



**HAL**  
open science

# Impact des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des bêtabloquants sur la survenue d'une cardiopathie aux anthracyclines : une étude rétrospective

Margaux Penet

## ► To cite this version:

Margaux Penet. Impact des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des bêtabloquants sur la survenue d'une cardiopathie aux anthracyclines : une étude rétrospective. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02485334

**HAL Id: dumas-02485334**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02485334>**

Submitted on 20 Feb 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE**

-----  
**FACULTÉ de MÉDECINE**

Année 2018/2019

**THÈSE POUR L'OBTENTION**  
**DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le : Vendredi 4 Octobre 2019

par

Mlle PENET Margaux

Né (e) le 27/12/1989 à Saint-Cloud (92)

**TITRE DE LA THÈSE :**

**IMPACT DES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION ET DES  
BETABLOQUANTS SUR LA SURVENUE D'UNE  
CARDIOPATHIE AUX ANTHRACYCLINES : UNE ETUDE RETROSPECTIVE.**

**Président : Monsieur le Professeur Paul-Ursmar MILLIEZ**

Membres : Monsieur le Professeur Ghandi Laurent DAMAJ

Monsieur le Docteur Damien LEGALLOIS

Madame le Docteur Anne-Claire GAC

**Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Joachim ALEXANDRE**

**Année Universitaire 2018/2019****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
M.	DERLON Jean-Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Neurochirurgie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale

Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie Réanimation et médecine Péri-opératoire
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie Réanimation et médecine Péri-opératoire
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUS Jean-Luc	Anesthésiologie Réanimation et médecine Péri-opératoire
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	HURAUULT de LIGNY Bruno <small>Éméritat jusqu'au 31/01/2020</small>	Néphrologie
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M.	JOUBERT Michael	Endocrinologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LEPORRIER Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
M.	LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROD Julien	Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie

M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS**

#### **PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN**

M.	VABRET François	Addictologie
----	-----------------	--------------

#### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

M.	de la SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
Mme	LESCURE Pascale	Gériatrie et biologie du vieillissement
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

#### **PRCE**

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	---------------	---------

**Année Universitaire 2018 / 2019****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DEBRUYNE Danièle <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2019</small>	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEPORRIER Nathalie <small>Éméritat jusqu'au 31/10/2020</small>	Génétique
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	REPESSÉ Yohann	Hématologie

<b>M.</b>	<b>SESBOÛÉ Bruno</b>	Physiologie
<b>M.</b>	<b>TOUTIRAIS Olivier</b>	Immunologie
<b>M.</b>	<b>VEYSSIERE Alexis</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

#### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

<b>Mme</b>	<b>ABBATE-LERAY Pascale</b>	Médecine générale
<b>M.</b>	<b>COUETTE Pierre-André (fin 31/08/19)</b>	Médecine générale
<b>M.</b>	<b>LE BAS François (fin 31/08/19)</b>	Médecine générale
<b>M.</b>	<b>SAINMONT Nicolas (fin 31/08/19)</b>	Médecine générale
<b>Mme</b>	<b>NOEL DE JAEGHER Sophie (fin 31/08/2021)</b>	Médecine générale

## REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur Paul-Ursmar MILLIEZ de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury, pour son encadrement et son enseignement tout au long de mon internat.

Je remercie le Professeur Ghandi Laurent DAMAJ d'avoir accepté d'être membre de ce jury et de m'avoir permis d'accéder au Registre régional d'hématologie pour ma thèse.

Je remercie le Dr Damien LEGALLOIS d'avoir accepté d'être membre de ce jury, pour sa disponibilité et son enseignement pendant mon internat.

Je remercie le Dr Anne-Claire GAC d'avoir accepté d'être membre de ce jury et pour l'intérêt porté à ce sujet de thèse.

Je remercie le Dr Joachim ALEXANDRE d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, pour son encadrement, son enseignement, sa disponibilité, ses conseils, sa rigueur et sa bienveillance tout au long de mon internat, pour avoir été mon directeur de mémoire puis de thèse.

Je remercie le Dr Charles DOLLADILLE d'avoir accepté de réaliser mes analyses statistiques, pour sa disponibilité, ses conseils et son aide.



Je remercie l'ensemble de l'équipe médicale du service de cardiologie ainsi que l'ensemble de l'équipe paramédicale, pour leur soutien, leur aide et leur disponibilité.

Je remercie mes co-internes, toutes promotions confondues, pour ces belles rencontres, ces bons moments passés. A vivi, à ta gentillesse et ton humour, à ton amitié qui m'est très précieuse. A lolo, qui a su me supporter au 2010 puis pour ces derniers mois en écho, merci pour tes conseils, ton écoute, ton amitié.

Merci à mes anciens co-internes, devenus chefs depuis. Anne-Louise qui a toujours été de bon conseil et qui va bientôt être ma co-chef. Walid qui me rappelle mon externat à Paris et ses bons souvenirs. Mathieu Chequel qui a su me conseiller de choisir Caen alors même que l'on ne se connaissait pas.

A l'équipe d'écho, pour ce super dernier semestre. Merci à mes chefs, merci à Marie, Sylvie, Hélène, Véronique, Sylvie et Sylvie, oui vous avez bien lu.

Merci à mes co-internes d'Alençon et aux Loubards que de belles rencontres ! En espérant que ce ne soit que le début.

Merci à mes amis Parisiens, le Tas de Copain. Merci à Ségo, Chachou, Louchette, Ophé, Landry et Mathéo, Cam, Thithi, Toinou et Adèle, Maxou, Hugo.

Merci à mes B\*\*\*\*\*, laulau et Manue. Tu vois ma Laulau, la vraie amitié résiste à la distance.

Merci à mes oursons d'amour, Nanoushka, Jou, Olive, Théal et Tonio, qui me prouvent d'année en année la chance que j'ai de les avoir à mes côtés. A la petite nouvelle, Emma.

Merci à ma famille, Maman, Papa, Sarah, Tiffany, Katia, Lauréline, Adrien d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir encouragé dans les moments durs et de doutes.

Merci à Pim's nouvellement dans ma vie.

Pierre, que dire. Merci pour ton amour, ton soutien hors norme, ta patience. Alençon team !

## SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>II. MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>4</b>
1. Identification des patients atteints de lymphome.....	4
2. Identification des patients hypertendus et traités par anthracycline au sein des patients atteints de lymphome.....	5
3. Identification de la population finale de l'étude.....	6
4. Recueil des données et suivi.....	6
5. Objectifs et critères de jugement.....	7
6. Analyses statistiques.....	7
<b>III. RESULTATS.....</b>	<b>8</b>
1. Population d'étude.....	8
2. Survenue d'une dysfonction ventriculaire gauche.....	14
3. Paramètres associés à la survenue d'une dysfonction ventriculaire gauche.....	16
4. Traitements antihypertenseurs.....	19
<b>IV. DISCUSSION.....</b>	<b>21</b>
1. Toxicité des anthracyclines.....	21
2. Stratégies préventives de la cardiopathie aux anthracyclines.....	23
3. Dépistage, prévention et suivi des patients sous anthracycline.....	27
4. Limites de l'étude.....	30
<b>V. CONCLUSION.....</b>	<b>32</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>33</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

AA : Anti-Aldostérone

Anti-HTA : antihypertenseur

AIT : Accident ischémique transitoire

ATC : Anthracycline

AVC : Accident vasculaire cérébral

ARA2 : Antagoniste de l'angiotensine 2

ATCD CV : Antécédent cardio-vasculaire

BB : Betabloquant

BNP : Peptide natriurétique de type B

CJP : Critère de jugement principal

CJS : Critère de jugement secondaire

CLERS : Comité Local d'Ethique de la Recherche en Santé

CMD : Cardiopathie dilatée

CMH : Cardiopathie hypertrophique

CMI : Cardiopathie ischémique

CNR : Comité National des registres

CV : Cardiovasculaire

DA : Diurétique de l'Anse

DTh : Diurétique thiazidique

DVG : Dysfonction ventriculaire gauche

EP : Embolie pulmonaire

*ESC : European society of Cardiology*

ETT : Echographie trans-thoracique

FDRCV : Facteur de risque cardiovasculaire

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

FEVGa : Groupe de patient avec dysfonction ventriculaire gauche

FEVGp : Groupe de patient sans dysfonction ventriculaire gauche

GLS : Strain Global longitudinal

HTA : Hypertension artérielle

HR : Hazard Ratio

IC : Insuffisance cardiaque

Ic : Intervalle de confiance

ICa : Inhibiteur Calcique

ICanb : Inhibiteur calcique non bradycardisant

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IMC : Indice de masse corporelle

IRC : Insuffisance cardiaque chronique

*JACC : Journal of American College of Cardiology*

LH : Lymphome Hodgkinien

LNH : Lymphome non Hodgkinien

OR : Odds ratio

PM : Pacemaker

RRHMBN : Registre régional des hémopathies malignes de Basse-Normandie

SAOS : Syndrome d'apnée du sommeil

TSV : Troubles du rythme supra-ventriculaires

VD : Vasodilatateur

## LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Tableau 1 : Caractéristiques des patients.....	12
Tableau 2 : Protocoles de chimiothérapie, molécules de chimiothérapie et comparaison entre les deux groupes.....	17
Tableau 3 : Traitements antihypertenseurs par molécules et comparaison entre les deux groupes.....	20
Figure 1 : Flow Chart.....	9
Figure 2 : Courbe de survie : taux cumulé d'apparition de DVG en fonction du temps.....	15

## I. INTRODUCTION

Le cancer est la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité prématurée en France. Il y a eu en 2018, 382 000 nouveaux cas de cancer et 157 400 décès liés au cancer<sup>1</sup>. Contrairement à l'incidence des cancers qui est en hausse, la mortalité baisse depuis 25 ans, et ce grâce à l'amélioration des thérapeutiques.

Le lymphome, un type de cancer hématologique, est le 8<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent dans l'Union Européenne<sup>2</sup>. Il représente presque la moitié des cancers hématologiques et est la plus fréquente des hémopathies. En proportion, 80% sont des lymphomes non Hodgkinien (LNH), les 20% restant sont des lymphomes de Hodgkin (LH).

Le LH est relativement rare, avec environ 2 000 nouveaux cas par an, et un taux d'incidence brut pour les hommes à 3,9 cas pour 100 000 personnes/année et 2,6 cas pour 100 000 personnes/année pour les femmes. Il est aussi celui ayant le meilleur pronostic, avec une survie à 5 ans estimée à 83% pour les hommes et 88% pour les femmes entre les années 2005 et 2010<sup>3</sup>. L'âge médian de survenue est de 33 ans pour la femme et 38 ans pour l'homme. On remarque 2 pics d'incidence ; le premier se situe entre 20-24 ans pour les femmes et 25-29 ans pour les hommes avec une incidence de 6,9 cas pour 100 000 personnes/année ; le second se situe entre 80-84 ans pour les deux sexes, et présente une incidence estimée à 5,4 et 2,6 pour 100 000 personnes/année pour les hommes et les femmes respectivement<sup>3</sup>.

Le LNH est lui plus fréquent, et représenterait, selon l'Inserm et l'Institut National du cancer, le 7<sup>ème</sup> cancer en France chez l'homme et le 5<sup>ème</sup> chez la femme, avec 11 600 nouveaux cas en 2011 et une incidence standardisée à l'âge au niveau mondial estimée à 12,1 cas pour 100 000 patients/année pour les femmes et 8,2 pour les hommes en 2005. Il se déclare en général plus tard, après 65 ans, mais peut survenir à tout âge. Son pronostic est très variable en fonction du sous-type, de l'âge et de l'extension au diagnostic.

Le traitement classique du lymphome, localisé ou non, est une polychimiothérapie, comprenant, la majorité du temps en première intention, un médicament de la famille des anthracyclines (ATC)<sup>4</sup>. Plusieurs protocoles existent, selon le guide de bonne pratique de 2012 de l'HAS. Le principal protocole pour le LNH est le R-CHOP

comprenant l'association d'un anticorps monoclonal, le rituximab, et de 4 autres médicaments : la cyclophosphamide, la doxorubicine, la vincristine et la prednisone. Pour le LH, selon sa localisation, le guide de bonne pratique de l'HAS 2013 préconise l'ABVD, associant la doxorubicine, la bléomycine, la vinblastine et la dacarbazine ; ou le BEACOPP, associant la bléomycine, l'étoposide, la doxorubicine, la cyclophosphamide, la vincristine, la procarbazine et la prednisone.

Les autres protocoles sont le CHP qui se compose des mêmes médicaments que le CHOP en supprimant la vincristine, le COP-ABV se composant des mêmes molécules que le CHOP et l'ABVD réunis, en enlevant la dacarbazine. L'ACVBP comporte de la doxorubicine, de la cyclophosphamide, de la vindésine, de la bléomycine et de la prednisone. Le O dans le protocole O-CHOP est un anticorps monoclonal, l'obinutuzumab. Ces associations sont prescrites en deuxième intention, au cas par cas.

Le BEAM se compose de carmustine, d'étoposide, de cytarabine et de malphalan. Deux protocoles sont similaires, ils rassemblent la cytarabine et la dexaméthasone avec en plus pour le DHAP, la cisplatine et pour le DHAox, l'oxaliplatine. Ces 3 derniers, sont prescrits lors d'intensification de chimiothérapie en pré-greffe de moelle osseuse.

Les ATC font parties de la famille des agents intercalants. En s'intercalant entre les bases azotées de l'ADN, elles inhibent l'activité de la topoisomérase II bêta (Top2b), une enzyme permettant la transcription de l'ADN. Par activation de la voie de l'apoptose, la multiplication des cellules cancéreuses est alors freinée, et la production de mitochondries altérée<sup>5,6</sup>. Une autre hypothèse explique aussi que l'absence de dégradation du fer par les mitochondries entrainerait un stress oxydatif, responsable de la toxicité générale des ATC et notamment de sa toxicité cardiaque<sup>7,8</sup>. Les cellules cancéreuses, mais également les cardiomyocytes sont touchés par ces actions. Tout ceci ayant pour conséquence de déstabiliser les protéines sarcomériques au sein même des cardiomyocytes, modifiant ainsi leur homéostasie calcique et diminuant la production d'ATP nécessaire à leur bon fonctionnement.

Selon une méta-analyse publiée en 2013 par Lotrionte et al, concernant 22 815 patients sur un suivi médian de 9 ans, la fréquence de survenue d'une dysfonction

ventriculaire gauche (DVG) asymptomatique, suite à un traitement par ATC dans le cadre d'un lymphome, serait de 18 %, la survenue d'une DVG symptomatique de 6 %<sup>9</sup>. La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) est étroitement liée au pronostic des patients porteur d'une insuffisance cardiaque (IC), notamment si celle-ci est très abaissée c'est à dire à moins de 30%, avec une forte valeur prédictive<sup>10</sup> (d'après le guide du parcours de soins de l'HAS issue des recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) 2008). En premier lieu, l'utilisation des ATC a pour but d'augmenter la survie du patient atteint d'un lymphome. Mais du fait de sa potentielle cardiotoxicité, et de la possible DVG entraînée, le bénéfice attendu du traitement en serait minimisé par rapport aux effets indésirables, qui altéreraient son pronostic.

Par conséquent, un suivi cardiologique est recommandé lors de l'utilisation des ATC dans le traitement des lymphomes, afin de dépister le plus précocement possible une cardiotoxicité<sup>11</sup>. Devant l'amélioration du pronostic des patients atteints d'un lymphome, l'impact certain de la toxicité cardiaque sur leur pronostic global et probablement sur leur qualité de vie, une collaboration étroite entre les hématologues et les cardiologues s'avère indispensable. Une éventuelle efficacité d'un traitement cardioprotecteur préventif, visant à éviter la survenue d'une cardiotoxicité sous ATC, est mal connue à ce jour. Plusieurs petites études se sont donc intéressées au rôle cardioprotecteur éventuel des bêtabloquants (BB) et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), mais ces études restent peu nombreuses et les résultats parfois contradictoires.

L'objectif de cette étude de cohorte rétrospective, observationnelle et monocentrique est d'évaluer l'impact d'un traitement préexistant par BB et/ou IEC sur l'apparition d'une DVG chez les patients hypertendus atteints d'un LH ou d'un LNH et traités par ATC.



## **II. MATERIELS ET METHODES**

Nous avons eu l'autorisation éthique d'utiliser les données des patients pour notre étude, par l'autorisation numéro 454 émise par le Comité Local d'Ethique de la Recherche en Santé (CLERS) du CHU de Caen en date du 29 Mars 2019.

### **1. Identification des patients atteints de lymphome**

L'identification des patients atteints de lymphome dans notre étude a pu être réalisée à partir du Registre régional des hémopathies malignes de Basse-Normandie (RRHMBN) qui a été validé par le Comité national des registres (CNR) en Janvier 2005. Il s'agit d'un registre régional qui enregistre de façon exhaustive tous les nouveaux cas d'hémopathies malignes depuis 1997, survenus chez les patients domiciliés en Basse-Normandie, donc dans le Calvados, la Manche et l'Orne<sup>12</sup>. Ces patients ont été enregistrés grâce à un recueil actif auprès des établissements de santé de soins de Basse-Normandie. Une fois validés, ils sont enregistrés sur un serveur sécurisé du CHU de Caen.

Nous avons extrait à partir de ce registre une liste de patients, majeurs, diagnostiqués pour un LH ou un LNH entre 2009 et 2015 et suivi en Basse-Normandie avec notamment au moins un passage au CHU de Caen ou au centre François Baclesse à Caen.

Ce registre contient des informations administratives à propos des patients, leur date et leur commune de naissance, leur sexe, le nom de leur médecin traitant et de leur hématologue référent, ainsi que des informations détaillées concernant leur hémopathie : l'âge à la date du diagnostic du lymphome, la date du diagnostic, le type du lymphome et sa localisation, le lieu du diagnostic, le lieu du traitement chirurgical éventuel, du traitement médicamenteux et du suivi, l'extension ou non à la rate et/ou au foie, les différents scores pronostiques (Ann Arbor, Binet, Durie et Salmon, Murphy, Matutes), le statut tabagique et le nombre de paquet-années, la numération formule sanguine, le taux de LDH et de Beta 2 microglobuline, la présence ou non d'une myélémie, la date de la dernière consultation, la durée du suivi et le statut vital.

Nous avons conservé dans l'étude uniquement les patients ayant pu avoir au moins 2 cures de chimiothérapie pour leur lymphome, afin d'avoir suffisamment de données exploitables, relatives au suivi notamment. Ont été considérés comme décédés prématurément les patients décédés au cours d'une hospitalisation pendant laquelle ils avaient reçu leur première cure de chimiothérapie. Cette approche de type « landmark analysis » permet d'éviter partiellement le biais du survivant, à cause duquel l'effet des traitements entrepris semble bénéfique du simple fait que les patients ont survécu jusqu'à leur introduction.

## **2. Identification des patients hypertendus et traités par anthracycline au sein des patients atteints de lymphome**

Ne voulant conserver que les patients hypertendus, nous avons conservé les patients ayant dans leur suivi, la notion d'hypertension artérielle (HTA) comme antécédent associée à un(des) traitement(s) anti-hypertenseur(s) (anti-HTA), parmi les IEC, les BB, les inhibiteurs calciques bradycardisants (ICab), les inhibiteurs calciques non bradycardisants (ICanb), les antagonistes de l'angiotensine 2 (ARA2), les diurétiques thiazidiques (DTh), les diurétiques de l'anse (DA), les anti-aldostérones (AA), les anti-HTA centraux vasodilatateurs (VD) et les alpha-bloquants.

Afin d'établir l'impact potentiel des traitements par BB et IEC, nous avons besoin d'une population homogène en terme de niveau de risque CV. Les patients étiquetés comme étant hypertendus mais sans traitement antihypertenseur dans leur traitement habituel ont donc été exclus.

Parmi les patients atteints d'un lymphome et hypertendus, nous avons uniquement conservés les patients ayant été traité par ATC. Le type d'ATC (dans cette étude, exclusivement la doxorubicine) était alors recueilli, ainsi que les autres médicaments anticancéreux associés aux ATC.

### **3. Identification de la population finale de l'étude**

Parmi les patients atteints d'un lymphome, traités par ATC et hypertendus, seuls les patients ayant eu une évaluation de leur FEVG en pré-chimiothérapie et en post-chimiothérapie au cours de leur suivi ont été inclus.

La FEVG pouvait être évaluée par une échographie transthoracique (ETT), une mesure isotopique grâce à une scintigraphie myocardique, et/ou par une IRM cardiaque.

### **4. Recueil des données et suivi**

Nous avons recueilli les données des patients nécessaires à notre étude via les comptes rendus de consultations, d'hospitalisation et de réunions de concertation pluridisciplinaire présents dans le dossier informatisé de soins du CHU de Caen, logiciel M-Crossway®, V8.2.2.3.1, Maincare Solutions, Bordeaux, France.

Nous avons recueilli en pré-chimiothérapie ; l'âge au diagnostic du lymphome, la taille et le poids au diagnostic, les différents facteurs de risque cardiovasculaires (FDRCV) (dyslipidémie, diabète, hérédité cardiovasculaire, tabagisme), l'antécédent d'insuffisance rénale chronique (IRC) ou de syndrome d'apnée du sommeil (SAOS), le taux de créatinine au diagnostic, les antécédents cardiovasculaires (CV), les traitements anti-HTA et leur posologie, le protocole de chimiothérapie comprenant les différents types de médicaments administrés, la présence ou non d'une radiothérapie médiastinale et d'une greffe de moelle osseuse.

De plus, nous avons recueilli le taux du dernier dosage de peptide natriurétique de type B (BNP) trouvé dans le dossier. Enfin nous avons recherché la valeur de la FEVG initiale en pré-chimiothérapie et celle(s) en post-chimiothérapie.

Les données manquantes, au terme de cette recherche, ont été récupérées auprès des cardiologues traitants, ou si besoin des généralistes référents des patients.

Le suivi était poursuivi jusqu'à la dernière consultation hématologique ou la dernière hospitalisation au CHU de Caen retrouvées dans le logiciel M-Crossway pour les

patients ne développant pas de DVG, jusqu'au décès du patient ou jusqu'à l'apparition d'une DVG.

## **5. Objectifs et critères de jugement**

L'objectif principal était la recherche d'un rôle protecteur d'un traitement anti-HTA par IEC et/ou BB sur la survenue d'une DVG symptomatique ou non. La survenue d'une DVG était définie par une altération de la FEVG, définie soit par une FEVG inférieure à 50% chez un patient avec une FEVG normale initialement, soit par une baisse de 10% par rapport à la FEVG initiale mesurée en pré-chimiothérapie<sup>13</sup>.

L'objectif secondaire était la recherche et l'identification de facteurs prédictifs (cliniques et paracliniques) associés à la survenue d'une DVG.

## **6. Analyses statistiques**

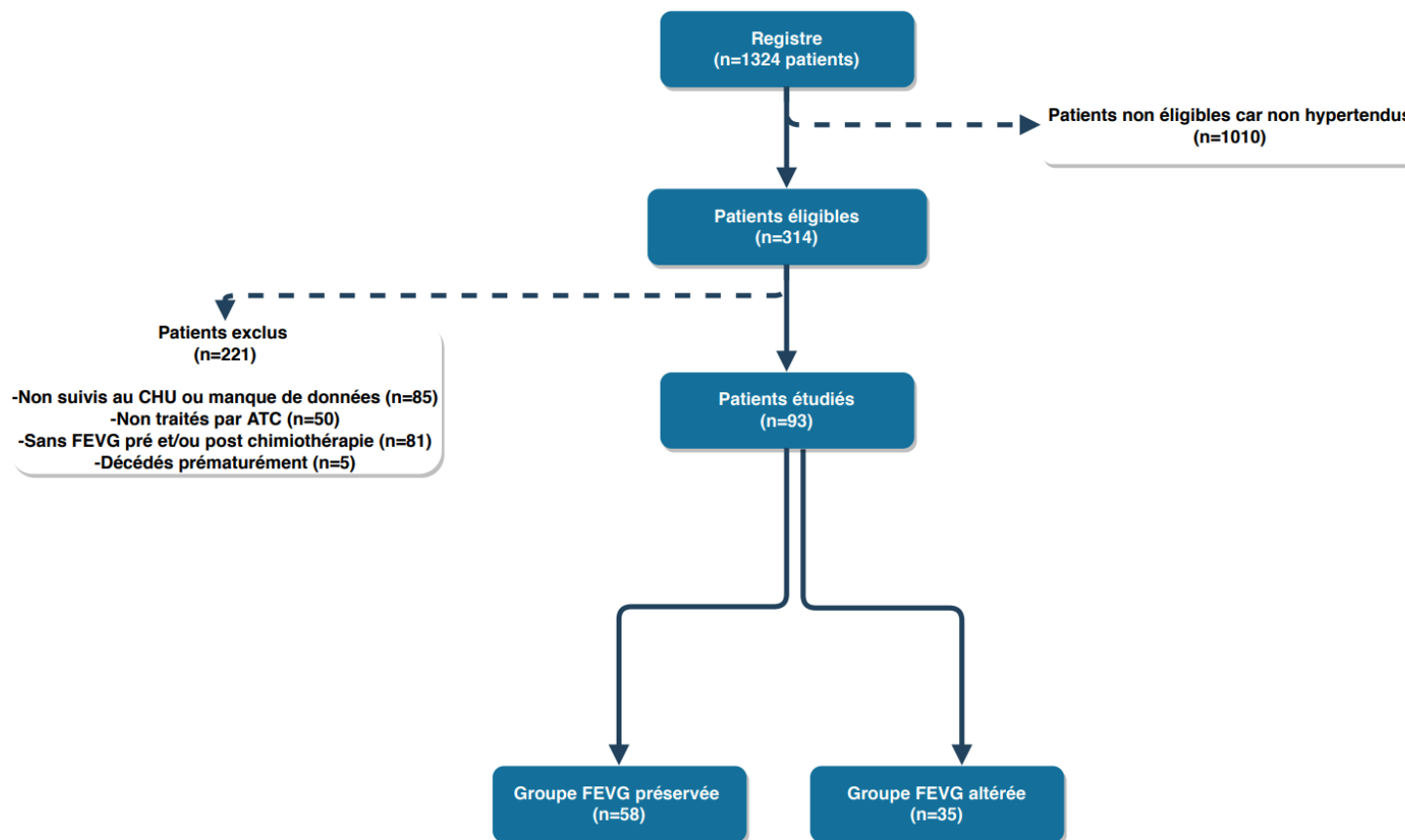
Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R, version 3.5.3 pour Windows (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Les variables quantitatives ont été décrites par leur médiane et intervalle interquartile (IQR) et les variables qualitatives en effectifs et pourcentages. La courbe de survie était établie selon la méthode de Kaplan-Meier. Un modèle de Cox a été utilisé pour l'analyse des données censurées. La date de début de suivi était fixée à la date de diagnostic du lymphome, en considérant que les cycles de chimiothérapies étaient instaurés de façon homogène entre les patients dans les semaines suivant le diagnostic et en l'absence d'information sur toutes les dates exactes de ces premières séances. Les résultats étaient exprimés avec un Hazard Ratio (HR) et son intervalle de confiance (ic) à 95%. Le seuil de significativité de la p-value était de 0.05.

### **III. RESULTATS**

#### **1. Population d'étude**

Initialement, le registre comprenait 1324 patients diagnostiqués pour un LH ou un LNH et suivis en Basse-Normandie entre 2009 et 2015. Parmi ceux-ci, 314 patients hypertendus ont été identifiés. Secondairement, 221 patients ont été exclus : 50 patients ont été exclus devant l'absence d'ATC dans leur protocole de chimiothérapie anti-cancéreuse, 85 patients ont été exclus car il n'y avait pas de suivi disponible au CHU (perdus de vue) ou alors car certaines données nécessaires étaient manquantes (type exact de chimiothérapie par exemple), 81 patients ont été exclus par manque de FEVG disponible en pré-chimiothérapie et/ou en per/post-chimiothérapie et enfin 5 ont été exclus devant un décès prématuré. Finalement, notre étude a inclus 93 patients (Figure 1).

**Figure 1 : Flow chart**



*Légende :*

*FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche, ATC : anthracycline, CHU : centre hospitalo-universitaire.*

Les caractéristiques des patients de l'étude sont présentées dans le Tableau 1.

Parmi ces 93 patients, il y avait 55.9% d'hommes et la médiane de l'âge au diagnostic du lymphome était de 72 ans [IQR 64, 77].

Il y avait 4 LH (4.3%) et 89 LNH (95.7%). Parmi les LNH, il y avait 63 lymphomes diffus à grandes cellules B (70.8%), 16 lymphomes centrofolliculaires tous grades confondus (18.0%), 6 lymphomes T (6.7%), 2 mycosis fongoïdes (2.2%), un lymphome prolifératif des transplantés (1.1%) et un syndrome de Sézary (1.1%).

Concernant les FDRCV, 100% des patients étaient donc hypertendus, 63 patients fumaient (n disponible=93, 67.7%), 20 patients avaient un diabète (n disponible=83, 23.0%), 52 patients avaient une dyslipidémie (n disponible=89, 58.4%), 2 patients avaient un SAOS et 2 avaient une IRC notifiée (n disponible=93, 2.2%). Enfin la médiane de l'indice de masse corporelle (IMC) étaient à 27 [IQR 24, 30]. L'hérédité coronarienne n'a pas pu être correctement identifiée devant un manque de donnée, 5 patients sur 27 avaient une hérédité coronarienne soit 18.5% de la population.

Soixante-deux patients sur 93 avaient un antécédent CV authentifié, soit 66.7% de la population. Une cardiopathie ischémique (CMI) étaient présente chez 20 patients (n disponible=85, 23.5%), une cardiopathie dilatée (CMD) chez 6 patients (n disponible=93, 6.5%), une cardiopathie congénitale chez 2 patients (n disponible=93, 2.2%), aucun ne présentait de cardiopathie hypertrophique (CMH). Vingt-et-un patients avaient des troubles du rythme supra-ventriculaires (flutter ou arythmie par fibrillation auriculaire) (n disponible=93, 22.6%), 3 patients étaient porteur d'un pacemaker (n disponible=93, 3.2%), 11 patients avaient une valvulopathie significative (n disponible=93, 11.8%), 2 patients avaient un antécédent de péricardite (n disponible=93, 2.2%) et 8 d'embolie pulmonaire (EP) (n disponible=93, 8.6%), 5 patients avaient déjà présenté une accident vasculaire cérébral (AVC) ou un accident ischémique transitoire (AIT) (n disponible=93, 5.4%) et 17 patients avaient une vascularopathie périphérique (anévrisme de l'aorte abdominale, athérome carotidien) (n disponible=93, 18.3%). Enfin, 10 patients avaient une IC (n disponible=93, 10.8%). Un patient avait une IC à FEVG altérée initialement avec une

FEVG à 42% (n disponible=10, 10.0%) et 9 patients avec une IC à FEVG préservée en début de suivi. La médiane de la FEVG initiale était de 63% [IQR 55, 70].

La majorité des patients a reçu un protocole R-CHOP pour le traitement de leur lymphome c'est à dire 69 sur 93 soit 74.2%, 9 autres patients ont reçu un R-CHOP à dose adaptée (la plupart du temps du fait de leur âge) nommée R-miniCHOP (n disponible=93, 9.7%), 3 ont reçu un CHOP sans rituximab (n disponible=93, 3.2%), un patient a reçu un protocole O-miniCHOP (n disponible=93, 1.1%) et 4 patients de la doxorubicine seule (n disponible=93, 4.3%). De plus, 2 patients ont eu un protocole ABVD (n disponible=93, 2.2%), 2 patients ont eu un COP-ABV (n disponible=93, 22.0%), un patient a reçu un R-CHP (n disponible=93, 1.1%) et un patient a reçu un protocole R-ACVBP (n disponible=93, 1.1%). Il y avait 5 patients traités par radiothérapie médiastinale (5.4%) et 4 ont eu une greffe de moelle osseuse (4.3%). Aucun des 93 patients n'a reçu de BEACCOP ou de R-miniCHVP.

Il y avait 93 patients sous doxorubicine (100.0%), 78 patients sous rituximab (n disponible=90, 86.7%), 86 patients sous cyclophosphamide (n disponible=92, 95.5%), 84 patients sous vincristine (n disponible=84, 92.3%), 85 patients sous corticoïde (n disponible =92, 92.4%), 5 patients sous bléomycine (n disponible=93, 5.4%), 4 patients sous vinblastine (n disponible=93, 4.3%), 2 patients sous déticène (n disponible=93, 2.2%), un patient sous étoposide (n disponible=93, 1.1%), un sous melphalan (n disponible=93, 1.1%) et un sous carmustine (n disponible=93, 1.1%).

Il y avait un patient sous cisplatine (n disponible=93, 1.1%), un patient sous vindésine (n disponible=93, 1.1%), 14 patients sous cytarabine (n disponible=93, 15.1%), 8 patients sous oxaliplatine (n disponible=93, 8.6%), 2 patients sous obinutuzumab (n disponible=93, 2.2%) et enfin 4 patients sous holoxan (n disponible=93, 4.3%). Aucun patient n'a reçu de procarbazine.



**Tableau 1 : Caractéristiques des patients**

Variables	n disponible	Valeurs (n (%) ou Médiane [IQR])	Groupe FEVGa n disponible	Groupe FEVGa:		Groupe FEVGp:		Hazard ratio (ic 95%)	p
				Valeurs (n (%) ou Médiane [IQR])	n disponible	Valeurs (n (%) ou Médiane [IQR])	n disponible		
n		93			35		58		
Sexe	93	52 (55.9)	35	21 (60.0)	58	31 (53.4)	1.03 (0.52-2.03)	0.94	
LNH	93	89 (95.7)							
LH	93	4 (4.3)							
Age	93	72 [64, 77]	35	71 [61, 74]	58	73 [66, 77]	0.78 (0.53-1.13)	0.19	
HTA	93	93 (100.0)	35	0 (0.0)	58	0 (0.0)	-	-	
Tabac	93	63 (67.7)	35	21 (60.0)	58	42 (72.4)	0.67 (0.34-1.33)	0.25	
Hérédité coronarienne	27	5 (18.5)	11	0 (0.0)	16	5 (31.2)	-	1	
Diabète	87	20 (23.0)	35	11 (31.4)	52	9 (17.3)	1.81 (0.89-3.71)	0.1	
Dyslipidémie	89	52 (58.4)	34	20 (58.8)	55	32 (58.2)	0.89 (0.45-1.77)	0.75	
SAOS	93	2 (2.2)	35	0 (0.0)	58	2 (3.4)	-	1	
IRC	93	2 (2.2)	35	1 (2.9)	58	1 (1.7)	2.6 (0.35-19.5)	0.35	
IMC	82	27 [24, 30]	33	27 [25, 29]	49	27 [24, 30]	0.96 (0.89-1.03)	0.21	
ATCD CV	93	62 (66.7)	35	26 (74.3)	58	36 (62.1)	1.52 (0.71-3.25)	0.28	
CMI	85	20 (23.5)	29	6 (20.7)	56	14 (25.0)	0.62 (0.25-1.53)	0.3	
CMD	93	6 (6.5)	35	5 (14.3)	58	1 (1.7)	4.03 (1.55-10.49)	0.0043	
CMH	93	0 (0.0)	35	0 (0.0)	58	0 (0.0)	-	-	
TSV	93	21 (22.6)	35	5 (14.3)	58	16 (27.6)	0.51 (0.2-1.31)	0.16	
Valvulopathie	93	11 (11.8)	35	6 (17.1)	58	5 (8.6)	2.05 (0.85-4.96)	0.11	
PM	93	3 (3.2)	35	0 (0.0)	58	3 (5.2)	-	1	
AVC.AIT	93	5 (5.4)	35	0 (0.0)	58	5 (8.6)	-	1	
EP	93	8 (8.6)	35	2 (5.7)	58	6 (10.3)	0.54 (0.13-2.26)	0.4	
IC	93	10 (10.8)	35	6 (17.1)	58	4 (6.9)	1.84 (0.76-4.45)	0.18	
Péricardite	93	2 (2.2)	35	0 (0.0)	58	2 (3.4)	-	1	

Vascularopathie/AAA/Athérome	93	17 (18.3)	35	7 (20.0)	58	10 (17.2)	1.09 (0.47-2.49)	0.85
Congénital	93	2 (2.2)	35	2 (5.7)	58	0 (0.0)	6.62 (1.51-29.09)	0.012
Créatininémie (μmol/L)	81	85 [66, 94]	32	85 [71, 93]	49	83 [64, 94]	1 (0.98-1.02)	0.98
BNP (UI/L)	30	315 [92, 557]	15	423 [117, 606]	15	249 [86, 493]	0.98 (0.91-1.06)	0.65
FEVG initiale (%)	93	63 [55, 70]	35	65 [58, 72]	58	63 [55, 70]	0.99 (1.47-0.66)	0.94

Légende :

*n : nombre, IQR : interquartile, ic : intervalle de confiance, LNH : Lymphome non Hodgkinien, LH : Lymphome Hodgkinien, HTA : Hypertension artérielle, SAOS : Syndrome d'apnée obstructif du sommeil, IRC : Insuffisance rénale chronique, IMC : Indice de masse corporelle, ATCD CV : Antécédents cardiovasculaires, CMI : Cardiomyopathie ischémique, CMD : Cardiomyopathie dilatée, CMH : Cardiomyopathie hypertrophique, TSV : Troubles du rythme cardiaques supra-ventriculaires, PM : Pacemaker, AVC : Accident ischémique cérébral, AIT : Accident ischémique transitoire, EP : Embolie pulmonaire, IC : Insuffisance cardiaque, AAA : Anévrysme de l'aorte abdominale, BNP : Peptide natriurétique de type B, FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche.*

La médiane de suivi était de 63 mois. La durée totale de suivi était de 464,7 personnes-années.

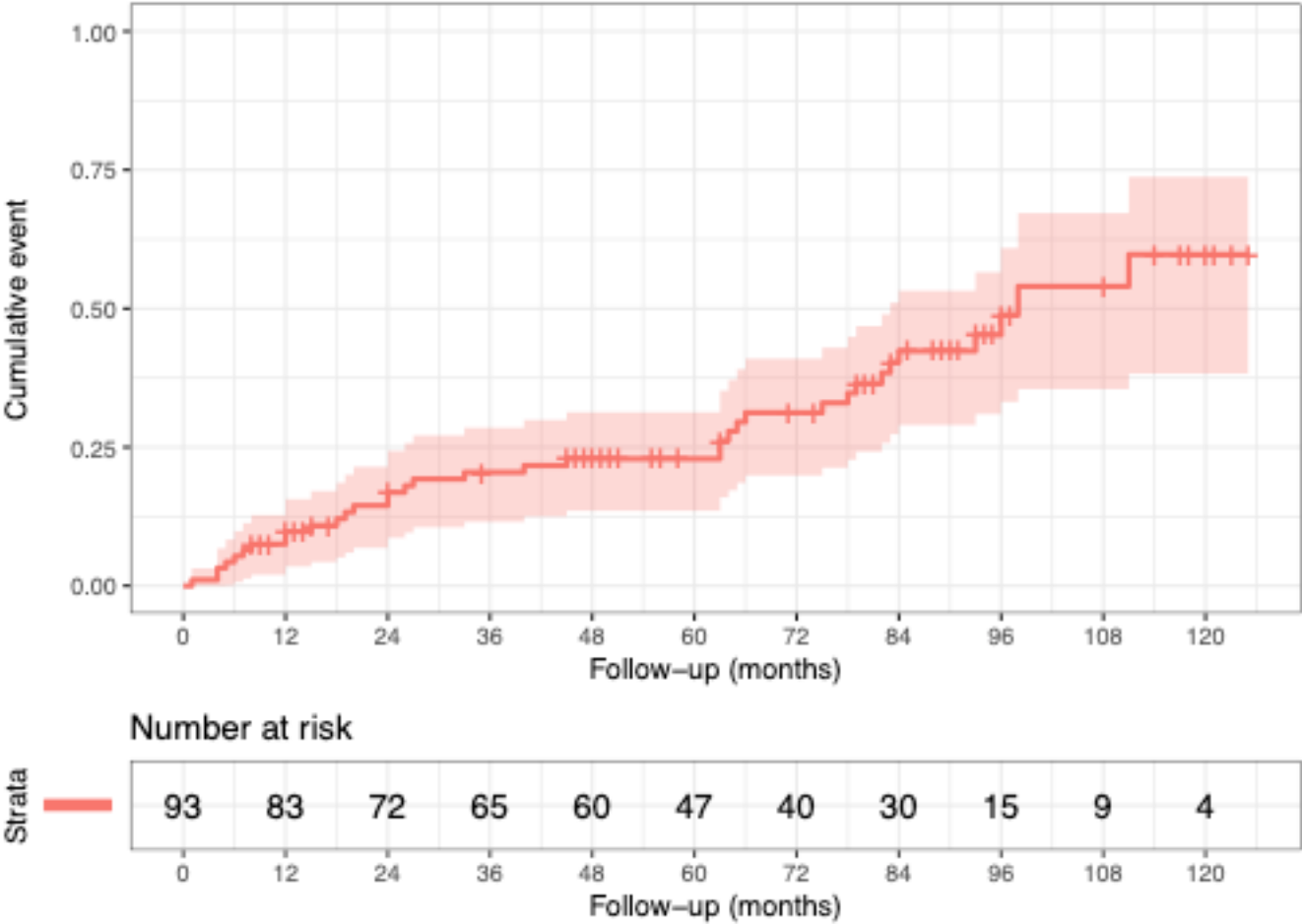
## **2. Survenue d'une dysfonction ventriculaire gauche**

Sur les 93 patients suivis dans cette étude, 35 ont développé une DVG symptomatique ou non, soit 37.6% de la population.

Parmi les 9 patients avec une IC à FEVG préservée en début de suivi, 5 ont altéré leur FEVG (n disponible=9, 55.6%) avec une FEVG moyenne à 43.4% en post-chimiothérapie.

La médiane de survie sans DVG des patients était de 98 mois, c'est-à-dire que 50% des patients ont présenté une DVG après 98 mois (Figure 2).

**Figure 2 - Courbe de survie : taux cumulé d'apparition de DVG en fonction du temps**



### 3. Paramètres associés à la survenue d'une dysfonction ventriculaire gauche

Deux groupes ont été créés, en fonction de la survenue (n=35, FEVGa) ou non (n=58, FEVGp) d'une DVG. Les résultats sont indiqués dans le Tableau 2.

Nous avons retrouvé une association statistiquement significative pour la CMD, les cardiopathies congénitales et le protocole de chimiothérapie CHOP. Dans le groupe FEVGp, il y avait une cardiopathie dilatée (CMD), soit 1.7% et dans le groupe FEVGa il y en avait 5, soit 14.3% (HR=4.08 (ic 1.57-10.63), p=0.039). Dans le groupe FEVGa, il y avait 2 cardiopathies congénitales, soit 2.2% et aucune dans le groupe FEVGp (HR=6.62 (ic 1.51-29.09), p=0.012). Dans le groupe FEVGa il y a eu 3 protocoles CHOP, soit 8.6% et aucun dans le groupe FEVGp (HR=4.4 (ic 1.33-14.55), p=0.015).

Si nous nous intéressons aux molécules de chimiothérapie plus précisément, nous remarquons qu'il y a 3 médicaments pour lesquels il y a une différence statistiquement significative entre les groupes FEVGa et FEVGp. Il y a eu un protocole comprenant l'étoposide (1.1%) dans le groupe FEVGa et aucun dans le groupe FEVGp (HR=17.96 (ic 2.1-153.75), p=0.0084), un protocole comprenant le carmustine (1.1%) dans le groupe FEVGa et aucun dans le groupe FEVGp (HR=17.96 (ic 2.1-153.75) p=0,084) et un protocole comprenant le melphalan (1.1%) et aucun dans le groupe FEVGp (HR=17.96 (ic 2.1-153.75), p=0.084).

Il n'y avait pas d'autre différence significative entre les 2 groupes.

Il y avait 26 (74.3%) contre 36 (62.1%) patients avec des antécédents CV respectivement dans le groupe FEVGa et FEVGp (différence non significative). Nous retrouvons une IC chez 6 patients (17.1%) dans le groupe FEVGa et 4 patients (6.9%) dans le groupe FEVGp (HR=1.52 (ic 0.71-3.25), p=0.28). De plus la médiane la FEVG initiale était de 65% [IQR 58, 72] dans le groupe FEVGa et de 63 % [IQR 55, 70] dans le groupe FEVGp (HR=0.99 (ic 1.47-0.66), p=0.94). Concernant les patients ayant eu une radiothérapie médiastinale, aucun n'était dans le groupe FEVGa.

**Tableau 2 : Protocoles de chimiothérapie, molécules de chimiothérapie et comparaison entre les deux groupes**

Variable	n disponible	Valeurs (n (%) ou Médiane [IQR])	Groupe FEVGa n disponible	Groupe FEVGa Valeurs (n (%) ou Médiane [IQR])	Groupe FEVGp n disponible	Groupe FEVGp Valeurs (n (%) ou Médiane [IQR])	Hazard ratio (ic 95%)	p
n		93		35		58		
R-CHOP	93	69 (74.2)	35	24 (68.6)	58	46 (79.3)	0.57 (0.28-1.16)	0.12
R-miniCHOP	93	9 (9.7)	35	4 (11.4)	58	5 (8.6)	1.81 (0.63-5.19)	0.27
CHOP	93	3 (3.2)	35	3 (8.6)	58	0 (0.0)	4.28 (1.3-14.13)	0.017
ABVD	93	2 (2.2)	35	1 (2.9)	58	1 (1.7)	1.58 (0.21-11.61)	0.66
COP ABV	93	2 (2.2)	35	1 (2.9)	58	1 (1.7)	1.5 (0.2-11.03)	0.69
O-miniCHOP	93	1 (1.1)	35	0 (0.0)	58	1 (1.7)	-	-
R-miniCHVP	93	0 (0.0)	35	0 (0.0)	58	0 (0.0)	-	-
R-miniCHP	93	1 (1.1)	35	0 (0.0)	58	1 (1.7)	-	1
Doxorubicine seule	93	4 (4,3)	35	2 (5.7)	58	2 (3.4)	1.43 (0.34-5.99)	0.63
BEACOP	93	0 (0.0)	35	0 (0.0)	58	0 (0.0)	-	-
R-ACVBP	93	1 (1.1)	35	0 (0.0)	58	1 (1.7)	-	1
Rituximab	90	78 (86.7)	34	28 (82.4)	57	51 (89.5)	0.75 (0.31-1.8)	0.51
Cyclophosphamide	92	86 (93.5)	35	32 (91.4)	58	54 (93.1)	0.93 (0.28-3.03)	0.9
Vincristine	91	84 (92.3)	35	32 (91.4)	57	52 (91.2)	1.06 (0.33-3.48)	0.92
Corticoïde	92	85 (92.4)	35	31 (88.6)	58	54 (93.1)	0.68 (0.24-1.94)	0.47
Bleomycine	93	5 (5.4)	35	2 (5.7)	58	3 (5.2)	1.45 (0.34-6.12)	0.61
Vinblastine	93	4 (4.3)	35	2 (5.7)	58	2 (3.4)	1.55 (0.37-6.56)	0.55
Déticène	93	2 (2.2)	35	1 (2.9)	58	1 (1.7)	1.58 (0.21-11.61)	0.66
Etoposide	93	1 (1.1)	35	1 (2.9)	58	0 (0.0)	17.96 (2.1-153.75)	0.0084
Procarbazine	93	0 (0.0)	35	0 (0.0)	58	0 (0.0)	-	-
Cisplatine	93	1 (1.1)	35	0 (0.0)	58	1 (1.7)	-	1
Cytarabine	93	14 (15.1)	35	7 (20.0)	58	7 (12.1)	1.73 (0.75-3.97)	0.2

Oxilaplatine	93	8 (8.6)	35	3 (8.6)	58	5 (8.6)	1.2 (0.37-3.94)	0.76
Vindesine	93	1 (1.1)	35	0 (0.0)	58	1 (1.7)	-	1
Obinutuzumab	93	2 (2.2)	35	1 (2.9)	58	1 (1.7)	0.93 (0.13-6.81)	0.94
Holoxan	93	4 (4.3)	35	1 (2.9)	58	3 (5.2)	0.8 (0.11-5.91)	0.83
Carmustine	93	1 (1.1)	35	1 (2.9)	58	0 (0.0)	17.96 (2.1-153.75)	0.0084
Melphalan	93	1 (1.1)	35	1 (2.9)	58	0 (0.0)	17.96 (2.1-153.75)	0.0084
Radiothérapie	93	5 (5.4)	35	0 (0.0)	58	5 (8.6)	-	1
Grefte	93	4 (4.3)	35	1 (2.9)	58	3 (5.2)	0.42 (0.06-3.11)	0.4

***Légende : Protocoles de chimiothérapie***

*R-CHOP : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone ; R-miniCHOP : R-CHOP à doses adaptées, CHOP : R-CHOP sans le rituximab; O-miniCHOP : CHOP + Obinutuzumab à doses adaptées; ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine ; COP ABV : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone, bléomycine, vinblastine ; R-miniCHVP : rituximab, cyclophosphamide, doxorubine, étoposide, prednisone à doses adapatées ; R-miniCHP : R-CHVP sans l'étoposide ; BEACCOP : bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone ; R-ACVBP : rituximab, doxorubicine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone.*

*n : nombre, IQR : interquartile, ic : intervalle de confiance.*

Tous les pourcentages donnés sont calculés par rapport à l'effectif respectif de chaque groupe.

#### 4. Traitements antihypertenseurs

Concernant les traitements anti-HTA contenus dans le traitement habituel des patients (c'est-à-dire présents avant le début des chimiothérapies), 41 patients prenaient des IEC (n disponible=93, 44.1%), 51 patients des BB (n disponible=93, 54.8%) et 22 patients prenaient des BB et des IEC (n disponible=93, 23.7%). Par ailleurs, 15 patients étaient sous ICab (n disponible=93, 16.1%), 28 patients sous ICab (n disponible=93, 30.1%), 38 patients sous ARA2 (n disponible=93, 40.9%), 30 patients sous DTh (n disponible=93, 32.3%), 20 patients sous DA (n disponible=93, 21.5 %), 14 patients sous AA (n disponible=93, 15.1%). Enfin, il y avait 5 patients sous anti-HTA centraux (n=93, 5.4%), 2 sous VD (n disponible=93 (2.2%) et 3 sous alpha-bloquants (n disponible=93, 3.2%).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes concernant les traitements par BB et/ou IEC. Dans le groupes FEVGa il y avait 17 patients sous IEC (48.6%) et 24 patients (41.4%) dans le groupe FEVGp (HR=1.45 (ic 0.74-2.84), p=0.28). Dans le groupe FEVGa, il y avait 22 patients (62.9%) et 29 patients (50.0%) dans le groupe FEVGp sous BB (HR=1.35 (ic 0.68-2.68), p=0.40). Dans le groupe FEVGa, il y avait 11 patients (31.4%) sous BB et IEC contre 11 patients (19.0%) dans le groupe FEVGp (HR=1.75 (ic 0.85-3.59), p=0.13).

On retrouvait par contre, une différence significative pour le traitement par DA, avec 13 patients (38.2%) dans le groupe FEVGa et 7 patients (12.5%) dans le groupe FEVGp sous ce traitement (HR=2.78 (ic 1.36-5.66) p=0.0048). Pour tous les autres anti-HTA, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes.



**Tableau 3 : Traitements anti-hypertenseurs par molécules et comparaison entre les deux groupes**

Variable	n disponible	Valeurs (n (%) ou Médiane [IQR])	Groupe FEVGa n disponible	Groupe FEVGa Valeurs (n (%) ou Médiane [IQR])	Groupe FEVGp n disponible	Groupe FEVGp Valeurs (n (%) ou Médiane [IQR])	Hazard ratio (ic 95%)	p
n		93		35		58		
IEC	93	41 (44.1)	35	17 (48.6)	58	24 (41.4)	1.45 (0.74-2.84)	0.28
BB	93	51 (54.8)	35	22 (62.9)	58	29 (50.0)	1.35 (0.68-2.68)	0.4
BB et IEC	93	22 (23.7)	35	11 (31.4)	58	11 (19.0)	1.75 (0.85-3.59)	0.13
ICab	93	15 (16.1)	35	3 (8.6)	58	12 (20.7)	0.61 (0.19-2.01)	0.42
ICanb	93	28 (30.1)	35	10 (28.6)	58	18 (31.0)	0.86 (0.41-1.8)	0.69
ARA2	93	38 (40.9)	35	10 (28.6)	58	28 (48.3)	0.58 (0.28-1.21)	0.14
Thiazidique	93	30 (32.3)	35	9 (25.7)	58	21 (36.2)	0.68 (0.32-1.45)	0.31
DA	93	20 (21.5)	35	14 (40.0)	58	6 (10.3)	3.14 (1.56-6.29)	0.0013
AA	93	14 (15.1)	35	7 (20.0)	58	7 (12.1)	1.23 (0.54-2.82)	0.63
Centraux	93	5 (5.4)	35	0 (0.0)	58	5 (8.6)	-	1
VD	93	2 (2.2)	35	0 (0.0)	58	2 (3.4)	-	1
Alphabloquants	93	3 (3.2)	35	2 (5.7)	58	1 (1.7)	1.06 (0.25-4.44)	0.94

Légende :

*n : nombre, IQR : interquartile, ic : intervalle de confiance, IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion, BB : Béta-bloquant, ICab : Inhibiteur calcique bradycardisant, ICanb : Inhibiteur calcique non bradycardisant, ARA2 : Antagoniste du récepteurs de l'angiotensine 2, 4DA : Diurétique de l'anse, AA : Anti-aldostérone, VD : Vasodilatateur.*

## IV. DISCUSSION

### 1. Toxicité des anthracyclines

La toxicité cardiaque des ATC découle de leur action anti-cancéreuse sur les cardiomyocytes, en plus des cellules cancéreuses.

Il est décrit que l'action anti-cancéreuse des ATC passerait majoritairement via leurs propriétés intercalantes. En effet, comme décrit dans l'introduction, en s'immisçant dans l'ADN, les ATC entraînent la fabrication anormalement élevée de radicaux libres qui, en se fixant puis en inhibant la Top2b, majorent le taux de cassure des brins d'ADN et activent la voie apoptotique de p53<sup>5,6</sup>. p53 est une protéine initiant une cascade apoptotique en se fixant sur ses cibles, elle provoque donc une mort cellulaire et au sein du myocarde ces cellules mortes sont remplacées par de la fibrose cicatricielle. En parallèle, ou plutôt au décours, le stress oxydatif créé par l'afflux de radicaux libres, altère les organites intracellulaires des cardiomyocytes et plus particulièrement des mitochondries. La même voie de l'apoptose via la protéine p53 est activée, entraînant la toxicité cardiaque des ATC. Plus récemment, on a mis en évidence l'activation d'une autre voie apoptotique par activation transmembranaire de récepteurs spécifiques d'une part, et d'autre part une altération de la chaîne respiratoire des mitochondries par lésions de l'ADN mitochondrial. Cette chimiothérapie altérerait non seulement les cardiomyocytes mais également leurs cellules souches, responsable d'une toxicité à plus long terme<sup>11</sup>.

Toutes les ATC (doxorubicine, épirubicine et idarubicine) ont une toxicité de type I. Le type I correspond à une toxicité dose-dépendante, via la fabrication de radicaux libres et la formation d'un complexe défaillant avec l'ADN. Elle est irréversible et, à l'échelle cellulaire, entraîne une vacuolisation des myocytes, une désorganisation des myofibrilles puis la mort de ces cellules<sup>13</sup>.

La cardiotoxicité peut être aiguë, suite à la première injection ; précoce, dans l'année suivant le début du traitement, ou tardive (médiane de 7 ans après traitement)<sup>11</sup>. De plus, lorsque la DVG est présente, son évolution favorable ou non est inconnue mais est le plus souvent considérée comme irréversible<sup>11</sup>. On sait que la DVG et à terme l'IC<sup>9</sup> à FEVG altérée est une toxicité cardiaque des ATC, mais il ne faut pas oublier

les autres types de toxicité, moins fréquentes ou non décrites à jour, que sont les troubles du rythme (extra-systolie, arythmie par fibrillation auriculaire) ou l'ischémie myocardique<sup>11</sup>. Comme cité dans l'introduction, la DVG n'est pas un effet indésirable rare lors du traitement par ATC, il peut atteindre 18% en ce qui concerne les DVG asymptomatiques, 6% pour les DVG symptomatiques<sup>9</sup>. Cependant, il faut prendre en compte la variabilité inter-individuelle des réponses au traitement par ATC. Il a été proposé dans le consensus de l'ESC de 2016 des facteurs de risque de développer une DVG sous ATC.<sup>11</sup> En premier lieu, le principal facteur entraînant le risque de toxicité cardiaque est la notion de dose cumulée d'ATC. Swain et al. ont analysé en 2003, de façon rétrospective, 3 études randomisées ayant inclus au total 630 patientes atteintes d'un cancer du sein dans les 2 premières études et d'un cancer du poumon dans la dernière, comparant un traitement par Doxorubicine + Dexrazoxane à un traitement par Doxorubicine + placebo<sup>15</sup>. Le pourcentage cumulé d'IC clinique et/ou avec DVG s'élevait à 5% pour une dose cumulée de 400 mg/m<sup>2</sup>, à 16% pour une dose de 500 mg/m<sup>2</sup>, à 26% pour une dose de 550 mg/m<sup>2</sup>, et à 48% pour une dose de 700 mg/m<sup>2</sup>. Les principaux événements cardiaques survenaient pour des doses au-dessus de 500mg/m<sup>2</sup>. Un article de 2014 publié dans *Cardiologie Pratique*, nous explique qu'à la dose de 200mg/m<sup>2</sup>, débute déjà une altération de la fonction diastolique, alors que l'altération de la fonction systolique commencerait pour des doses entre 450 et 600mg/m<sup>2</sup>, en prenant en compte la variabilité entre les patients<sup>16</sup>. Avec la dose cumulée de l'ATC, le consensus de l'ESC nous énumère les autres facteurs de risque que sont l'association d'une autre chimiothérapie cardiotoxique (agent alkylant, antimétabolite, thérapie ciblée...), d'une radiothérapie médiastinale, les âges extrêmes (<18 ans et >65 ans), le sexe féminin, la présence d'une cardiopathie sous-jacente avec notamment la maladie coronaire, les FDRCV avec l'HTA et l'hérédité.

De plus, on peut supposer que certains facteurs génétiques pourraient interférer dans la survenue ou non d'une DVG. Par exemple, l'hémochromatose héréditaire due à la mutation C282Y HFE et le syndrome de Down qui est caractérisé par l'expression importante de Carbonyl-réductase de type 1, tous deux responsables d'une accumulation de la concentration en fer dans le sang, sont associés à un développement plus important de DVG<sup>17</sup>. Il a également été proposé de doser la

concentration en top2b dans les leucocytes sanguins, afin de prédire la susceptibilité de certains patients aux ATC. Mais aucune stratégie précise n'a été établie à ce jour.

Dans notre étude, nous avons retrouvé une incidence importante de cardiopathie aux ATC, comparativement à la littérature. Nous avons retrouvé une différence significative entre le groupe FEVGa et FEVGp pour les chimiothérapies par CHOP, étoposide, carmustine et melphalan. Cela nous suggère que ces chimiothérapies seraient significativement associées à une DVG chez les patients de notre étude. De plus, nous avons retrouvé une association significative pour les patients ayant une CMD, une cardiopathie congénitale ou un DA, nous laissant entendre que les patients hypertendus atteints d'un LH ou d'un LNH, auraient plus de risque de développer une DVG avec une CMD, une cardiopathie congénitale sous-jacente ou avec un traitement par DA. Cependant nous remarquons d'une part le faible effectif de patients ayant ces facteurs associés donc un manque de puissance et d'autre part un ic très large, nous amenant à pondérer ces résultats.

En inhibant le système rénine angiotensine aldostérone et le système adrénergique, les IEC et le BB font baisser la pression artérielle, vasodilagent les artères, font baisser la fréquence cardiaque, afin de diminuer le travail myocardique. A moyen et long terme, la diminution du travail myocardique permet de prévenir l'ischémie myocardique, l'apparition de fibrose et donc le remodelage cardiaque. C'est pourquoi, nous nous intéressons à ces 2 molécules, qui pourraient potentiellement jouer un rôle dans la prévention de la survenue de cardiopathie aux ATC.

## **2. Stratégies préventives de la cardiotoxicité aux anthracyclines**

En premier lieu, nous devons souligner que la prescription des ATC s'inscrit souvent dans un protocole qui associe de nombreuses autres molécules qui ont également une part potentiellement cardiotoxique. Un traitement chélateur de fer intra-cellulaire, le dexrazoxane, était le principal traitement prescrit en adjonction aux ATC pour lutter contre sa cardiotoxicité. Des études avaient démontré son efficacité sur la diminution de survenue de DVG sous ATC. Par exemple la méta-analyse de Qadir et al. publiée en 2017, a revu 16 études randomisées et contrôlées, comprenant au total 1918 patients, s'intéressant à la prévention de la cardiotoxicité aux ATC<sup>18</sup>. Ils ont trouvé

que le dexrazoxane réduisait la cardiotoxicité de l'ATC comparativement au bras contrôle avec de l'ATC seule, avec un Odds Ratio (OR) à 0.26 (ic 0.11-0.74). Mais certaines études avaient également trouvé l'augmentation de survenue d'hémopathie maligne et de tumeur solide chez les enfants ayant été traités par cette molécule. Il est à noter que ces derniers éléments sont controversés. En effet, 2 récentes méta-analyses n'ont pas trouvé de différence significative entre les bras contrôles et le bras dexrazoxane concernant le développement de pathologies malignes comme effets indésirables de dexrazoxane. Il peut dorénavant être prescrit dans des cas précis ; chez des adultes atteints d'un cancer du sein métastatique devant bénéficier de doses  $>300\text{mg}/\text{m}^2$  de doxorubicine ou de  $>540\text{mg}/\text{m}^2$  d'épirubicine, au long cours<sup>11</sup>. La restriction de prescription du dexrazoxane en Septembre 2011 a donc entraîné de nouvelles recherches afin de trouver d'autres stratégies préventives pour lutter contre la cardiotoxicité des ATC.

Notre étude visait à rechercher un éventuel effet cardioprotecteur des BB et/ou des IEC dans le cadre précis du patient hypertendu traité par ATC pour un LH ou un LNH. Nous avons trouvé un nombre conséquent d'événement malgré le faible effectif final de notre population étudiée. Cependant nous n'avons pas trouvé de différence significative en faveur des BB ou des IEC sur la survenue d'une DVG dans cette population sur un suivi médian de 63 mois.

Quelques études récentes, prospectives ou analytiques, suggèrent l'existence d'un effet cardioprotecteur sur la FEVG et le remodelage par les BB, sur le remodelage par le candésartan mais pas d'association significative en faveur des IEC.

« The CECCY trial », une étude prospective randomisée publiée en Novembre 2018 par Avila et al. dans le « Journal of American College of Cardiology » (JACC), a évalué le rôle du carvedilol dans la prévention de la cardiopathie aux ATC<sup>19</sup>. Cette étude concernait 200 patients atteints d'un cancer du sein HER2-négatif avec une FEVG préservée en pré-chimiothérapie. Une randomisation a été réalisée afin de créer 2 bras, le premier avec un traitement par carvedilol en plus de la chimiothérapie par ATC à  $240\text{g}/\text{m}^2$  et l'autre avec un placebo. Le critère de jugement principal (CJP) était la dégradation de la FEVG supérieure ou égale à 10% à 6 mois de suivi. Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les deux bras ( $p=1.0$ ). Il y a eu au total 27 patients qui ont développé une cardiopathie

aux ATC (14%), dont 14 (14.5%) dans le groupe carvedilol et 13 (13.5%) dans le groupe placebo. Leurs principales limites étant un suivi de courte durée, de 6 mois, mais aussi la sélection d'une population de patients « tout venants », sans aucune sélection sur la présence ou non de facteurs de risque de survenue d'une DVG.

Néanmoins, il y avait une différence significative concernant deux critères de jugement secondaires (CJS) : dans le bras carvedilol, l'élévation de la troponinémie a été moindre que dans le bras placebo ( $p=0.003$ ). De plus, dans le bras carvedilol, l'incidence de dysfonction diastolique a été moins élevée que dans le bras placebo ( $p=0.039$ ), ce qui suggère que le carvedilol pourrait prévenir le remodelage du VG lors d'une chimiothérapie par ATC.

De plus, Shah et al. ont réalisé une méta-analyse en Septembre 2019, afin de rechercher le rôle des BB en général sur la survenue d'une cardiopathie aux ATC dans le cancer du sein<sup>20</sup>. Ils ont analysé 9 études randomisées, incluant au total 771 patients. Leur CJP était la différence de FEVG post-chimiothérapie entre le bras BB et le bras placebo. Ils retrouvaient une différence significative avec une FEVG plus élevée dans le groupe BB, la différence moyenne était de -3.84% avec ic (-6.19-1.48),  $p=0.001$ . Ils retrouvaient également une différence significative en faveur du bras BB pour un de leur CJS, le diamètre télédiastolique du VG (DTDVG), avec une différence moyenne de -0,44mm avec ic (-0.88, -0.01),  $p=0.05$ . Les autres CJS étaient en faveur du bras BB mais ne présentaient pas de différence significative. Ces 2 résultats significatifs pour la FEVG et le DTDVG sont à nuancer. En pratique, une différence de 3.84% de FEVG ou de 0.44mm de DTDVG n'est pas pertinente cliniquement, d'autant plus que la variabilité d'un même opérateur et inter-individuelle en ETT peut atteindre ces chiffres.

Gujral et al. ont publié une méta-analyse en 2018 visant à rechercher des études ayant examiné l'impact des BB et des IEC sur la FEVG et l'apparition d'une IC chez les patients recevant un traitement par ATC +/- trastuzumab<sup>21</sup>. Ils ont analysé 8 études, 7 étaient randomisées et 1 observationnelle comparant 2 bras, elles regroupaient 1048 patients au total. L'étude montrait qu'il y avait moins de dégradation de la FEVG chez les patients ayant reçu de l'ATC + trastuzumab ainsi que des BB comparativement à ceux qui n'en avait pas eu (différence moyenne de -3.28% ic (-6.1, -0.51),  $p=0,02$ ). De plus, ils observaient une moins grande incidence

d'IC chez les patients sous BB comparativement au bras contrôle. D'un autre côté, il n'y avait pas de différence significative sur l'évolution de la FEVG sous ATC +/- trastuzumab avec ou sans traitement par IEC. Comme pour l'étude précédente, la différence de FEVG semble minime en pratique, entre les patients avec ou sans BB.

L'étude randomisée PRADA, de Gulati et al. publiée en 2016, a étudié l'effet du candésartan et du Métoprolol chez 130 patientes traitées par epirubicin dans le cadre d'un cancer du sein. Ils ont trouvé une plus forte diminution de la FEVG dans le bras placebo versus bras candésartan (différence moyenne de 1.9% (ic 0.2-3.5), p=0.026) contrairement au bras métoprolol qui ne montrait pas de différence significative.

Une deuxième étude issue de PRADA publiée par Heck et al. dans l'European Heart Journal en 2017, recherchait l'effet du candésartan et du métoprolol sur le remodelage myocardique chez la même population. Ils ont pu inclure 69 patientes. Pour étudier ce remodelage, ils ont utilisé l'IRM myocardique afin de pouvoir quantifier le volume extra-cellulaire (VEC) total, la fraction du VEC et le volume cellulaire myocardique total avant et après le traitement par ATC. Ils ont d'abord mis en évidence l'augmentation de la fraction de VEC sous ATC puis une plus forte augmentation de cette fraction ainsi que du VEC total selon la dose d'ATC (>268g/m<sup>2</sup>). Ils ont également démontré une réduction du volume cellulaire total dans le bras des patients recevant du candésartan en plus de leur chimiothérapie contrairement au bras métoprolol qui ne montrait pas de différence significative<sup>22</sup>.

La réduction du volume cellulaire total serait expliqué par l'atténuation du remodelage par le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone. Ce résultat serait en concordance avec une étude publiée par Wang et al. en 2016, démontrant via l'échocardiographie, la diminution de la masse cardiaque et du remodelage grâce au candésartan chez des patients porteur d'une hypertrophie myocardique du VG post-hypertensive<sup>23</sup>.

Ces 2 dernières études montrent un effet protecteur du Candésartan autant sur la composition du muscle myocardique vu par l'IRM cardiaque que sur l'évolution de la FEVG chez des patientes traitées par ATC.

Cependant, in fine, malgré les différences statistiquement significatives démontrées par ces études, nous ne pouvons, de façon certaine, dire qu'un traitement par BB, IEC ou ARAII prévient la cardiopathie aux ATC. En effet, comme définie au

préalable, la cardiopathie aux ATC est une perte de 10% au moins de FEVG ou une FEVG inférieure à 50%. Les différences moyennes de FEVG mises en évidence ne dépassaient pas les 4%. Mais aussi car, même si la différence moyenne de FEVG entre les bras de chaque étude étaient statistiquement significative, elle n'était pas cliniquement pertinente.

Dans notre étude, nous ne retrouvons pas de différence significative entre le groupe FEVGa et FEVGp sur la prise d'un traitement par BB et/ou IEC, donc pas d'argument pour avancer une propriété cardioprotectrice dans la cardiopathie aux ATC. Le HR était même en défaveur de ces traitements, avec une tendance non significative à l'augmentation du risque de DVG. Cela peut éventuellement s'expliquer par l'évaluation de l'effet de la cardiopathie sous-jacente plutôt que de l'effet des traitements anti-HTA sur la DVG.

Nous pouvons également souligner que, dans cette étude, le fait d'avoir un antécédent CV ou d'avoir spécifiquement une IC n'augmentait pas le risque de survenue d'une DVG.

### **3. Dépistage, prévention et suivi des patients sous anthracycline**

La seule mesure de la FEVG, notamment par une ventriculographie isotopique, a longtemps été réalisée dans le suivi des patients sous ATC pour sa bonne reproductibilité, son accessibilité souvent plus aisée que l'échographie et son bas coût. Il apparaît maintenant préférable de réaliser une ETT ou une IRM cardiaque devant leur absence d'irradiation, chez des patients amenés ou ayant été amenés à avoir de la radiothérapie, et devant leur apport de données supplémentaires plus précises sur la fonction cardiaque. L'ETT a une analyse plus fine de la fonction cardiaque avec l'analyse des composantes systolique longitudinale mais également radiale et circonférentielle. De son côté, l'IRM cardiaque, en plus d'être le gold standard pour le calcul des volumes et de la FEVG, permet d'analyser le myocarde, sa perfusion et son volume extracellulaire.

De plus, il est maintenant démontré, histologiquement, que la toxicité des ATC touche précocement la relaxation des fibres myocardiques avant même la fonction systolique. C'est pourquoi le strain global longitudinal (GLS), un outil reposant sur le



suivi de la déformation d'un point, est en pleine expansion, et serait une méthode de mesure prometteuse afin de détecter au plus tôt l'atteinte cardiaque<sup>13 24</sup>.

Une revue de la littérature publiée en 2014 par Thavendiranathan et al. avait conforté la sensibilité du GLS dans ce contexte. Elle avait analysé le GLS de 1504 patients au total. Dans les études analysées, une diminution de 10 à 15% de GLS apparaissait comme l'outil le plus prédictif d'une cardiotoxicité, définie comme étant l'apparition d'une DVG ou d'une IC<sup>25</sup>. Une méta-analyse publiée en Juillet 2019 dernier par Saikhan et al. a étudié 8 études prospectives qui s'intéressaient à la potentielle propriété prédictive d'événement du GLS dans la population générale<sup>26</sup>. Elle a montré que le GLS prédisait la mortalité toute cause de façon significative (HR=1.07 [ic 1.03-1.11], p=0.001) mais aussi l'IC (HR=1.07 [ic 1.02-1.13], p=0.012).

Le strain est un outil qui se veut révolutionnaire par la détection très précoce d'une dysfonction de la fonction cardiaque. Malgré son analyse fine de la paroi myocardique, il faut souligner que cette mesure dépend du matériel avec lequel il est utilisé. Une mesure du strain varie selon l'opérateur mais aussi selon le logiciel utilisé. Une mesure plus standardisée, et plus reproductible amènerait plus de robustesse à ce nouvel outil. De plus la méta-analyse récemment publiée nous montre un résultat statistiquement significatif mais nous remarquons que l'augmentation du risque instantané (évalué par le HR) est peu élevée avec des valeurs ne dépassant que légèrement le 1<sup>26</sup>.

D'un autre côté, on peut également se poser la question de la définition de la DVG dans la cardiotoxicité. Du fait de la variabilité inter-individuelle ainsi que de la variabilité pour un même opérateur, surtout lorsque la FEVG est normale, nous pouvons conclure à une DVG par excès. Cependant nous avons utilisé cette définition car c'est celle qui est décrite par le Société Américaine d'Echographie et l'Association Européenne de l'Imagerie Cardiovasculaire dans le consensus de 2014 publié dans The European Heart Journal<sup>13</sup>.

Le principal défi réside également dans le suivi échographique des patients avec en particulier la poursuite d'un suivi en per et post-chimiothérapie, trop souvent oublié. Une étude de Jovenaux et al. nous montre que l'évaluation cardiologique pré-

thérapeutique est bien réalisée avec 98% des patients vus en consultation, pendant la chimiothérapie 70% des patients sont régulièrement suivis et en post-chimiothérapie la moitié sont perdus avec 43% de patients évalués<sup>27</sup>.

D'après une méta-analyse publiée en 2019 par O'Brien et al. l'impact de la DVG en pratique clinique sur la modification de la prise en charge thérapeutique par chimiothérapie, chez les patients atteints de cancer du sein, est faible<sup>28</sup>. En effet, ils ont analysé 8 études observationnelles, concernant environ 2000 patients, qui étudiaient d'une part l'incidence d'apparition d'une DVG sous chimiothérapie et d'autre part l'impact de cette DVG sur la modification de la prise en charge thérapeutique. Ils ne précisaient pas si la définition de la DVG était la même dans toutes études. La FEVG a été déterminée soit par ETT, soit par FEVG isotopique soit par le deux. Ils ont mis en évidence 2.5% de DVG (ic 2-4%) et 1.6% de modification de prise en charge thérapeutique (ic 1-3%). De ce fait, ils mettaient en avant la nécessité d'identifier le patients à bas risque, afin d'orienter plus précisément l'indication d'une évaluation de la FEVG en pré-thérapeutique et surtout de ne pas retarder la mise en route de leur chimiothérapie<sup>28</sup>.

Certains biomarqueurs cardiaques déjà connus en pratique clinique quotidienne, que sont le BNP et la troponine, pourraient participer au dépistage de la toxicité cardiaque. Mais d'après le consensus de l'ESC de 2016, aucune étude prospective valide encore n'a proposé de score de risque en pratique clinique. Cardinale et al ont publié en 2017, une étude démontrant qu'une stratification du risque était possible grâce au dosage de la troponinémie précoce, immédiatement après l'administration, et tardive, à 1 mois après l'administration de l'ATC. Il y avait donc finalement 3 groupes : les patients à faibles risque qui avait une troponinémie précoce et tardive basse <0.08ng/L, à risque intermédiaire avec une troponinémie précoce supérieure au seuil et la tardive normale, et à risque élevé avec une troponinémie précoce et tardive au-dessus de 0.08ng/L. Pour le groupe à haut risque, un traitement préventif cardioprotecteur pourrait donc être proposé. Ils ont également réalisé un dosage du NT-pro BNP à 6 reprises dans les 72h suivant l'administration de l'ATC. Les patients ayant la persistance d'un dosage élevé à 72h avaient un risque de DVG plus élevé<sup>29</sup>. La combinaison du dosage des deux marqueurs aurait une sensibilité de 93% et une

valeur prédictive négative VPN de 91% chez des patients traitées par ATC puis trastuzumab pour un cancer du sein<sup>24</sup>.

Le consensus de l'ESC publié en 2016 a consacré un chapitre afin de guider notre prise en charge pour prévenir ou limiter la cardiotoxicité aux ATC<sup>11</sup>. Avant le début de la chimiothérapie, les patients sont séparés en 3 groupes. Le premier est le groupe avec une cardiopathie préexistante ou des FDRCV peu contrôlés, nécessitant le contrôle strict de ceux-ci avant l'initiation de la chimiothérapie, puis l'adjonction de traitements médicamenteux prophylactiques. Le deuxième groupe est celui des patients à bas risque mais devant recevoir des hautes doses d'ATC (>250-300mg/m<sup>2</sup>), où la place des traitements prophylactiques est également considérée. Le dernier groupe concerne les patients avec une IC ou une DVG connue, chez lesquels un avis cardiologique spécialisé en onco-cardiologie est indiqué, afin de décider des stratégies thérapeutiques personnalisées, comme le choix d'utiliser des ATC liposomales, une réduction de dose des ATC, un allongement de la perfusion de l'ATC ou des traitements prophylactiques.

De plus, le consensus suggère l'utilisation de traitements médicamenteux prophylactiques pour les patients qui augmentent leur troponinémie, altèrent leur FEVG de façon asymptomatique et éventuellement si les BNP se majorent de façon concomitante. Aucune stratégie n'est encore prévue pour ceux diminuant leur GLS, devant la trop faible preuve de son caractère prédictif d'une DVG. Si une DVG et/ou une IC apparaît pendant ou après la chimiothérapie, un avis auprès d'un onco-cardiologue est indiqué, afin d'adapter la prise en charge thérapeutique de façon personnalisée, en fonction de multiples paramètres (sévérité des symptômes et de la DVG, réponse à la chimiothérapie, pronostic oncologique)<sup>11</sup>.

Par traitements médicamenteux prophylactiques, ils citent les IEC, les BB, les ARAII, la Dexrazoxane dans des cas précis déjà définis précédemment et les statines, sans donner de consigne particulière sur leur prescription.

#### **4. Limites de l'étude**

Les trois principales limites de notre étude étaient son caractère rétrospectif, moins robuste et puissante qu'une étude randomisée, son caractère monocentrique donc concernant une population restreinte, très probablement non représentative du plus grand nombre, et enfin le nombre de perdus de vue. La proportion de manque de

données est considérable dans le suivi des patients ayant été traités par ATC dans notre étude. L'effectif de patients réduit entraîne un manque de puissance. En effet, nous avons trouvé une faible proportion de patients hypertendus dans la cohorte de patients.

Même si notre étude a finalement retrouvé un nombre conséquent d'événements, nous ne pouvons conclure avec certitude, à l'absence de rôle protecteur des traitements par BB et IEC dans la cardiopathie aux ATC, chez les patients atteints d'un LH ou d'un LNH et hypertendus, devant cet effectif réduit.

De même, nous ne connaissons pas la méthode exacte utilisée pour chaque échographie afin d'évaluer les FEVG dans notre étude, le Simpson biplan, monoplan ou 3D. Nous n'avons pas pu évaluer le GLS, rarement fait ou rarement rapporté dans les comptes rendus des patients.

## **V. CONCLUSION**

Notre étude, rétrospective et monocentrique, montre que la DVG chez les patients hypertendus, atteints d'un LH ou d'un LNH et traités par ATC, ne semble pas être prévenue par un traitement préalable par BB et/ou IEC. Par ailleurs, les patients développent une DVG dans 37.6% des cas.

Ces résultats sont à prendre avec précautions devant le défaut de puissance de notre étude. D'autres études prospectives, en plus de celles déjà publiées, avec un suivi plus long sont nécessaires afin d'évaluer le possible rôle cardioprotecteur de ces classes thérapeutiques.

## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Le cancer en chiffres | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cited 2019 Jul 31]; Available from: <https://www.fondation-arc.org/le-cancer-en-chiffres>
2. Facteurs de risques du lymphome | Cancer et environnement [Internet]. [cited 2019 Aug 5]; Available from: <https://www.cancer-environnement.fr/299-Lymphomes.ce.aspx>
3. Santé Publique [Internet]. [cited 2019 Aug 23]; Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-hemopathies-malignes-etude-a-pa>
4. Les traitements possibles en fonction de l'étendue du lymphome au moment du diagnostic - Les traitements [Internet]. [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Le-lymphome-hodgkinien/Les-traitements/Les-traitements-possibles-en-fonction-de-l-etendue-du-lymphome-au-moment-du-diagnostic>
5. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012;18(11):1639–42.
6. Tewey KM, Rowe TC, Yang L, Halligan BD, Liu LF. Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. *Science* 1984;226(4673):466–8.
7. Anthracycline [Internet]. Wikipédia. 2017; Available from: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Anthracycline&oldid=141961782>
8. Ichikawa Y, Ghanefar M, Bayeva M, et al. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J Clin Invest* 2014;124(2):617–30.
9. Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *Am J Cardiol* 2013;112(12):1980–4.
10. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10(10):933–89.
11. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2017;19(1):9–42.
12. Troussard X, Duchenet V, Cornet E, Mouchel D, Malet M, Collignon A. [Haematological malignancies: incidence in Basse-Normandie, France, for 1997-2004]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2009;57(3):151–8.
13. Plana JC, Galderisi M, Barac A, 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15(10):1063–93.
15. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin - Swain - 2003 - Cancer - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2019 Aug 21]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.11407>
16. Toxicité cardiaque des anthracyclines: actualités et incertitudes | Cardiologie

Pratique [Internet]. [cited 2019 Aug 20]; Available from: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0010703-toxicite-cardiaque-des-anthracyclines-actualites-et-incertitudes>

17. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Kutok JL, et al. Impact of hemochromatosis gene mutations on cardiac status in doxorubicin-treated survivors of childhood high-risk leukemia. *Cancer* 2013;119(19):3555–62.
18. Abdel-Qadir H, Ong G, Fazelzad R, et al. Interventions for preventing cardiomyopathy due to anthracyclines: a Bayesian network meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017;28(3):628–33.
19. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(20):2281–90.
20. Shah P, Garris R, Abboud R, et al. Meta-Analysis Comparing Usefulness of Beta Blockers to Preserve Left Ventricular Function During Anthracycline Therapy. *Am J Cardiol* 2019;
21. Gujral DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Effect of prophylactic betablocker or ACE inhibitor on cardiac dysfunction & heart failure during anthracycline chemotherapy ± trastuzumab. *Breast Edinb Scotl* 2018;37:64–71.
22. Heck SL, Gulati G, Hoffmann P, et al. Effect of candesartan and metoprolol on myocardial tissue composition during anthracycline treatment: the PRADA trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19(5):544–52.
23. Wang Z, Niu Q, Peng X, et al. Candesartan cilexetil attenuated cardiac remodeling by improving expression and function of mitofusin 2 in SHR. *Int J Cardiol* 2016;214:348–57.
24. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5(5):596–603.
25. 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. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt A):2751–68.
26. Al Saikhan L, Park C, Hardy R, Hughes A. Prognostic implications of left ventricular strain by speckle-tracking echocardiography in the general population: a meta-analysis. *Vasc Health Risk Manag* 2019;15:229–51.
27. Jovenaux L, Cautela J, Resseguier N, et al. Practices in management of cancer treatment-related cardiovascular toxicity: A cardio-oncology survey. *Int J Cardiol* 2017;241:387–92.
28. O'Brien P, Matheson K, Jeyakumar A, Anderson K, Younis T. The clinical utility of baseline cardiac assessments prior to adjuvant anthracycline chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174(2):357–63.
29. Cardinale D, Biasillo G, Salvatici M, Sandri MT, Cipolla CM. Using biomarkers to predict and to prevent cardiotoxicity of cancer therapy. *Expert Rev Mol Diagn* 2017;17(3):245–56.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».



VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

## **IMPACT DES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION ET DES BETABLOQUANTS SUR LA SURVENUE D'UNE CARDIOPATHIE AUX ANTHRACYCLINES : UNE ETUDE RETROSPECTIVE.**

### RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

#### **Introduction**

L'amélioration du pronostic global des patients atteints d'un cancer entraîne de nouvelles problématiques quant aux effets indésirables en lien avec leur chimiothérapie. L'impact des bêtabloquants (BB) et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sur la survenue d'une cardiopathie aux anthracyclines (ATC) chez des patients hypertendus atteints de lymphome reste mal connu à ce jour.

#### **Matériels et Méthodes**

Nous avons extrait les patients hypertendus atteints de lymphome Hodgkinien (LH) ou non Hodgkinien (LNH) du registre régional bas-normand d'hématologie, et recueilli leurs données grâce au logiciel médical « Crossway » du CHU de Caen. La survenue d'une dysfonction ventriculaire gauche (DVG) était définie par une altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) définie soit par une FEVG<50% chez un patient avec une FEVG normale initialement, soit une baisse de 10% par rapport à la FEVG initiale mesurée en pré-chimiothérapie. L'objectif principal était la recherche d'un rôle protecteur d'un traitement antihypertenseur par IEC et/ou BB sur la survenue d'une DVG symptomatique ou non.

#### **Résultats**

Parmi ces 1324 patients atteints d'un lymphome, nous avons identifié 93 patients hypertendus traités, ayant reçu des ATC et disposant de FEVG pré et post-chimiothérapie. Sur les 93 patients, 35 ont développé une DVG, soit 37.6%. Quarante et un patients prenaient des IEC (44.1%), 51 patients des BB (54.8%) et 22 (23.7%) des BB et des IEC. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes (DVG et non DVG) concernant les traitements par BB ( $p=0.4$ ), par IEC ( $p=0.28$ ) et par BB et IEC ( $p=0.13$ ).

#### **Conclusion**

Parmi les patients atteints de LH ou LNH, hypertendus traités et ayant reçu des ATC, un traitement préalable par BB et/ou IEC ne semble pas protéger de la survenue d'une DVG.

MOTS CLES : **Lymphome/ Anthracycline/ Bêtabloquant/ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion/ FEVG.**

## **IMPACT OF BETABLOCKERS AND ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS ON ANTHRACYCLINE CARDIOTOXICITY'S DEVELOPMENT: A RETROSPECTIVE STUDY**

### RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

#### **Introduction**

Improvement in the prognosis of cancer patients has led to new concerns about anticancer drugs side effects. Whether betablockers (BB) and angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-I) could prevent the anthracycline's (ATC) cardiotoxicity in patients with lymphoma and high blood pressure (HBP) remains unknown.

#### **Materials and methods**

We extracted patients from a hematological regional registry and collected patient's information thanks to a medical software of the Caen University Hospital. Left ventricle dysfunction (LVD) occurrence was defined by a degradation of the left ventricular ejection fraction (LVEF), either by a LVEF<50% or a degradation of 10% comparatively to the previous LVEF before the chemotherapy. The principal objective was to evaluate the impact of BB and/or ACE-I on LVD development associated to ATC.

#### **Results**

Among the 1324 patients with LH or LNH, we included 93 patients treated for HBP and having received ATC and with available LVEF. Thirty-five patients developed a DVG (37.6%). Forty one patients had an ACE-I (44.1%), 51 patients a BB (54.8%) and 22 patients an ACE-I and a BB (23.7%). There was no significant difference between the two groups (LVD and no LVD) regarding BB ( $p=0.40$ ), ACE-I ( $p=0.28$ ) or BB and ACE-I ( $p=0.13$ ).

#### **Conclusion**

Among lymphoma patients treated for HBP and having received ATC, BB and ACE-I do not seem to have any protective effect on LVD development.

KEY WORDS: **Lymphoma/ Anthracycline/ Betablocker/ Angiotensin converting enzyme inhibitors/ Left ventricular ejection fraction**