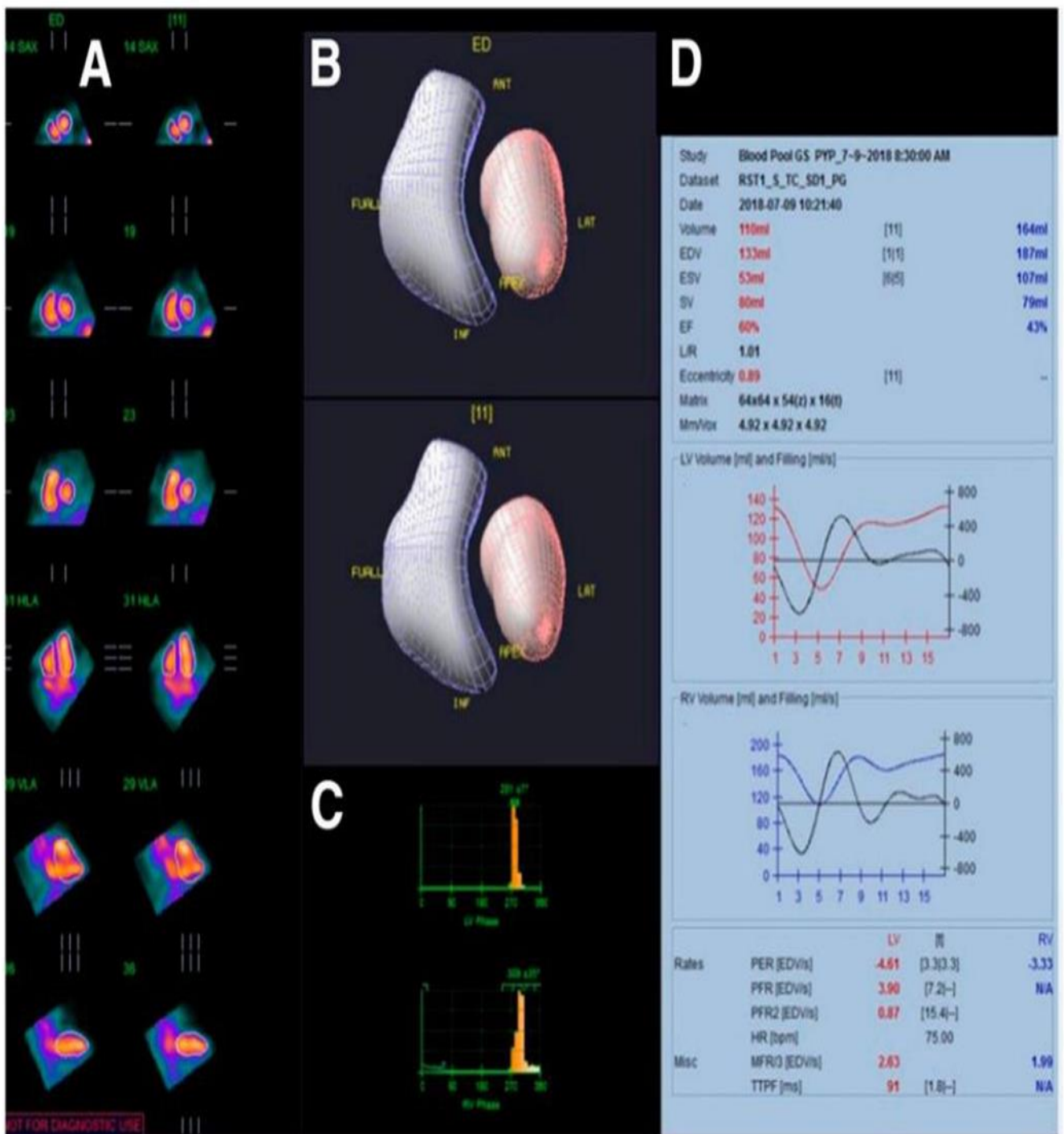


Figure 20. Données sur la fonction ventriculaire de SPECT ERNA.

Données SPECT ERNA représentant les contours télédiastoliques et télésystoliques (A), l'aspect tridimensionnel des parois et de la morphologie LV et RV (B), les données de phase (C) et les données volumétriques pour les deux ventricules (gauche en rouge et droite en bleu) (D). (131)

1.4.4. Analyse de la cinétique segmentaire du VG et du VD

Les troubles de la cinétique segmentaire du VG et du VD devraient toujours être caractérisés -par leur localisation au niveau des différentes parois ventriculaires (pour le

VG : paroi antérieure, latérale, inférieure, septale et apex et pour le VD : paroi libre, paroi inférieure, apex, région sous-tricuspidienne et région infundibulaire)

- par leur sévérité : hypokinésie, akinésie ou dyskinésie.

Les images de phase et d'amplitude peuvent fournir des informations complémentaires sur l'existence d'un décalage chronologique dans la contraction des différentes parois myocardiques (FIGURE 13), l'identification des plans valvulaires ou des troubles de la conduction cardiaque.

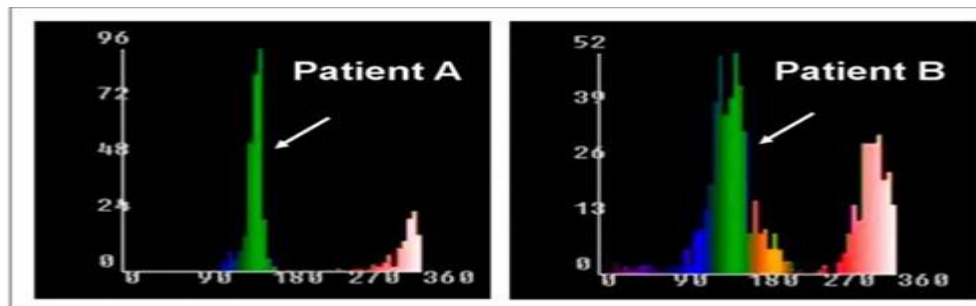


Figure 21. Évaluation de l'asynchronisme intra VG par analyse de phase de l'ERNA.(131)

Le patient A avec une FE normale de 70 %, une distribution de phase uniforme et un histogramme de phase étroit, illustrant l'absence d'asynchronisme. Le patient B a une fraction d'éjection sévèrement réduite de 30 %, avec un histogramme de phase large, mettant en évidence asynchronisme du VG.

III. Autre modalités d'Imagerie pour l'évaluation de la fonction cardiaque

1. Echocardiographie

En comparaison à la ventriculographie isotopique, l'échographie trans-thoracique présente l'avantage d'être non irradiante, non invasive et facilement disponible, la rendant facilement utilisable en routine clinique. Elle présente néanmoins l'inconvénient d'être moins reproductible (du fait de son caractère opérateur dépendant), moins spécifique, moins sensible pour détecter une baisse de la FEVG, et peut se révéler plus difficilement analysable chez des patients peu échogènes ou obèses .(119) Il est à noter cependant que l'utilisation ces dernières années des nouvelles techniques d'échographie 3D semble diminuer nettement la variabilité inter observateur de cet examen.(148, 149)

1.1. Fraction d'éjection ventriculaire gauche

Le suivi séquentiel par l'échocardiographie bidimensionnelle est de longue date la méthode de routine en pratique clinique et le reste actuellement, complétée par le Doppler et le strain. Le premier temps de l'examen est l'analyse de la morphologie et de la cinétique cardiaque,(150) ainsi que la recherche parallèle de complications cardiaques de l'affection maligne (thrombose, épanchement péricardique), ou d'autres atteintes cardiaques (séquelles ischémiques, valvulopathies, HTA pulmonaire) représentant des facteurs de risque majorés de cardiotoxicité.

La quantification de la fonction ventriculaire gauche, évaluée avant traitement, puis de façon séquentielle au cours du traitement et à chacune de ses grandes étapes (par exemple, relais anthracyclines trastuzumab dans le traitement du cancer du sein), est l'approche universelle. On a considéré, avant que les méthodes de strain n'apparaissent, que les paramètres de relaxation ventriculaire gauche étaient les premiers atteints : des signes précoces, tels que l'inversion du rapport E/A (inférieur à 1) du flux transmitral, la décélération de l'onde E et une augmentation du temps de relaxation isovolumétrique précèdent en effet les premiers signes de toxicité que sont l'apparition d'une hypokinésie septale, une variation de la fraction de raccourcissement du ventricule gauche, une décroissance rapide de l'onde E et une rediminution du temps de relaxation isolumétrique. (151)

Plusieurs travaux consacrés à l'analyse de la fonction diastolique au cours des traitements itératifs par les anthracyclines avaient confirmé la validité de cette approche, à la suite de Lee, puis Marchandise et de Stoddart, qui avaient montré l'allongement du temps de relaxation isovolumétrique et le ralentissement de la pente de décroissance de l'onde E survenant chez des patients dont la fraction de raccourcissement n'était pas encore diminuée .(152) Quoi qu'il en soit, ces paramètres de fonction diastolique, d'interprétation difficile d'un malade à l'autre et d'un examen à l'autre car très dépendants des conditions de charge et de l'état général des patients (fièvre, anémie, amaigrissement), ne sont pratiquement plus utilisés pour la surveillance des chimiothérapies.

L'évaluation simple de la fraction d'éjection ventriculaire gauche est maintenant reconnue comme le critère de suivi de référence. Les recommandations actuelles retiennent une réduction de dix points de fraction d'éjection en dessous de la valeur limite inférieure. La mesure est faite en planimétrie 2D, en coupes deux et quatre cavités (Simpson) ou en échographie 3D.(153, 154) La même diminution de dix points de fraction d'éjection est également retenue lorsque la quantification est faite en ventriculographie isotopique .(153, 154) Les méthodes d'évaluation de la FEVG chez les patients traités pour cancer ont été comparées entre elles, échocardiographie bi- et tridimensionnelles, ventriculographie isotopique et IRM.

Les corrélations avec la mesure en IRM, mise en référence, sont inférieures avec l'écho-2D qu'avec l'écho-3D et la ventriculographie isotopique, aussi bien pour le bilan initial qu'au cours du suivi. (155)

1.2. Strain

L'évaluation de la fonction ventriculaire gauche par la mesure du strain, principalement le strain longitudinal global, s'est ajoutée au panel des explorations échographiques au cours du suivi des chimiothérapies, et fait maintenant partie des critères retenus par les recommandations européennes et nord-américaines.(60, 153) Initialement, la méthode avait été proposée, compte tenu de sa sensibilité, pour la détection précoce de la cardiotoxicité, avant que ne survienne la détérioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

Mercurio et al. avaient ainsi montré une diminution précoce du strain rate pour des doses cumulatives de 200 mg/m² d'épirubicine et moins, sans modifications des autres paramètres conventionnels Em ou Em/Am pour des doses allant jusqu'à 300 mg/m² [82, 83].(156, 157) Des résultats voisins ont été rapportés par Ganame et al. qui avaient retrouvé une diminution du pic de strain rate longitudinal et radial après trois cycles de chimiothérapie par anthracyclines chez l'enfant .(158)

Les études de déformation myocardique avec l'écho de strain ont également été appliquées avec succès chez les malades traités par trastuzumab, chez lesquels une diminution d'une déviation standard du strain rate longitudinal prédit l'altération ultérieure

de la FEVG.(159, 160) Ces modifications sont associées, dans les modèles expérimentaux animaux, aux lésions histologiques, plus précocement que les modifications en écho conventionnel.(161)

Depuis, la plupart des études à grande échelle ont validé l'importance de cette analyse du strain. Les malades dont le strain est diminué avant l'initiation de la chimiothérapie sont à risque beaucoup plus important.(162) Ainsi, dans une série de 450malades traités par anthracyclines, les 28 d'entre eux qui développent une cardiotoxicité se distinguent à l'inclusion, avant traitement, de ceux qui en restent indemnes par une fraction d'éjection moindre (58 % versus 62 %) et un strain longitudinal global inférieur (-15 % versus -19,7 %). Après ajustement sur les facteurs confondants (diabète, hypertension), seul le strain, lorsqu'il est inférieur à -17,5 %, reste le facteur prédictif de la toxicité ultérieure .(163)

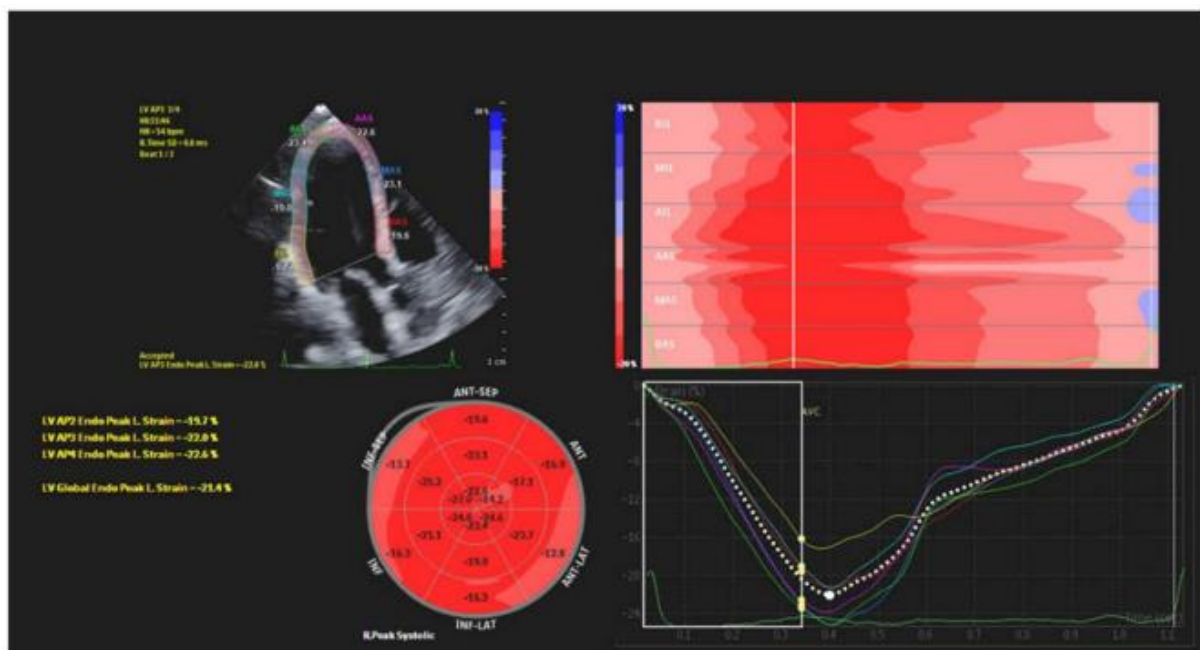


Figure 22. Mesure du strain longitudinal global du VG avec représentation en «œil de bœuf» «bull eyes»

Le strain longitudinal global est également l'un des éléments prédictifs déterminants de la survenue d'une cardiotoxicité chez les patients dont la fonction ventriculaire gauche est limite ou discrètement altérée. Ainsi, dans l'étude de Mousavi, sur 2234 malades débutant une chimiothérapie, 158 (7 %) ont une fraction d'éjection comprise entre 50 et 59 % avant la première cure d'anthracyclines. Leur FE moyenne est de 54 % et le strain moyen de -17,7 %. Une insuffisance cardiaque apparaît sous traitement chez 12 d'entre

eux, avec le diamètre télédiastolique et le strain longitudinal global comme facteurs prédictifs indépendants .(164) L'analyse du strain s'avère également particulièrement utile chez les malades ayant présenté une dysfonction ventriculaire gauche au cours d'une chimiothérapie combinée dont l'un des composants est responsable d'une atteinte potentiellement réversible, comme c'est le cas avec le trastuzumab, associé à une anthracycline. Une série de 95 femmes ayant reçu un traitement d'anthracyclines suivi de trastuzumab a été suivie par échographies itératives. Une dysfonction ventriculaire gauche survient chez 19 d'entre elles (20 %), prédite par le diamètre télédiastolique ventriculaire gauche, la fraction d'éjection et le strain longitudinal global. La fraction d'éjection de 13 de ces 19 malades (68 %) s'améliore ensuite, et ce préférentiellement chez les malades dont le strain longitudinal est le moins abaissé. Lors de la dysfonction ventriculaire gauche, le strain mesuré lorsque la dysfonction ne régressera pas est de – 15 %, et celui mesuré lorsque la dysfonction régressera est de –20 %.(165)

Actuellement, la détection de la cardiotoxicité par la dégradation du strain longitudinal global est devenue l'un des critères déterminant des recommandations. Les recommandations de l'American College of Cardiology retiennent le seuil de 10-15 % de variation du strain longitudinal global comme marqueur précoce de cardiotoxicité, une variation de moins de 8 % n'étant pas considérée comme étant significative, une variation de plus de 15 % étant considérée comme étant prédictive de la toxicité à venir .(166) Le *position paper* de la Société européenne de cardiologie simplifie en indiquant la diminution relative de 15 % comme seuil de toxicité .(153)

2. IRM cardiaque

L'IRM cardiaque, malgré sa précision et sa reproductibilité de mesure des volumes et de la fonction ventriculaire gauche,(167) reste peu utilisée en routine, en raison de la faible disponibilité des équipements et des personnels spécialisés, de son prix et de la longueur des examens peu compatible avec leur répétition dans un suivi clinique. (168-170)

Comparativement aux autres méthodes de mesure de la fonction cardiaque,(171) l'IRM apporte des informations supplémentaires, en particulier de caractérisation tissulaire.

(172) Une étude morphologique a ainsi retrouvé un œdème myocardique chez 50 % des malades traités par doxorubicine, associé à une augmentation progressive des diamètres et volumes télédiastoliques ventriculaires gauches. (173, 174)

Une autre étude a montré un rehaussement sous-épicaudique tardif sous gadolinium de la paroi latérale chez 10 malades sur 160 traités par trastuzumab pour cancer du sein HER2-positif qui ont ensuite développé une dysfonction ventriculaire gauche. Ces modifications ont persisté après l'interruption du trastuzumab chez six patientes dont la FEVG a récupéré [94]. Des études semblables ont été faites chez l'animal pour déterminer si ces modifications du signal en séquence pondérée en T1, marqueur de lésion myocardique, de nécrose ou de fibrose, peuvent être utilisées pour prédire l'altération ultérieure de FEVG ou sa récupération. (175)

5. Cardiotoxicités de divers agents chimiothérapeutiques

Agents :

Tableau 6. Toxicités cardiovasculaires des agents chimiothérapeutiques.(109)

Insuffisance cardiaque	Anthracyclines, agents alkylants, antimétabolites, taxanes, trastuzumab, inhibiteurs de la tyrosine kinase, trétinoïne
Ischémie myocardique	Antimétabolites, taxanes, vincristine, vinblastine, bevacizumab, inhibiteurs de la tyrosine kinase, interféron, interleukine 2
Arythmies	Rituximab, méthotrexate, cyclophosphamide, inhibiteurs de la tyrosine kinase
Myo-péricardite	Anthracyclines, agents alkylants, antimétabolites, taxanes, trastuzumab, inhibiteurs de la tyrosine kinase, bléomycine
Hypertension	Cisplatine, bevacizumab, inhibiteurs de la tyrosine kinase, interféron
Hypotension	Étoposide, rituximab, interféron, interleukine 2, trétinoïne
Autre	Fibrillation auriculaire (ipilimumab), fibrose endocardique (busulfan), allongement de l'intervalle QT tamoxifène, paclitaxel, trioxyde d'arsenic), dyslipidémie (thérapies anti-androgènes, anti-œstrogènes), thromboembolie (agents anti-angiogénèse, tamoxifène, cisplatine)

Anthracyclines

Les anthracyclines sont utilisées comme un pilier de la chimiothérapie pour de nombreux cancers, notamment les leucémies aiguës, les lymphomes, les carcinomes du sein, de l'estomac et de la vessie. Les régimes de chimiothérapie contenant de l'anthracycline sont utilisés dans plus de 50 % des tumeurs malignes pédiatriques. Les anthracyclines peuvent entraîner une diminution de la contractilité cardiaque, entraînant un dysfonctionnement ventriculaire gauche asymptomatique ou une insuffisance cardiaque cliniquement évidente(176) due à l'apoptose des cardiomyocytes déclenchée par l'enzyme topoisomérase-II.(177-180)

La présence de comorbidités cardiaques antérieures, de facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'hypertension non contrôlée, le tabagisme, le diabète sucré non contrôlé, le sexe féminin et l'âge avancé sont des facteurs de risque de cardiotoxicité médiée par les anthracyclines.(181) L'utilisation concomitante de taxanes, de trastuzumab ou d'autres agents chimiothérapeutiques potentiellement cardiotoxiques peut augmenter les risques de cardiotoxicité des anthracyclines. Dans une étude portant sur 2 625 patients traités par un régime de chimiothérapie contenant des anthracyclines, le dysfonctionnement cardiaque a été observé chez 9 % des patients, se présentant à un

intervalle médian de 3,5 mois à compter de la fin de la chimiothérapie et 98 % des cas se manifestant au cours de la première année du début de la chimiothérapie. Le dysfonctionnement cardiaque des anthracyclines est généralement considéré comme irréversible et progressif ; cependant, **Cardinale D et al**, ont constaté que 11 % des patients ont eu une récupération complète de la FEVG et 71 % ont eu une récupération partielle (avec un traitement approprié).(182)

Les anthracyclines entraînent une toxicité cardiaque cumulative, se manifestant d'abord par une altération de la fonction diastolique ventriculaire pour des doses cumulatives de doxorubicine de 200 mg/m² puis par une atteinte de la fonction systolique, à partir de 450-600 mg/m², seuil variable d'un patient à l'autre et parfois plus élevé .(152, 183-185)

Si la première reste le plus souvent asymptomatique, la seconde peut conduire à l'insuffisance cardiaque clinique, qui seule a été prise en compte dans les premières études publiées. Bristow retrouve ainsi, en analysant le suivi de 3941 patients traités par anthracyclines, 88 insuffisances cardiaques. En dessous d'une dose cumulative de 400 mg/m², 0,14 % des patients en sont touchés, alors que cette proportion s'accroît à 7 % pour 550 mg/m² et 18% au-delà de 700 mg/m². L'augmentation rapide de cette courbe dose-toxicité à partir de 500-550 mg/m² a généralement fixé la zone toxique à partir de 550 mg/m². (Fig. 3)(186)

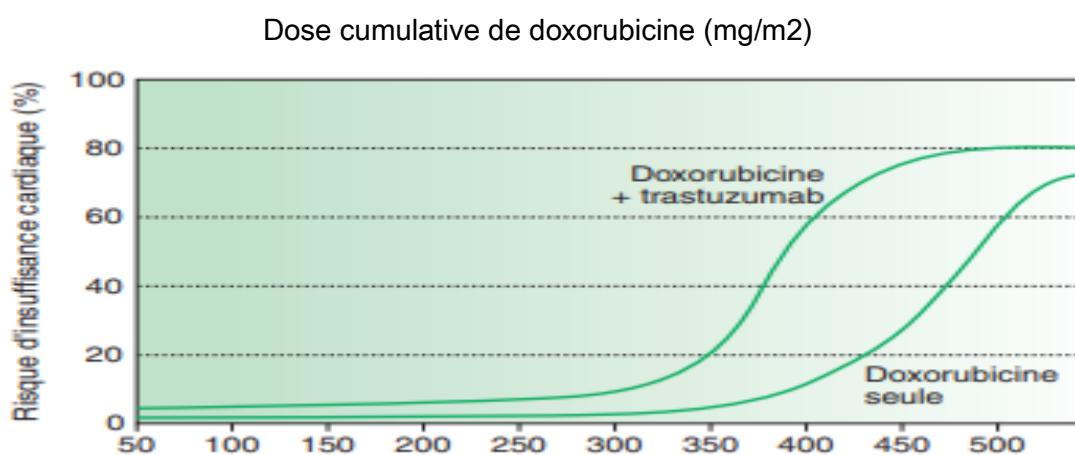


Figure 23. Majoration du risque de toxicité des anthracyclines par le trastuzumab. La cardiotoxicité apparaît pour des doses cumulatives de doxorubicine moins élevées.

Une dose cumulée élevée d'anthracycline a été identifiée comme facteur de risque majeur de cardiotoxicité dès 1979.(187) Dans cette optique, la dose cumulée est limitée à 400–450 mg/m². Une grande variabilité interindividuelle existe cependant, certains patients étant atteints pour des doses moindres alors que d'autres tolèrent 1000 mg/m², voire plus. La toxicité dépend également de la nature de l'anthracycline utilisée. (188)(Tableau 7)

Tableau 7. Toxicité comparée des anthracyclines..(186)

- a. Cardiotoxicité répétée inférieure à celle de la doxorubicine, surtout pour la mitoxantrone. En fait, tout dépend de la dose cumulative.
- b. Surtout troubles rythmiques ventriculaires, potentiellement graves, favorisés par l'hypokaliémie.

Molécule	Spécialité	Dose cumulative à partir de laquelle la toxicité devient fréquente
Doxorubicine	Adriblastine®	400 à 500 mg/m ²
Zorubicine	Rubidazone® (n'est plus commercialisée)	1500 mg/m ²
Daunorubicine	Cerubidine®	600 mg/m ²
4-épidoxorubicine	Farmorubicine®	800 mg/m ² a
4-déméthoxy-daunorubicine	Idarubicine®	225 mg/m ² a
Iodoxorubicine		a
Mitoxantrone	Novantrone® 160 mg/m ²	160 mg/m ²
Aclacynomycine-A	Aclacinomycine® b	b
Amsacrine	Amsidine®	b

Parmi les anthracyclines, le régime contenant de l'épirubicine a montré le taux le plus faible de dysfonctionnement cardiaque (6 %) par rapport au régime contenant de la doxorubicine (9 %) et de la mitoxantrone (17 %) dans une étude menée auprès de patients atteints de lymphome de Hodgkin.(189)

La doxorubicine liposomale s'est avérée plus sûre que la doxorubicine ordinaire dans une méta-analyse d'essais cliniques sur le cancer du sein.(190, 191)

Les principales anthracyclines sont Daunorubicine (Cérubidine®), Doxorubicine (Adriblastine®), Epirubicine (Farmorubicine®), Pirarubicine (Théprubicine®), Idarubicine (Zavedos®) et Mitoxantrone (Novantrone®). L'encapsulation de la doxorubicine et de la daunorubicine dans les liposomes modifie leurs caractéristiques pharmacocinétiques et

leur permettrait une meilleure pénétration dans certains tissus tumoraux tout en diminuant leurs effets indésirables (myélosuppression et surtout cardiotoxicité).(192)

Les anthracyclines liposomales les plus connus sont : le liposome TLC D99 contenant de la doxorubicine (Myocet®), la daunorubicine liposomale (Daunoxome®) et la doxorubicine liposomale pégylée (Caelyx®)

Le Children's Oncology Group (193) a proposé des facteurs de conversion des différentes anthracyclines (doxorubicine, daunorubicine, épirubicine et idarubicine) pour trouver les doses isotoxiques référées à la doxorubicine.

L'équivalence des doses entre les différents types d'anthracyclines sont résumés dans le tableau 8.

Tableau 8. L'équivalence des doses entre les différents types d'anthracyclines (dose totale en mg/m²).

Molécules	Facteur de conversion (dose totale en mg/m ²)
- DOXORUBICINE	x 1
- DAUNORUBICINE	x 0,833
- EPIRUBICINE	x 0,67
- IDARUBICINE	x 5
- MITOXANTRONE	x 4

Le dexrazoxane, un agent chélateur du fer, est le seul médicament approuvé par la FDA qui se lie et inhibe le Topo2b et réduit considérablement le risque de cardiotoxicité en inhibant l'action des anthracyclines via Topo2b.

Tableau 9. Principales complications cardiaques de traitements anticancéreux.(194)

	Dysfonction ventriculaire gauche	Ischémie myocardique	Arythmies	Hypertension artérielle	Hypertension artérielle pulmonaire	Myocardite
Anthracyclines	3-26 %		0,6 %			
Alkylants	7-28 %					
Antimétabolites			2-8 %			
Inhibiteurs des microtubules	2-8 %	1-3 %	1-20 %			
Décitabine						
Trastuzumab	2-28 %					
Bévacizumab	2-3 %	2 %		4-35 %		
Imatinib	1-2 %					
Nilotinib		2-25 %				
Sunitinib	3-11 %	5,9 %		5-47 %		
Sorafénib		2,3 %		23 %		
Dasatinib	2-4 %				11 %	
Erlotinib		0,5-1 %				
Bortézomib	4-6 %	3 %				
Crizotinib			?			
Ibrutinib			4 %			
Tramétinib	7 %					

Trastuzumab et pertuzumab

Le trastuzumab (Herceptin®), anticorps monoclonal bloquant le récepteur-2 du facteur de croissance épidermique (HER2) est utilisé dans le traitement du cancer du sein exprimant le gène de ce récepteur (gène ErbB2).(195, 196) Environ 20 à 25 % des cancers du sein surexpriment les récepteurs HER2. L'activation des récepteurs HER2 entraîne une signalisation de croissance en aval. Par conséquent, le blocage de ce récepteur bloque le signal de croissance et favorise l'apoptose de la cellule.(197)

Le pertuzumab est un autre anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur HER2, qui se lie à un domaine de liaison différent du récepteur HER2. Le trastuzumab et le pertuzumab ont une activité synergique contre les cancers du sein surexprimant HER2 et sont souvent utilisés en association. La cardiotoxicité est une préoccupation majeure pour les patients traités par le trastuzumab avec une insuffisance cardiaque chez 20 à 30 % des patients.(195, 198, 199)

Les cardiomyocytes possèdent également des récepteurs HER2 sur leurs membranes cellulaires. Le traitement par anthracyclines avant le traitement par le trastuzumab a montré une augmentation de l'expression de HER2 dans le myocarde (200), augmentant ainsi le risque de cardiotoxicité dans le schéma de chimiothérapie séquentielle par anthracycline et trastuzumab. Contrairement aux anthracyclines, la cardiotoxicité liée au trastuzumab est principalement réversible ; cependant, la réduction subclinique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) peut persister pendant des années chez un tiers des patients.(195)

Tableau 10. Anticorps monoclonaux des thérapies ciblées agissant sur les récepteurs à tyrosine kinase.

Composé	Dénomination	Site d'action/récepteur	Indication
Trastuzumab	Herceptin®	ErbB2	Cancer du sein HER2
Pertuzumab	Perjeta®	HER2 dimerisation inhibiteur	Cancer du sein HER2
Cétuximab	Erbix	EGFR	Cancer colorectal, ORL
Bévacizumab	Avastin®	VEGF-A	Cancer colorectal, cancer bronchique
Alémzumab	Campath®	CD52	LLC à lymphocytes B
Rituximab	Rituxan®	CD20	Lymphomes B
Brentuximab védotin	Conjugué antitubuline-auristatine E	CD30	LNH, Hodgkin

Antimétabolites

Le 5-fluorouracile (FU) et la capécitabine sont les fluoropyrimidines principalement utilisées pour les cancers d'organes solides, et ils sont également utilisés comme agents radio-sensibilisants. La cardiotoxicité liée aux fluoropyrimidines est mal connue, mais elles sont connues pour provoquer une ischémie myocardique avec angor, infarctus du myocarde, arythmies cardiaques, péricardite, insuffisance cardiaque ou mort cardiaque .(201, 202) Le vasospasme coronaire est postulé comme l'un des mécanismes majeurs de leur cardiotoxicité. Ces effets indésirables sont plus susceptibles de se produire chez les patients atteints d'une maladie coronarienne (CAD) préexistante. La capécitabine est une prodrogue, qui est métabolisée en 5-FU dans le corps et a un profil cardiotoxique similaire. La reconnaissance de la cardiotoxicité des fluoropyrimidines est importante car

une utilisation répétée peut déclencher une cardiotoxicité irréversible et mortelle.(202) Le 5-FU et ses analogues doivent être évités chez les patients atteints de coronaropathie et d'ischémie myocardique, qui n'ont pas subi de revascularisation coronarienne. Les patients âgés et ceux qui présentent de multiples facteurs de risque de coronaropathie doivent subir une imagerie de perfusion myocardique avant de subir un traitement avec ces agents.

Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est un agent essentiel des schémas chimiothérapeutiques d'induction pour la leucémie et les lymphomes. A fortes doses, le cyclophosphamide a été associé à une incidence non cumulative d'insuffisance cardiaque qui peut être observée chez 30 % des patients.(203, 204)

Taxanes

Le paclitaxel et le docétaxel sont utilisés pour traiter les cancers du sein, du poumon et de l'ovaire. Ces agents ont été rapportés comme provoquant une bradycardie asymptomatique chez quelques patients.(205) Fait important, peu d'études ont rapporté une incidence plus élevée d'insuffisance cardiaque lorsque le paclitaxel était associé à la doxorubicine ou au trastuzumab. (206, 207)

Inhibiteurs de la tyrosine kinase

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) sont largement utilisés dans la pratique actuelle en tant que médicament combiné ou même en tant qu'agent unique de traitement de tumeurs et de leucémies spécifiques. Les tyrosine kinases sont des enzymes responsables de l'activation de nombreuses protéines par phosphorylation des résidus tyrosine et sont souvent marquées comme des commutateurs moléculaires. Les ITK inhibent cette étape. Les ITK n'inhibent pas les protéines kinases qui phosphorylent les résidus sérine ou thréonine. Un grand nombre d'ITK visant divers sous-types de tyrosine kinases ont été synthétisés qui ciblent spécifiquement divers types de tumeurs. L'imatinib a été le premier ITK introduit dans la pratique clinique pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC). Il inhibe la kinase BCR-ABL, qui est amplifiée dans la LMC.

L'imatinib est associé à un risque rare de dysfonction ventriculaire gauche et d'insuffisance cardiaque, en particulier chez les patients présentant une maladie cardiaque préexistante. Les ITK sont associés à des troubles du rythme cardiaque, une hypertension et une insuffisance cardiaque.(208) Le cobimetinib, le trametinib, le dasatinib, le bosutinib, l'osimertinib, le lenvatinib, le sorafenib et le sunitinib sont associés à divers degrés de dysfonctionnement cardiaque avec une FEVG réduite.(209, 210)

Agents anti-angiogéniques

ce groupe est en grande partie constitué par les thérapies anti-VEGF, y compris le bevacizumab, le ramucirumab, le sorafenib et le sunitinib.

Toutes les thérapies anti-VEGF sont impliquées dans les effets secondaires cardiovasculaires tels que l'hypertension (211), les thromboembolies veineuses et artérielles et les accidents vasculaires cérébraux .(212) Une cardiomyopathie avec diminution de la FEVG a été rapportée après utilisation concomitante de bevacizumab et d'anthracyclines .(213) Plusieurs revues et méta-analyses ont montré des résultats similaires avec des agents anti-angiogéniques provoquant une ischémie myocardique et un dysfonctionnement cardiaque important .(214, 215) Une surveillance clinique initiale et périodique de la FEVG est suggérée pour les agents anti-VEGF, en particulier s'ils présentent des caractéristiques cliniques à haut risque.(35)

6. Recommandations pour le Diagnostic de la cardiotoxicite

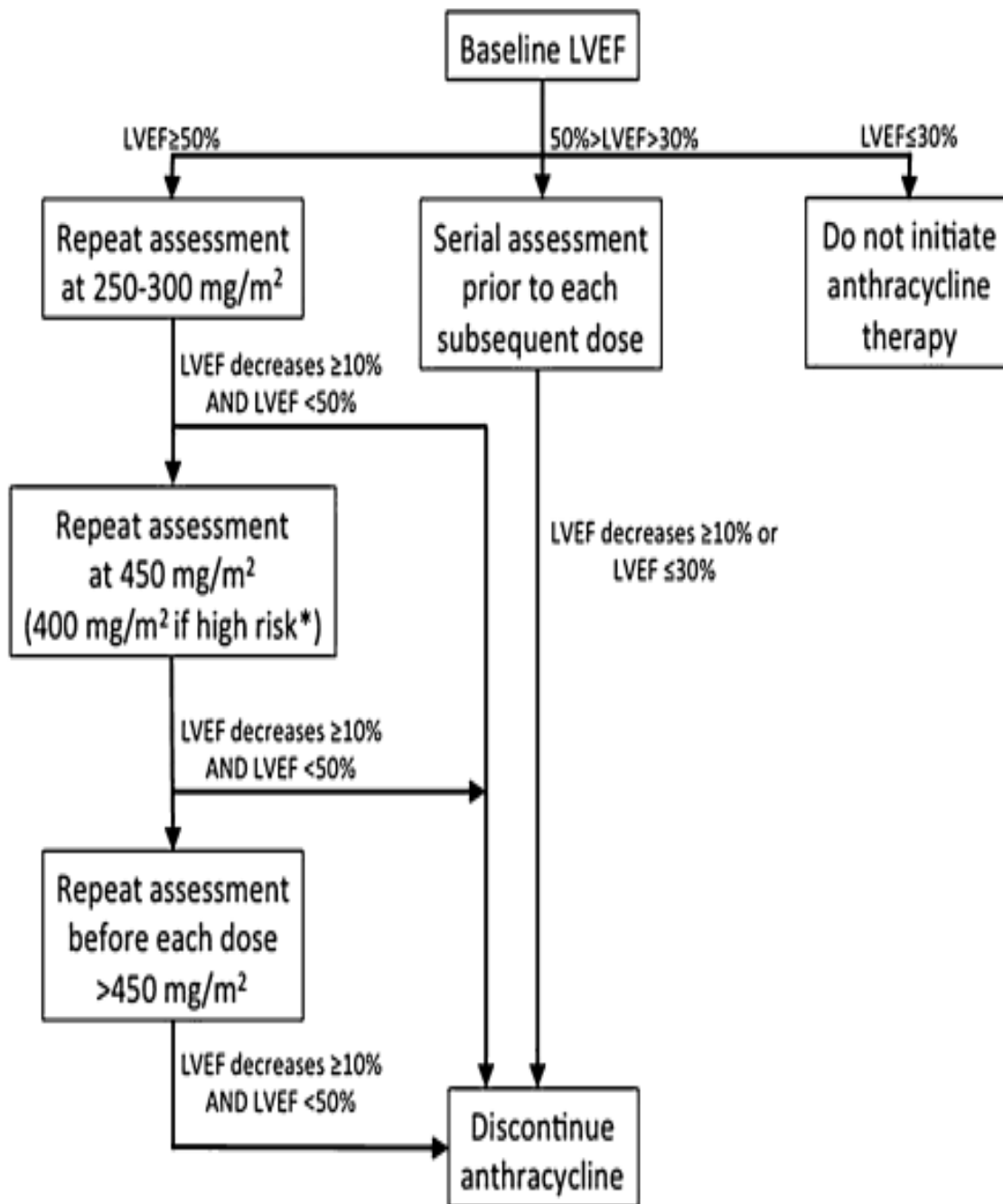


Figure 24. Recommandations originales pour modifier le traitement aux anthracyclines sur la base d'une évaluation en série de la FEVG avec angiographie radionucléide à l'équilibre. (216)

Tableau 11. Ligne directrice (117) pour la surveillance en série de la FEVG par ERNA pour les patients en cours de chimiothérapie avec des anthracyclines .(115, 216)

<p>FEVG normale au départ (≥ 50 %)</p> <p>ERNA de base avant le début de la chimiothérapie ERNA suivant à une dose de 250–300 mg/m² ERNA suivant à 450 mg/m² (400 mg/m² si risque élevé*)</p> <p>Suivant ERNA avant chaque dose . 450 mg/m² Interrompre le traitement si la FEVG diminue ≥ 10 % (unités EF) par rapport à la ligne de base et atteint ,50 %</p>
<p>FEVG anormale au départ (0,30 % à 0,50 %)</p> <p>ERNA de base avant le début de la chimiothérapie</p> <p>ERNA en série avant chaque dose suivante</p> <p>Interrompre le traitement si la FEVG diminue ≥ 10 % (unités EF) à partir de la ligne de base ou atteint ≤ 30 %</p>
<p>FEVG ≤ 30 % au départ</p> <p>Ne pas initier de thérapie</p>

Les lignes directrices de la Société de médecine nucléaire et d'imagerie moléculaire (SNMMI) et l'Association européenne de médecine nucléaire (EANM) 2020 ont publié des recommandations pour la surveillance en série de la FEVG par ERNA pour les patients en cours de chimiothérapie avec des anthracyclines (TABLEAU 11).

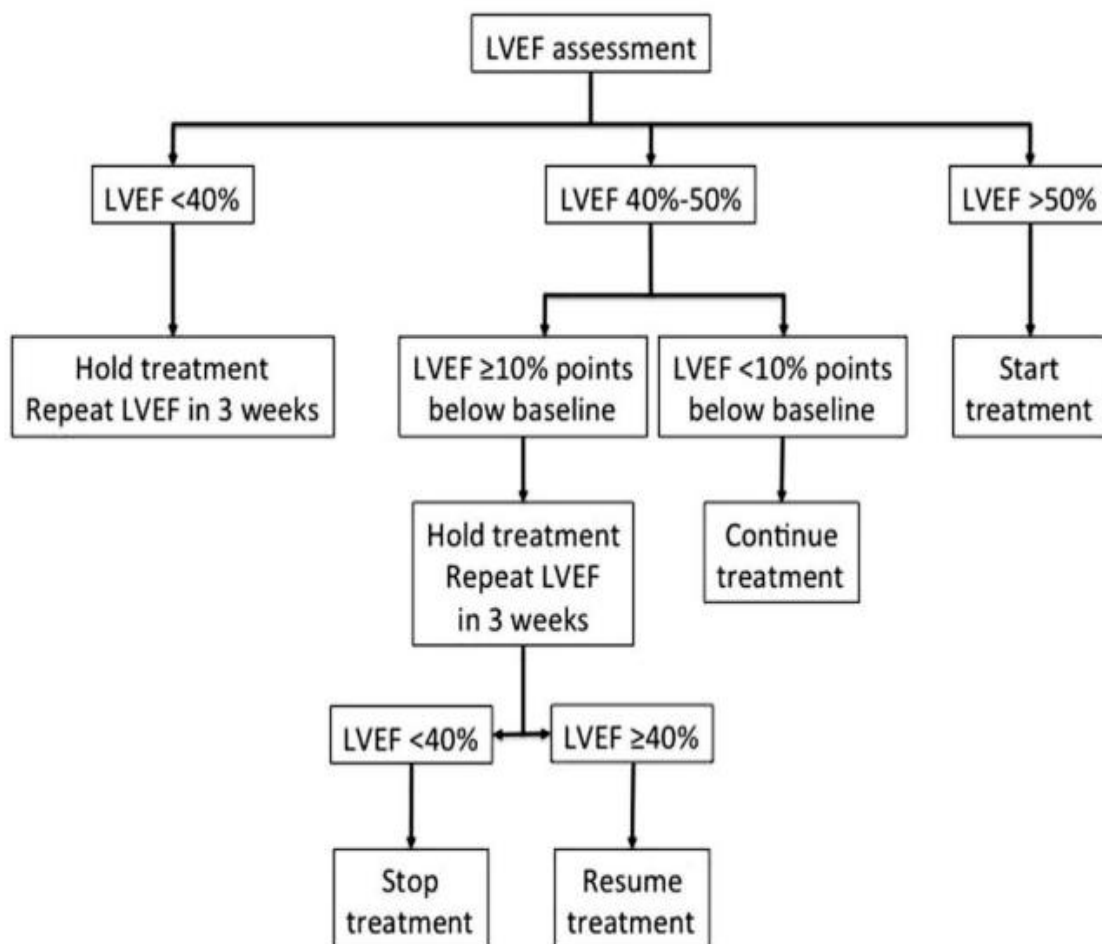


Figure 25. Recommandations de l'ESMO 2012 pour modifier le traitement par le trastuzumab sur la base d'une évaluation en série de la FEVG.(217)

lignes directrices de L'ESMO (European Society for Medical Oncology) 2012

La modalité la plus fréquemment utilisée pour détecter la cardiotoxicité est la mesure périodique de la FEVG par échocardiographie ou MUGA.

La mesure de la FEVG présente un certain nombre de défis liés à la qualité de l'image, à l'hypothèse de la géométrie BT, à la dépendance, à la charge et à l'expertise. L'acquisition (MUGA) peut réduire la variabilité inter-observateurs, avec les inconvénients d'inclure l'exposition à la radioactivité. Les patients doivent être considérés comme présentant un risque de toxicité cardiaque s'ils ont des antécédents d'exposition à l'une des doses cumulatives suivantes d'anthracyclines, comme indiqué ci-dessous.

Tableau 12. Le risque de toxicité cardiaque suivant les doses cumulatives d'anthracyclines.

Doxorubicine >500 mg/m ²
Doxorubicine liposomale >900 mg/m ²
Épirubicine >720 mg/m ²
Mitoxantrone >120 mg/m ²
Idarubicine >90 mg/m ²

L'évaluation de la FEVG est obligatoire pour l'évaluation de la fonction cardiaque basale avant un éventuel traitement du cancer cardiotoxique.

Les patients recevant des anthracyclines et/ou du trastuzumab en complément d'adjuvant doivent effectuer une surveillance en série de la fonction cardiaque au départ, 3, 6 et 9 mois pendant le traitement.

Une réduction de la FEVG de $\geq 15\%$ par rapport à l'inclusion avec une fonction normale (LFEV $\geq 50\%$) est une indication de la poursuite des anthracyclines et/ou du trastuzumab. La baisse de la **FEVG à <50%** pendant les régimes contenant des anthracyclines nécessite une réévaluation après 3 semaines. Si cela est confirmé, **suspendre la chimiothérapie**, envisager un traitement pour la DVG et d'autres contrôles cliniques et échocardiographiques fréquents. En cas de baisse de la **FEVG à <40%**, **arrêter la chimiothérapie**, discuter des alternatives et traiter la DVG.

La baisse de la FEVG à <50 % pendant le traitement par trastuzumab (post-anthracyclines) nécessite une réévaluation après 3 semaines. Si cela est confirmé, poursuivre le trastuzumab et envisager un traitement pour la DVG et d'autres contrôles cliniques et échocardiographiques fréquents. En cas de baisse de la FEVG à <40 %, arrêter le trastuzumab et traiter la DVG.

Un traitement médical des patients, même asymptomatiques, qui présentent une DVG à l'Echo après un traitement par anthracyclines est obligatoire, surtout si la néoplasie peut avoir une survie à long terme; il se compose d'inhibiteurs de l'EC, de b-bloquants et le traitement de l'IC précoce est commencé (dans les 2 mois suivant la fin du traitement par anthracycline), meilleure est la réponse thérapeutique

lignes directrices de L'ESMO (European Society for Medical Oncology) 2020

Des analyses volumétriques quantitatives précises, reproductibles et sont privilégiées. L'échocardiographie tridimensionnelle (3D), l'imagerie par résonance magnétique CV (CMR) et le balayage par acquisition multi-portes (MUGA) fournissent une analyse volumétrique quantitative avec une précision et une reproductibilité en série supérieures à celles de l'échocardiographie bidimensionnelle (2D), principalement en raison de la mesure directe du volume sans hypothèses géométriques.

L'échocardiographie 2D quantitative utilisant la méthode biplan de Simpson est la méthode la plus appropriée lorsque l'échocardiographie 3D et l'imagerie CMR ne sont pas systématiquement disponibles.(105)

Tableau 13. Lignes directrices de l'ESC 2022.

General	Class ^a	Level ^b
Echocardiography is recommended as the first-line modality for the assessment of cardiac function in patients with cancer. ^{4,12,54,94}	I	C
3D echocardiography is recommended as the preferred echocardiographic modality to measure LVEF. ^{77-79,89}	I	B
GLS is recommended in all patients with cancer having echocardiography, if available. ^{75,80,81,89,90,92,93,102,103}	I	C
CMR should be considered for the assessment of cardiac function when echocardiography is unavailable or non-diagnostic. ^{83,104,105}	IIa	C
MUGA may be considered when TTE is not diagnostic and CMR is not available. ¹⁰⁶⁻¹⁰⁸	IIb	C
Baseline cardiac imaging prior to potentially cardiotoxic therapies^c		
Baseline comprehensive TTE is recommended in all patients with cancer at high risk and very high risk of CV toxicity before starting anticancer therapy. ^{4,54}	I	C

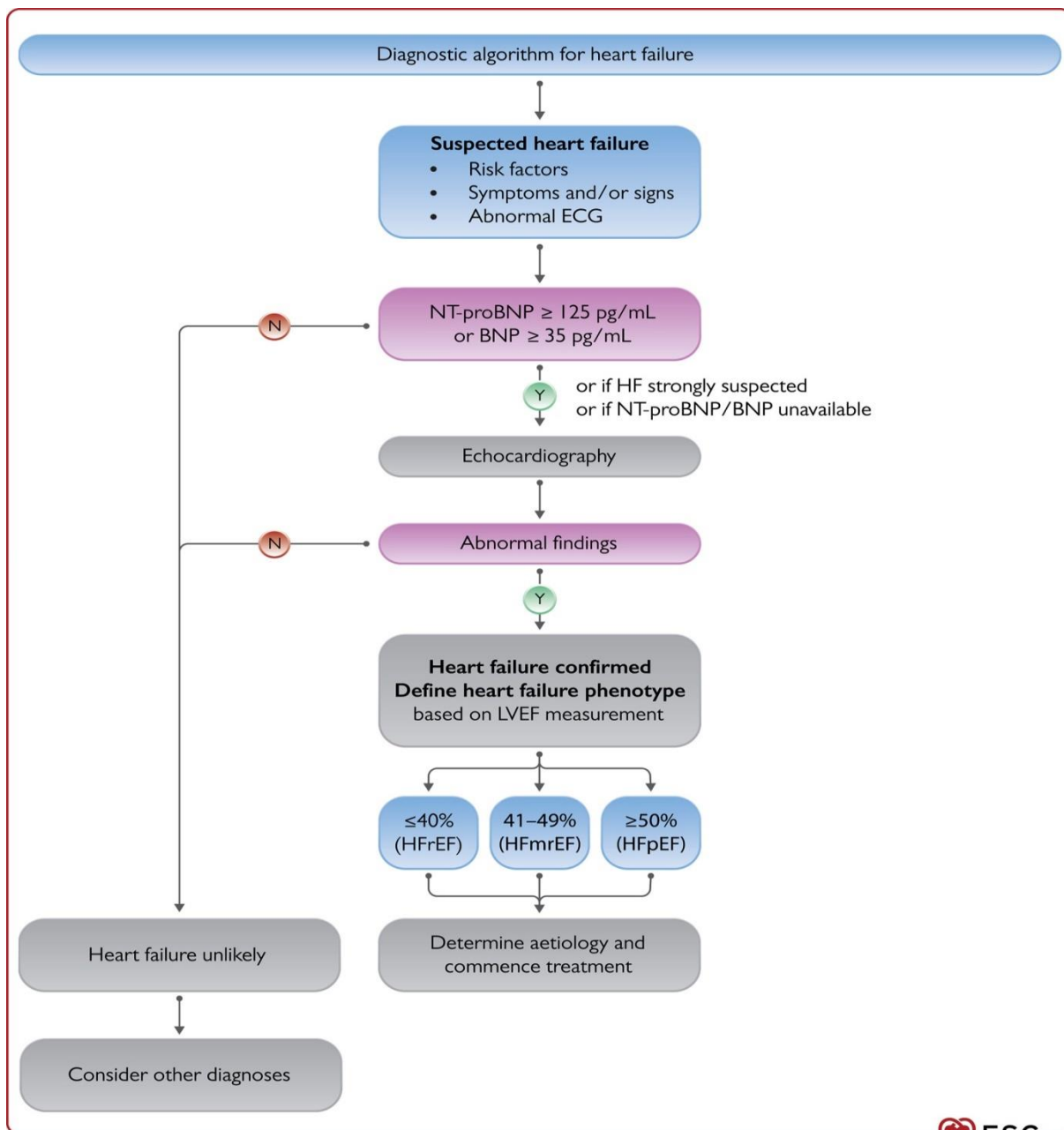


Figure 26. L'algorithme de diagnostic de l'insuffisance cardiaque. ESC 2022.(218)

BNP = peptide natriurétique de type B; ECG = électrocardiogramme; HF_{mr}EF = insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection légèrement réduite; IC_{Fp}EF = insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée; IC_{Fer}EF = insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche; NT-proBNP = peptide natriurétique de type pro-B N-terminal.

PARTIE PRATIQUE

1- But de l'étude :

Notre étude a pour but d'examiner si la dysfonction diastolique (DD) précède la dysfonction systolique et peut ensuite être utilisée pour la détection précoce de la cardiotoxicité. La détection précoce de la cardiotoxicité est essentielle pour la prévention et le traitement de la dysfonction cardiaque chez les patients atteints d'un cancer subissant une chimiothérapie potentiellement cardiotoxique, afin qu'ils puissent poursuivre leurs traitements pour des résultats optimaux.

2-Méthodologie et protocole de l'étude :

1- Type d'étude : Etude prospective longitudinale descriptive et analytique suivie d'une étude cas témoin visant à dépister l'éventuelle dysfonction ventriculaire gauche à un stade infra clinique, secondaire à une thérapie anticancéreuse cardiotoxique.

2- Population d'étude : Tous les patients se présentant durant la période d'étude pour un dépistage de la dysfonction ventriculaire gauche secondaire à une thérapie anticancéreuse.

Critères d'inclusion : Patients présentant une néoplasie, devront subir une chimiothérapie cardiotoxique par anthracyclines (66, 219) (220) et ou une thérapie ciblée par le trastuzumab (Herceptin® (221-224), ayant une FEVG conservé.

Critères d'exclusion :

- Patient grabataire, ne supportant pas la durée de l'examen sur la table d'acquisition de l'examen.
- grossesse.

3- Echantillon d'étude :

Patients répondants aux critères d'inclusion sus cités et se présentant durant la période d'étude au niveau de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine

Le recueil de l'échantillon concerne tous les patients adressés à notre service pour un bilan d'extension initial d'une néoplasie mammaire ou autres venant des centres et des services d'oncologie.

Calcul de la taille de l'échantillon : Le nombre de cas nécessaire pour cette étude est estimé à 51 Cas selon la méthode suivante, néanmoins la taille de notre échantillon sera élargie à 80 Cas.

$$N = \sum^2 \frac{P \times Q}{\lambda^2}$$

P : Prévalence de la maladie (*P* = 01 pour 3000) .(225)

Q : 1- *P*

λ : Précision = 5%

$$\Sigma = 1,96$$

4- Durée de l'étude :

Nous comptons réaliser notre étude sur une durée de deux (02) ans

5- Facteurs étudiés

5.1. Interrogatoire et examen clinique

Les patients inclus dans l'étude auront systématiquement un bilan initial comprenant :

- Un entretien structuré avec le patient et sa famille

Les comorbidités et facteurs de risque recueillies sont :

- Une hypertension artérielle est retenue si la pression artérielle telle que définie selon la HAS est $\geq 140/90$ mm Hg ou si le patient est déjà sous traitement anti hypertenseur.

- Un diabète de type 2 défini selon les critères de l'ADA 2017 par une glycémie à jeun >1.26 g/l (7 mmol/l) à 2 reprise après un jeûne de 8 heures, et/ou un taux d'Hémoglobine glyquée (HbA1C $> 6.5\%$; 48mmol/l).

- L'obésité : Calcul de l'indice de masse corporel (IMC) : $IMC (kg/m^2) = \text{poids en Kg} / \text{taille}^2$ en mètre.

L'interprétation du l'IMC selon l'OMS /international obesity Task force de 1998 :(226)

Tableau 14. Interprétation De l'IMC selon l'OMS /international obesity Task force de1998.(227)

IMC (Kg/m ²)	Classification
<18.5	maigre
18.5-24.9	normo-poids
25-29.9	surpoids
≥30	obésité

- Un tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans.

-Dyslipidémie : avec un HDL-cholestérol < 0,35 g/l chez l'homme et chez la femme 0,40 g/l, un taux de LDL ≥1,6 g/l, un taux de triglycérides ≥ 1,5g/l

-le risque cardiovasculaire : classer les patients en risque bas, risque intermédiaire et haut risque de développer des MCV selon la classification du score de risque cardiovasculaire de MORISE.

Tableau 15. Classification du score de risque cardiovasculaire de MORISE (228)

Scoring Method			
Age and Gender			
Men	9 points >55 years	6 points 40–55 years	3 points <40 years
Women	>65 years	50–65 years	<50 years
Symptoms	Typical angina 5 points	Atypical angina 3 points	Nonanginal 1 point
Estrogen Status	Positive –3 points	Negative +3 points	Male/unknown 0 points
Diabetes	2 points	Hypertension Smoking Hyperlipidemia Family history Obesity	1 point each
Low Probability: 0–8 points		Intermediate Probability: 9–15 points	High Probability: 16–24 points

Caractéristique de la néoplasie

- Diagnostique histologique.

- Date de découverte de la néoplasie.

5.2 La ventriculographie isotopique :

Première étape : l'injection du radiotraceur

-Le ligand utilisé pour la VGI doit rester dans le compartiment vasculaire. C'est un composant du sang, couplé au technétium 99 métastable (^{99m}Tc) (radioélément émetteur gamma).

-La molécule vectrice pouvant être utilisée dans cette indication est les hématies autologues, marquées classiquement in vivo, en deux temps : injection de pyrophosphate stanneux froid qui permet de réduire la chaîne bêta de l'hémoglobine puis injection, 20 à 30 minutes plus tard, de pertechnétate- ^{99m}Tc , qui est alors réduit et accumulé dans les hématies.

- L'activité injectée en intraveineux, chez l'adulte, est comprise entre 740 et 925 MBq, soit 20 à 25 mCi (adaptée au poids).

- Aucune préparation n'est nécessaire avant l'administration du radiotracer (patient non à jeun) et il n'y a généralement pas d'effet indésirable à l'injection du produit. Il a été rapporté de façon très exceptionnelle divers symptômes (bouffées de chaleur, nausées, prurit), dans 1 à 5/100 000 administrations.

-L'équivalent de dose efficace (EDE), chez l'adulte, pour une VGI est de l'ordre de 5 à 7 mSv (à titre de comparaison, l'irradiation naturelle annuelle est d'environ 3 mSv).

Deuxième étape : Acquisition des images scintigraphiques

-L'examen peut être réalisé immédiatement après l'injection du traceur radioactif.

-Il est nécessaire que le patient soit au calme, afin d'obtenir une fréquence cardiaque régulière.

-L'acquisition s'effectue à l'aide d'une gamma caméra qui détecte les photons de 140 keV, émis par le ^{99m}Tc .

-Après l'injection du radiotracer, le patient est installé en décubitus dorsal, le bras gauche levé, avec mise en place de trois électrodes pour l'enregistrement de l'électrocardiogramme (ECG).

- L'enregistrement des images scintigraphiques est synchronisé à l'ECG.

-Le détecteur de la gamma caméra est placé au plus près du cœur, en incidence oblique antérieure gauche (OAG), avec un angle variable selon l'orientation du cœur, généralement entre 30 à 60° (45° le plus fréquemment), de manière à s'aligner dans

l'axe du septum interventriculaire. Cette incidence, réalisée systématiquement, permet d'analyser la cinétique segmentaire des parois latérales et septales.

- La durée d'acquisition est d'environ 30 minutes. Des incidences complémentaires peuvent être réalisées, en fonction du contexte : à titre d'exemple, le profil gauche permet l'étude de la cinétique segmentaire des parois antérieures, inférieures et apicales. Des images planaires sont classiquement réalisées mais une analyse complémentaire en coupe (tomoscintigraphie) est possible en cas d'atteinte cardiaque avérée.(16, 229)

- La synchronisation à l'ECG permet d'obtenir un échantillonnage temporel d'images scintigraphiques ; le cycle cardiaque R-R est divisé en séquences (nombre variable selon les caméras, 24-32 images/cycle) et les séquences d'images acquises à chaque intervalle sont additionnées. On obtient ainsi une vision satisfaisante de la cinétique cardiaque (reconstitution d'un cycle cardiaque moyen) selon une séquence diastole–systole.(230)

Troisième étape : Traitement de l'image

-Sur les images scintigraphiques, on réalise un contourage (automatique ou manuel) du ventricule gauche en télédiastole (TD) et en télésystole (TS).

- L'activité au sein de la région d'intérêt ventriculaire gauche est comptée en TD et TS, à laquelle on soustrait le bruit de fond environnant.

-L'activité mesurée en coups par secondes (cps) reflète la quantité de radiotracer intracavitaire, qui est directement proportionnelle au volume du ventricule.

- La FEVG correspondant au pourcentage du volume sanguin éjecté par le cœur à chaque contraction, elle se définit comme la différence entre le volume télédiastolique (VTD) et le volume télésystolique (VTS), rapportée au VTD : $FEVG (\%) = (VTD - VTS) \times 100/VTD$

- Un traitement informatique des données acquises permet également la réalisation d'images paramétriques, dites « d'amplitude » et « de phase » qui représentent des composantes élémentaires du signal.

- Dans la cardiotoxicité chimio-induite, l'atteinte de la fonction diastolique précède généralement la chute de la FEVG et se traduit par une augmentation de la durée de remplissage rapide.
- Les paramètres les plus couramment utilisés pour l'étude du remplissage ventriculaire gauche sont la vitesse maximale de remplissage (peak filling rate [PFR]) et le délai entre l'éjection maximale et la vitesse maximale de remplissage (time to peak filling rate [TPFR]).(231)
- La valeur normale de PFR est de l'ordre de $3,3 \pm 0,6$ VTD/s (volume télédiastolique par seconde).
- Une vitesse maximale de remplissage inférieure à 2,5 VTD/s est pathologique.(131, 230)
- La valeur normale de TPFR est de l'ordre de 136 ± 23 ms (une valeur supérieure à 180 ms est pathologique).(232)

Quatrième étape : Interprétation des résultats

La FEVG est considérée comme pathologique lorsqu'elle est inférieure à 50 %.

- La contraction des parois du ventricule gauche doit être homogène et synchronisée avec le ventricule droit.
- La reproductibilité et le caractère opérateur-indépendant de la technique permet de comparer de façon fiable les valeurs lors d'examen successifs (233, 234). Ainsi, en cours de chimiothérapie, tout patient ayant une FEVG inférieure à 50 % ou en diminution de plus de 5 points par rapport à l'examen initial est considéré comme ayant une altération de la fonction ventriculaire gauche, avec un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque.
- Dans ce cas, un avis cardiologique est classiquement proposé, une toxicité avérée pouvant amener à modifier le traitement oncologique (interruption ou modification de la chimiothérapie).

Cinquième étape : suivi des patients

- Stratégie de suivi sous anthracyclines : réaliser la VGI avant traitement et en fin de traitement tant que la dose cumulée d'anthracyclines n'a pas dépassé 240 mg/m², et avant chaque cycle si le patient reçoit plus de 240 mg/m².
- Stratégie de suivi sous anti-HER 2 : la ventriculographie isotopique se réalise avant traitement et tous les trois mois durant la première année de chimiothérapie.

6- Moyens matériels

- Produits non consommables :
 - Une gamma camera conventionnelle (type Anger) : Discovery 670 DR (GE Healthcare)
 - la console d'interprétation (Xeleris version 4.0 ; GE Healthcare, Milwaukee,).
 - ECG.
 - Scope.
- Produits consommables :
 - Gants, blouse, compresses et seringues stériles.
 - Gel abrasif.
 - Cathéters de différents calibres.
 - pyrophosphate stanneux froid
 - pertechnétate-99mTc
 - Pastilles d'électrodes+ gel.

7- Moyens humains

- Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine :
 - Personnel médical et para médical du Service de Médecine Nucléaire :
 - ✓ six (06) maîtres assistants.
 - ✓ trois (03) assistants.
 - ✓ cinq (05) TSS.
 - ✓ un (01) TS. .
 - Médecins oncologues.

- Médecins cardiologues
- Centre Hospitalo Universitaire de Constantine :
- Médecins oncologues.

8- Analyse statistique

-La saisie, le contrôle et l'analyse des données seront effectués avec le logiciel SPSS version 20.

-Toute information recueillie doit être renseignée sur un questionnaire (Annexe 1) et analysée selon les méthodes statistiques descriptives suivantes :

- ◆ Distribution des fréquences.
- ◆ Mise à plat (tableaux).
- ◆ Le calcul des moyennes et des médianes.
- ◆ Calcul des pourcentages et indices (scores).
- ◆ Tests statistiques utilisé : Khi-deux, Test Fisher exact, Test de student, Test ANOVA, la régression linéaire et la régression logistique.

RÉSULTATS

I. Etude descriptive

1. Caractéristiques générales de la population:

80 patients ont été colligés sur une période de 24 mois entre Avril 2021 et Janvier 2022.

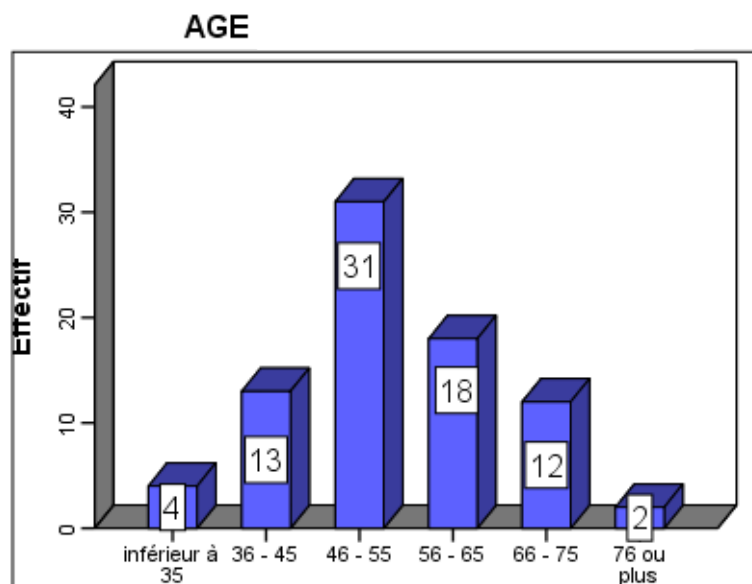
1.1. Répartition de la population en fonction de l'âge:

La médiane d'âge de notre population est de 53 avec un écart interquartile de (46-59) ans

L'âge minimum et maximum de notre population est respectivement : 31 ans et 85ans.

Tableau 16. Répartition de la population en fonction des classes d'âge.

Age (ans)	n	Fréquence en %
<35	4	5.0
[36-45]	13	16.3
[46-55]	31	38.8
[56-65]	18	22.5
[66-75]	12	15.0
>75	2	2.5
Total	80	100



P=10⁻³

Figure 27. Répartition de la population en fonction des classes d'âge.

Concernant l'âge, nous avons construit notre diagramme en tranches d'âge de dix ans. Les résultats sont représentés par la figure 23. La différence entre les tranches d'âge est significative avec un $p=10^{-3}$.

1.2. Répartition de la population en fonction du sexe:

Notre population est composée de 79 femmes et d'un homme.

Tableau 17. Répartition de la population en fonction du sexe.

Sexe	n	Fréquence en %
Femmes	79	98,75
Hommes	1	1,25
Total	80	100

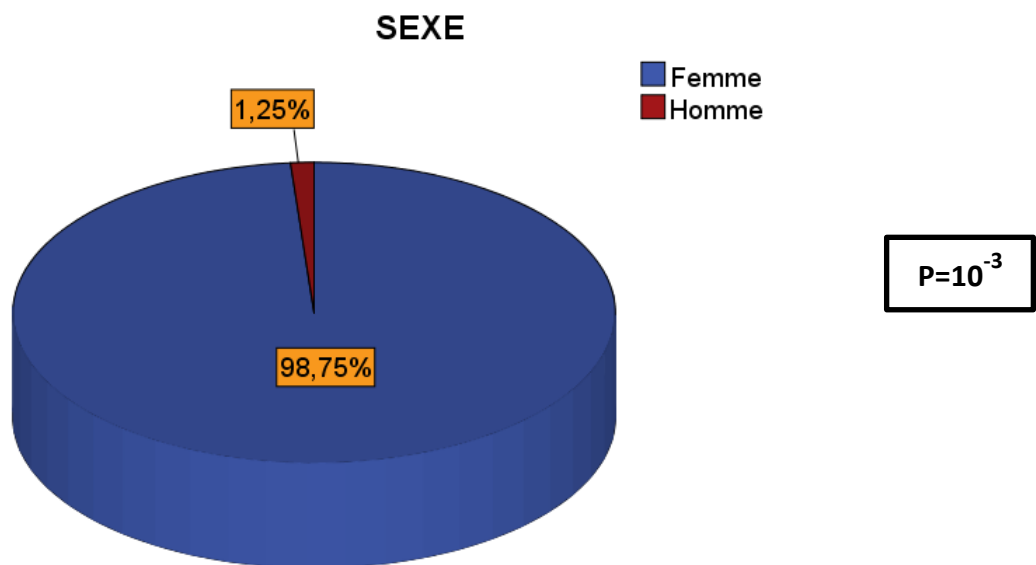


Figure 28. Répartition de la population en fonction du sexe

La comparaison des deux pourcentages (sexe masculin et féminin) donne une différence significative entre le sexe féminin et le sexe masculin avec un $p=10^{-3}$.

1.3 Répartition de la population en fonction de l'indice de masse corporel (IMC) :

Il se définit par le rapport du Poids/Taille². Exprimé en Kg/m².

La médiane de l'IMC de notre population est de 27,00 Kg/m².

Les IMC minimum et maximum de notre population sont respectivement : 16,00 et 45,30 Kg/m²

Notre population est répartie en fonction de l'indice de masse corporelle comme suit:

Normo-poids:42,50%, Surpoids:28,75%, Obésité:28,75%.

Tableau 18. Répartition de la population en fonction de l'indice de masse corporel.

IMC	n	Fréquence en %
Normo-poids	34	42,50
Surpoids	23	28,75
Obésité	23	28,75
Total	80	100

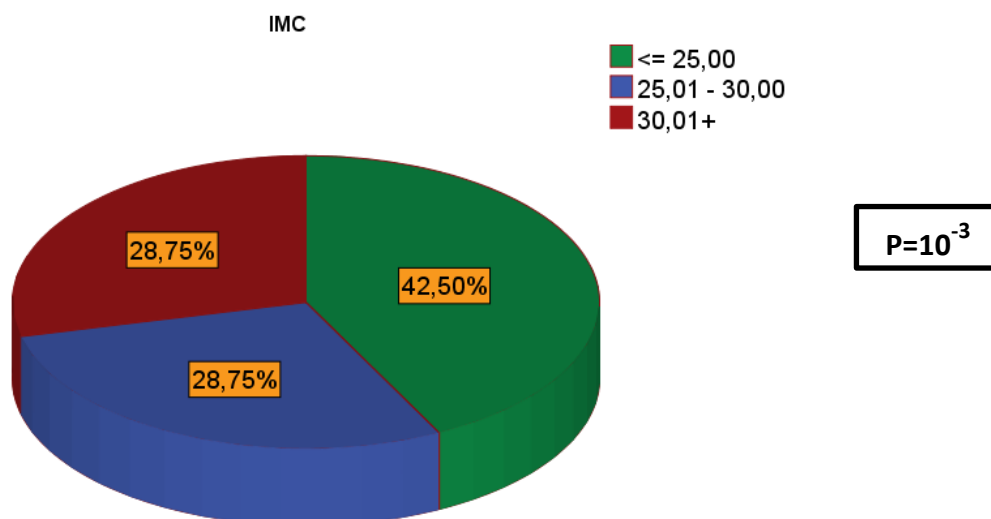


Figure 29. Répartition de la population en fonction de l'indice de masse corporel.

La comparaison des trois pourcentages (Normo-poids, Surpoids, Obésité) donne une différence significative avec un $p=10^{-3}$.

2. Facteurs de risques cardiovasculaire :

2.1. Répartition de la population en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires:

En plus du sexe et de l'âge déjà décrits plus haut dans la rubrique des paramètres démographiques, les fréquences des facteurs de risques cardiovasculaire (HTA, dyslipidémie, obésité, diabète, tabac, hérédité familiale) retrouvés dans notre population sont représenté dans le (tableau 19).

Tableau 19. Répartition de la population en fonction de la présence de facteurs de risques cardiovasculaires associés.

Facteurs de risque cardiovasculaires associés	n	Fréquence en %
Hypertension artérielle(HTA)	26	32,5 %
Tabac	1	1,3 %
Dyslipidémie	43	53,8 %
Obésité	23	28,7 %
Diabète	12	15 %
Hérédité familiale	15	18,8 %

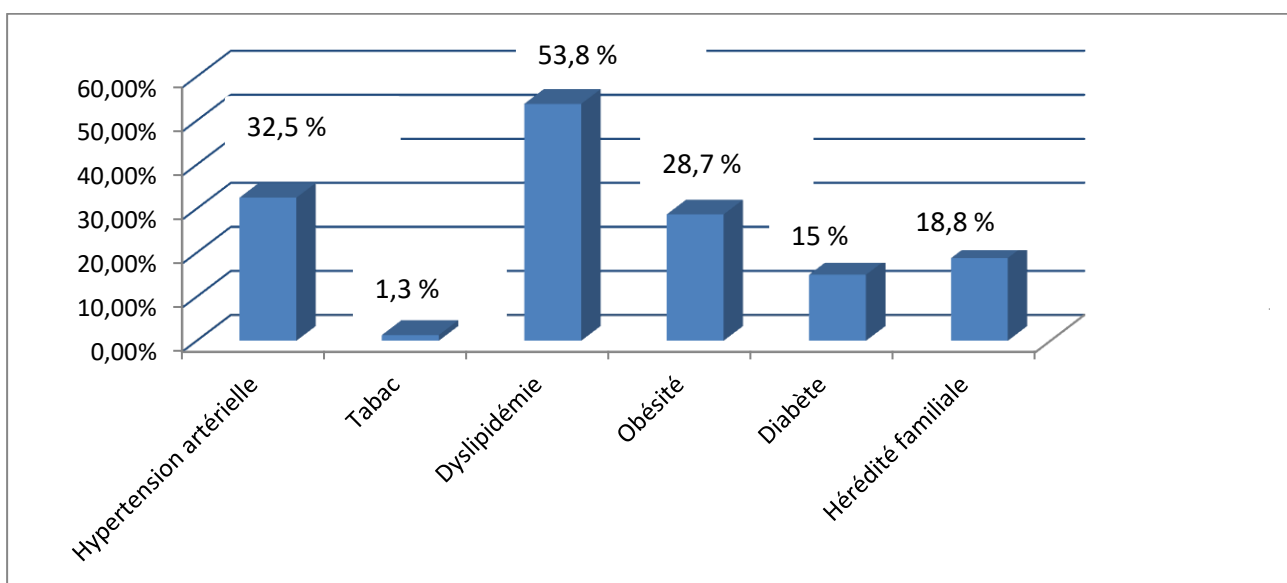


Figure 30. Répartition de la population en fonction de la présence de facteurs de risques cardiovasculaires.

2.2. Répartition de la population en fonction du score de risque cardiovasculaire de MORISE:

Tableau 20. Répartition de la population en fonction du score de risque cardiovasculaire de MORISE.

Facteurs de risque cardiovasculaires associés	n	Fréquence en %
Probabilité basse	27	33,75
Probabilité intermédiaire	51	63,75
Probabilité haute	02	2.5
Total	80	100

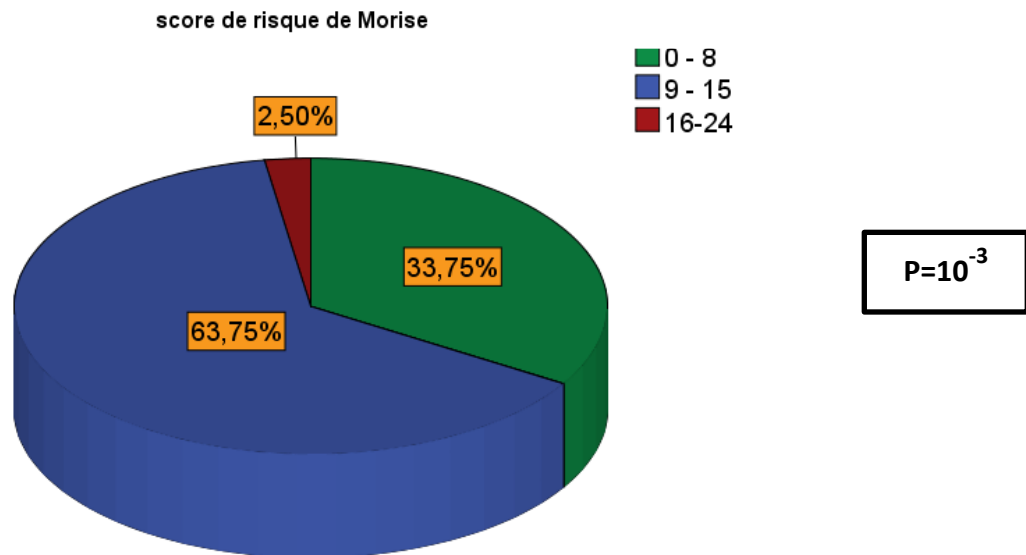


Figure 31. Répartition de la population en fonction du score de risque cardiovasculaire de MORISE.

La comparaison des trois pourcentages (basse, intermédiaire et haute probabilité) donne une différence significative avec un $p=10^{-3}$.

3. Caractéristiques du cancer: Le type de cancer de notre population d'étude est le cancer du sein.

3.1. Répartition de la population en fonction du stade précoce ou métastatique du cancer:

Tableau 21. Répartition de la population en fonction du stade précoce ou métastatique du cancer.

Stade du cancer	n	Fréquence en %
Précoce	48	60
Métastatique	32	40
Total	80	100

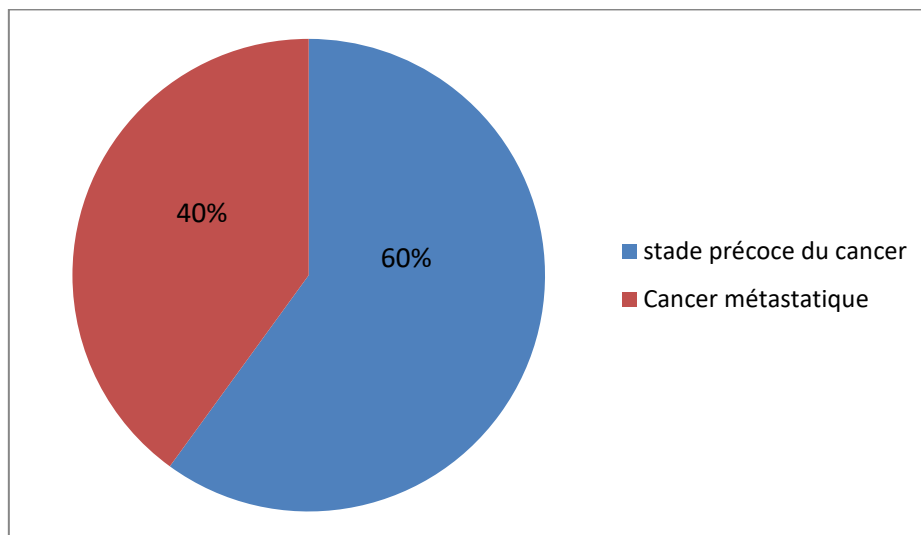


Figure 32. Répartition de la population en fonction du stade précoce ou métastatique du cancer.

3.2. Répartition de la population en fonction de la localisation du cancer du sein

Tableau 22. Répartition de la population en fonction de la localisation du cancer du sein.

Siège	n	Fréquence en %
Sein droit	43	53,8
Sein gauche	37	46,2
Total	80	100

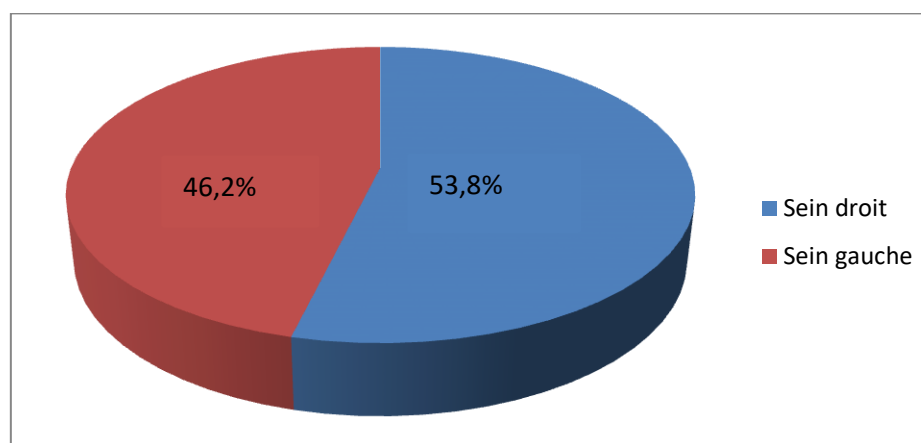


Figure 33. Répartition de la population en fonction de la localisation du cancer du sein.

4. Thérapies cardiotoxiques :

4.1. Répartition de la population en fonction des thérapies cardiotoxiques

Tableau 23. Répartition de la population en fonction des thérapies cardiotoxiques.

Thérapies cardiotoxiques	n	Fréquence en %
Anthracyclines	80	100 %
Cyclophosphamides	79	98,8 %
Taxanes	56	70 %
5FU	3	3,8 %
Herceptin	10	12,5 %
Radiothérapie gauche	6	7,5 %

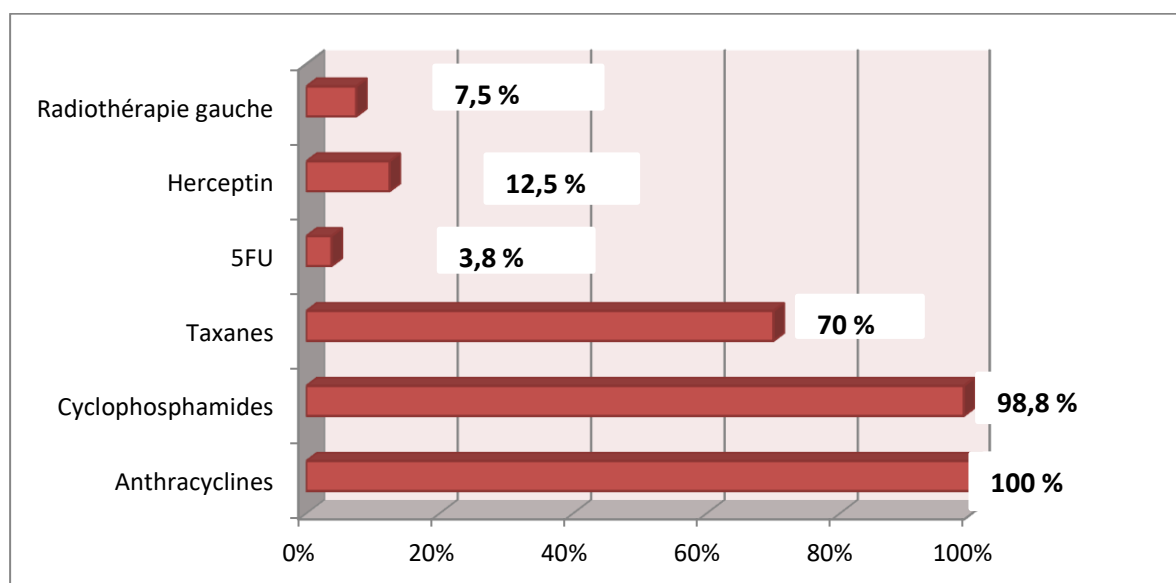


Figure 34. Répartition de la population en fonction des thérapies cardiotoxiques.

5. Les données MUGA base line :

5.1. La fréquence cardiaque (FC) :

La FC varie de 60 à 119 Battement/mn avec une médiane à 80 Battement/mn.

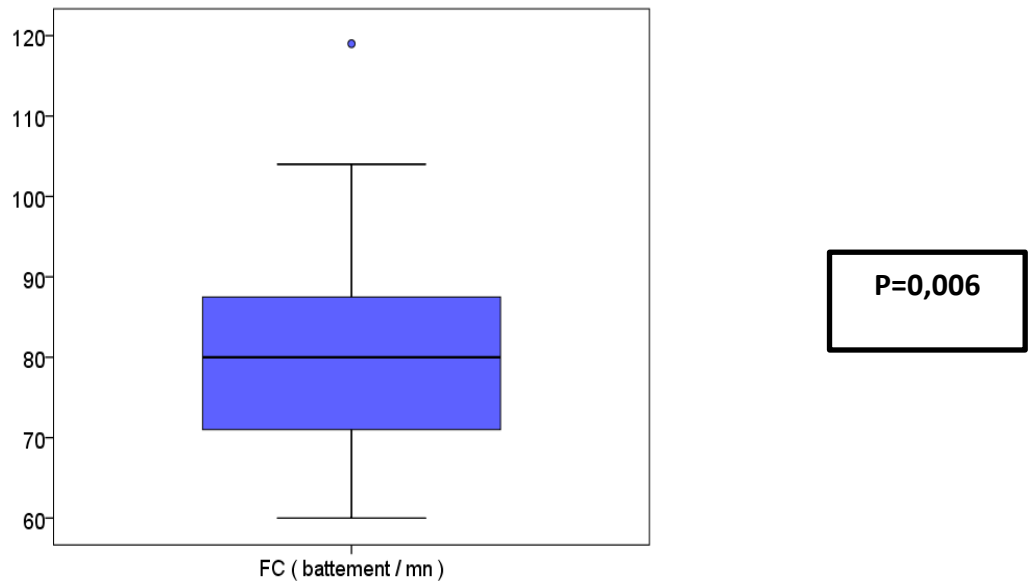


Figure 35. Répartition de la population en fonction de la FC de la population d'étude.

5.2. La fonction systolique (FEVG) :

La FEVG varie de 55 à 79% avec une moyenne de $66,78 \pm 6,26\%$.

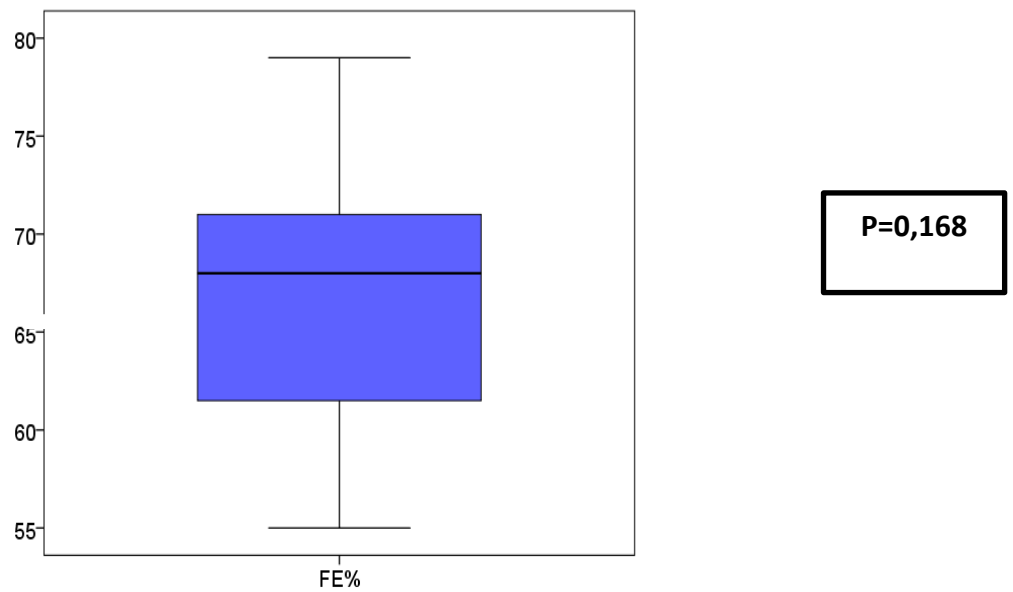


Figure 36. Répartition de la population en fonction de la moyenne de la FEVG de la population d'étude.

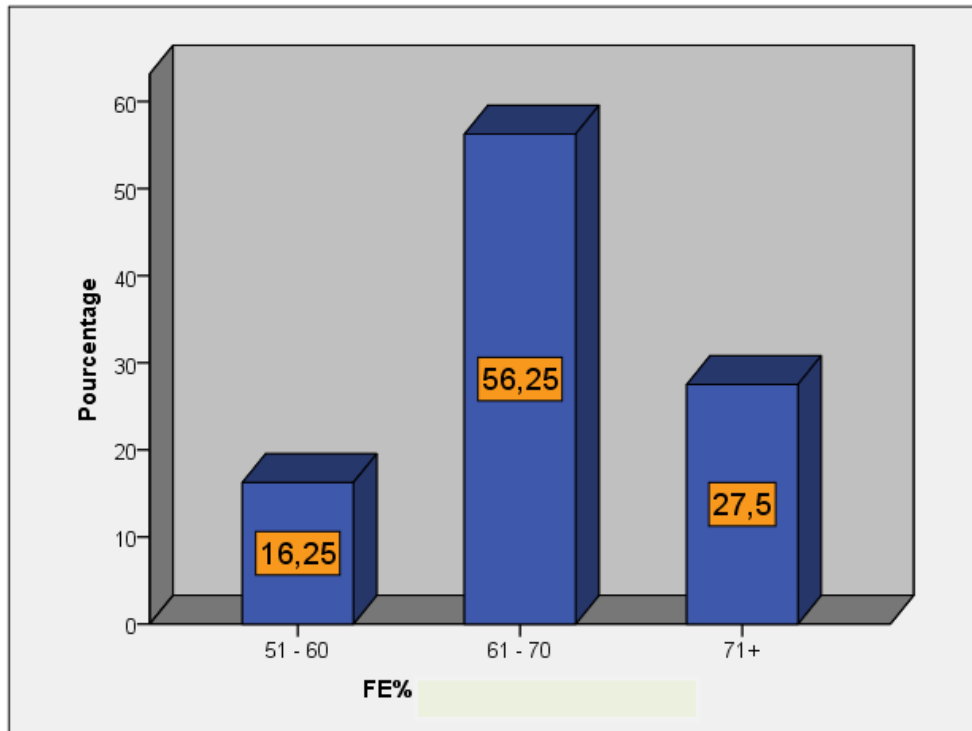


Figure 37. Répartition de la population en fonction de la FE de la population d'étude.

Concernant la FE, nous avons construit notre diagramme en tranches de 10%. Les résultats sont représentés par la figure 37. La différence entre les tranches de FE est significative avec un $p=10^{-3}$.

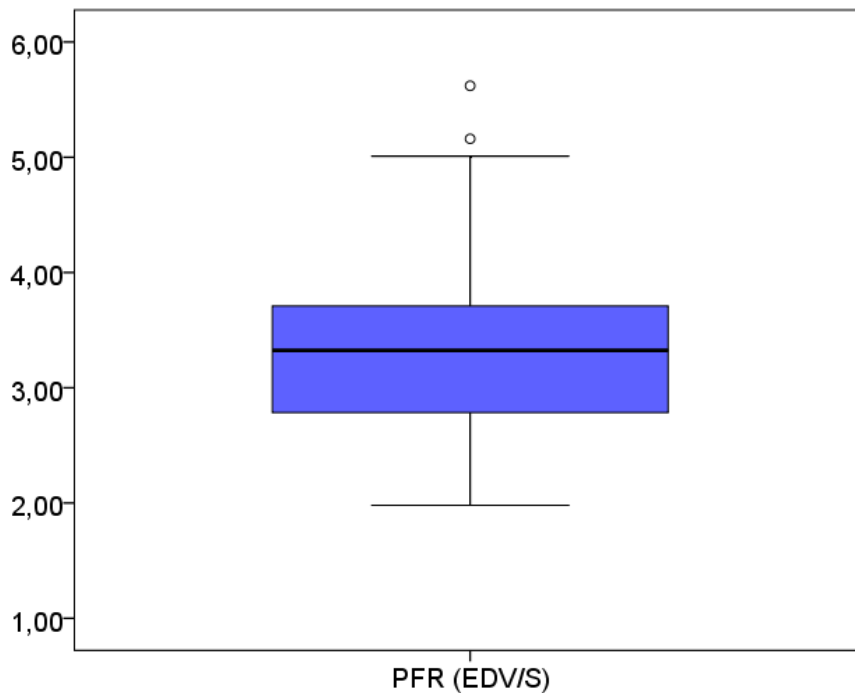
Tableau 24. Répartition de la population en fonction de la FE.

FE(%)	Effectifs	Pourcentage
[51 – 60]	13	16,3
[61 – 70]	45	56,3
[71+]	22	27,5
Total	80	100,0

5.2. La fonction diastolique :

5.2.1. Le PFR Base line :

Le PFR base line varie de 1,98 à 5,62 ms avec une Médiane de 3,32 EDV/S et un écart interquartile à (2,78 – 3,71) EDV/S.



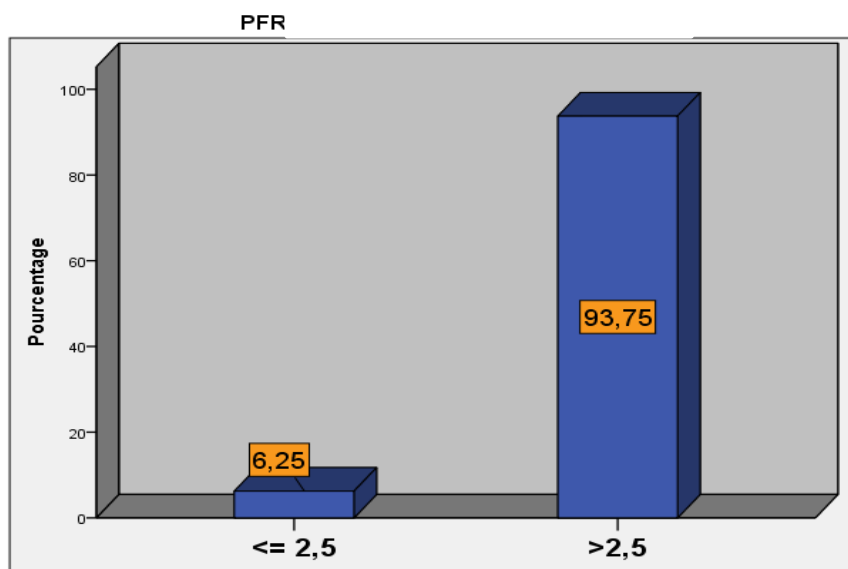
P=0,092

Figure 38. Répartition de la population en fonction de la Médiane du PFR Base line.

05 patients (6,25 %) de notre population d'étude avaient déjà un PFR de référence pathologique avant la chimiothérapie (tableau 25).

Tableau 25. Répartition de la population en fonction du PFR Base line.

PFR	Effectifs	Pourcentage
<= 2,4900	5	6,3
>2,49	75	93,8
Total	80	100,0



P=10⁻³

Figure 39. Répartition de la population en fonction du PFR Base line.

5.2.1. Le TPFR Base line :

Le TPFR varie de 56 à 314 ms avec une Médiane de 136 ms et un écart interquartile à (105,75 – 157,50) ms.

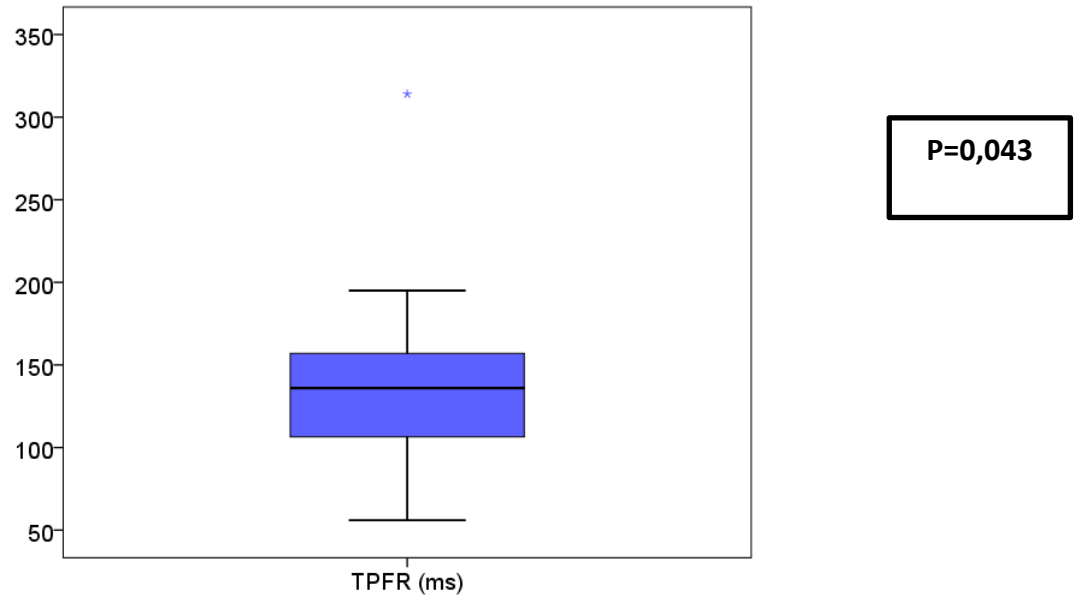
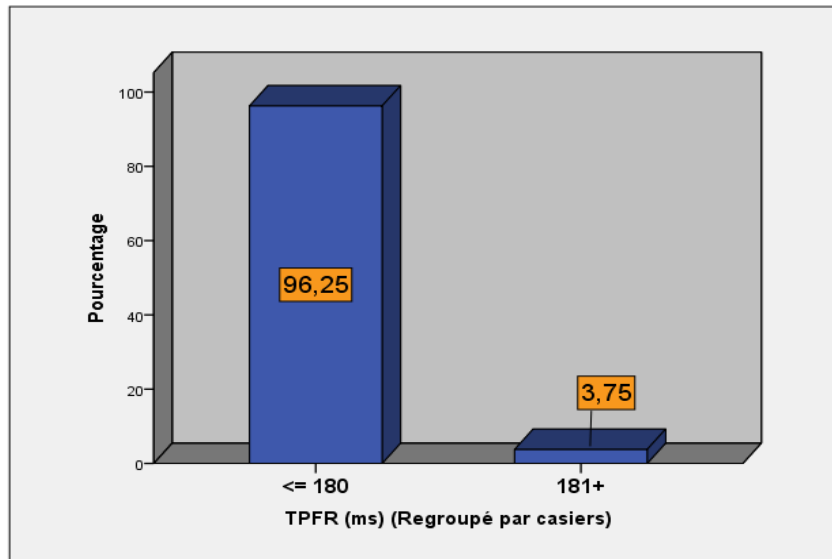


Figure 40. Répartition de la population en fonction de la Médiane du TPFR Base line.

Tableau 26. Répartition de la population en fonction du TPFR Base line.

TPFR	Effectifs	Pourcentage
<= 180	77	96,25
>180	3	3,75
Total	80	100,0



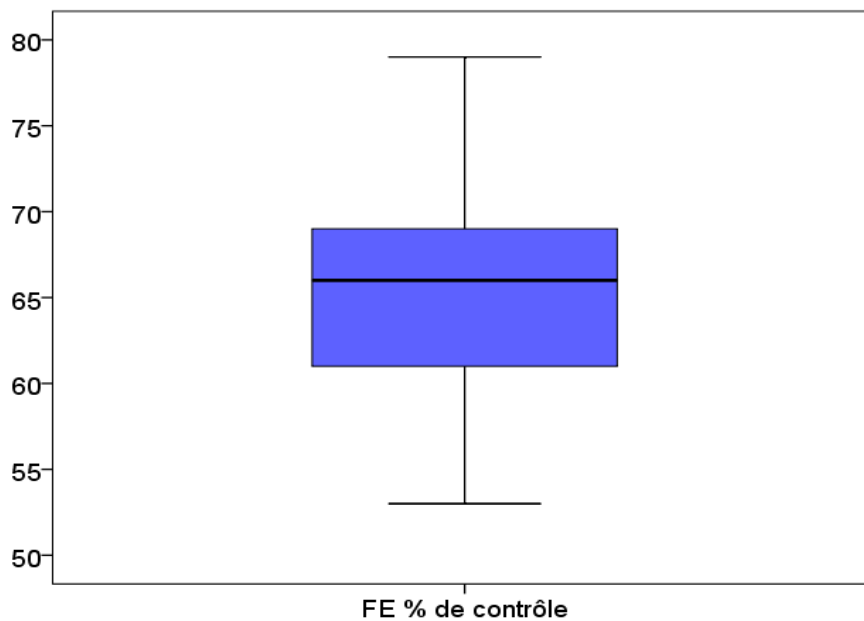
P=10⁻³

Figure 41. Répartition de la population en fonction du TPFR Base line.

6. Les données MUGA de controle post chimiothérapie:

6.1. La fonction systolique de controle (FEVG)

La FEVG varie de 53 à 79% avec une moyenne de 65,17 ± 6,03%.



P=0,2

Figure 42. Répartition de la population en fonction de la moyenne de la FEVG de contrôle.

Tableau 27. Répartition de la population en fonction de la FEVG.

FEVG de contrôle	Effectifs	Pourcentage
51 - 60	19	23,8
61 - 70	47	58,8
71+	14	17,5
Total	80	100,0

6.2. La fonction diastolique de contrôle:

6.2.1. Le PFR de contrôle (PFRc):

Le PFRc varie de 1,56 à 5,53 EDV/S avec une médiane à 3,06 EDV/S et un écart interquartile à (2,59 - 3,43).EDV/S.

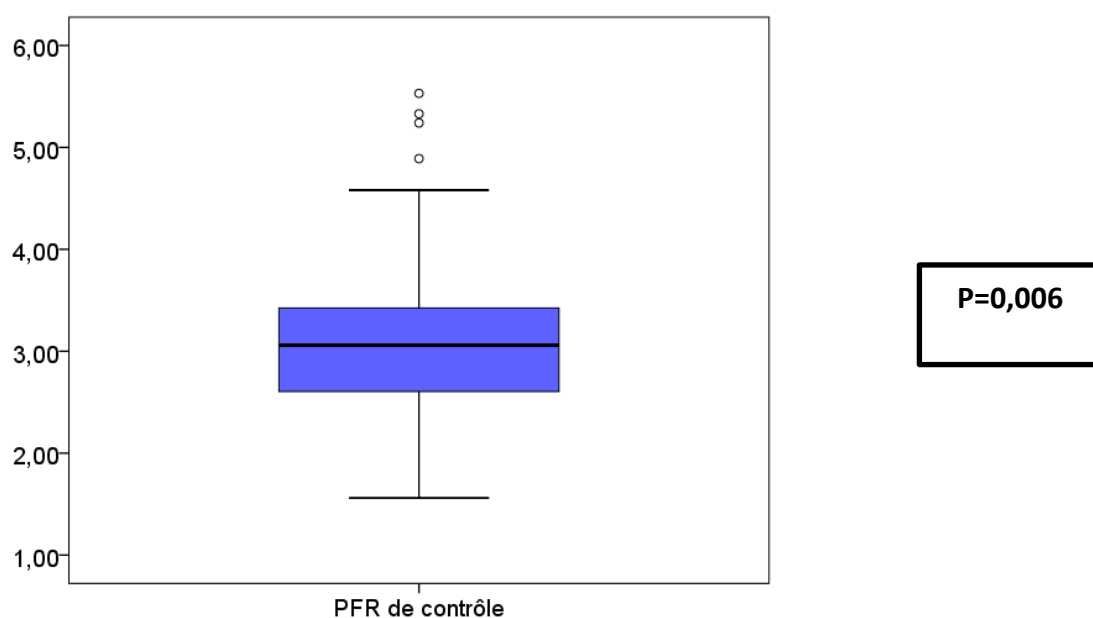
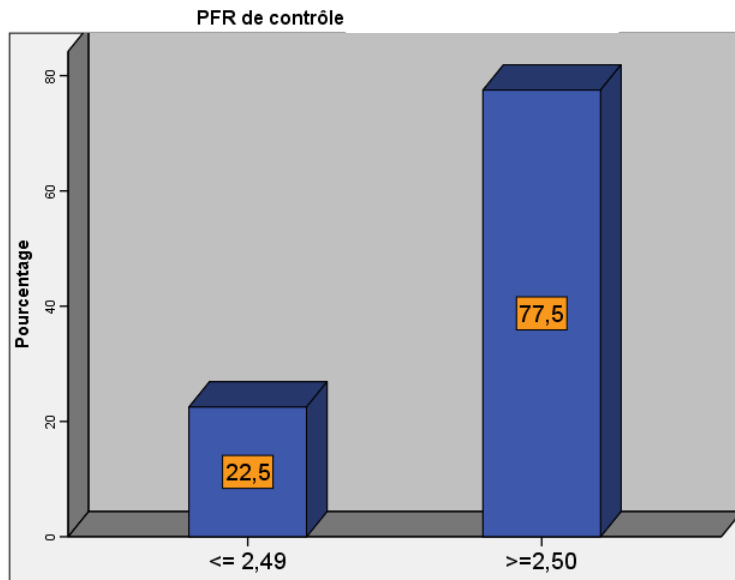


Figure 43. Répartition de la population en fonction de la Médiane du PFR de contrôle.

Tableau 28. Répartition de la population en fonction du PFR de contrôle.

PFR	Effectifs	Pourcentage
$\leq 2,49$	18	22,5
$\geq 2,50$	62	77,5
Total	80	100,0

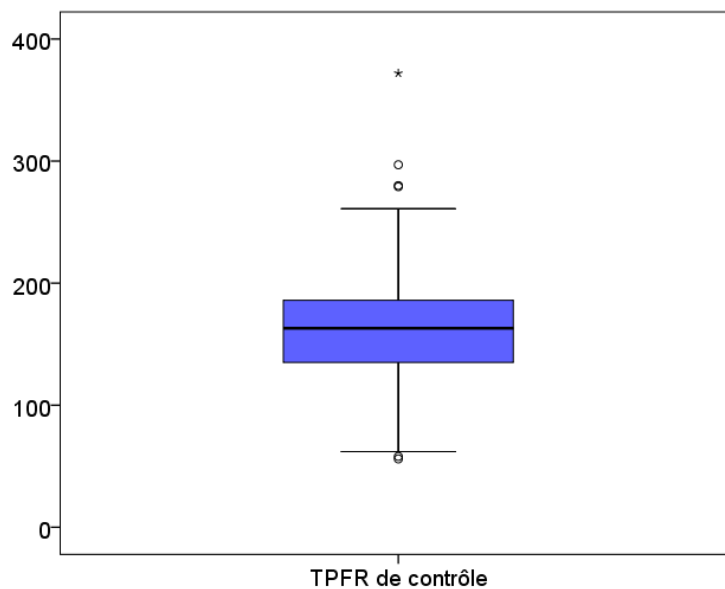


$P=10^{-3}$

Figure 44. Répartition de la population en fonction du PFR de contrôle.

6.2.2. Le TPFR de contrôle (TPFRc):

Le TPFRc varie de 56 à 314 ms avec une Médiane de 136 ms et un écart interquartile à (135 - 186) ms.



$P=0,024$

Figure 45. Répartition de la population en fonction de la Médiane du TPFR de contrôle.

Tableau 29. Répartition de la population en fonction du TPFR de contrôle.

TPFR de contrôle	Effectifs	Pourcentage
<= 180	56	70,0
181+	24	30,0
Total	80	100,0

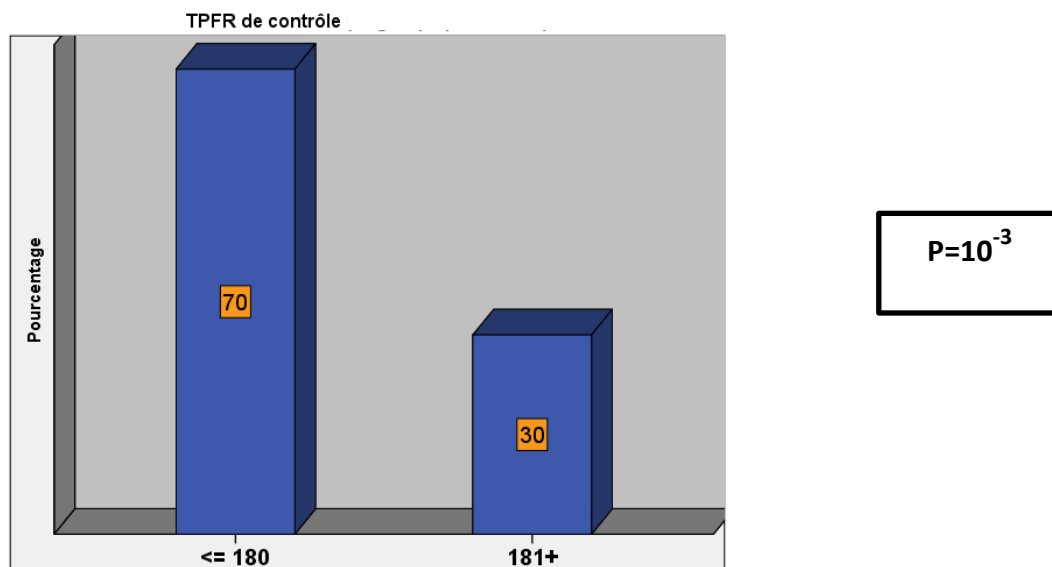


Figure 46. Répartition de la population en fonction du TPFR de contrôle.

6.3. La dysfonction systolique

Tableau 30. Répartition de la population en fonction de la dégradation significative de la FE.

Dysfonction systolique	n	Fréquence en %
Oui	4	5
Non	76	95
Total	80	100

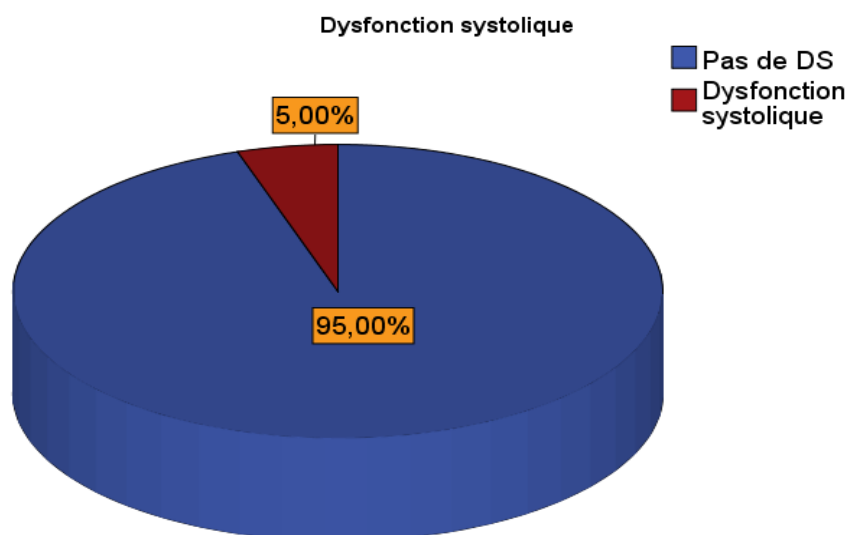


Figure 47. Répartition de la population en fonction de la prévalence de la dysfonction systolique.

6.4. La dysfonction diastolique :

6.4.1 PFR de contrôle pathologique

Le PFR de contrôle pathologique varie de 1,56 à 2,49 EDV/S avec une Médiane de 2,14 ms et un écart interquartile à (1,96 – 2,34) EDV/S.

Tableau 31. Répartition de la population en fonction du PFR de contrôle pathologique.

PFR de contrôle pathologique	n	Fréquence en %
Oui	18	22,5
Non	62	77,5
Total	80	100

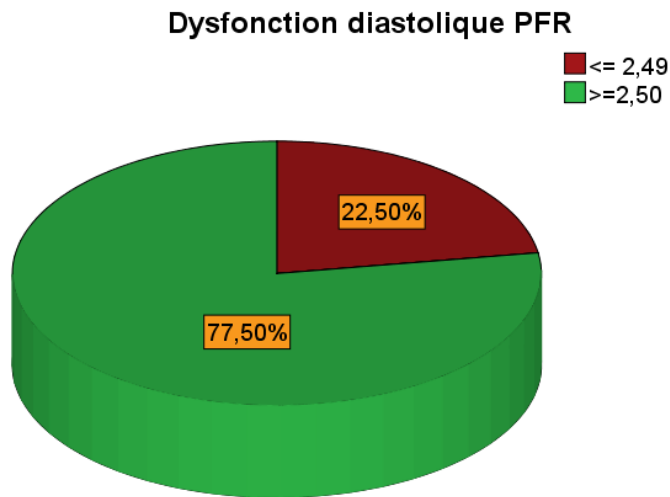


Figure 48. Répartition de la population en fonction de la prévalence du PFR de contrôle pathologique.

6.4.2 TPFR de contrôle pathologique

Le TPFR de contrôle pathologique varie de 182 à 372 ms avec une Médiane de 206 ms et un écart interquartile à (186 - 260) ms.

Tableau 32. Répartition de la population en fonction du TPFR de contrôle pathologique.

TPFR de contrôle pathologique	n	Fréquence en %
Oui	26	32,5
Non	54	67,5
Total	80	100

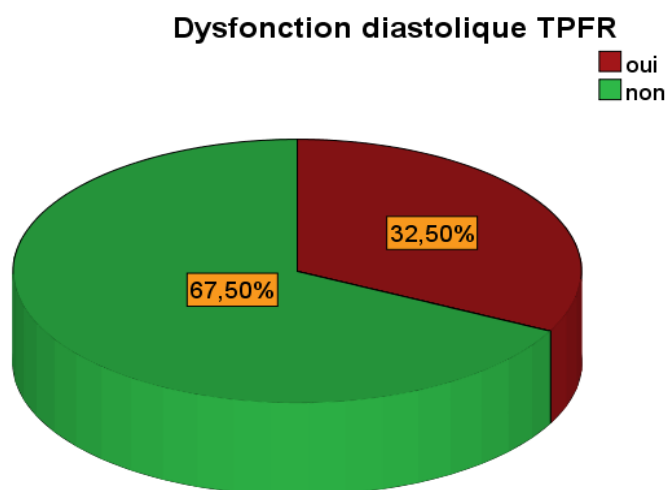


Figure 49. Répartition de la population en fonction de la prévalence du TPFR de contrôle pathologique.

6.4.3 TPFR ou PFR de contrôle pathologique

40 % de notre population d'étude ont eu une altération pathologique des paramètres de la fonction diastolique TPFR et / ou PFR.(Tableau 33).

Tableau 33. Répartition de la population en fonction du TPFR ou PFR de contrôle pathologique.

TPFR ou PFR de contrôle pathologique	n	Fréquence en %
Oui	32	40
Non	48	60
Total	80	100

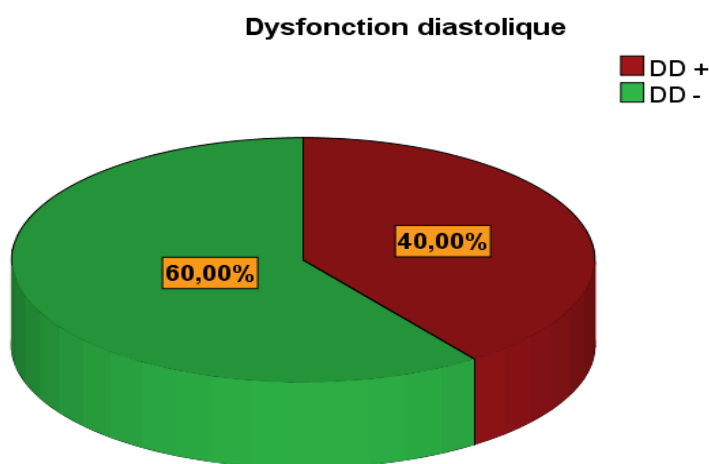


Figure 50. Répartition de la population en fonction de la prévalence du TPFR ou PFR de contrôle pathologique.

6.4.4 Dysfonction diastolique avant la dysfonction systolique

Sur les 32 patients ayant montré une détérioration du PFR ou du TPFR, 32 patients (91,43%) présentaient une DD sans la DS.

Tableau 34. Répartition de la dysfonction ventriculaire gauche en fonction de la présence d'une dysfonction diastolique avant la dysfonction systolique

Dysfonction diastolique avant dysfonction systolique	n	Fréquence en %
Oui	32	91,43
Non	3	8,57
Total	35	100

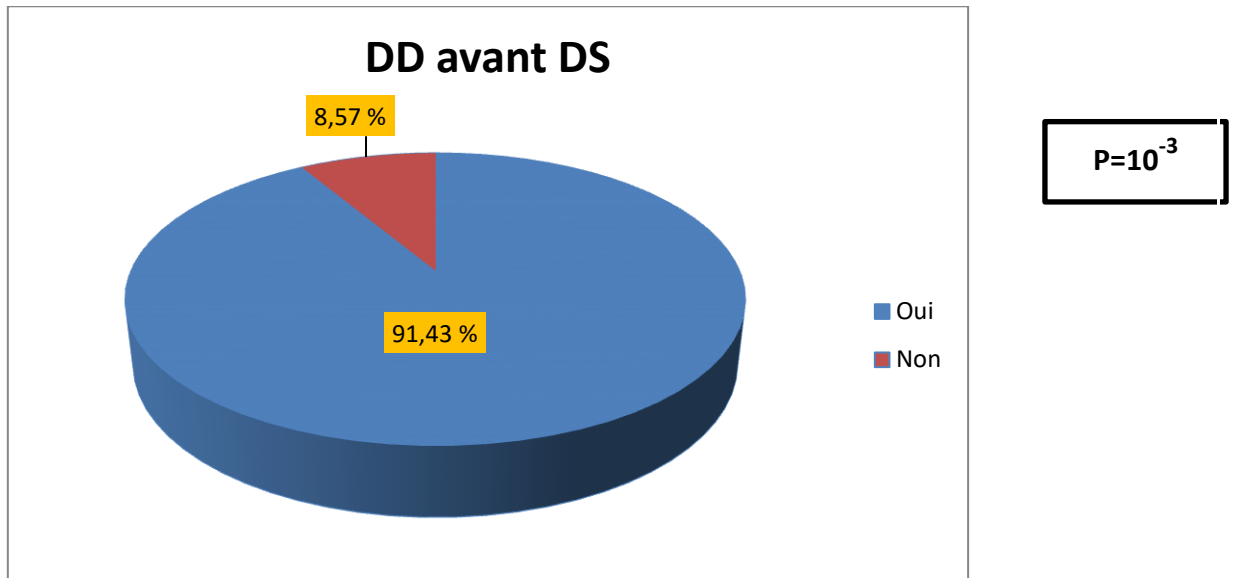


Figure 51. Répartition de la population en fonction de la prévalence de la dysfonction diastolique avant dysfonction systolique dans le sous-groupe de dysfonction VG.

6.4.4 Dysfonction diastolique après la dysfonction systolique

Tableau 35. Répartition de la population en fonction de la dysfonction diastolique après la dysfonction systolique.

Dysfonction diastolique après la dysfonction systolique	n	Fréquence en %
Oui	3	8,57
Non	32	91,43
Total	35	100

II. Etude analytique

1. ANALYSE UNIVARIEE

1.1. Analyse logistique simple de la dysfonction diastolique :

1.1.1. Facteurs cliniques et dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois

- Age et dysfonction diastolique (DD)

La dysfonction diastolique (DD) n'est pas en association avec l'âge des patients, avec une moyenne d'âge des patients ayant une dysfonction diastolique (DD) de 56.03 ± 10.27 versus 51.85 ± 11.55 dans le groupe fonction diastolique normal ($P= 0.102$).

Tableau 36. Association Age et dysfonction diastolique.

Dysfonction diastolique		N	Moyenne	Ecart-type	P Valeur
AGE	oui	32	56,03	10,275	0,102
	non	48	51,85	11,550	

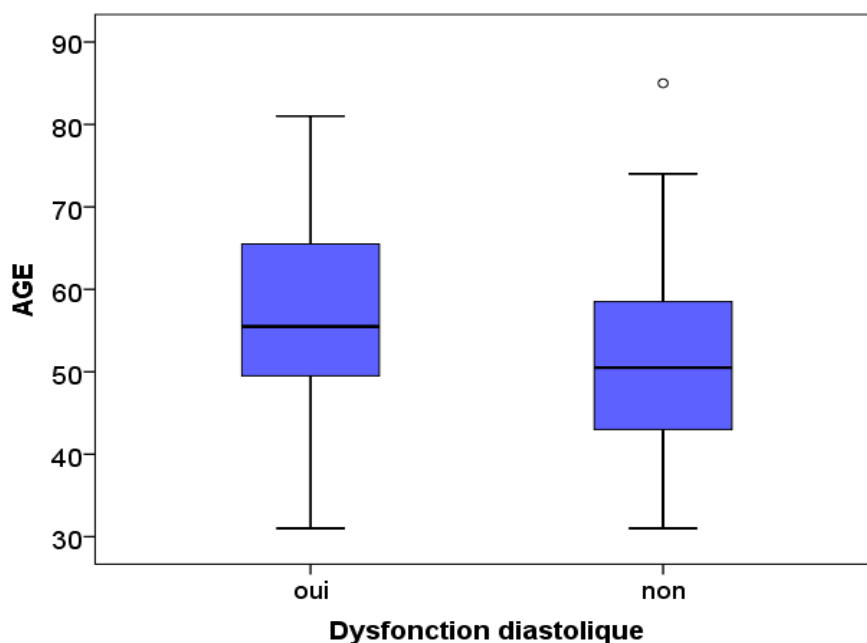


Figure 52. Comparaison des moyennes de la dysfonction diastolique en fonction de l'âge.

- Sexe et dysfonction diastolique (DD)

Tableau 37. Association Sexe et dysfonction diastolique.

	DD+	DD-	P Valeur
Femme, n (%)	31 (39,2)	48 (60,8)	NA
Homme, n (%)	1 (100)	0 (0)	

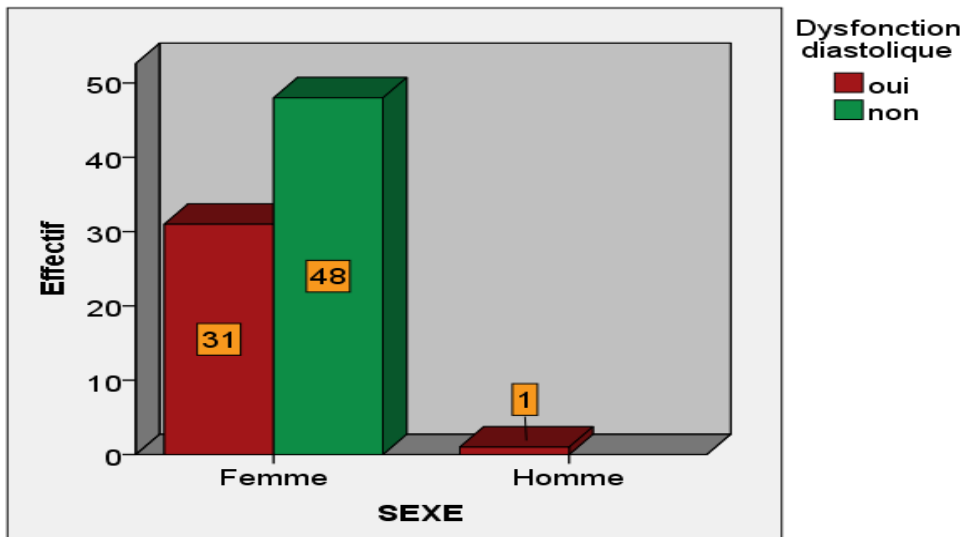


Figure 53. Répartition de la dysfonction diastolique selon le sexe.

-IMC et dysfonction diastolique (DD)

Il n'y a pas de relation significative avec le test ANOVA entre la répartition de la population en fonction de la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois et l'indice de masse corporelle (P. value : 0,265).

Tableau 38. Association IMC et dysfonction diastolique.

Dysfonction diastolique		N	Moyenne	Ecart-type	P Valeur
IMC	oui	32	26,73	6,63	0,265
	non	48	28,21	5,15	

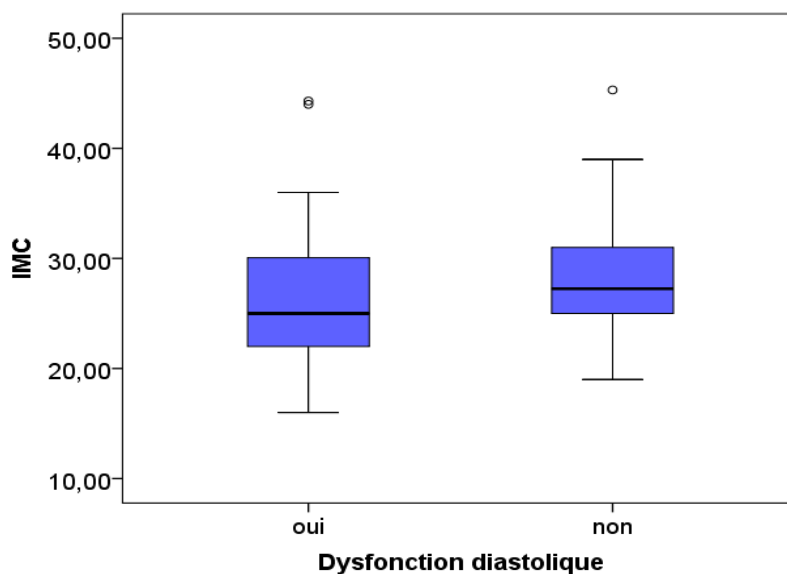


Figure 54. Répartition de la dysfonction diastolique selon l'IMC.

- Différentes classes de l'indice de masse corporelle (classes d'IMC) et dysfonction diastolique (DD)

On n'a pas constaté d'association statistiquement significative entre les différentes classes l'IMC et la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois (P= 0.279).

Tableau 39. Association (classes d'IMC) et dysfonction diastolique.

IMC	DD+	DD-	P Valeur
Normo-poids, n (%)	17 (50)	17 (50)	0.279
Surpoids, n (%)	7 (30,4)	16 (69,6)	
Obésité, n (%)	8 (34,8)	15 (65,2)	

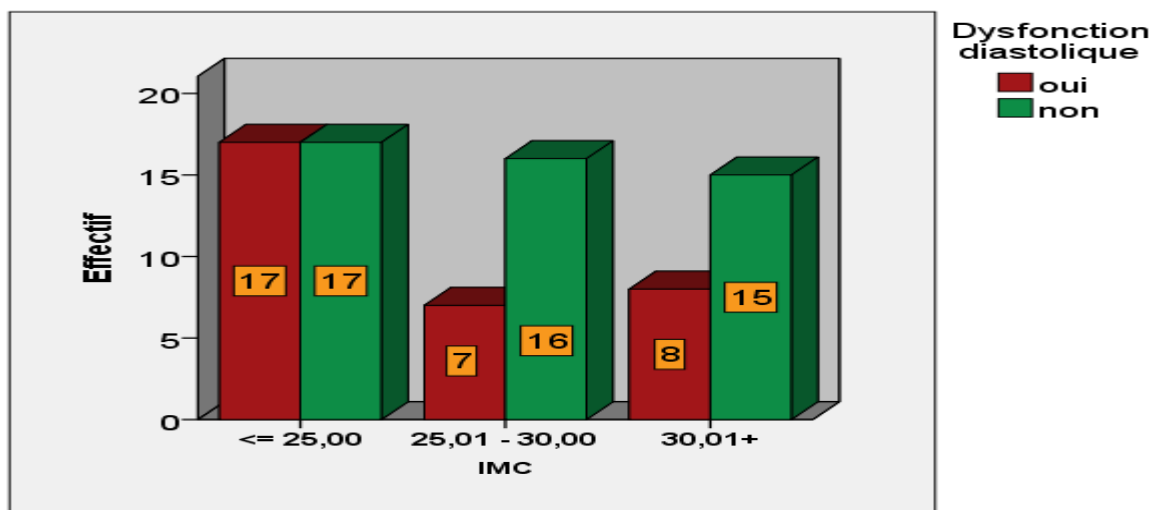


Figure 55. Répartition de la dysfonction diastolique selon les classes d'IMC.

- HTA et dysfonction diastolique (DD)

On a constaté une association statistiquement significative entre l'HTA et la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois (P= 0.001).

Tableau 40. Association HTA et dysfonction diastolique.

	DD+	DD-	OR	IC.95	V de Cramer	P Valeur
HTA +, n (%)	17 (65,4)	9 (34,6)	4,911	1.800, 13.399	0,36	0,001
HTA -, n (%)	15 (27,8)	39 (72,2)	-	-		

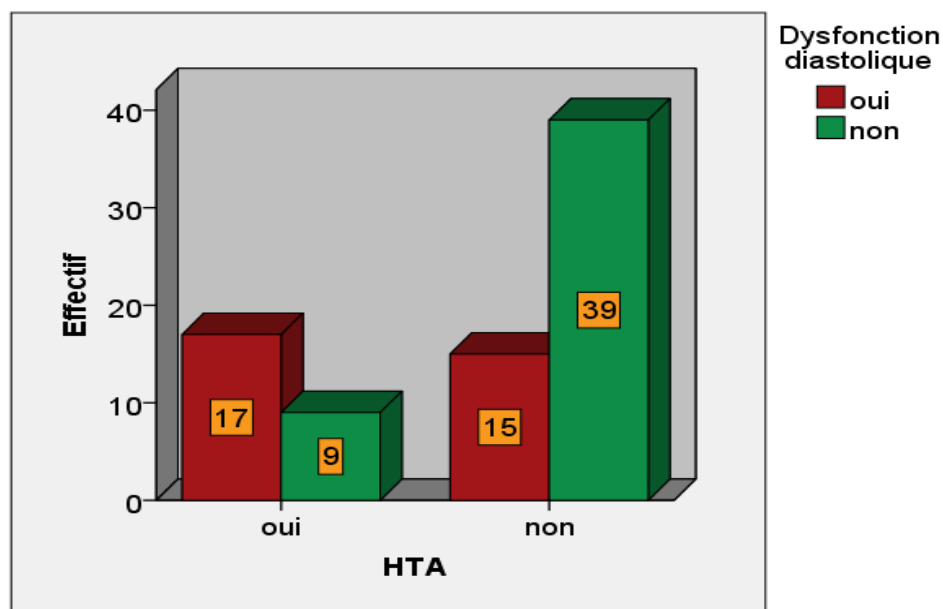


Figure 56. Répartition de la dysfonction diastolique selon l'HTA.

- Obésité et dysfonction diastolique (DD)

On n'a pas constaté d'association statistiquement significative entre l'obésité et la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois (P= 0.545).

Tableau 41. Association obésité et dysfonction diastolique.

	DD+	DD-	OR	IC.95	V de Cramer	P Valeur
Obésité +, n (%)	8 (34,8)	15 (65,2)	0,733	0.268, 2.006	0,068	0,545
Obésité -, n (%)	24 (42,1)	33 (57,9)	-	-		

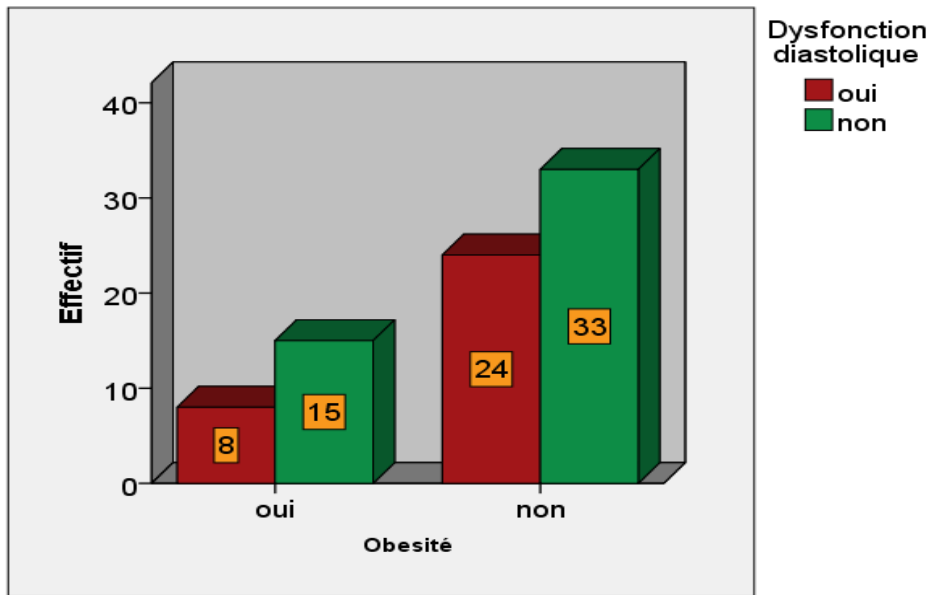


Figure 57. Répartition de la dysfonction diastolique selon l'Obésité.

- Diabète et dysfonction diastolique (DD)

On a constaté une association statistiquement significative entre diabète et la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois (P= 0.007).

Tableau 42. Association diabète et dysfonction diastolique.

	DD+	DD-	OR	IC.95	V de Cramer	P Valeur
Diabète +, n (%)	9 (75)	3 (25)	5,870	1.448, 23.800	0,300	0,007
Diabète -, n (%)	23 (33,8)	45 (66,2)	-	-		

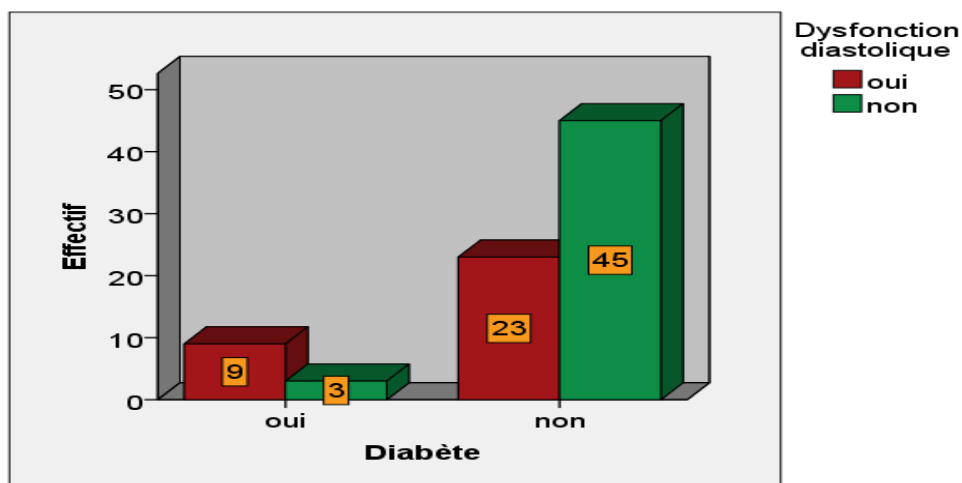


Figure 58. Répartition de la dysfonction diastolique selon le diabète.

- Dyslipidémie et dysfonction diastolique (DD)

On n'a pas constaté d'association statistiquement significative entre la dyslipidémie et la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois (P= 0.927).

Tableau 43. Association dyslipidémie et dysfonction diastolique.

	DD+	DD-	OR	IC.95	V de Cramer	P Valeur
Dyslipidémie + n (%)	17 (39,5)	26 (60,5)	0,959	0.391, 2,351	0,010	0,927
Dyslipidémie - n (%)	15 (40,5)	22 (59,5)	-	-		

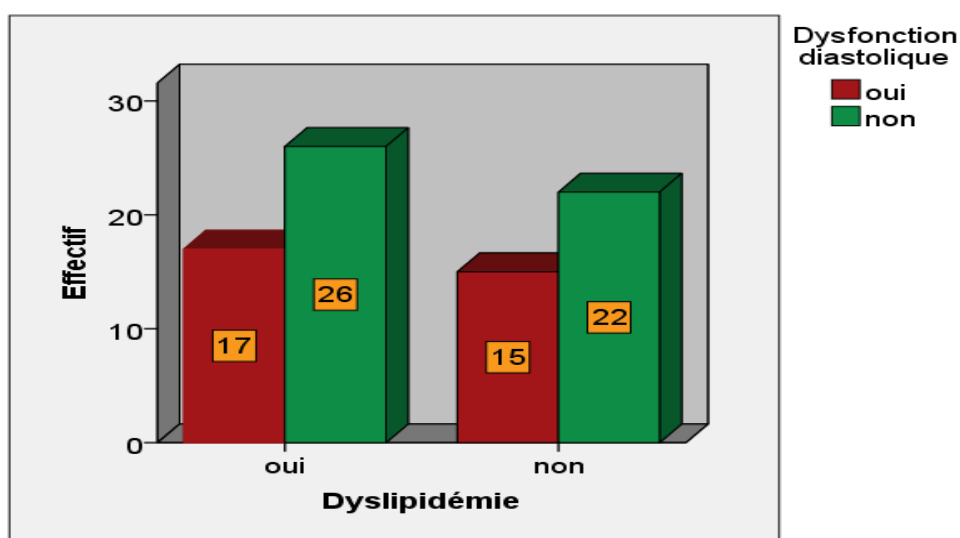


Figure 59. Répartition de la dysfonction diastolique selon la dyslipidémie.

- Hérité familiale et dysfonction diastolique (DD)

On n'a pas constaté d'association statistiquement significative entre l'hérité familiale et la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois (P= 0.079).

Tableau 44. Association Hérité familiale et dysfonction diastolique.

	DD+	DD-	OR	IC.95	V de Cramer	P Valeur
Hérité familiale +, n (%)	3 (20,0)	12 (80,0)	0,310	0.080, 1.205	0,196	0,079
Hérité familiale -, n (%)	29 (40,5)	36 (59,5)	-	-		

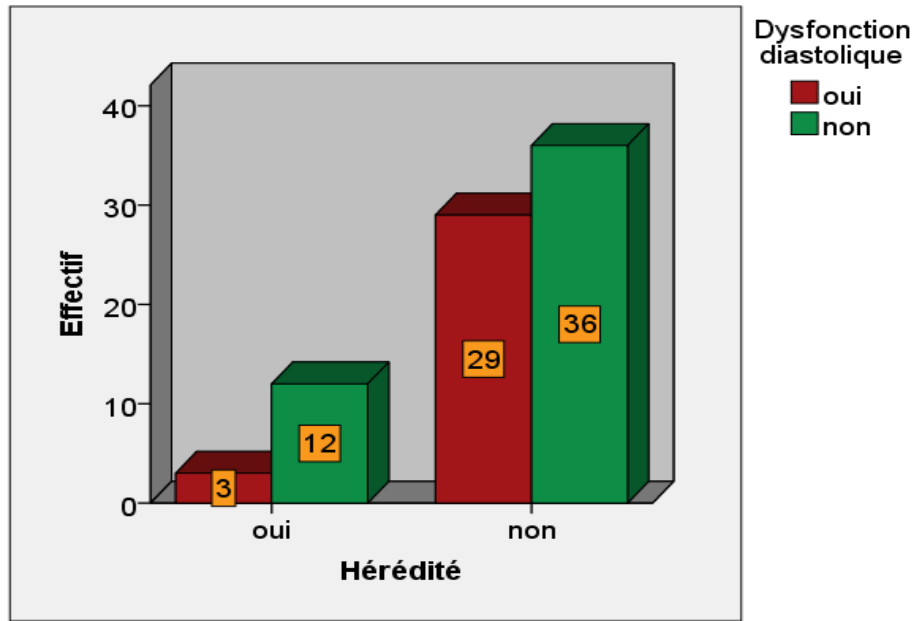


Figure 60. Répartition de la dysfonction diastolique selon l'Hérédité familiale.

- Score de risque de Morise et dysfonction diastolique (DD)

On a constaté une association statistiquement significative entre le Score de risque de Morise et la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois (P= 0.022).

Tableau 45. Association Score de risque de Morise et dysfonction diastolique.

	DD+	DD-	P Valeur
Score de Morise [0 – 8], n (%)	6 (22,2)	21 (77,8)	0,022
Score de Morise [9 – 15], n (%)	24 (47,1)	27 (52,9)	
Score de Morise [16– 24], n (%)	2 (100)	0 (0)	

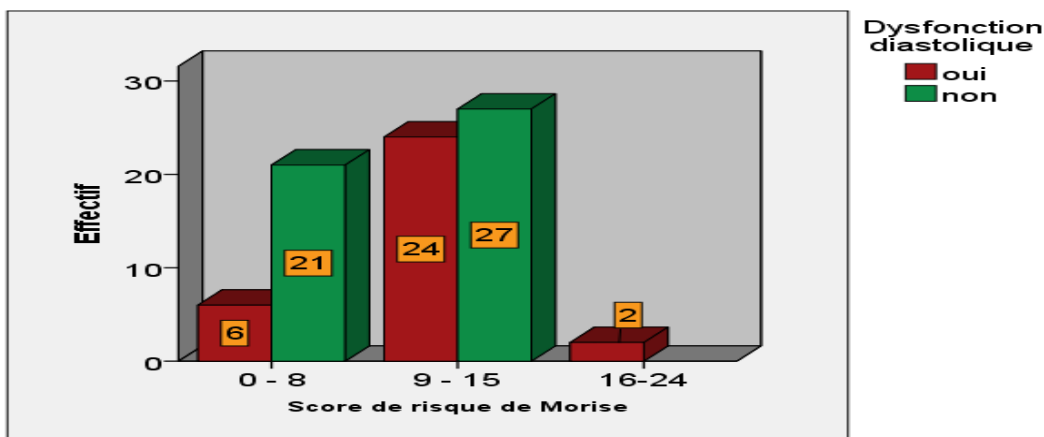


Figure 61. Répartition de la dysfonction diastolique selon le Score de risque de Morise.

1.1.2. Caractéristiques du cancer et dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois

-stade précoce du cancer et dysfonction diastolique (DD)

On n'a pas constaté d'association statistiquement significative entre le stade précoce et la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois (P= 0.305).

Tableau 46. Association stade précoce du cancer et dysfonction diastolique.

	DD+	DD-	OR	IC.95	V de Cramer	P Valeur
stade précoce +, n (%)	17 (35,4)	31 (64,6)	0.622	0.250, 1.547	0,115	0,305
stade précoce -, n (%)	15 (46,9)	17 (53,1)	-	-		

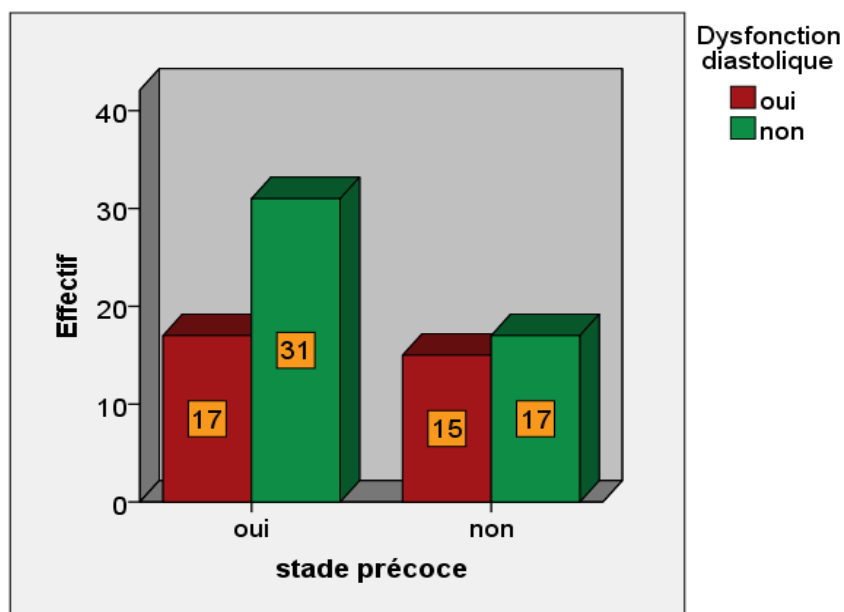


Figure 62. Répartition de la dysfonction diastolique selon le stade précoce du cancer.

-stade métastatique du cancer et dysfonction diastolique (DD)

On n'a pas constaté d'association statistiquement significative entre le stade métastatique et la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois (P= 0.305).

Tableau 47. Association stade métastatique du cancer et dysfonction diastolique.

	DD+	DD-	OR	IC.95	V de Cramer	P Valeur
stade métastatique du cancer +, n (%)	15 (46,9)	17 (53,1)	1.609	0.646, 4.006	0,115	0,305
stade métastatique du cancer -, n (%)	17 (35,4)	31 (64,6)	-	-		

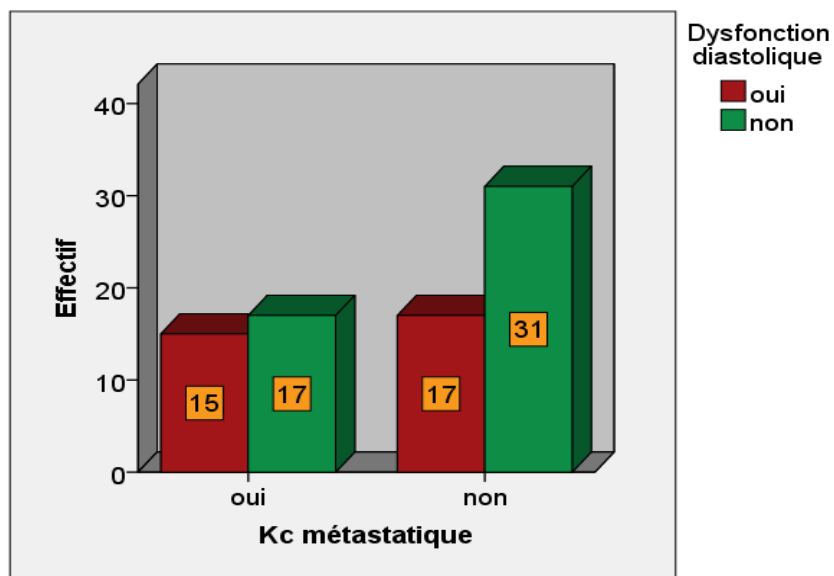


Figure 63. Répartition de la dysfonction diastolique selon le stade métastatique du cancer.

-Localisation du cancer du sein et dysfonction diastolique (DD)

On n'a pas constaté d'association statistiquement significative entre la localisation du cancer du sein et la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois (P= 0.583).

Tableau 48. Association localisation du cancer du sein et dysfonction diastolique.

	DD+	DD-	OR	IC.95	V de Cramer	P Valeur
Droit -, n (%)	16 (37,2)	27 (62,8)	0.778	0.317, 1.908	0,061	0,583
Gauche -, n (%)	16 (43,2)	21 (56,8)	-	-		

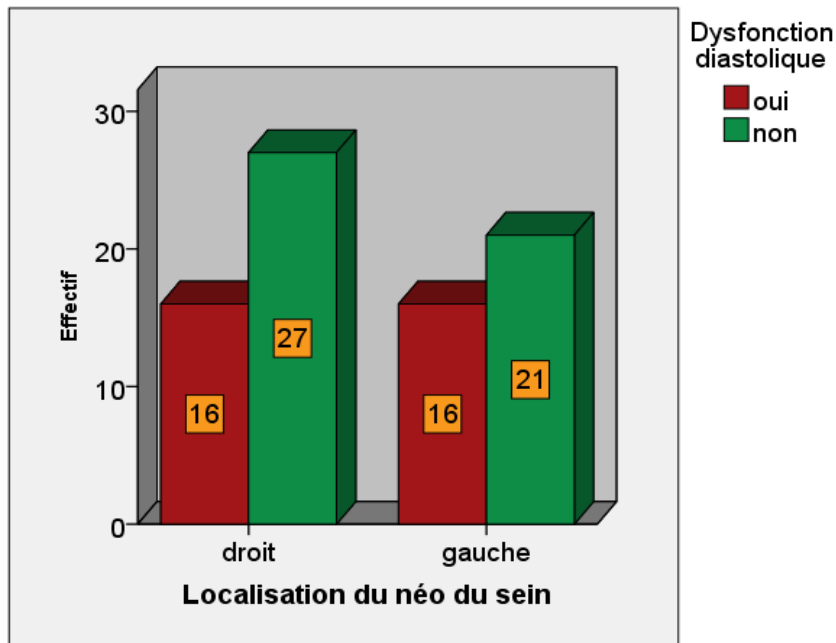


Figure 64. Répartition de la dysfonction diastolique selon la localisation du cancer du sein.

1.1.3. Thérapies cardiotoxiques et dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois

-Association Antracycline +cyclophosphamide ± Taxane (ACT) et dysfonction diastolique (DD)

On n'a pas constaté d'association statistiquement significative entre la localisation du cancer du sein et la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois (P= 0.645).

Tableau 49. Association Antracycline +cyclophosphamide ± Taxane (ACT) et dysfonction diastolique.

	DD+	DD-	OR	IC.95	V de Cramer	P Valeur
ACT +, n (%)	19 (42,2)	26 (57,8)	1.237	0.500, 3.059	0,051	0,645
ACT -, n (%)	13 (37,1)	22 (62,9)	-	-		

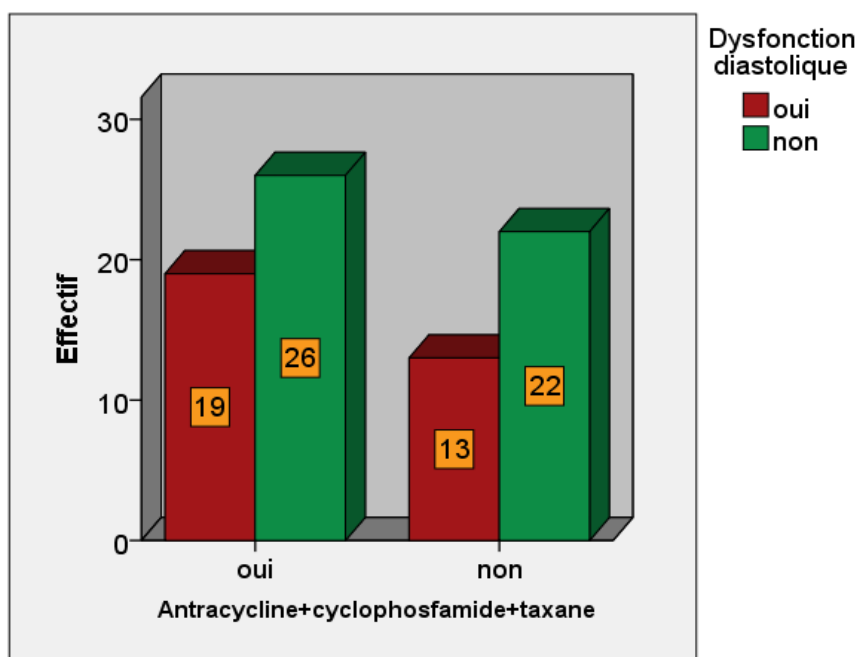


Figure 65. Répartition de la dysfonction diastolique selon l'Association Antracycline +cyclophosphamide ± Taxane (ACT).

-Association Antracycline +cyclophosphamide ± Herceptin (ACH) et dysfonction diastolique (DD)

On a constaté une association statistiquement significative entre Antracycline +cyclophosphamide ± Herceptin (ACH) et la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois (P= 0.038).

Tableau 50. Association Antracycline +cyclophosphamide ± Herceptin (ACH) et dysfonction diastolique.

	DD+	DD-	OR	IC.95	V de Cramer	P Valeur
ACH +, n (%)	7 (70)	3 (30)	4.200	0.997, 17.694	0,231	0,038
ACH -, n (%)	25 (35,7)	45 (64,3)	-	-		

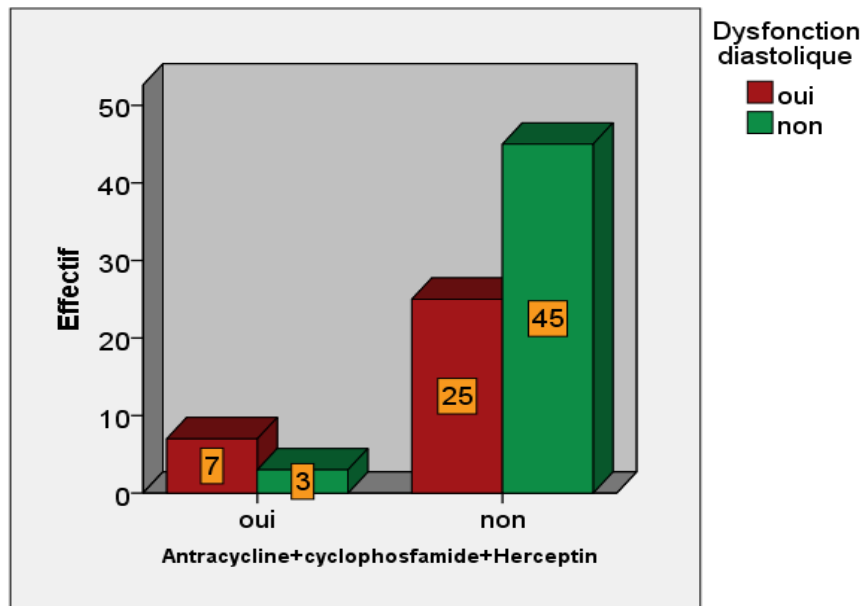


Figure 66. Répartition de la dysfonction diastolique selon l'Association Anthracycline +cyclophosphamide ± Herceptin (ACH).

-Radiothérapie gauche et dysfonction diastolique (DD)

On n'a pas constaté d'association statistiquement significative entre la localisation du cancer du sein et la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois ($P= 0.603$).

Tableau 51. Association Radiothérapie gauche et dysfonction diastolique.

	DD+	DD-	P Valeur
Radiothérapie gauche +, n (%)	3 (50)	3 (50)	0,603
Radiothérapie gauche -, n (%)	29 (39,2)	45 (60,8)	

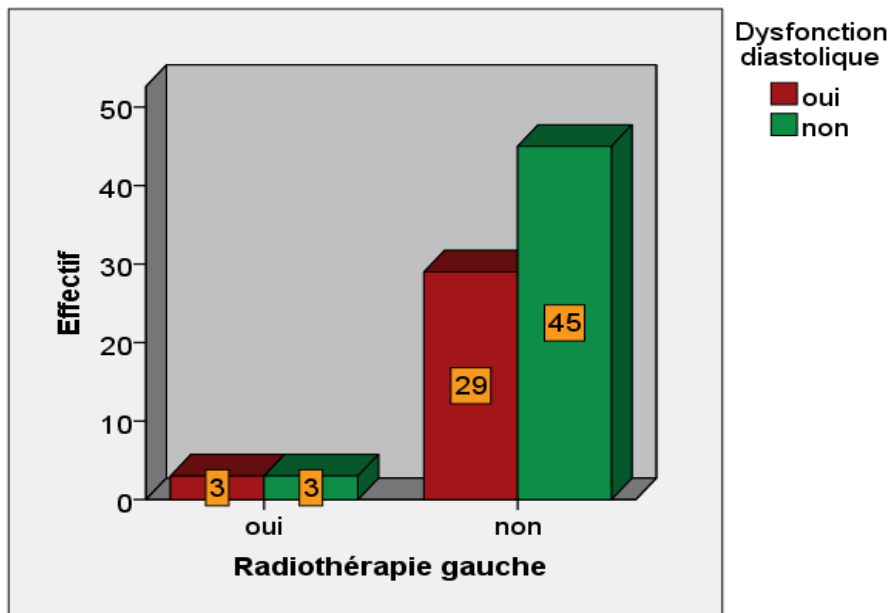


Figure 67. Répartition de la dysfonction diastolique selon l'Association à la radiothérapie gauche.

1.1.4. Les données MUGA base line et dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois

-la Fréquence cardiaque (FC) et dysfonction diastolique (DD)

La dysfonction diastolique (DD) n'est pas en association avec la Fréquence cardiaque des patients, avec une moyenne de FC des patients ayant une dysfonction diastolique (DD) de 78.09 ± 11.81 versus 81.63 ± 12.10 dans le groupe fonction diastolique normal ($P= 0.201$).

Tableau 52. Association Fréquence cardiaque et dysfonction diastolique.

Dysfonction diastolique		N	Moyenne	Ecart-type	P Valeur
FC	oui	32	78,09	11,814	0,201
	non	48	81,63	12,103	

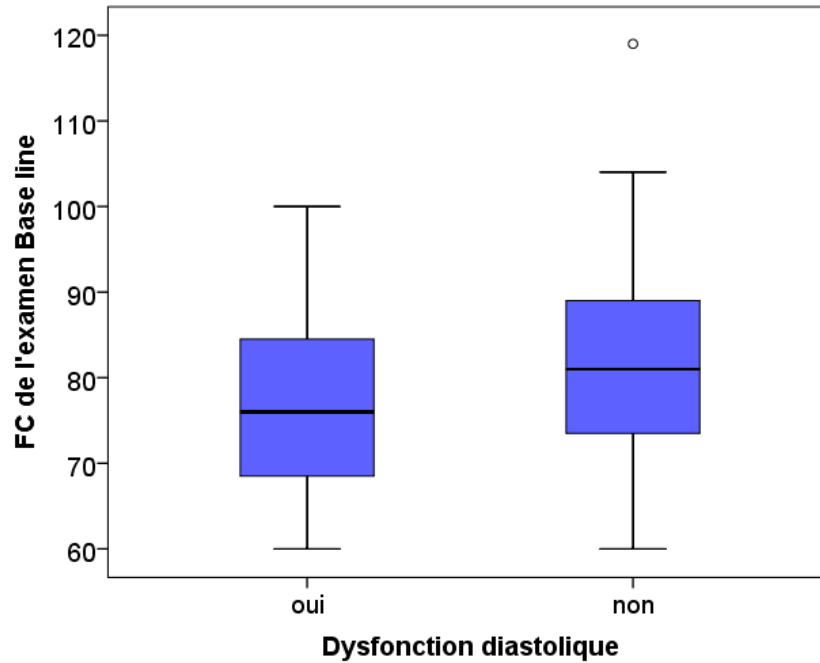


Figure 68. Répartition des moyennes de la dysfonction diastolique selon la FC (battement /mn).

-la FEVG et dysfonction diastolique (DD)

La dysfonction diastolique (DD) n'est pas en association avec la Fréquence cardiaque des patients, avec une moyenne de la FEVG des patients ayant une dysfonction diastolique (DD) de 67.88 ± 6.99 versus 66.04 ± 5.69 dans le groupe fonction diastolique normal ($P= 0.202$).

Tableau 53. Association FEVG et dysfonction diastolique.

Dysfonction diastolique		N	Moyenne	Ecart-type	P Valeur
FE%	oui	32	67,88	6,992	0,202
	non	48	66,04	5,690	

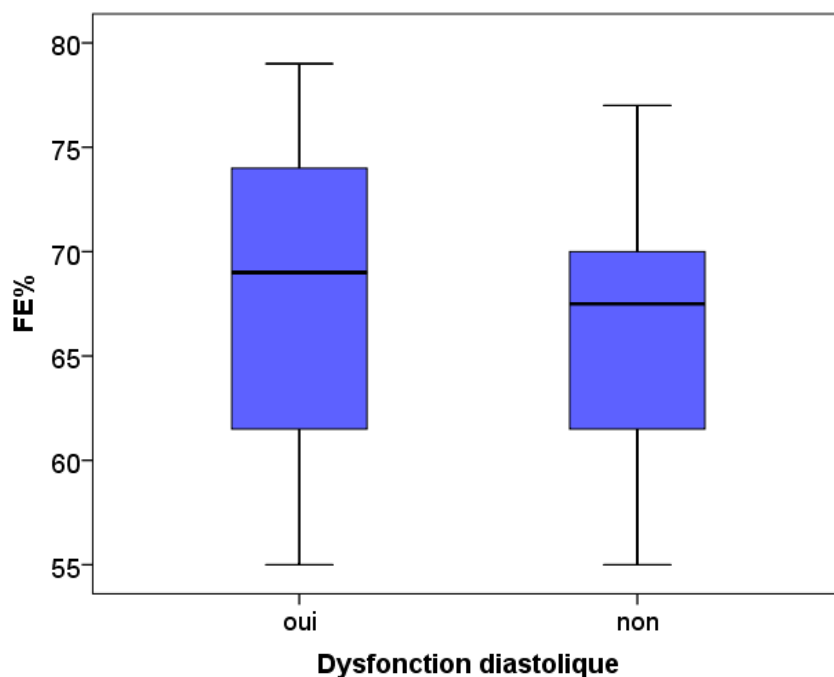


Figure 69. Répartition des moyennes de la dysfonction diastolique selon la FEVG base line.

- PFR base line et dysfonction diastolique (DD)

L'utilisation du test Kruskal – Walis ANOVA a permis de trouver une association statistiquement significative entre PFR et la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois (P= 0.003).

Tableau 54. Association PFR base line et dysfonction diastolique.

	DD+	DD-	P value
Médianes du PFR (EDV/S) avec écart interquartile	2,9(2,56-3,58)	3,46(3,06-3,80)	0,003

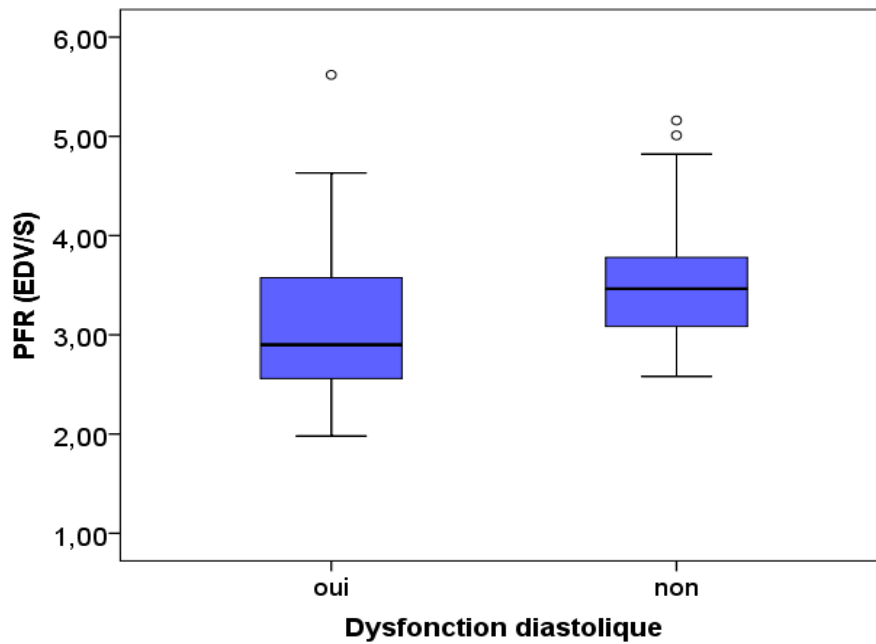


Figure 70. Répartition des médianes de la dysfonction diastolique selon le PFR base line.

- TPFR base line et dysfonction diastolique (DD)

L'utilisation du test Kruskal – Walis ANOVA a permis de trouvé une association statistiquement significative entre TPFR et la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois (P= 0.001).

Tableau 55. Association TPFR base line et dysfonction diastolique.

	DD+	DD-	P value
Médianes du TPFR (ms) avec écart interquartile	154(129-171,5)	130(98-153)	0,001

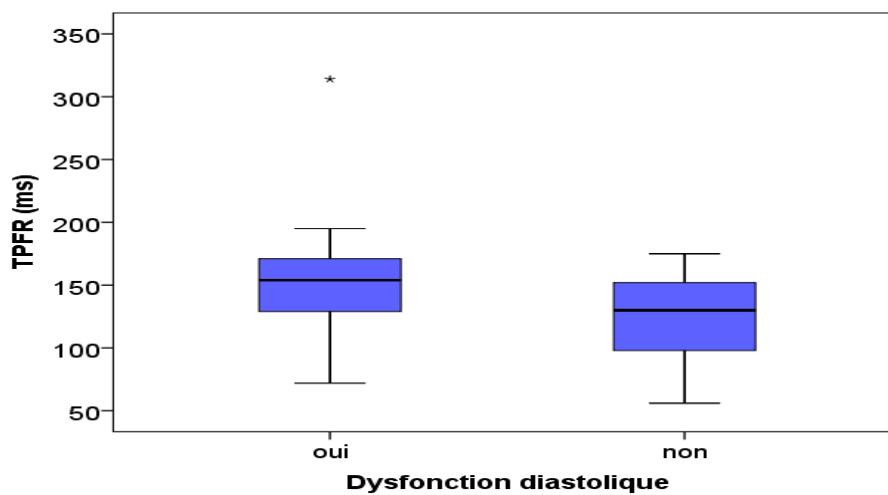


Figure 71. Répartition des médianes de la dysfonction diastolique selon le TPFR base line.

1.1.5. Les données MUGA de contrôle et dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois

- PFR de contrôle et dysfonction diastolique (DD)

On a constaté une association statistiquement fortement significative entre PFR et la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois (P= 0.000).

Tableau 56. Association PFR de contrôle et dysfonction diastolique.

	DD+	DD-	P value
Médianes du PFR (EDV/S) de contrôle avec écart interquartile	2,44(2,08-3,11)	3,19(2,78-3,49)	0,000

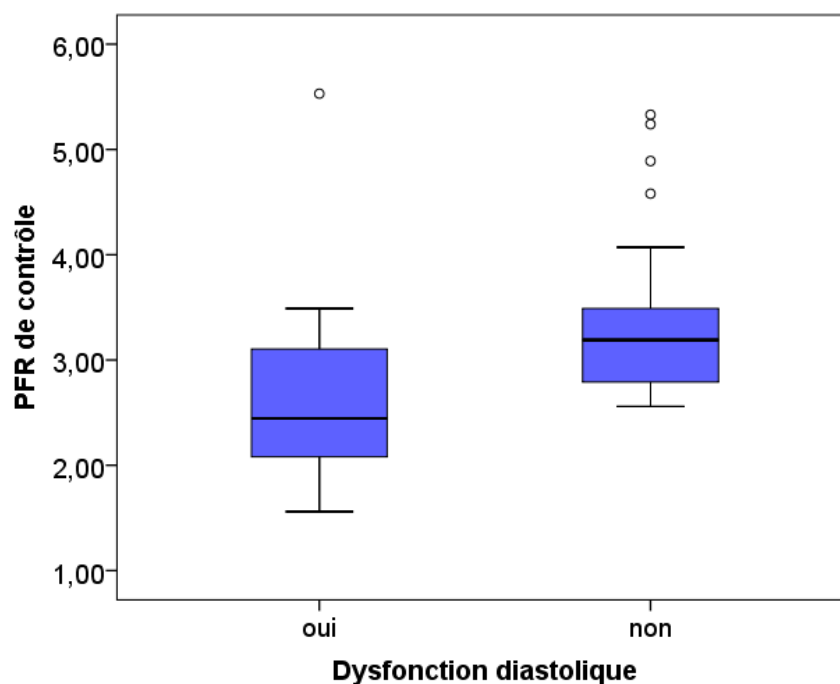


Figure 72. Répartition des médianes de la dysfonction diastolique selon le PFR de contrôle.

-TPFR de contrôle et dysfonction diastolique (DD)

On a constaté une association statistiquement fortement significative entre TPFR et la dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois (P= 0.000).

Tableau 57. Association TPF_R de contrôle et dysfonction diastolique.

	DD+	DD-	P value
Médianes du TPF _R de contrôle (ms) avec écart interquartile	200(180,50-234,25)	139,5(118,75-163,50)	0,000

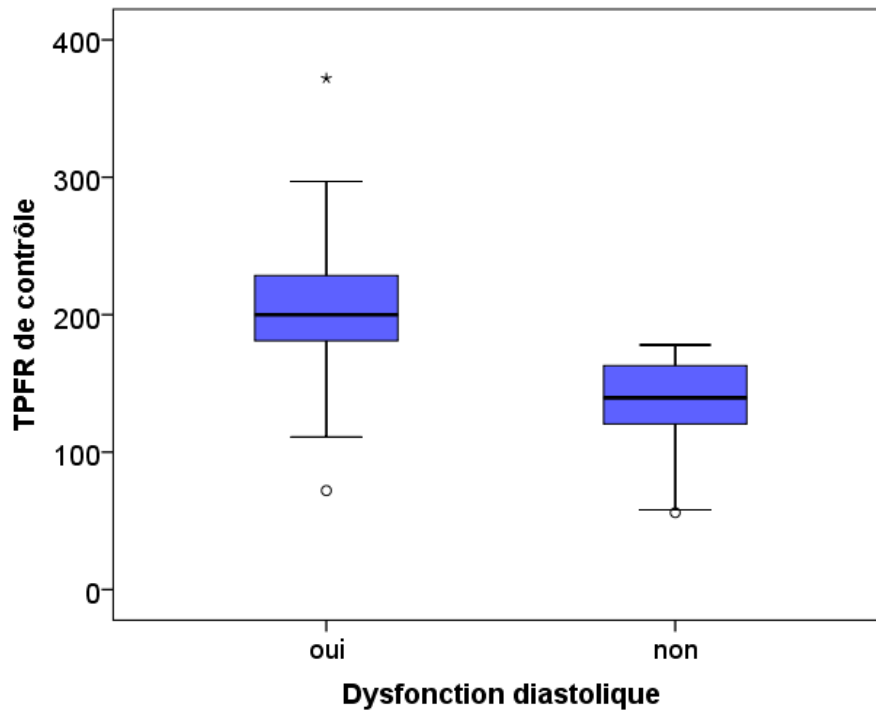


Figure 73. Répartition des médianes de la dysfonction diastolique selon le TPF_R de contrôle.

-Dysfonction diastolique avant la dysfonction systolique et dysfonction diastolique (DD)

On a constaté une association statistiquement significative entre la dysfonction diastolique avant la dysfonction systolique et la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois (P= 0.000).

Tableau 58. Association Dysfonction diastolique avant la dysfonction systolique et dysfonction diastolique.

	DD+	DD-	P Valeur
DD avant DS +, n (%)	32 (40)	0 (0)	0,000
DD avant DS -, n (%)	0 (100)	48 (60)	

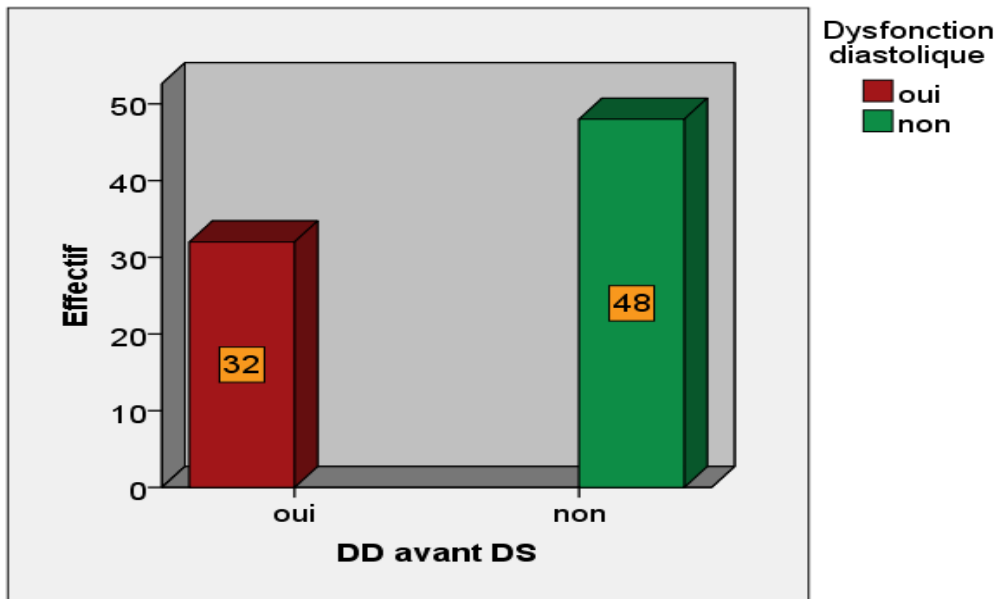


Figure 74. Répartition de la dysfonction diastolique selon la présence de la dysfonction diastolique avant la dysfonction systolique

- Dysfonction systolique avant la dysfonction diastolique et dysfonction diastolique (DD)

On a constaté une association statistiquement non significative entre la dysfonction systolique avant ou pendant la dysfonction diastolique et la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois (P= 0.53).

Tableau 59. Association Dysfonction diastolique après ou pendant la dysfonction systolique et dysfonction diastolique.

	DD+	DD-	P Valeur
DS avant ou pendant DD +, n (%)	1 (25)	3 (75)	0,53
DS avant ou pendant DD -, n (%)	31 (40,8)	45 (59,2)	

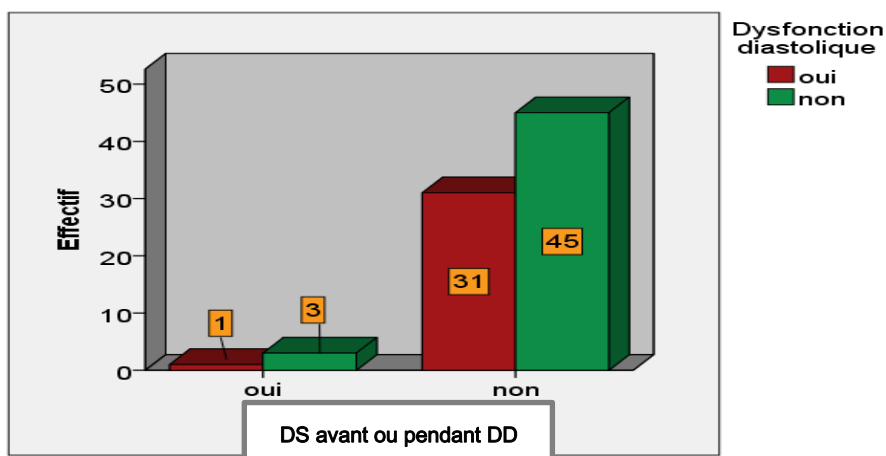


Figure 75. Répartition de la dysfonction diastolique selon la présence de dysfonction systolique avant ou pendant la dysfonction diastolique

Dysfonction diastolique avant la dysfonction systolique et Dysfonction systolique avant la dysfonction diastolique

L'utilisation du test de Khi-deux non paramétrique a permis de trouver une corrélation statistiquement significative entre la dysfonction diastolique avant la dysfonction systolique et dysfonction diastolique après ou pendant la dysfonction systolique ($p= 10^{-3}$).

Tableau 60. Facteurs cliniques et Les données MUGA associés à la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique

	Fonction diastolique normale (%)	Fonction diastolique anormale (%)	OR	P Valeur
Effectif	n (%) 48	n (%) 32		
Caractéristiques générales de la population:				
Age	51,85±11,55	56,03±10,275		0,102
Sexe F	48(60)	48(38,75)		NA
IMC	28,21 ± 5,15	26,73 ± 6,63		0,265
Facteurs de risques cardiovasculaires				
Hypertension artérielle(HTA)	9 (34,6)	17 (65,4)	4,911	0,001
Tabac	0(0)	1(1,25)		NA
Dyslipidémie	26 (60,5)	17 (39,5)	0,959	0,927
Obésité	15 (65,2)	8 (34,8)	0,733	0,545
Diabète	3 (25)	9 (75)	5,870	0,007
Hérédité familiale	12 (80,0)	3 (20,0)	0,310	0,079
Score de MORISE				0,022
[0 – 8]	21 (77,8)	6 (22,2)		
[9 – 15],	27 (52,9)	24 (47,1)		
[16– 24]	0 (0)	2 (100)		
Caractéristiques du cancer				
stade précoce	31 (64,6)	17 (35,4)	0.622	0,305
stade métastatique	17 (53,1)	15 (46,9)	1.609	0,305
localisation du cancer du sein	27 (62,8)	16 (37,2)	0.778	0,583
Thérapies cardiotoxiques				
Antracycline +cyclophosphamide ± Taxane (ACT)	19 (42,2)	26 (57,8)	1.237	0,645
Antracycline +cyclophosphamide ± Herceptin (ACH)	7 (70)	3 (30)	4.200	0,038
Radiothérapie gauche	3 (50)	3 (50)	1.552	NA
Les données MUGA				
La fréquence cardiaque (FC)	81,63 ± 12,103	78,09 ± 11,814		0,201
La fonction systolique (FEVG)	66,04 ± 5,690	67,88 ± 6,992		0,202
PFR base line	3,46(3,06-3,80)	2,9(2,56-3,58)		0,003
TPFR base line	130(98-153)	154(129-171,5)		0,001
Les données MUGA de contrôle				
PFR pathologique	3,19(2,78-3,49)	2,44(2,08-3,11)		0,000
TPFR pathologique	139,5(118,75-163,50)	200(180,50-234,25)		0,000

2. Analyse multivariée avec régression logistique binaire :

En prenant comme variable dépendante(ou variables à expliquer) la dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois et comme variables indépendantes (ou variables explicatives) tous les facteurs.

Les variables indépendantes (ou variables explicatives) introduites dans le model de régression logistique binaire: Age, IMC, Hypertension artérielle(HTA), Dyslipidémie, Obésité, Diabète, Hérité familiale, Score de MORISE, stade précoce, Antracycline +cyclophosfamide ± Taxane (ACT), Antracycline +cyclophosfamide ± Herceptin (ACH) et la radiothérapie gauche.

La régression logistique binaire a trouvé une association statistiquement significative avec les facteurs, Diabète et Antracycline +cyclophosfamide ± Herceptin (ACH) dans la dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois chez notre population (voir tableau n° 61).

Tableau 61. Analyse multivariée avec régression logistique binaire en prenant comme variable dépendante la dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois et comme variables indépendantes : Age, IMC, Hypertension artérielle(HTA), Dyslipidémie ,Obésité , Diabète ,Hérité familiale ,Score de MORISE, stade précoce ,Antracycline +cyclophosfamide ± Taxane (ACT) , Antracycline +cyclophosfamide ± Herceptin (ACH) et la radiothérapie gauche.

	OR	IC .95	P Valeur
Age	1,020	0,932 – 1,117	0,662
IMC	1,202	0,988 – 1,462	0,066
Hypertension artérielle(HTA)	0,403	0,083 -1,964	0,261
Dyslipidémie	0,953	0,187 – 4,845	0,954
Obésié	0,378	0,043 – 3,348	0,382
Diabète	0,101	0,010 – 0,969	0,047
Hérité familiale	2,433	0,318 – 18,632	0,392
Score de MORISE	0,344	0,043 – 2,747	0,314
stade précoce	1,799	0,514 – 6,302	0,358
Antracycline +cyclophosfamide ± Taxane (ACT)	0,652	0,146 – 2,917	0,575
Antracycline +cyclophosfamide ± Herceptin (ACH)	0,065	0,007 – 0,637	0,019
Radiothérapie gauche	10,665	0,761 – 149,430	0,079

Nous avons ensuite réalisé une régression logistique multiple conditionnelle pas à pas afin d'éliminer les facteurs de confusion et d'analyser la part de chaque facteur pronostique. Parmi les 12 variables retenues Age, IMC, Hypertension artérielle (HTA), Dyslipidémie, Obésité, Diabète, Hérité familiale, Score de MORISE, stade précoce, Antracycline + cyclophosphamide ± Taxane (ACT), Antracycline + cyclophosphamide ± Herceptin (ACH) et la radiothérapie gauche, nous avons pu identifier 4 facteurs de mauvais pronostics indépendants de tout facteur de confusion. Les résultats sont représentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 62. Facteurs indépendants associés à la dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois par analyse de régression multiple «étape par étape»

	OR	IC .95	P Valeur
IMC	1,129	1,020 – 1,250	0,019
Diabète	0,124	0,020 – 0,748	0,023
Score de MORISE	0,276	0,082 – 0,925	0,037
Antracycline +cyclophosphamide ± Herceptin (ACH)	0,190	0,037 – 0,982	0,047

DISCUSSION

Notre étude est prospective descriptive et analytique suivi de cas témoins intéressant une population sous thérapie cardiotoxique constituée de 80 patients; suivis en consultation d'oncologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine et du Centre Hospitalo Universitaire de Constantine. Cette population d'étude est composée de patients ayant un cancer du sein venant des différentes wilayas de l'Est du pays, orientés par les médecins des différents centres médico-sociaux de Constantine. Le recrutement des patients a été réalisé sur une période de 10 mois : entre Avril 2021 et Janvier 2022

I. Caractéristiques de la population de notre étude

I.1. Age et sexe

La médiane d'âge de notre population d'étude est de 53 ans avec un écart interquartile de (46-59) ans avec une prédominance féminine (98.75%) et une moyenne d'âge des patients ayant une dysfonction diastolique (DD) de 56.03 ± 10.27 . Ces résultats s'accordent parfaitement avec les données de la littérature.

En effet, Dans une vaste étude de cohorte récente publié en 2021,(235) portant sur 10 209 femmes. L'âge médian au moment du diagnostic était de 50,3 ans avec un intervalle interquartile de (44,2 à 55,3) ans et 27,7 % des patientes étaient âgées de moins de 45 ans.

Selon la littérature ; Les âges extrêmes < 15 ans et >65 ans favorisent la dysfonction ventriculaire gauche induite par la thérapie cardiotoxique plus précisément les anthracyclines. L'étude réalisée par Von Hoff DD et al. (187) Reposant sur une analyse rétrospective des dossiers de 4018 patients atteints de cancer (la moyenne d'âge : 49 ans) qui avaient reçu la doxorubicine, montrait une augmentation régulière du risque de développer une cardiotoxicité aux anthracyclines en rapport avec l'âge. Les sujets dépassants 60 ans étaient les plus exposés.

Ces résultats ont été confirmés par d'autres données explorant l'influence de l'âge comme facteur de risque de cardiotoxicité aux anthracyclines, après administration d'une

dose cumulée de 400mg/m², les patients dépassant 65 ans ont été 2,25 plus exposés au risque par rapport aux jeunes patients(âge < 65 ans).(236)

Une autre étude prospective de 120 patients avec cancer de sein à un stade avancé démontrait que l'administration de l'épirubicine (1000 mg/m²) amplifie le risque de développer une grave cardiotoxicité à 68% pour les sujet âgés plus de 50 ans par rapport à 36% pour les sujets dont l'âge ne dépassant pas les 50 ans. (237)

I.2. Comorbidités

Notre série se caractérise par une forte prévalence du diabète ($\approx 75\%$) suivie de l'HTA ($\approx 65,4\%$) et plus d'un tiers sont obèses ($\approx 34,8\%$). La dyslipidémie est retrouvée chez ($\approx 39,5\%$) des patients. (Tableau 124). L'HTA est présente dans tous les types d'études avec variation importante, le diabète sucré, la dyslipidémie sont également fréquents avec une variabilité importante entre les études.

Tableau 63. Caractéristiques démographiques et cliniques d'une population d'étude avec une fonction diastolique normale (n = 92) et anormale (n = 110) .(135)

	All (%)	Normal diastolic function (%)	Abnormal diastolic function (%)	P value
Demographics				
N at pretrastuzumab	202	92	110	
Age (years)	61.2±11.6	57.9±12.0	64.0±10.6	<0.001
BMI (kg/m ²)	27.5±6.4	27.6±7.0	27.4±5.9	0.82
Sex (female)	98.5	98.9	98.2	NA
Cardiovascular risk factors				
Obesity	27.3	27.5	27.1	0.95
Hypertension	29.0	20.9	35.8	0.02
Diabetes	9.0	6.6	10.9	0.29
Dyslipidemia	8.0	7.7	8.2	0.90
Smoker	6.0	5.5	6.4	0.78
Ex-smoker	23.5	25.3	22.0	0.59
Use of AT blockers	17.5	13.2%	21.1%	0.14
Use of β-blockers	8.0	6.6	9.2	0.50
Prior CAD	0.5	0.0	0.9	NA
Family history of CAD	2.0	2.2	1.8	NA
Number of risk factors	1.4±1.3	1.2±1.4	1.6±1.3	0.05
Morise risk score				
Low (0–8)	55.4	66.3	46.4	0.005
Medium (9–15)	44.6	33.7	53.6	0.005
High (>15)	0	0	0	NA
Cancer characteristics				
Early-stage breast cancer	77.4	80.0	75.2	0.42
Metastatic breast cancer	22.6	20.0	24.8	0.42
Location				
Right breast	36.1	43.5	30.0	0.05
Left breast	38.1	34.8	40.9	0.37
Both breasts	24.3	19.6	28.2	0.16
Therapy				
History of adjuvant anthracycline	73.3	84.3	64.2	0.002
History of adjuvant nonanthracycline	57.9	62.9	53.8	0.20
Second-line chemotherapy	14.9	14.1	15.5	0.79
Left radiation therapy	39.6	39.3	39.8	0.94
Right radiation therapy	43.1	46.1	40.7	0.45
MUGA data (baseline)				
Heart rate (beats/min)	74.3±11.9	75.0±12.7	73.7±11.2	0.42
Systolic function				
EF (%)	59.1±8.1	62.5±7.2	56.3±7.8	<0.001
Diastolic function				
PFR (EDV/s)	2.5±0.6	3.0±0.4	2.2±0.4	<0.001
TPFR (ms)	145±50	127±17	159±63	<0.001
MUGA timing				
Preanthracycline – pretrastuzumab (days)	–153±124 (n=136)	–150±90 (n=59)	–156±146 (n=77)	0.76
4 months – pretrastuzumab (days)	126±75 (n=192)	126±68 (n=91)	126±81 (n=101)	0.98
Final – pretrastuzumab (days)	317±151 (n=146)	313±164 (n=69)	320±139 (n=77)	0.79

AT, angiotensin; CAD, coronary artery disease; EDV, end-diastolic volume; EF, ejection fraction; MUGA, multigated angiography; PFR, peak filling rate; TPFR, time to peak filling rate.

Tableau 64. Caractéristiques démographiques et cliniques des patientes atteintes d'un cancer du sein en fonction de la cardiotoxicité.(9)

	Total (N=613)		Cardiotoxicité (N=92)		No-cardiotoxicité (N=521)		p value ^a
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	
Age (years)	613	54.1 (9.7)	92	56.0 (10.0)	521	53.7 (9.6)	0.03
BMI (kg/m ²)	613	23.8 (3.4)	92	23.8 (3.6)	521	23.8 (3.4)	0.99
Hemoglobin (g/dL)	613	12.8 (1.2)	92	12.9 (1.2)	521	12.7 (1.2)	0.24
Total cholesterol (mg/dL)	613	192.1 (36.1)	92	192.0 (32.3)	521	192.1 (36.8)	0.99
eGFR (mL/min/1.73 m ²) ^b	613	82.34 (19.2)	92	76.9 (16.0)	521	83.3 (19.6)	<0.01*
Baseline ejection fraction (%) ^b	613	66.0 (5.8)	92	68.1 (7.1)	521	65.6 (5.4)	0.01*
Cumulative dose of doxorubicin (mg/m ²) ^b	613	257.5 (76.6)	92	238.6 (64.7)	521	260.8 (78.1)	<0.01*
	N	%	N	%	N	%	p value ^a
Smoking							
None	580	94.6	86	93.5	494	94.8	0.62**
Past or current	33	5.4	6	6.5	27	5.2	
Hypertension							
No	503	82.1	76	82.6	427	82.0	0.88
Yes	110	17.9	16	17.4	94	18.0	
Diabetes mellitus							
No	567	92.5	87	94.6	480	92.1	0.41
Yes	46	7.5	5	5.4	41	7.9	
Dyslipidemia							
No	578	94.3	85	92.4	493	94.6	0.39
Yes	35	5.7	7	7.6	28	5.4	
Coronary artery disease							
No	609	99.4	91	98.9	518	99.4	0.57
Yes	4	0.7	1	1.1	3	0.6	
BMI (kg/m²)							
< 25	432	70.5	63	68.5	369	70.8	0.65
≥ 25	181	29.5	29	31.5	152	29.2	
eGFR (mL/min/1.73 m²)							
< 60	59	9.6	7	7.6	52	10.0	0.48
≥ 60	554	90.4	85	92.4	469	90.0	
Metastasis							
No	554	90.4	80	87.0	474	91.0	0.23
Yes	59	9.6	12	13.0	47	9.0	
Surgery							
No	43	7.0	8	8.7	35	6.7	0.49
Yes	570	93.0	84	91.3	486	93.3	
Radiation therapy^c							
None	339	55.3	51	55.4	288	55.3	0.98
Left	274	44.7	41	44.6	233	44.7	

Le diabète:

Présent chez 12 patients de notre population soit 15% des cas. Sa prévalence est (≈75%) (9 malades /12 malades), et il y a une relation significative entre la présence du diabète et la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois (P= 0.007), avec un Odds ratio de 7,87 pour un IC à 95% à [1,44 , 23,80],

donc les patients diabétiques sous thérapie cardiotoxique ont presque 7 fois plus de risque d'avoir la dysfonction diastolique que les patients sous thérapie cardiotoxique n'ayant pas de diabète et ce risque peut varier de 1,44 à 23,80 fois.

P Gibelin et al ; dans une étude récente, 218 patients ont été inclus, la prévalence du diabète était de 26 %.(238)

HTA :

La forte prévalence de l'HTA dans notre série n'est pas étonnante puisqu'elle rejoint les données des autres séries à forte prévalence de l'HTA. Sa prévalence est ($\approx 64,5\%$) (17 patients /26 malades), et il y a une relation significative entre la présence de l'HTA et la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois ($P=0.001$), avec un Odds ratio de 4,91.IC à 95% [1,8 , 13,40], ceci dit qu'un patient hypertendu sous thérapie cardiotoxique est 5 fois plus susceptible de faire une dysfonction diastolique qu'un patient non hypertendu.

P Gibelin et al ; la prévalence de l'HTA dans cette étude était de 48 %.

R Klein et al ; Dans une étude portant sur 202 patients, la prévalence de l'HTA était de 35,8 % avec une ($P=0,02$). (135)

Hershman et al. Incluant 9438 patients traités pour lymphomes non hodgkinien à base d'anthracyclines, la prévalence de l'HTA était de 58 %.(239)

L'obésité: La prévalence de l'obésité dans notre série est de 34,8% rejoignant les données de la littérature qui rapportent une prévalence moyenne de 32%.(238) L'obésité ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) représente l'une des comorbidités les plus fréquentes chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et fait partie des facteurs de risque pour le développement de l'ICFEP.(58, 240) Dans notre étude, on n'a pas constaté d'association statistiquement significative entre l'obésité et la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois ($P=0.545$).

- Dyslipidémie

Sa prévalence dans notre série est de 39,5% et sa rejoint les données de la littérature.

P Gibelin et al. La prévalence de la dyslipidémie est de 26%

On n'a pas constaté d'association statistiquement significative entre la dyslipidémie et la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois (P= 0.927). ce qui rejoint les données de la littérature.(241)

- Score de risque de Morise

Sa prévalence dans notre série est de 22,2% pour les patients ayant un score de risque faible entre (0-8) et 47,1% pour les patients dont le risque de maladie cardiovasculaire était moyen entre (9-16) et Il y a une relation significative entre le score de Morise et la survenue de dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois (P= 0.022).

Ça rejoint les données de la littérature, **Klein et al.** Ont trouvé que la relation est statistiquement significative avec une valeur $p=0,005$

II. Prévalence de la dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à tout moment durant la première année de traitement

Sur les 80 patients inclus dans notre étude, La DD à tout moment pendant ou après le traitement a été détectée chez 32 patients (40 %). dont 18 patients ont présenté un PFR <2,5 EDV/s ce qui représente (22,5%) de l'ensemble des patient versus 26 patients ont présenté un TPFR >180 ms (32,5%) de la population d'étude.

Cochet et al. (231) Dans une étude portant sur 118 patientes, la prévalence de la DD était de 35 % pour les patients qui ont reçu 600 mg/m² de l'épirubicine avant le trastuzumab.

Dans notre étude ,le PFR a diminué de manière significative dans le temps avec une médiane qui est passé de 3,32 à 2,14 EDV/S. et L'utilisation du test de corrélation de Spearman a permis de trouvé une très forte corrélation statistiquement significative entre le PFR base line et le PFR pathologique à tout moment de la surveillance, avec un coefficient de corrélation ($r= 0.807$) ($p=0.000$), pour un IC à 99%.

Le TPFR s'est rallongé dans le temps, également de manière significative avec une médiane qui est passé de 136 à 206 ms.et L'utilisation du test de corrélation de

Spearman s'est révélé non concluant avec un $p=0,633$ avec un coefficient de corrélation ($r= 0.098$).

Les signes subcliniques de dysfonctionnement cardiaque sont censés prédire le développement d'une future insuffisance cardiaque, La présente étude a caractérisée si l'altération de la fonction diastolique précède la dysfonction systolique détectable par MUGA dans un groupe de 80 patients sous thérapie cardiotoxique.

Sur les 32 patients ayant montré une détérioration du PFR ou du TPFR, 32 patients (91,43%) présentaient une DD sans la DS, 03 patient (8,57%) avait une DS sans DD

Lange et al (242) et **Dores et al** (243) ont rapporté des altérations mesurables du volume ventriculaire gauche, du volume auriculaire gauche et de la fonction systolique dès 3 mois après le début du traitement à base de trastuzumab, montrant une altération simultanée des paramètres radionucléides systoliques et diastoliques du ventricule gauche.(244)

En général, la reproductibilité est très importante pour toute méthode d'imagerie. **Nanda et al** ; ont montré que la reproductibilité inter- et intra-observateur du FEVG dérivé du MUGA qui s'est avérée presque parfaite avec un coefficient de corrélation ($r= 0,99$).(245) La reproductibilité du PFR et du TPFR était déjà connue pour être excellente.(246)

Les résultats de notre étude sont similaires à ceux de l'étude récente de **Klein et al**. Publiée en 2019(247) ,nos prévalences de DD avant DS étaient (91,43 % contre 86 %).

Klein et al ont rapporté que pour les patients atteint de dysfonction diastolique avant l'introduction de la thérapie cardiotoxique qu'il y'avait pas de diminution significative du PFR vu que la fonction diastolique est déjà altérée et par conséquent c'est la fonction systolique qui devrait être surveillée, et ça explique la faible prévalence de la dysfonction diastolique avant la dysfonction systolique rapportée par **Reuvekamp et al** (144) et qui est de 54%.

Limites de l'étude

Dans cette étude, nous avons utilisé des images synchronisées à l'ECG avec 24 images/cycle (acceptable selon les directives de l'American Society of Nuclear Cardiology (248, 249) et une méthode largement utilisée pour mesurer la FEVG dans la population de chimiothérapie anticancéreuse). L'augmentation du nombre d'images par cycle pourrait potentiellement améliorer la précision des mesures de la fonction diastolique, permettant la détection de plus petits changements PFR et avec une plus grande confiance - en particulier dans les cas de fréquence cardiaque élevée.

Notre étude a inclus une population hétérogène de patients subissant divers régimes thérapeutiques. Cependant, nos critères d'inclusion nous ont permis d'étudier un échantillon de population cliniquement représentatif, où nous avons pu déterminer que la DD précède la DS, Concordant avec notre objectif qui est la détection précoce à un stade sub clinique de la dysfonction VG.

Enfin dans notre étude ,la cardiotoxicité est définie selon les lignes directrices les plus récente (117) comme une baisse absolue de plus de 5 % de la FEVG ou une diminution inférieure à 50 % chez les patients présentant une FEVG de base > 50 %, augmentant ainsi le risque de résultats de test faussement positifs pour la DS . Cependant, si on a utilisé le chiffre de 10% de réduction de la FEVG(250) couramment utilisées comme un critère définissant la cardiotoxicité la prévalence de la DD aurait passé de 91,43% à 100% ,vu que les trois patients qui ont eu une DS, la FEVG a baissé de moins de 10%.

CONCLUSIONS

Le pronostic des cancers notamment du sein et les lymphomes, tant au stade précoce qu'avancé, s'est considérablement amélioré. Cette amélioration est en partie liée à la disponibilité suffisante de nouvelles options thérapeutiques. Cependant ces traitements peuvent provoquer des effets secondaires, à court et à long terme et peuvent dans certains cas, mettre en jeu le pronostic vital.

Les patients recevant un traitement potentiellement cardiotoxique à base d'anthracycline ± trastuzumab peuvent développer un dysfonctionnement cardiaque (principalement une DD chez une proportion significative de patients avant la DS qui est la baisse asymptomatique de la FEVG ou de l'insuffisance cardiaque manifeste, offrant ainsi une possibilité d'orientation précoce vers des cardiologues.

Il est raisonnable d'effectuer une analyse risques-avantages(251) pour chaque patient, en tenant compte de son pronostic et de ses facteurs de risque préexistants avant toute initiation de traitement cardiotoxique. La surveillance de la fonction cardiaque doit être effectuée tout au long de la période de traitement et également pendant le suivi.

Dans de nombreux cas, la détection précoce d'un dysfonctionnement cardiaque suite à une thérapie cardiotoxique peut permettre une intervention médicale efficace, la résolution des dysfonctions cardiaques et la poursuite du traitement.

Résumé

Introduction : La chimiothérapie potentiellement cardiotoxique est considérée comme la norme de soins dans le cancer notamment celui du sein, mais nécessite une surveillance de la cardiotoxicité connue à l'aide de la fraction d'éjection (FE) ventriculaire gauche (VG) toutes les 3 à 4 mois pendant le traitement. Il n'est pas établi de manière concluante si la dysfonction diastolique (DD) précède la diminution de la FEVG chez les patients développant une altération sub clinique de la fonction cardiaque induite par la chimiothérapie cardiotoxique.

Objectif : Elucider si la dysfonction diastolique précède la diminution de la FEVG chez les patients sous thérapie cardiotoxique suivis avec MUGA et identifier les facteurs prédictifs de sa survenue.

Méthodologie : Patients traités avec chimiothérapie cardiotoxique Antracycline +cyclophosphamide ± Taxane ± Herceptin ayant subi une surveillance par MUGA (Avril 2021 à décembre 2022). Jusqu'à quatre acquisitions ont été analysés par patient dans une étude prospective et analytique : (a) base line avant l'introduction d'anthracycline, (b) 3mois post traitement, (c) 6mois post traitement et (d) 12 mois après traitement. Base

line faisait la référence à la première analyse de chaque patient .La dysfonction systolique VG et la dysfonction diastolique ont été définies comme suit : FE inférieure à 50 % ou une diminution de plus de 05 points par rapport à la ligne de base et le maximum du remplissage rapide du VG (PFR) inférieur à 2,5 volume/s en fin de diastolique et le temps du maximum du remplissage rapide du VG (TPFR) supérieur à 180 ms.

Résultats : Un total de 80 patients ont été inclus dans cette étude avec une fonction systolique et diastolique initiale normale, qui ont reçu une thérapie cardiotoxique Antracycline +cyclophosphamide ± Taxane ± Herceptin± 5FU. 32 patients (91,43%) ont développé une DD sans la DS (p=0,000). et 03 patient (8,57%) ont présenté une DS avant DD (p=0,53). Les paramètres diastoliques se sont altérés de manière significative à tout moment durant la première année. La FEVG est restée stable entre 4 mois et l'examen final (P = 0,26). Les facteurs prédictifs de survenue dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois en analyse univariée sont : l'hypertension artérielle(HTA) (OR=4.911 ; P= 0.001) ; le diabète (OR=5.870 ; P=0.007); Score de Morise (P= 0.022); Antracycline +cyclophosphamide ± Herceptin (ACH) (OR=4.200 ; P=0.038).

Conclusion : Les patients avec une fonction diastolique normale à l'inclusion recevant une thérapie ayant un potentiel cardiotoxique peuvent développer une DD avant la SD, offrant ainsi une opportunité d'orientation précoce vers des cardiologues pour optimiser les facteurs de risque cardiovasculaire et gérer la cardiotoxicité.

Mots clés : cardiotoxicité, chimiothérapie, dysfonction diastolique, détection précoce, MUGA.

Abstract

Introduction: Potentially cardiotoxic chemotherapy is considered the standard of care in cancer, particularly breast cancer, but requires monitoring of known cardiotoxicity using the left ventricular (LV) ejection fraction (EF) every 3 at 4 months during treatment. It is not conclusively established whether diastolic dysfunction (DD) precedes the decrease in

LVEF in patients developing subclinical impairment of cardiac function induced by cardiotoxic chemotherapy.

Objective: To elucidate whether diastolic dysfunction precedes the decrease in LVEF in patients on cardiotoxic therapy followed with MUGA and to identify the predictive factors of its occurrence.

Methodology: Patients treated with cardiotoxic chemotherapy Antracycline + cyclophosphamide ± Taxane ± Herceptin who underwent monitoring by MUGA (April 2021 to December 2022). Up to four acquisitions were analyzed per patient in a prospective and analytical study: (a) baseline before the introduction of anthracycline , (b) 3 months post treatment, (c) 6 months post treatment and (d) 12 months after treatment. Baseline referred to the first analysis of each patient. LV systolic dysfunction and diastolic dysfunction were defined as follows: EF less than 50% or a decrease of more than 05 points from baseline and the maximum rapid LV filling (PFR) less than 2.5 end-diastolic volume/s and time to maximum rapid LV filling (TPFR) greater than 180 ms.

Results: A total of 80 patients were included in this study with normal baseline systolic and diastolic function, who received cardiotoxic therapy Antracycline + cyclophosphamide ± Taxane ± Herceptin ± 5FU. 32 patients (91.43%) developed DD without DS (p=0.000). and 03 patients (8.57%) presented DS before DD (p=0.53). Diastolic parameters altered significantly at all times during the first year. The LVEF remained stable between 4 months and the final examination (P = 0.26). The predictive factors for the occurrence of diastolic dysfunction induced by cardiotoxic therapy at 12 months in univariate analysis are: arterial hypertension (HTA) (OR=4.911; P= 0.001); diabetes (OR= 5.870; P=0.007); Morise score (P= 0.022); Antracycline + cyclophosphamide ± Herceptin (ACH) (OR=4.200; P=0.038).

Conclusion: Patients with normal diastolic function at baseline receiving therapy with cardiotoxic potential may develop DD before SD, providing an opportunity for early referral to cardiologists to optimize cardiovascular risk factors and manage cardiotoxicity .

Keywords : cardiotoxicity, chemotherapy, diastolic dysfunction, early detection, MUGA

ملخص

مقدمة: يعتبر العلاج الكيميائي السام للقلب معيار الرعاية في السرطان ، وخاصة سرطان الثدي ، ولكنه يتطلب مراقبة السمية القلبية المعروفة باستخدام كسر البطين الأيسر (LV) القذفي (EF) كل 3 في 4 أشهر أثناء العلاج. لم يتم إثبات ما إذا كان الخلل الوظيفي الانبساطي (DD) يسبق الانخفاض في LVEF في المرضى الذين يعانون من ضعف تحت الإكلينيكي لوظيفة القلب الناجم عن العلاج الكيميائي السام للقلب.

الهدف: توضيح ما إذا كان الخلل الوظيفي الانبساطي يسبق الانخفاض في LVEF في المرضى الذين يخضعون للعلاج السام للقلب متبوعًا بـ MUGA لتحديد العوامل التنبؤية لحدوثه.

المنهجية: المرضى الذين عولجوا بالعلاج الكيميائي السام للقلب Antracycline + cyclophosphamide ± Taxane ± nitpecreH الذين خضعوا للمراقبة بواسطة MUGA (أبريل 2021 إلى ديسمبر 2022). تم تحليل ما يصل إلى أربعة عمليات استحواذ لكل مريض في دراسة مستقبلية وتحليلية: (أ) خط الأساس قبل إدخال أنثراسيكلين ، (ب) 3 أشهر بعد العلاج ، (ج) 6 أشهر بعد العلاج و (د) 12 شهرًا بعد العلاج. أشار خط الأساس إلى التحليل الأول لكل مريض. تم تعريف الخلل الوظيفي الانقباضي المنخفض والخلل الانبساطي على النحو التالي: EF أقل من 50% أو انخفاض بأكثر من 05 نقطة من خط الأساس والحد الأقصى لملء LV السريع (PFR) أقل من 2.5 نهاية-الحجم / الحجم الانبساطي والوقت الأقصى لملء LV السريع (TPFR) أكبر من 180 مللي ثانية.

النتائج: تم تضمين ما مجموعه 80 مريضًا في هذه الدراسة مع وظيفة الانقباض والانبساطية الأساسية الطبيعية ، والذين تلقوا العلاج السام للقلب 32 Antracycline + cyclophosphamide ± Taxane ± Herceptin ± 5FU. مريضًا (91.43%) طوروا DD بدون DD (p = 0.000). و 03 مريضًا (8.57%) قدموا DS قبل DD (p = 0.53). تغيرت المعلمات الانبساطية بشكل ملحوظ في جميع الأوقات خلال السنة الأولى. بقي LVEF ثابتًا بين 4 أشهر والفحص النهائي (P = 0.26). العوامل التنبؤية لحدوث الخلل الانبساطي الناجم عن العلاج السام للقلب في 12 شهرًا في التحليل أحادي المتغير هي: ارتفاع ضغط الدم الشرياني (OR = 4.911) (HTA ؛ P = 0.001) ؛ مرض السكري (OR = 5.870 ؛ P = 0.007 ؛ درجة P = 0.022) (Morise) ؛ Antracycline + cyclophosphamide ± ؛ (OR = 4.200) (ACH) Herceptin ؛ (P = 0.038).

الخلاصة: المرضى الذين يعانون من وظيفة انبساطية طبيعية عند تلقي العلاج الأساسي مع إمكانية تسمم القلب قد يطورون DD قبل SD ، مما يوفر فرصة للإحالة المبكرة إلى أطباء القلب لتحسين عوامل الخطر القلبية الوعائية وإدارة السمية القلبية.

الكلمات المفتاحية: السمية القلبية ، العلاج الكيميائي ، الخلل الانبساطي ، الكشف المبكر ، MUGA.

Références

1. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(1):1-25.
2. Melissa C, Siegel R. American Cancer Society: Global Cancer Facts & Figures. American Cancer Society: Atlanta, GA, USA; 2018.
3. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1736-88.
4. Hammouda D, Boutekdjiret L. Surveillance épidémiologique des cancers: Résultats préliminaires nationaux. *Algerian Journal of Health Sciences*. 2020:31.
5. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(8):893-911.
6. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M, editors. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clinic Proceedings*; 2014: Elsevier.
7. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt D, Solomon SD, et al. Braunwald's Heart Disease-E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Cardio- Oncology: Approach to the Patient: Elsevier Health Sciences; 2021.
8. Youn J-C, Chung W-B, Ezekowitz JA, Hong JH, Nam H, Kyoung D-S, et al. Cardiovascular disease burden in adult patients with cancer: An 11-year nationwide population-based cohort study. *International Journal of Cardiology*. 2020;317:167-73.
9. Cho H, Lee S, Sim SH, Park IH, Lee KS, Kwak MH, et al. Cumulative incidence of chemotherapy-induced cardiotoxicity during a 2-year follow-up period in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;182(2):333-43.
10. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(4):271-89.
11. Andrikopoulou E. Diastolic assessment by CZT-SPECT: Could it be the next best thing for the detection of subclinical chemotherapy-induced cardiotoxicity? : Springer; 2020. p. 1202-6.
12. BUISSERET L, DESMET A, POP F, PHILIPPSON C, VEYS I, DE AZAMBUJA E. L'évolution de la prise en charge du cancer du sein: nouveautés en 2022. *Rev Med Brux*. 2022;43:298-305.
13. Odak M, Kayani WT. MUGA Scan. *StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)*; 2022.
14. Clasen SC, Wald JW. Left Ventricular Dysfunction and Chemotherapeutic Agents. *Current Cardiology Reports*. 2018;20(4):1-9.
15. Haarmark C, Haase C, Jensen MM, Zerahn B. Pre-chemotherapy values for left and right ventricular volumes and ejection fraction by gated tomographic radionuclide angiography using a cadmium-zinc-telluride detector gamma camera. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016;23(1):87-97.
16. Gillot Q, Perrin J, Inamo J, Anjary F, Draganescu C, Nevière R, et al. Ventriculographie isotopique: comparaison de l'acquisition sur gamma caméra CZT cardio dédiée à l'acquisition planaire. *Médecine Nucléaire*. 2021;45(1):33-9.
17. Printezi MI, Yousif LIE, Kamphuis JAM, van Laake LW, Cramer MJ, Hobbelink MGG, et al. LVEF by Multigated Acquisition Scan Compared to Other Imaging Modalities in Cardio-Oncology: a Systematic Review. *Current heart failure reports*. 2022;19(3):136-45.
18. Beitner N, Jenner J, Sörensson P. Comparison of left ventricular volumes measured by 3DE, SPECT and CMR. *Journal of Cardiovascular Imaging*. 2019;27(3):200-11.
19. De Bondt P, De Winter O, De Sutter J, Dierckx RA. Agreement between four available algorithms to evaluate global systolic left and right ventricular function from tomographic radionuclide ventriculography and comparison with planar imaging. *Nuclear medicine communications*. 2005;26(4).
20. A. Oudoux HK-G, P. Carpentier. Ventriculographie isotopique dans le cancer du sein. 2013.

21. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, Liu L, et al. Prognostic importance of impaired systolic function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of spironolactone. *Circulation*. 2015;132(5):402-14.
22. Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddel AC, Fraser AG. "Pure" diastolic dysfunction is associated with long-axis systolic dysfunction. Implications for the diagnosis and classification of heart failure. *European journal of heart failure*. 2005;7(5):820-8.
23. Afsin Oktay A, J Shah S. Diagnosis and management of heart failure with preserved ejection fraction: 10 key lessons. *Current cardiology reviews*. 2015;11(1):42-52.
24. Prasad A, Hastings JL, Shibata S, Popovic ZB, Arbab-Zadeh A, Bhella PS, et al. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(5):617-26.
25. Dalley S. *Myths from Mesopotamia: creation, the flood, Gilgamesh, and others*: Oxford University Press, USA; 1998.
26. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European heart journal*. 2011;32(6):670-9.
27. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):e147-e239.
28. Davies M, Hobbs F, Davis R, Kenkre J, Roalfe A, Hare R, et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *The Lancet*. 2001;358(9280):439-44.
29. Petrie M, McMurray J. Changes in notions about heart failure. *The Lancet*. 2001;358(9280):432-4.
30. McDonagh T, Cunningham A, Morrison C, McMurray J, Ford I, Morton J, et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. *Heart*. 2001;86(1):21-6.
31. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation*. 2000;101(17):2118-21.
32. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Feldman MD, Aurigemma GP, Schaer GL, et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation*. 2001;104(7):779-82.
33. Yturralde RF, Gaasch WH. Diagnostic criteria for diastolic heart failure. *Progress in cardiovascular diseases*. 2005;47(5):314-9.
34. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(6):776-803.
35. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52.
36. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. 2016;74(10):1037-147.
37. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2007;93(2):155-8.
38. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2007;28(20):2539-50.
39. Hsu JJ, Ziaeeian B, Fonarow GC. Heart failure with mid-range (borderline) ejection fraction: clinical implications and future directions. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(11):763-71.

40. HADDAD A, BENKHEDDA S. ETUDE DE LA VALEUR PRONOSTIQUE DU STRAIN LONGITUDINAL GLOBAL DU VENTRICULE GAUCHE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE A FRACTION D'EJECTION PRESERVEE [texte imprimé] 2022.
41. M. GALINIER RI, M. MASSOT. Quoi de neuf en insuffisance cardiaque ? Réalités Cardiologiques Novembre-2021; 366.
42. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2021;42(36):3599-726.
43. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *Jama*. 2006;296(18):2209-16.
44. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, Shemanski L, Furberg CD, Kitzman DW, et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function: the Cardiovascular Health Study. *Annals of internal medicine*. 2002;137(8):631-9.
45. Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Rodeheffer R, et al. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the Strong Heart Study. *The American journal of cardiology*. 2000;86(10):1090-6.
46. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(8):768-77.
47. Ho JE, Lyass A, Lee DS, Vasani RS, Kannel WB, Larson MG, et al. Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(2):279-86.
48. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(3):251-9.
49. Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, Kizer JR, Shah SJ, Psaty BM, et al. Predicting heart failure with preserved and reduced ejection fraction: the international collaboration on heart failure subtypes. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9(6):e003116.
50. Silverman MG, Patel B, Blankstein R, Lima JA, Blumenthal RS, Nasir K, et al. Impact of race, ethnicity, and multimodality biomarkers on the incidence of new-onset heart failure with preserved ejection fraction (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *The American journal of cardiology*. 2016;117(9):1474-81.
51. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *European journal of heart failure*. 2002;4(4):531-9.
52. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;14(10):591-602.
53. Xanthopoulos A, Triposkiadis F, Starling RC. Heart failure with preserved ejection fraction: classification based upon phenotype is essential for diagnosis and treatment. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2018;28(6):392-400.
54. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, et al. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *European journal of heart failure*. 2016;18(7):744-58.
55. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *European journal of heart failure*. 2016;18(3):242-52.
56. De Jong KA, Czeckor JK, Sithara S, McEwen K, Lopaschuk GD, Appelbe A, et al. Obesity and type 2 diabetes have additive effects on left ventricular remodelling in normotensive patients-a cross sectional study. *Cardiovascular diabetology*. 2017;16(1):1-12.
57. LS Mehta KW, A Barac, TM Beckie, V Bittner. Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect: a scientific statement from the American Heart Association. 2018.

58. Ammar KA, Redfield MM, Mahoney DW, Johnson M, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ. Central obesity: association with left ventricular dysfunction and mortality in the community. *American heart journal*. 2008;156(5):975-81.
59. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *Jama*. 2003;289(2):194-202.
60. Braunwald E. *Research advances in heart failure*. 2013.
61. VM van Deursen RU, C Laroche. Co-morbidities in patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2014.
62. AM Chamberlain JS, Y Gerber. Multimorbidity in heart failure: a community perspective. 2015.
63. BA Steinberg XZ, PA Heidenreich, ED Peterson. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. 2012;126(1).
64. Dodos F, Halbsguth T, Erdmann E, Hoppe UC. Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults. *Clinical Research in Cardiology*. 2008;97:318-26.
65. Nicol M. Cancer du sein et cardiotoxicité des traitements: prévenir, dépister et structurer le suivi cardio-gynécologique. *La Presse Médicale Formation*. 2020;1(2):185-90.
66. Morel É, Cohen-Solal A. Oncocardiologie: cardiotoxicité des anthracyclines. *Biologie et pathologie du coeur et des vaisseaux*. 2019;3:121.
67. Youssoufa SM, Maman D, Abdoukader A, Amadou S, Adamou H, Souleymane B, et al. Troponine Ultra-sensible: Quelles Indications et Comment Interpréter les Résultats en Gériatrie Un cas d'Élévation de la Troponine chez une Octogénaire. *ESI Preprints*. 2023;1:481-.
68. Mahajan N, Mehta Y, Rose M, Shani J, Lichstein E. Elevated troponin level is not synonymous with myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2006;111(3):442-9.
69. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Sacks DB, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation*. 1997;96(8):2641-8.
70. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, Miller TL, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *The lancet oncology*. 2010;11(10):950-61.
71. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, Rifai N, Silverman LB, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(10):1042-9.
72. HADDAD L, Bouzerar Z. DIAGNOSTIC PRECOCE DE LA CARDIOTOXICITE DES ANTHRACYCLINES CHEZ L'ENFANT 2022.
73. Auner H, Tinchon C, Linkesch W, Tiran A, Quehenberger F, Link H, et al. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Annals of hematology*. 2003;82(4):218-22.
74. Specchia G, Buquicchio C, Pansini N, Di Serio F, Liso V, Pastore D, et al. Monitoring of cardiac function on the basis of serum troponin I levels in patients with acute leukemia treated with anthracyclines. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2005;145(4):212-20.
75. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoyek S, Aksoy S, et al. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Annals of Oncology*. 2005;16(5):798-804.
76. G Curigliano DC, S Dent. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *cancer journal*. 2016.
77. Lipshultz SE, Rifai, N., Sallan, S.E., Lipsitz, S.R., Dalton, V., Sacks, D.B., Ottlinger, M.E. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. 1997;96(8):2641-8.
78. D Cardinale MS, A Martinoni, E Borghini. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol*. 2002:710 à 5.

79. S Kilickap IB, E Akgul, K Aytemir, S Aksoyek. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Annals of oncology*. 2005.
80. R.F. Cornell BK, B.M. Weiss, et al. Étude prospective des événements cardiaques pendant le traitement par inhibiteur du protéasome pour le myélome multiple en rechute. *J Clin Oncol*. 2019;37:1946 à 55.
81. D Cardinale MS, A Colombo, N Colombo. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. 2004
82. B Ky MP, H Sawaya, B French, JL Januzzi. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. 2014.
83. Jagu A, editor. Que doit savoir un cardiologue sur le suivi et la prise en charge d'une femme atteinte de cancer du sein? *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*; 2022: Elsevier.
84. D Zardavas TS, DJ Van Veldhuisen. Role of troponins I and T and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide in monitoring cardiac safety of patients with early-stage human epidermal 2017.
85. D Cardinale AC. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. 2010.
86. N Fallah-Rad JW, A Wassef,. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients 2011.
87. Moro C, editor. Peptides natriurétiques et tissus adipeux: quand le cœur enflamme le gras. *Annales d'Endocrinologie*; 2022: Elsevier.
88. BESSI NO, BENKHEDDA S, CHIKOUCHE A. MARQUEURS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUES-ETAT DE L'ART BIOMARKERS OF HEART FAILURE-STATE OF THE ART. *Journal Algérien de Biochimie et de Génétique Médicales Numéro*. 2022.
89. D Skovgaard PH, A Kjaer. BNP predicts chemotherapy-related cardiotoxicity and death: comparison with gated equilibrium radionuclide ventriculography. 2014.
90. H Sawaya IS, JC Plana, JL Januzzi. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. 2011.
91. DJ Lenihan PS, M Massey. The utility of point-of-care biomarkers to detect cardiotoxicity during anthracycline chemotherapy: a feasibility study. 2016.
92. Massart J, Beauloye C, Pouleur A-C. Etude de l'influence de nouveaux biomarqueurs potentiels, en particulier le myo-inositol, chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.
93. Anand IS, Rector TS, Cleland JG, Kuskowski M, McKelvie RS, Persson H, et al. Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interactions with irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the I-PRESERVE trial. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(5):569-77.
94. Jhund PS, Anand IS, Komajda M, Claggett BL, McKelvie RS, Zile MR, et al. Changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the I-Preserve study. *European journal of heart failure*. 2015;17(8):809-17.
95. Cyr DV, Mielniczuk DL. TraiTemenT de l'insuffisance cardiaque calqué sur les lignes direcTrices pour une survie opTimale: une analyse systémaTique.
96. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Archives of internal medicine*. 2004;164(18):1978-84.
97. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, et al. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction: results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(11):2010-7.
98. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *Jama*. 2002;288(17):2144-50.

99. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(4):742-8.
100. VY Anjan TL, MA Burke, N Akhter. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction. 2012.
101. T Tsutamoto AW, H Sakai, C Ishikawa. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. 2006.
102. L Caballero SK, R Dulgheru. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. 2015.
103. Bouwer NI, Liesting C, Kofflard MJM, Sprangers-van Campen SM, Brugts JJ, Kitzen J, et al. NT-proBNP correlates with LVEF decline in HER2-positive breast cancer patients treated with trastuzumab. *Cardiooncology*. 2019;5(4):019-0039.
104. Simon P. Cadre de la télémédecine. *La Presse Médicale Formation*. 2022;3(5):430-8.
105. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of Oncology*. 2020;31(2):171-90.
106. Earl HM, Hiller L, Vallier A-L, Loi S, McAdam K, Hughes-Davies L, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 2019;393(10191):2599-612.
107. Conte P, Frassoldati A, Bisagni G, Brandes A, Donadio M, Garrone O, et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study. *Annals of Oncology*. 2018;29(12):2328-33.
108. Hambÿe AS, Everaert H, Maes A, Mesotten L, Vandevivere J, Mortelmans L, et al. Nuclear cardiology, Part II: Scintigraphic evaluation of cardiac function. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 1998;26(2):72-9; quiz 84, 6.
109. Sreenivasan J, Hooda U, Ranjan P, Jain D. Nuclear Imaging for the Assessment of Cardiotoxicity from Chemotherapeutic Agents in Oncologic Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(6):021-01493.
110. Parker JA, Secker-Walker R, Hill R, Siegel BA, Potchen EJ. A new technique for the calculation of left ventricular ejection fraction. *J Nucl Med*. 1972;13(8):649-51.
111. Strauss HW, Zaret BL, Hurley PJ, Natarajan TK, Pitt B. A scintiphotographic method for measuring left ventricular ejection fraction in man without cardiac catheterization. *Am J Cardiol*. 1971;28(5):575-80.
112. Frans JT, Berger HJ, Johnstone DE, Goldman L, Reduto LA, Langou RA, et al. Multiple gated cardiac blood pool imaging for left ventricular ejection fraction: validation of the technique and assessment of variability. *The American journal of cardiology*. 1979;43(6):1159-66.
113. Mitra D, Basu S. Equilibrium radionuclide angiocardiology: Its usefulness in current practice and potential future applications. *World journal of radiology*. 2012;4(10):421-30.
114. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(17):1927-95.
115. Russell RR, Alexander J, Jain D, Poornima IG, Srivastava AV, Storozynsky E, et al. The role and clinical effectiveness of multimodality imaging in the management of cardiac complications of cancer and cancer therapy. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016;23(4):856-84.
116. Sachpekidis C, Sachpekidis V, Kopp-Schneider A, Arsos G, Moravidis E. Equilibrium radionuclide angiography: Intra- and inter-observer repeatability and reproducibility in the assessment of cardiac systolic and diastolic function. *J Nucl Cardiol*. 2021;28(4):1304-14.
117. Farrell MB, Galt JR, Georgoulas P, Malhotra S, Pagnanelli R, Rischpler C, et al. SNMMI procedure standard/EANM guideline for gated equilibrium radionuclide angiography. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2020;48(2):126-35.

118. Schenone AL, Jaber WA, Cerqueira MD. Evaluation of Diastolic Function by Radionuclide Techniques. *Diastology E-Book: Clinical Approach to Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*. 2020:206.
119. Cousins C, Miller DL, Bernardi G, Rehani MM, Schofield P, Vañó E, et al. ICRP PUBLICATION 120: Radiological protection in cardiology. *Ann ICRP*. 2013;42(1):1-125.
120. Guen BL. Effets des faibles doses des rayonnements ionisants. 2007.
121. Chen J, Boogers MM, Bax JJ, Soman P, Garcia EV. The use of nuclear imaging for cardiac resynchronization therapy. *Current Cardiology Reports*. 2010;12(2):185-91.
122. Rijniere MT, van der Lingen A-LC, Weiland MT, de Haan S, Nijveldt R, Beek AM, et al. Clinical impact of cardiac magnetic resonance imaging versus echocardiography-guided patient selection for primary prevention implantable cardioverter defibrillator therapy. *The American journal of cardiology*. 2015;116(3):406-12.
123. Schelbert HR, Henning H, Ashburn WL, Verba JW, Karliner JS, O'Rourke RA. Serial measurements of left ventricular ejection fraction by radionuclide angiography early and late after myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1976;38(4):407-15.
124. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacological reviews*. 2004;56(2):185-229.
125. Haute Autorité de Santé HAS. Echocardiographie doppler transthoracique : principales indications et conditions de réalisation. *Guide usagers*. Saint-Denis La Plaine: 2012.
126. Mackey JR, Clemons M, Côté MA, Delgado D, Dent S, Paterson A, et al. Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. *Curr Oncol*. 2008;15(1):24-35.
127. Cardoso ACF, Gagliato DDM, Brito NM, Lapa MG, Magaton ÉAP, Santos RVC, et al. A prospective real-world study to assess the effectiveness and safety of trastuzumab biosimilar in the adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer: Preliminary safety results. *American Society of Clinical Oncology*; 2022.
128. Trabelsi K, Bez I, Letaief B, Dhaouadi B, Mhiri A, Slim I, et al. La ventriculographie isotopique: feu de signalisation pour le traitement adjuvant par trastuzumab (Herceptin)! *Médecine Nucléaire*. 2017;41(3):198.
129. Tissot H. Mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche sur caméra à semi-conducteurs D. SPECT avec réduction de l'activité enregistrée: comparaison avec les résultats obtenus par ventriculographie isotopique planaire conventionnelle: Université de Lorraine; 2016.
130. Das GK, Ng CS, Mahayuddin AM. Left ventricular ejection fraction by multigated acquisition scan using planar sodium iodide and cadmium-zinc-telluride cameras: a comparison with two-dimensional echocardiography. *Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine and Biology*. 2023;11(1):55-70.
131. Botvinick EH, Costouros NG, Bacharach SL, O'Connell JW. Assessment of cardiac function: first-pass, equilibrium blood pool, and gated myocardial SPECT. *Atlas of nuclear cardiology*: Springer; 2021. p. 261-323.
132. Fatima N, uz Zaman M, Hashmi A, Kamal S, Hameed A. Assessing adriamycin-induced early cardiotoxicity by estimating left ventricular ejection fraction using technetium-99m multiple-gated acquisition scan and echocardiography. *Nuclear medicine communications*. 2011;32(5):381-5.
133. Strauss HW, Zaret BL, Hurley PJ, Natarajan T, Pitt B. A scintiphotographic method for measuring left ventricular ejection fraction in man without cardiac catheterization. *The American journal of cardiology*. 1971;28(5):575-80.
134. Romero-Farina G, Aguadé-Bruix S. Equilibrium radionuclide angiography: Present and future. Springer; 2021. p. 1315-22.
135. Klein R, Nadouri D, Osler E, Johnson C, Dent S, Dwivedi G. Diastolic dysfunction can precede systolic dysfunction on MUGA in cancer patients receiving trastuzumab-based therapy. *Nucl Med Commun*. 2019;40(1):22-9.

136. Lee BH, Goodenday LS, Muswick GJ, Yasnoff WA, Leighton RF, Skell RT. Alterations in left ventricular diastolic function with doxorubicin therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1987;9(1):184-8.
137. CLEMENTS IP, SINAK LJ, GIBBONS RJ, BROWN ML, O'CONNOR MK, editors. Determination of diastolic function by radionuclide ventriculography. *Mayo Clinic Proceedings*; 1990: Elsevier.
138. Odak M, Kayani WT. MUGA scan. 2020.
139. Schwartz RG, Venci N. Can serial changes of diastolic dysfunction signal incremental risk of chemotherapy-induced heart failure missed by the timing of declining LV ejection fraction? *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016;23(4):833-6.
140. Serrano JM, González I, Del Castillo S, Muñoz J, Morales LJ, Moreno F, et al. Diastolic Dysfunction Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Incidence and Predictors. *Oncologist*. 2015;20(8):864-72.
141. Boyd A, Stoodley P, Richards D, Hui R, Harnett P, Vo K, et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. *PloS one*. 2017;12(4):e0175544.
142. Brown KA, Blow AJ, Weiss RM, Stewart JA. Acute effects of doxorubicin on human left ventricular systolic and diastolic function. *American heart journal*. 1989;118(5):979-82.
143. Cottin Y, Touzery C, Coudert B, Gilles A, Walker P, Massing J, et al. Impairment of diastolic function during short-term anthracycline chemotherapy. *Heart*. 1995;73(1):61-4.
144. Reuvekamp E, Bulten B, Nieuwenhuis A, Meekes M, de Haan A, Tol J, et al. Does diastolic dysfunction precede systolic dysfunction in trastuzumab-induced cardiotoxicity? Assessment with multigated radionuclide angiography (MUGA). *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016;23(4):824-32.
145. Clements I, Davis B, Wiseman G. Systolic and diastolic cardiac dysfunction early after the initiation of doxorubicin therapy: significance of gender and concurrent mediastinal radiation. *Nuclear medicine communications*. 2002;23(6):521-7.
146. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Puustinen J, Remes J, Rantala A, et al. Concomitant impairment of left ventricular systolic and diastolic function during doxorubicin therapy: a prospective radionuclide ventriculographic and echocardiographic study. *Leukemia & lymphoma*. 2002;43(9):1807-11.
147. Polomski E-AS, Antoni ML, Jukema JW, Kroep JR, Dibbets-Schneider P, Sattler MG, et al., editors. Nuclear medicine imaging methods of radiation-induced cardiotoxicity. *Seminars in Nuclear Medicine*; 2022: Elsevier.
148. Kleijn SA, Aly MF, Terwee CB, van Rossum AC, Kamp O. Three-dimensional speckle tracking echocardiography for automatic assessment of global and regional left ventricular function based on area strain. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(3):314-21.
149. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(20):1799-808.
150. Barros MVLd, Macedo AVS, Sarvari SI, Faleiros MH, Felipe PT, Silva JLP, et al. Left ventricular regional wall motion abnormality is a strong predictor of cardiotoxicity in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2018;112:50-6.
151. El-Kenawy HA, Altuwayhir AKI, qader Fatani DA, Barayan NA, Alshahrani MS, Sabbagh AA, et al. The Overview on Congestive Heart Failure Imaging. *Saudi Medical Horizons Journal*. 2023;3(1):21-8.
152. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kupersmith J. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20(1):62-9.
153. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2016;37(36):2768-801.

154. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, 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. *European Heart Journal–Cardiovascular Imaging*. 2014;15(10):1063-93.
155. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Golian M, Fang T, et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(21):3429-36.
156. Mercurio G, Cadeddu C, Piras A, Dessi M, Madeddu C, Deidda M, et al. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue Doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers. *The oncologist*. 2007;12(9):1124-33.
157. Mantovani G, Madeddu C, Cadeddu C, Dessi M, Piras A, Massa E, et al. Persistence, up to 18 months of follow-up, of epirubicin-induced myocardial dysfunction detected early by serial tissue Doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers. *The oncologist*. 2008;13(12):1296-305.
158. Ganame J, Claus P, Eyskens B, Uyttebroeck A, Renard M, D'hooge J, et al. Acute cardiac functional and morphological changes after Anthracycline infusions in children. *The American journal of cardiology*. 2007;99(7):974-7.
159. Hare JL, Brown JK, Leano R, Jenkins C, Woodward N, Marwick TH. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *American heart journal*. 2009;158(2):294-301.
160. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *The American journal of cardiology*. 2011;107(9):1375-80.
161. Piegari E, Di Salvo G, Castaldi B, Vitelli MR, Rodolico G, Golino P, et al. Myocardial strain analysis in a doxorubicin-induced cardiomyopathy model. *Ultrasound in medicine & biology*. 2008;34(3):370-8.
162. Barros MVLD, Macedo AVS, Sarvari SI, Faleiros MH, Felipe PT, Silva JLP, et al. Alteração Contrátil Segmentar Ventricular Esquerda é Preditor Independente de Cardiotoxicidade em Pacientes com Câncer de Mama em Tratamento Quimioterápico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2018;112:50-6.
163. Ali MT, Yucel E, Bouras S, Wang L, Fei H-w, Halpern EF, et al. Myocardial strain is associated with adverse clinical cardiac events in patients treated with anthracyclines. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(6):522-7. e3.
164. Mousavi N, Tan TC, Ali M, Halpern EF, Wang L, Scherrer-Crosbie M. Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50–59% treated with anthracyclines. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015;16(9):977-84.
165. Fei Hw, Ali MT, Tan TC, Cheng KH, Salama L, Hua L, et al. Left ventricular global longitudinal strain in HER-2+ breast cancer patients treated with anthracyclines and trastuzumab who develop cardiotoxicity is associated with subsequent recovery of left ventricular ejection fraction. *Echocardiography*. 2016;33(4):519-26.
166. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25 Part A):2751-68.
167. Barbosa MF, Fusco DR, Gaiolla RD, Werys K, Tanni SE, Fernandes RA, et al. Characterization of subclinical diastolic dysfunction by cardiac magnetic resonance feature-tracking in adult survivors of non-Hodgkin lymphoma treated with anthracyclines. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021;21(1):1-14.
168. Gallegos C, Rottmann D, Nguyen VQ, Baldassarre LA. Myocarditis with checkpoint inhibitor immunotherapy: case report of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance with pathology correlate. *European Heart Journal-Case Reports*. 2019;3(1):yty149.

169. Verquer EM. Imaging Used to Detect and Monitor Cardiotoxicity from Chemotherapy. *Radiologic Technology*. 2022;94(1):51-2.
170. Dhir V, Yan AT, Nisenbaum R, Sloninko J, Connelly KA, Barfett J, et al. Assessment of left ventricular function by CMR versus MUGA scans in breast cancer patients receiving trastuzumab: a prospective observational study. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2019;35:2085-93.
171. Huang H, Nijjar PS, Misialek JR, Blaes A, Derrico NP, Kazmirczak F, et al. Accuracy of left ventricular ejection fraction by contemporary multiple gated acquisition scanning in patients with cancer: comparison with cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19(1):1-9.
172. Printezi MI, Yousif LIE, Kamphuis JAM, van Laake LW, Cramer MJ, Hobbelen MGG, et al. LVEF by Multigated Acquisition Scan Compared to Other Imaging Modalities in Cardio-Oncology: a Systematic Review. *Curr Heart Fail Rep*. 2022;19(3):136-45.
173. Oberholzer K, Kunz R, Dittrich M, Thelen M. Anthracycline-induced cardiotoxicity: cardiac MRI after treatment for childhood cancer. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2004;176(9):1245-50.
174. Apert A, Canu M, Jankowski A, Riou L, Broisat A, Charlon C, et al. Comparison of Cadmium Zinc Telluride ECG-gated SPECT equilibrium radionuclide angiocardiology to magnetic resonance imaging to measure right ventricular volumes and ejection fraction in patients with cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol*. 2022;29(4):1647-56.
175. Lightfoot JC, D'Agostino Jr RB, Hamilton CA, Jordan J, Torti FM, Kock ND, et al. Novel approach to early detection of doxorubicin cardiotoxicity by gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging in an experimental model. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(5):550-8.
176. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Annals of internal medicine*. 1996;125(1):47-58.
177. Tewey K, Rowe T, Yang L, Halligan B, Liu L-F. Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. *Science*. 1984;226(4673):466-8.
178. Olson RD, Mushlin PS. Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses. *The FASEB journal*. 1990;4(13):3076-86.
179. Olson RD, Mushlin PS. Mechanisms of anthracycline cardiotoxicity: are metabolites involved? *Cellular and Molecular Toxicology and In Vitro Toxicology*: CRC Press; 2017. p. 51-81.
180. Rochette L, Guenancia C, Gudjoncik A, Hachet O, Zeller M, Cottin Y, et al. Anthracyclines/trastuzumab: new aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms. *Trends in pharmacological sciences*. 2015;36(6):326-48.
181. Baldassarre LA, Ganatra S, Lopez-Mattei J, Yang EH, Zaha VG, Wong TC, et al. Advances in Multimodality Imaging in Cardio-Oncology: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;80(16):1560-78.
182. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981-8.
183. Horan PG, McMullin MF, McKeown PP. Anthracycline cardiotoxicity. Oxford University Press; 2006. p. 1137-8.
184. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *New England Journal of Medicine*. 1991;324(12):808-15.
185. Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ, Beckie TM, Campia U, Di Palo KE, et al. Cardio-oncology drug interactions: A scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2022;145(15):e811-e38.
186. Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, Daniels JR. Dose-effect and structure-function relationships in doxorubicin cardiomyopathy. *American heart journal*. 1981;102(4):709-18.
187. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, DAVIS Jr HL, Von Hoff AL, Rozencweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-Induced congestive heart failure. *Annals of internal medicine*. 1979;91(5):710-7.

188. Prathumsap N, Shinlapawittayatorn K, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Effects of doxorubicin on the heart: From molecular mechanisms to intervention strategies. *European journal of pharmacology*. 2020;866:172818.
189. Avilés A, Neri N, Nambo MJ, Huerta-Guzman J, Talavera A, Cleto S. Late cardiac toxicity secondary to treatment in Hodgkin's disease. A study comparing doxorubicin, epirubicin and mitoxantrone in combined therapy. *Leukemia & lymphoma*. 2005;46(7):1023-8.
190. Yamaguchi N, Fujii T, Aoi S, Kozuch PS, Hortobagyi GN, Blum RH. Comparison of cardiac events associated with liposomal doxorubicin, epirubicin and doxorubicin in breast cancer: a Bayesian network meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2015;51(16):2314-20.
191. Milano G, Biemmi V, Lazzarini E, Balbi C, Ciullo A, Bolis S, et al. Intravenous administration of cardiac progenitor cell-derived exosomes protects against doxorubicin/trastuzumab-induced cardiac toxicity. *Cardiovascular research*. 2020;116(2):383-92.
192. Gille L, Nohl H. Analyses of the molecular mechanism of adriamycin-induced cardiotoxicity. *Free radical biology and medicine*. 1997;23(5):775-82.
193. Williams LA, Pankratz N, Lane J, Krailo M, Roesler M, Richardson M, et al. Klinefelter syndrome in males with germ cell tumors: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2018;124(19):3900-8.
194. Zamorano JL, Lancellotti P, Munoz DR, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. Stanowisko ESC dotyczące toksycznego wpływu leczenia onkologicznego na układ sercowo-naczyniowy w 2016 roku, opracowane pod auspicjami Komisji ESC do spraw Wytucznych Postepowania. *Kardiologia polska*. 2016;74(11).
195. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(14):1273-83.
196. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(11):783-92.
197. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer Jr CE, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(31):7811-9.
198. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Durand J-B, Broglio K, Hess KR, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the MD Anderson Cancer Center experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(25):4107-15.
199. Suter TM, Procter M, Van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(25):3859-65.
200. De Korte M, De Vries E, Lub-de Hooge M, Jager P, Gietema J, van der Graaf W, et al. ¹¹¹Indium-trastuzumab visualises myocardial human epidermal growth factor receptor 2 expression shortly after anthracycline treatment but not during heart failure: a clue to uncover the mechanisms of trastuzumab-related cardiotoxicity. *European Journal of Cancer*. 2007;43(14):2046-51.
201. Anand AJ. Fluorouracil cardiotoxicity. *Annals of Pharmacotherapy*. 1994;28(3):374-8.
202. Çalık AN, Çeliker E, Velibey Y, Çağdaş M, Güzelburç Ö. Initial dose effect of 5-fluorouracil: rapidly improving severe, acute toxic myopericarditis. *The American journal of emergency medicine*. 2012;30(1):257. e1- e3.
203. Braverman A, Antin J, Plappert M, Cook E, Lee R. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *Journal of Clinical Oncology*. 1991;9(7):1215-23.
204. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Archives of internal medicine*. 1981;141(6):758-63.
205. Arbuck SG, Christian MC, Fisherman JS, Cazenave LA, Sarosy G, Suffness M, et al. Clinical development of Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr*1993. 1993;15:11-24.

206. Gehl J, Boesgaard M, Paaske T, Jensen BV, Dombernowsky P. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic. *Annals of Oncology*. 1996;7(7):687-93.
207. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 1995;13(11):2688-99.
208. Garcia-Alvarez A, Garcia-Albeniz X, Esteve J, Rovira M, Bosch X. Cardiotoxicity of tyrosine-kinase-targeting drugs. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents)*. 2010;8(1):11-21.
209. Atallah E, Durand J-B, Kantarjian H, Cortes J. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2007;110(4):1233-7.
210. Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, Infante JR, Ribas A, Sosman JA, et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(4):482.
211. Sica DA. Angiogenesis inhibitors and hypertension: an emerging issue. *American Society of Clinical Oncology*; 2006. p. 1329-31.
212. Zangari M, Fink LM, Elice F, Zhan F, Adcock DM, Tricot GJ. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(29):4865-73.
213. Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, Rosenberg JE, Nguyen PL, Azzi GR, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]: Centre for Reviews and Dissemination (UK)*; 2011.
214. Abdel-Qadir H, Ethier J-L, Lee DS, Thavendiranathan P, Amir E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer treatment reviews*. 2017;53:120-7.
215. Ghatalia P, Morgan CJ, Je Y, Nguyen PL, Trinh Q-D, Choueiri TK, et al. Congestive heart failure with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2015;94(2):228-37.
216. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Manatunga A, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy: seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *The American journal of medicine*. 1987;82(6):1109-18.
217. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, De Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2012;23:vii155-vii66.
218. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2022;43(41):4229-361.
219. Belham M, Kruger A, Mephram S, Faganello G, Pritchard C. Monitoring left ventricular function in adults receiving anthracycline-containing chemotherapy. *European journal of heart failure*. 2007;9(4):409-14.
220. Abouzid MRA, Hameed M, Katta MR, Valisekka SS. Approach to Lymphoma-Associated Cardiomyopathy. *Cardiology in Review*. 2022:CRD. 000000000000471.
221. Tahir H, Bardia N, Bath K, Ahmed Y, Rafique M, Omar B, et al. Trastuzumab-Induced cardiomyopathy and intermittent left bundle branch block. *Cardiology Research*. 2019;10(4):230.
222. Du XL, Xia R, Burau K, Liu C-C. Cardiac risk associated with the receipt of anthracycline and trastuzumab in a large nationwide cohort of older women with breast cancer, 1998–2005. *Medical oncology*. 2011;28:80-90.

223. Yu AF, Yadav NU, Lung BY, Eaton AA, Thaler HT, Hudis CA, et al. Trastuzumab interruption and treatment-induced cardiotoxicity in early HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015;149:489-95.
224. Tanz R, Mahfoud T, Bazine A, Khmamouch R, Bensouda Y, Ismaili N, et al. Tolérance cardiaque du trastuzumab en adjuvant: revue à travers 53 observations. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*. 2011;40(2):144-8.
225. Evans J. Cardiomyopathies et cardiopathies secondaires aux traitements médicaux non cardiologiques. 2011.
226. Kumanyika S, Jeffery R, Morabia A, Ritenbaugh C, Antipatis V. Obesity prevention: the case for action. *International journal of obesity*. 2002;26(3):425-36.
227. Gilmore J. L'indice de masse corporelle et la santé. *Rapports sur la santé*. 1999;11(1):33-47.
228. Morise AP, Haddad WJ, Beckner D. Development and validation of a clinical score to estimate the probability of coronary artery disease in men and women presenting with suspected coronary disease. *Am J Med*. 1997;102(4):350-6.
229. Massardo T, Jaimovich R, Lavados H, Gutiérrez D, Rodríguez JC, Saavedra JM, et al. Comparison of radionuclide ventriculography using SPECT and planar techniques in different cardiac conditions. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2007;34:1735-46.
230. PREALABLES I-IED. Guide pour la rédaction de protocoles pour la ventriculographie isotopique à l'équilibre.
231. Cochet A, Quilichini G, Dygai-Cochet I, Touzery C, Toubeau M, Berrilo-Riedinger A, et al. Baseline diastolic dysfunction as a predictive factor of trastuzumab-mediated cardiotoxicity after adjuvant anthracycline therapy in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011;130:845-54.
232. Bonow R, Bacharach S, Green M, Kent K, Rosing D, Lipson L, et al. Impaired left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease: assessment with radionuclide angiography. *Circulation*. 1981;64(2):315-23.
233. Milenia T, Darmawan B, Koesomah EAS. Ventriculography Modality in Detection and Evaluation of Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Literature Review. *Indonesian Journal of Cancer*. 2022;16(3):202-9.
234. Mohammed A, Naddaf S, Mahdi F, Al-Mutawa Q, Al-Dossary H, Elgazzar A. Impact of operator on determining functional parameters of nuclear medicine procedures. *Medical Principles and Practice*. 2006;15(3):209-14.
235. Jacobse JN, Schaapveld M, Boekel NB, Hooning MJ, Jager A, Baaijens MHA, et al. Risk of heart failure after systemic treatment for early breast cancer: results of a cohort study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2021;185(1):205-14.
236. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2003;97(11):2869-79.
237. Jensen B, Skovsgaard T, Nielsen S. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Annals of Oncology*. 2002;13(5):699-709.
238. Gibelin P. Cardiomyopathies aux anthracyclines : détection des patients à risque (résultats de l'observatoire national OFECPACA). *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 2022;206(5):676-83.
239. Hershman D. Risk of doxorubicin-induced CHF in elderly patients. *Reactions*. 2008;1211:19.
240. Braunwald E. JACC: HEART FAILURE CME. *Heart Failure*. 2013;1:20.
241. Matos E, Jug B, Blagus R, Zakotnik B. A prospective cohort study on cardiotoxicity of adjuvant trastuzumab therapy in breast cancer patients. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016;107:40-7.
242. Lange SA, Ebner B, Wess A, Kögel M, Gajda M, Hitschold T, et al. Echocardiography signs of early cardiac impairment in patients with breast cancer and trastuzumab therapy. *Clinical Research in Cardiology*. 2012;101:415-26.

243. Dores H, Abecasis J, Correia MJ, Gândara F, Fonseca C, Azevedo J, et al. Detection of early sub-clinical trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2013;100:328-32.
244. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(25):3910-6.
245. Nanda NC, Becher H. Left Ventricular Ejection Fraction and Volumes: It Depends on the Imaging Method. 2013.
246. Muntinga HJ, van den Berg F, Knol HR, Niemeyer MG, Blanksma PK, Louwes H, et al. Normal values and reproducibility of left ventricular filling parameters by radionuclide angiography. *The International Journal of Cardiac Imaging*. 1997;13:165-71.
247. Klein R, Nadouri D, Osler E, Johnson C, Dent S, Dwivedi G. Diastolic dysfunction can precede systolic dysfunction on MUGA in cancer patients receiving trastuzumab-based therapy. *Nuclear medicine communications*. 2019;40(1):22.
248. Corbett JR, Akinboboye OO, Bacharach SL, Borer JS, Botvinick EH, DePuey EG, et al. Equilibrium radionuclide angiocardiology. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2006;13(6):e56-e79.
249. Akinboboye OO, Bacharach S, Ficaro EP, Van Krieking SD. Equilibrium radionuclide angiocardiology. 2008.
250. Martin M, Esteva FJ, Alba E, Khandheria B, Perez-Isla L, Garcia-Saenz JA, et al. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *The oncologist*. 2009;14(1):1-11.
251. Romond EH, Jeong J-H, Rastogi P, Swain SM, Geyer Jr CE, Ewer MS, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(31):3792.

ANNEXES

Annexe 1

N° Dossier :

✓ Nom, Prénom :

✓ Age :

✓ Sexe : F M

✓ Antécédents : • HTA : dyslipidémie : Diabète:

• Cardiomyopathie : Si oui type

• Coronaropathie : Valvulopathie :

• Traitement Cardio-Vx : si oui précisé quel type :

• contraception orale :

• Tabagisme : Nombre en PA.....

Statut ménopausique : ménopausée

✓ Renseignements cliniques :

♣SC : m² ♣ TA : / cmHg ♣ Poids : kg ♣ FC : batt/mn ♣IMC :

kg/m²

Sein: droit gauche

✓ Renseignements Paracliniques :

• Type histologique de la tumeur:

• TNM : T N M

• IHC : → RH Positif Négatif

→ HER2 Positif Négatif

✓ Traitement :

Chimiothérapie

➤ Type : Néo-adjuvante
Adjuvante

➤ Drogues : ♣Anthracycline: type :Dose

:nombre moyen de cure :

- **Taxanes:** oui (type : dose :) non nombre moyen de cure :
- **Thérapie ciblée par Trastuzumab :** Dose : Nombre de cure :
- **La radiothérapie gauche** :non oui :

✓ **Données MUGA (Baseline) :**

♣ **FC(battement/mn) :**

♣ **Fonction systolique FE% :**

♣ **Fonction diastolique : PFR (EDV/S) :** **TPFR (ms) :**

✓ **Stratégie de suivi sous anthracyclines**

	Avant TRT	Fin de TRT Dose <240mg /m2	Avant chaque cycle Dose >240mg /m2
FEVG MUGA PFR TPFR			

✓ **Stratégie de suivi sous anti-HER2**

	Avant TRT	03 mois	06 mois	09 mois
FEVG MUGA PFR TPFR				

Annexe 2

Fiche de consentement –projet de dépistage et de suivi de la dysfonction ventriculaire gauche chez des patients sous traitement anticancéreux

Nom:

Prénom :

Numéro de téléphone :

Consentement :

Je soussigné(e) avoir donné mon consentement pour participer à ce projet après avoir pris connaissance des tenant et aboutissants, je m'engage à subir les explorations préconisées et à être informé des résultats.

Signature :

Résumé

Introduction : La chimiothérapie potentiellement cardiotoxique est considérée comme la norme de soins dans le cancer notamment celui du sein, mais nécessite une surveillance de la cardiotoxicité connue à l'aide de la fraction d'éjection (FE) ventriculaire gauche (VG) toutes les 3 à 4 mois pendant le traitement. Il n'est pas établi de manière concluante si la dysfonction diastolique (DD) précède la diminution de la FEVG chez les patients développant une altération sub clinique de la fonction cardiaque induite par la chimiothérapie cardiotoxique.

Objectif : Elucider si la dysfonction diastolique précède la diminution de la FEVG chez les patients sous thérapie cardiotoxique suivis avec MUGA et identifier les facteurs prédictifs de sa survenue.

Méthodologie : Patients traités avec chimiothérapie cardiotoxique Antracycline +cyclophosphamide ± Taxane ± Herceptin ayant subi une surveillance par MUGA (Avril 2021 à décembre 2022). Jusqu'à quatre acquisitions ont été analysés par patient dans une étude prospective et analytique : (a) base line avant l'introduction d'antracycline, (b) 3mois post traitement, (c) 6mois post traitement et (d) 12 mois après traitement. Base line faisait la référence à la première analyse de chaque patient .La dysfonction systolique VG et la dysfonction diastolique ont été définies comme suit : FE inférieure à 50 % ou une diminution de plus de 05 points par rapport à la ligne de base et le maximum du remplissage rapide du VG (PFR) inférieur à 2,5 volume/s en fin de diastolique et le temps du maximum du remplissage rapide du VG (TPFR) supérieur à 180 ms.

Résultats : Un total de 80 patients ont été inclus dans cette étude avec une fonction systolique et diastolique initiale normale, qui ont reçu une thérapie cardiotoxique Antracycline +cyclophosphamide ± Taxane ± Herceptin± 5FU. 32 patients (91,43%) ont développé une DD sans la DS (p=0,000). et 03 patient (8,57%) ont présenté une DS avant DD (p=0,53). Les paramètres diastoliques se sont altérés de manière significative à tout moment durant la première année. La FEVG est restée stable entre 4 mois et l'examen final (P = 0,26). Les facteurs prédictifs de survenue dysfonction diastolique induite par la thérapie cardiotoxique à 12 mois en analyse univariée sont : l'hypertension artérielle(HTA) (OR=4.911 ; P= 0.001) ; le diabète (OR=5.870 ; P=0.007); Score de Morise (P= 0.022); Antracycline +cyclophosphamide ± Herceptin (ACH) (OR=4.200 ; P=0.038).

Conclusion : Les patients avec une fonction diastolique normale à l'inclusion recevant une thérapie ayant un potentiel cardiotoxique peuvent développer une DD avant la SD, offrant ainsi une opportunité d'orientation précoce vers des cardiologues pour optimiser les facteurs de risque cardiovasculaire et gérer la cardiotoxicité.

Mots clés : cardiotoxicité, chimiothérapie, dysfonction diastolique, détection précoce, MUGA.