



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة



Département : **Biologie Animale**

قسم : **بيولوجيا الحيوان**

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie*

Intitulé :

Effet pro-oxydatif des anthracyclines sur la toxicité cardiaque chez les patients cancéreux et évaluation des méthodes de cardioprotection théoriquement

Présenté et soutenu par : **NOUI LADOUANI FATIMA**

Le : **04/09/2019**

EL HADJ ALI SOUHEILA

SAHTEL AHLEM

Jury d'évaluation :

Président du jury : Ameddah S (PR- UFM Constantine).

Rapporteur : Zouaghi Y (MCA- UFM Constantine).

Examineurs : Khelifi-Touhami F (PR- UFM Constantine).

Examineurs : Boulkandoul R (MAA- UFM Constantine).

*Année universitaire
2018- 2019*

Remerciement

*Nous tenons tout d'abord à remercier **ALLAH** tout puissant :*

Merci de nous avoir tenues en bonne santé pour la réalisation de ce mémoire, merci de nous avoir guidées vers le chemin de la lumière et du savoir, merci de nous avoir donnée la force et le courage d'entreprendre ce travail . Que gloire et louanges vous soient consacrées l'éternité.

*Notre reconnaissance et nos remerciements vont en premier lieu à notre encadreur **Zouaghi youcef**, Maitre de conférences classe « A » à l'université frères Mentouri Constantine, pour ses conseils avisés, son aide, sa gentillesse et ses encouragements qui ont constitués un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port.*

*Nos vifs remerciements vont également à Madame **Ameddah**, Professeur à l'université frères Mentouri Constantine, nous sommes très honorées de vous avoir comme président du jury.*

*Nous tenons à remercier Madame **khelifi-Touhami**, Professeur à l'université frères Mentouri Constantine et Monsieur **Boulkandoul**, Maitre assistante classe 'A' à l'université frères Mentouri Constantine, pour avoir accepté d'examiner notre travail et avoir fait l'honneur de siéger au jury de notre soutenance.*

Enfin, on remercie toutes les personnes qui ont participés de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire de Master.

MERCI

Dédicace

Je dédie mon modeste travail à :

Ma plus belle famille,

Mes très chers parents, pour leur patience, leur soutien et leur confiance.

Ma mère « Hayet », qui est la plus chère Maman au monde,

Mon père « Mohamed », qui s'est sacrifié afin que rien n'entrave le déroulement de mes études.

Mes frères « Anwar », « Imed eddine », « Souhaila » et « Selsabile »

A l'homme de ma vie « Taher » mon mari et la source de mes efforts.

*Tous mes proches, mes tantes « Souad », « Rbiha », « Warda » et « Bariza »,
mes amis, et à tous mes collègues sans exceptions, « Hassiba, Sanaa,
Amina, widad, Ibtissem, Asma, Rayenne »*

A mon enseignant « Zouaghi Youcef », et tous mes enseignants sans exceptions,

A mes binômes et mes chères amis Souheila et Ahlem, et leurs familles.

Et à tous ceux qui ont contribué de près et de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

Fatima

Dédicace

Je dédie mon modeste travail à :

Ma plus belle famille,

Mes très chers parents, pour leur patience, leur soutien et leur confiance.

Ma mère « Nadia », qui est la plus chère Maman au monde,

Mon père « Abdaslam », qui s'est sacrifié afin que rien n'entrave le déroulement de mes études.

Mes frères « Hicham », « Ahleme », « Iskandar » et « Bilal »

A l'homme de ma vie « Bilal » mon mari et la source de mes efforts.

*A la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, ma petite fille « Sirine »
que j'adore qui dieu sa procure bonne santé et longue vie.*

*Tous mes proches, mes oncles « Ahmed » et « Lakhdar », ma grand-mère
« Akila », mes amis, et à tous mes collègues sans exceptions, « Amina,
widad, Hayet, bessma, Hassiba, Ibtissem, Asma, »*

*A mon enseignant « Zouaghi Youcef », et tous mes enseignants sans
exceptions,*

A mes binômes et mes chères amis Fatima et Ahlem, et leurs familles.

*Et à tous ceux qui ont contribué de près et de loin pour que ce projet soit
possible, je vous dis merci.*

Souheila

Dédicace

Je dédie mon modeste travail à :

Ma plus belle famille,

Mes très chers parents, pour leur patience, leur soutien et leur confiance.

Ma mère «Bariza», qui est la plus chère Maman au monde,

Mon père « Abdhadi», qui s'est sacrifié afin que rien n'entrave le déroulement de mes études.

Mes frères «Ilyas», «Fateh», «Issam», et « Hicham»,

Ma sœur «Souhaila».

Tous mes proches, ma grand-mère et mon grand-père, mes amis, et à tous mes collègues sans exceptions, «Amina, Widad, Hadjer, Ibtissem, Asma,...»

A mon enseignant « Zouaghi Youcef», et tous mes enseignants sans exceptions,

A mes binômes et mes chères amis Fatima et souhaila, et leurs familles.

Et à tous ceux qui ont contribué de près et de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

Ahlem

Sommaires

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction

CHAPITRE 01 : Généralités sur le cancer

| | |
|-----------------------------------------------|---|
| 1. Définition du cancer | 2 |
| 2. Risques et causes | 2 |
| 3. Principaux traitements anticancéreux | 2 |
| 3.1. Chirurgie..... | 3 |
| 3.2. Radiothérapie | 3 |
| 3.3.Hormonothérapie..... | 3 |
| 3.4. Immunothérapies | 4 |
| 3.5.Chimiothérapie | 4 |
| 4.Agents de la chimiothérapie | 4 |
| 4.1. Anti-métabolites | 5 |
| 4.2. Anti tubulines | 5 |
| 4.3. Inhibiteurs de Topo isomérase..... | 6 |
| 4.4. Agents clivant l'ADN | 6 |
| 4.5. Agents alkylant l'ADN | 6 |
| 4.6. Agents intercalant de l'ADN..... | 6 |

CHAPITRE 02 : Les anthracyclines

| | |
|-------------------------------------------------------|----|
| 1. Historique | 9 |
| 2. Pharmacologie | 9 |
| 2.1. Structure | 9 |
| 2.2. Pharmacocinétique | 10 |
| 3. Mécanismes d'action des anthracyclines | 10 |
| 3.1. Intercalation dans la molécule d'ADN..... | 11 |
| 3.2. Interaction avec l'enzyme topoisomérase II | 11 |

| | |
|-------------------------------------------|----|
| 3.3. Formation de radicaux libres..... | 12 |
| 4. Différents types d’anthracyclines..... | 12 |
| 5. Indications des anthracyclines..... | 13 |
| 5.1. Doxorubicine et épirubicine..... | 13 |
| 5.2. Daunorubicine | 14 |
| 5.3. Idarubicine..... | 14 |
| 6. Toxicité des anthracyclines | 14 |
| 6.1. Toxicité tardive | 14 |
| 6.2. Toxicité immédiate..... | 14 |

CHAPITRE 03 : La cardiotoxicité des anthracyclines

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Anatomie de cœur | 16 |
| 2. Maladies cardiaques | 17 |
| 2.1 Cardiomyopathie hypertrophique | 17 |
| 2.2 Cardiomyopathie dilatée | 17 |
| 2.3 Insuffisance cardiaque..... | 18 |
| 3. Cardiotoxicité de la chimiothérapie | 18 |
| 3.1 classification des cardiotoxicités | 19 |
| 3.2 Cardiotoxicité induite par les anthracyclines | 19 |
| 3.2.1 Altérations du tissu cardiaque induites par les anthracyclines. | 19 |
| 3.2.1.1 Cardiotoxicité aiguë | 20 |
| 3.2.1.2 Cardiotoxicité subaiguë..... | 20 |
| 3.2.1.3 Cardiotoxicité chronique..... | 20 |
| 3.3 Mécanismes moléculaires de la cardiotoxicité induite par les anthracyclines | 21 |
| 3.3.1 Induction d’un stress oxydant | 21 |
| 3.3.1.1. Voie enzymatique..... | 22 |
| 3.3.1.2. Voie dépendante des ions ferriques..... | 23 |
| 3.3.2 Inhibition de la topoisomérase II | 26 |
| 3.3.3 Production de métabolites toxiques | 29 |
| 3.3.4 Modulation des voies de mort induite par les anthracyclines | 30 |
| 3.3.4.1 Apoptose..... | 30 |
| 3.3.4.2. Nécrose..... | 33 |

| | |
|--------------------------------------------------|----|
| 3.3.4.3. Autophagie | 34 |
| 3.3.5 Altération de l'homéostasie calcique | 35 |
| 3.3.6 Liaison avec les phospholipides..... | 36 |

CHAPITRE 04: Prévention et traitement de la cardiotoxicité aux anthracyclines

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Prévention..... | 38 |
| 1.1. Évaluation et surveillance de la fonction cardiaque | 38 |
| 1.1.1. Signes d'évaluation des lésions cardiaques induites par les anthracyclines | 38 |
| 1.1.1.1. Marqueurs biologiques..... | 38 |
| 1.1.1.2. Anomalies histologiques cardiaques | 40 |
| 1.1.2. Moyens d'évaluation de l'atteinte cardiaque | 40 |
| 1.1.2.1. Electrocardiogramme (ECG) | 40 |
| 1.1.2.2. Imagerie isotopique..... | 42 |
| 1.1.2.3. Biopsie endomyocardique..... | 42 |
| 1.1.3. Modifications des modalités thérapeutiques | 43 |
| 1.1.3.1. Chronologie d'administration | 43 |
| 1.1.3.2. Analogue moins cardiotoxique | 43 |
| 1.1.3.3. Forme liposomale..... | 43 |
| 1.1.3.4. Diminution de la posologie dans les groupes à faible risque..... | 44 |
| 1.1.4. Protection pharmacologique..... | 44 |
| 1.1.4.1. Antioxydants | 44 |
| 1.1.4.2. Chélateurs de fer..... | 45 |
| 1.1.4.3. Accélérateurs de la dégradation des peroxy-nitrites | 47 |
| 1.1.4.4. Agents découplants de la NO synthase (NOS) | 47 |
| 1.1.4.5. Vecteurs antioxydants mitochondriaux..... | 48 |
| 2. Traitements..... | 49 |
| 2.1. Béta-bloquants | 49 |
| 2.2. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (IEC)..... | 50 |
| 2.3. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)..... | 51 |

| | |
|----------------------|----|
| 2.4. Diurétique..... | 52 |
| 2.5. Digoxine | 53 |
| Conclusion | |
| Résumé | |
| Liste des références | |

Liste des figures

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Structure des anthracyclines..... | 9 |
| Figure 2 : Modèle de transport d'une molécule d'anthracycline par flip-flop..... | 11 |
| Figure 3 : Mécanisme d'action des anthracyclines: intercalation dans l'ADN et stabilisation de l'enzyme topo- isomerase II | 11 |
| Figure 4 : Représentation schématique du cœur..... | 16 |
| Figure 5 : Différentes maladies cardiovasculaires liées à l'athérosclérose selon leur localisation. .. | 18 |
| Figure 6 : Altérations ultrastructurelles induites par les anthracyclines..... | 20 |
| Figure 7 : Formation de ROS par réduction à un électron de l'anthracycline (doxorubicine)..... | 28 |
| Figure 8 : Formation de ROS par formation du complexe anthracycline-fer(III)..... | 24 |
| Figure 9 : Libération de fer à partir de l'aconitase cytoplasmique et formation de ROS..... | 26 |
| Figure 10 : Mécanisme d'action de la topoisomérase II. | 27 |
| Figure 11 : Mécanismes d'action de la cardiotoxicité des anthracyclines. | 28 |
| Figure 12 : Principaux métabolites de la doxorubicine | 30 |
| Figure 13 : Voie intrinsèque et extrinsèque de l'apoptose..... | 37 |
| Figure 14 : Action proapoptotique des anthracyclines | 33 |
| Figure 15 : Etapes de l'autophagie. | 35 |
| Figure 16 : Altération de l'homéostasie calcique par la doxorubicine | 36 |
| Figure 17 : Mécanismes physiopathologiques de la cardiotoxicité des Anthracyclines | 37 |
| Figure 18 : Les éléments constitutifs d'un ECG normal..... | 41 |
| Figure 19 : Formule chimique du Dexrazoxane | 46 |
| Figure 20 : Stratégies pour prévenir la cardiotoxicité induite par l'administration d'anthracyclines.. | 48 |

Liste des tableaux

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 : Différents types d'anthracyclines et leurs doses cumulatives totales utilisées en clinique..... | 13 |
| Tableau 2 : β -bloquants indiqués dans l'insuffisance cardiaque..... | 49 |
| Tableau 3 : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion indiqués dans l'insuffisance cardiaque (liste non exhaustive)..... | 50 |
| Tableau 4 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II..... | 52 |
| Tableau 5 : Diurétiques thiazidiques et de l'anse de Henlé indiqués dans l'insuffisance cardiaque... | 52 |

Liste des abréviations

5-FU: 5-Fluoro-Uracile

ADN : Acide désoxyribonucléique

ANP: Atrial Natriuretic Peptide

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Apaf-1: Adaptor protein apoptosis protease activator

ASAT : Aspartate aminotransférase

AT 1 : Angiotensine 1

AT2 : Angiotensine 2

ATP : Adénosine triphosphate

AVC : Accident vasculaire cérébral

BAX : Bcl-2 Associated X protein

Bcl-2 : B-cell lymphoma 2

BEM : Biopsie endomyocardique

BNP : Brain Natriuretic peptide

Caspases : Cysteinyldépendent aspartate specific proteases

CMD : Cardiomyopathie dilatée

CPK : Créatine phosphokinase

CTn : Cardiac troponine

CTnT : Cardiac troponine T

CTRCD : Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction

CV : Cardiovasculaire

DOX : Doxorubicine

DXZ : Dexrazoxane

ECG : Electrocardiogramme

FADD : Fas-Associated Death Domain protein

FE : Fraction d'éjection

FEVG : Fraction d'éjection ventricule gauche

GPx : Glutathion peroxydase

HC : Hypertrophie cardiaque

IC : Insuffisance cardiaque

ICA : Insuffisance cardiaque aiguë

IDM : Infarctus du myocarde

IEC II : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II

LDH : Lactate déshydrogénase

MCV : Maladies cardiovasculaires

MDA : Malondialdéhyde

MPT: Pore de transition de perméabilité mitochondriale

MRC : Maladie Rénale Chronique

NADH : Nicotinamide adenine dinucleotide

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NO : Oxyde nitrique

NOS : Oxyde nitrique synthase

NT-proBNP : N-terminale pro B-type natriuretic peptide

OD : Oreillette droite

OG : Oreillette gauche

P-Gp : P-glycoprotéine

ROS : Réactive Oxygène Species

SERCA : Sarcoendoplasmic reticulum

SOD: Superoxyde dismutase

TBA : Thiobarbiturique acid

TfR : récepteur à la transferrine

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale α

TRAIL : TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand

VD : Ventricule droite

VEGF: Vascular endothelial growth factor

VG: Ventricule gauche

INTRODUCTION

Le cancer est une maladie liée à la prolifération incontrôlée de certaines cellules devenues anormales pouvant former une tumeur maligne et même se propager à travers le corps. Il constitue par l'importance du nombre de personnes qu'il atteint un problème majeur de santé publique (Lodish et al., 2005; Organisation Mondiale de la Santé, 2006). D'après les projections de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), au niveau mondial, il y a eu cependant 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès au cours de l'année 2018, et il y a eu 53076 nouvelles personnes touchées par le cancer et plus de 29 000 décès en Algérie (Amokrane, 2018).

La chimiothérapie a amélioré le pronostic, la survie ainsi que la qualité de vie de plusieurs patients cancéreux. Outre leur action antitumorale, les anticancéreux exercent des effets secondaires sur les tissus sains de l'organisme. Si certaines complications sont non spécifiques, communes à la plupart des antimétabolites (digestifs et hématologiques), les effets indésirables au niveau cardiaque sont spécifiques à quelques drogues notamment les anthracyclines (Minotti et Monti, 1999).

La chimiothérapie à base d'anthracyclines (Doxorubicine : Adriblastine®, Epirubicine : Farmorubicine®) a largement prouvé son efficacité dans le traitement d'un grand nombre de tumeurs. Elle est largement utilisée comme traitement de référence de la leucémie, des lymphomes et différents types de tumeurs solides (Roul, 2009). Cependant, l'utilisation clinique de ces médicaments est limitée par le risque de cardiotoxicité, qui peut mener à une grave insuffisance cardiaque. Les anthracyclines peuvent entraîner des troubles du rythme, une toxicité aiguë, mais surtout une dysfonction ventriculaire gauche chronique (Zhou et al., 2001 ; Zhang, 2009). Les mécanismes par lesquels les anthracyclines induisent cette toxicité ne sont pas complètement élucidés, plusieurs hypothèses ont été énoncées. Plusieurs études ont montré que la toxicité de la chimiothérapie anticancéreuse s'exprime par la génération des radicaux libres et la peroxydation des lipides membranaires ce qui peut provoquer une toxicité cardiaque très sévère (Delemasure et al., 2006).

Dans ce contexte le présent travail vise à étudier l'effet oxydant des anthracyclines sur la toxicité cardiaque chez les patients cancéreux et l'évaluation des mesures préventives et thérapeutiques de la cardiotoxicité des anthracyclines.

CHAPITRE 01

Généralités sur le cancer

1. Définition du cancer

Le cancer peut se définir comme une maladie grave qui se traduit par l'émergence d'amas de cellules cancéreuses appelés tumeurs (**Genoux, 2006**), qui est le résultat d'une prolifération excessive et anarchique de certaines cellules deviennent immortelles et incontrôlables car elles échappent aux lois qui régissent la prolifération cellulaire (**Alberts , 2002 ; Kara, 2017**).

2. Risques et causes

Un cancer résulte souvent de multiples causes (facteurs) qui peuvent être extérieures à l'organisme, on dit que ces causes sont exogènes, ou alors elles peuvent venir de l'organisme lui-même, on dit qu'elles sont endogènes.

Les risques internes sont d'ordre génétique. Certains cancers comme celui du sein peuvent avoir une composante héréditaire (transmis dans la famille). D'autres peuvent être dus à une mutation génétique, sans vraiment qu'on sache d'où vient cette mutation. En effet, nous ne sommes pas tous égaux face à cette maladie, certaines personnes sont plus prédisposées à développer un cancer. Elles ont hérité d'une mutation génétique particulière augmentant le risque de cancer, ce qui ne signifie pas forcément qu'elles seront un jour atteintes d'un cancer.

Les risques externes sont aussi appelés «risques environnementaux». Ils sont représentés principalement par les facteurs de risques sociaux (tabac, alcool, alimentation, sédentarité...), par les facteurs de risques professionnels (exposition à des substances cancérigènes, radiations ionisantes...) et par les facteurs de risques environnementaux (exposition solaire, pollution...). De plus, le risque d'être atteint d'un cancer augmente lorsque l'individu s'expose à une quantité importante d'agent cancérigène, précocement ou régulièrement (**Mongis, 2017**).

3. Principaux traitements anticancéreux

Le traitement du cancer repose obligatoirement sur le diagnostic posé suite à un examen histologique de la tumeur prélevée par biopsie. Suite à cet examen préliminaire, les traitements peuvent être envisagés selon la localisation, la nature, la taille et plusieurs autres caractéristiques de

la tumeur (**Lauzon, 2008 ; Kara, 2017**). Les principaux traitements proposés sont la chirurgie, la Radiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie et la chimiothérapie.

3.1. Chirurgie

La chirurgie est généralement le premier traitement auquel les oncologues ont recours lorsque la tumeur est localisée à un endroit précis du corps. Cette technique consiste à intervenir directement au niveau de la tumeur ; c'est-à-dire : ablation de la tumeur soit de façon partielle soit totalement. Généralement c'est un traitement principal et efficace lorsque la tumeur est localisée (**Soulie et al., 2015; Amari et Djellal, 2017**).

3.2. Radiothérapie

Cette méthode utilise des sources capables d'émettre une forme de radiation ionisante de haute énergie. En clinique, les principales formes de radiation ionisante sont les rayons X, les rayons gamma et les électrons. Ces radiations vont agir principalement sur les cellules en division, en causant des dommages à l'ADN qui conduisent à la mort des cellules cancéreuses (**Kirthi Koushik et al., 2013**). Les dommages à l'ADN se traduisent par des bris simples ou doubles brins et peuvent être provoqués de façon directe ou indirecte par la production de radicaux libres. Les traitements de radiothérapie attaquent l'ensemble des cellules qui sont à l'intérieur du faisceau, soit les cellules saines et les cellules cancéreuses. Cependant, les cellules saines ont la capacité de réparer les dommages causés durant la période séparant deux traitements. À l'inverse, les cellules tumorales qui n'ont pas la capacité de réparation finiront par mourir suite à une trop grande accumulation de dommages (**Gascon, 2015**).

3.3.Hormonothérapie

L'hormonothérapie est indiquée pour les cancers hormonodépendants tels que le cancer de la prostate ou le cancer du sein sur exprimant les récepteurs aux hormones (**Padilha et al. ,2012 ; Mazevet, 2015**). Cette méthode consiste soit :

- A bloquer la production de l'hormone nécessaire a la multiplication des cellules cancéreuses,

- A bloquer son action en utilisant des antihormones reconnues par les récepteurs hormonaux des cellules.
- D'agir sur les deux à la fois.

L'objectif de l'hormonothérapie est de réduire la prolifération des cellules. Par exemple, le Tamoxifène est utilisé pour le cancer du sein, il se fixe sur les récepteurs des œstrogènes et inhibe ainsi l'action des œstrogènes et le développement des cellules cancéreuses. L'hormonothérapie est souvent associée à la chirurgie ou à la radiothérapie (**Mongis, 2017**).

3.4. Immunothérapies

L'immunothérapie est une thérapie relativement nouvelle, il permet la stimulation du système immunitaire dirigée contre les cellules tumorales (**Mazevet, 2015**). En effet, Les cellules tumorales sont des cellules du soi et de ce fait peu antigéniques ou pas reconnues par le système immunitaire d'où la nécessité de renforcer ce dernier pour qu'il détecte plus efficacement les cellules tumorales à détruire (**Mongis, 2017**).

3.5.Chimiothérapie

La chimiothérapie anticancéreuse vise à détruire les cellules en division. C'est un traitement qui repose sur la prise d'une substance chimique ayant pour cible d'agir sur la cellule tumorale en ralentissant sa multiplication à fin d'augmenter l'espérance de vie du patient et de réduire les douleurs dû aux métastases (**Faure et al ., 2010 ; Amari et Djellal, 2017**).

4. Agents de la chimiothérapie

Au cours d'un traitement par chimiothérapie, plusieurs paramètres sont à considérer : la méthode d'administration et le choix du ou des agents de chimiothérapie. L'administration des agents de chimiothérapie peut être effectuée selon deux voies. La première voie est celle dite traditionnelle, car administrée par la voie veineuse. La seconde peut s'effectuer par la voie orale. Cette méthode est souvent préférée, puisqu'elle diminuerait les symptômes contraignants normalement ressentis lors de l'administration de chimiothérapie, sans toutefois diminuer l'activité antinéoplasique de la molécule administrée (**Gascon, 2015**).

Une fois la méthode d'administration choisie, il reste à savoir quelles classes ou combinaisons de familles seront utilisées pour traiter le type de cancer diagnostiqué. Chaque classe de chimiothérapie possède un mécanisme d'action qui lui est propre, lui permettant ainsi d'agir sur différentes cibles dans la cellule, selon son stade de croissance.

Les agents de chimiothérapie vont interagir directement avec les molécules d'ADN ou cibler des structures présentes durant la phase de la mitose, empêchant ainsi la division cellulaire. Ils sont distribués en plusieurs catégories selon leur mode d'action (**Gascon, 2015**).

4.1 Anti-métabolites

Les anti-métabolites sont des molécules antagonistes qui sont synthétisées chimiquement et qui possèdent une structure similaire aux produits naturels. Ces composés vont bloquer la synthèse des acides nucléiques en phase S du cycle cellulaire soit :

- en inhibant les protéines nécessaires au métabolisme des bases puriques et pyrimidiques, comme par exemple le méthotrexate et le pemetrexed qui sont des antifolates, ou alors l'hydroxyurée qui inhibe la ribonucléotide-di phosphate réductase.
- en se substituant aux bases azotées, comme le 5-FU ou la cytarabine qui sont des antiprimidiques, ou la 6-mercaptopurine et la 6-thioguanine qui sont des antipuriques ;
- encore en hydrolysant la L-asparagine, qui est un précurseur de la synthèse protéique, comme par exemple la L-asparagines (**Lenglet, 2010**).

4.2. Antitubulines

Cette classe d'agents de chimiothérapie se nomme « antimitotique » ou « poisons du fuseau mitotique ». Elle comprend deux types de molécules qui vont agir sur la tubuline, qui est une protéine structurale nécessaire lors de la phase mitotique de la cellule : les vinca-alcaloïdes et les taxanes. Les vinca-alcaloïdes empêchent la polymérisation de la tubuline, ce qui induit une inhibition de la formation du fuseau mitotique qui joue un rôle important dans la migration des chromosomes dans les deux cellules filles. Les taxanes vont empêcher la dépolymérisation de la tubuline. Le fuseau mitotique sera formé, mais ne pourra pas être défait pour finaliser la migration des chromosomes dans les deux nouvelles cellules (**Lenglet, 2010**).

4.3. Inhibiteurs de Topoisomérases

Les topoisomérase sont des enzymes intervenant dans la réplication, la transcription et la réparation de l'ADN en réalisant des coupures mono ou double brin. Par l'inhibition de ces enzymes on prive la cellule d'utiliser ses informations génétiques et donc on provoque sa mort (**Burotto et al., 2015; Amari et Djellal, 2017**).

4.4. Agents clivant l'ADN

La substance qui est actuellement la plus connue pour ses propriétés de clivage de la double hélice d'ADN est la bléomycine (**Galm et al., 2005**). Son mode d'action met en jeu des coupures des brins d'ADN résultant d'une réaction radicalaire au niveau du désoxyribose des nucléotides GT ou GC. Les antibiotiques naturels de type Enediynes (dynemicin A et neocarzinostatin) ont également un fort potentiel de clivage de l'ADN (**Lenglet, 2010**).

4.5. Agents alkylant l'ADN

Ce sont des composés possédant un ou plusieurs groupement alkyle très nucléophiles pouvant entrer en interaction avec l'ADN pour créer des liaisons covalentes qui vont avoir pour conséquence l'inhibition de sa transcription et sa réplication. Ces molécules ajoutent un groupement alkyle sur les bases azotées en formant des liens, principalement entre les guanines. Les ponts ainsi créés vont nuire à la séparation des brins et arrêter la division cellulaire. Par ailleurs, ils sont responsables de la libération de radicaux libres entraînant des cassures de la chaîne d'ADN (**Burotto et al., 2015; Amari et Djellal, 2017**).

4.6. Agents intercalant de l'ADN

Ce sont des molécules caractérisées par plusieurs noyaux aromatiques condensés, de dimension et structure telles qu'elles provoquent une détorsion de la molécule d'ADN et donc un empêchement de la progression des ARN et ADN polymérases ainsi qu'une inhibition de la réplication et de la transcription. La présence de substance intercalée entre les deux brins de l'ADN peut perturber aussi l'action de l'ADN topoisomérases I et II et provoquer des cassures mono et bicaténaires (**Binaschi et al., 1995**). Il existe différents groupes utilisés en clinique : comme les Anthracyclines (doxorubicine et la daunorubicine), les Anthracènes (mitoxantrone) ou les

Phenoxazines (dactinomycine et actinomycine-D). Ces molécules génèrent pour certains des radicaux libres (quinones, diols, époxydes, super oxydes, peroxyde d'hydrogène) pouvant altérer les membranes plasmiques et s'associer à l'ADN en tant qu'alkylant. Certains inhibiteurs de topo isomérase II, la doxorubicine, présentent une sélectivité de séquence (**Lenglet , 2010**).

CHAPITRE 02

Les anthracyclines

1. Historique

En 1963, Di Marco détecta une activité anti tumorale d'une nouvelle classe d'antibiotiques sur certains modèles de tumeurs murines. Le nom d'anthracyclines leur sera attribué. Elles ont été extraites à partir de cultures de différents streptomyces isolés d'échantillons de sol (**El-alouani, 2010**). Donc on peut dire que les anthracyclines sont des médicaments anticancéreux de la classe des antibiotiques, isolés d'un champignon du genre streptomyces. Depuis les années 70 de nombreuses anthracyclines ont été développées au cours d'études in vitro et in vivo, et ont montré une large diversité dans leurs actions biologiques et chimiques. Parmi les analogues testés dans des études précliniques, beaucoup se sont avérés décevants en phase d'essais cliniques I et II (**Muggia, 1991; Bour-Dill, 2001**).

2. Pharmacologie

2.1. Structure

Les anthracyclines possèdent une structure polyaromatique composée de 4 noyaux aromatiques portant les complexes hydroquinones et quinone (accepteur et donneur d'électrons) attachés à une partie glucidique, la daunosamine par une liaison O-glycosidique (**Figure1**). La structure moléculaire des diverses anthracyclines diffèrent par l'ajout de radicaux (**Merlet, 2011 ; Mazevet, 2015**).

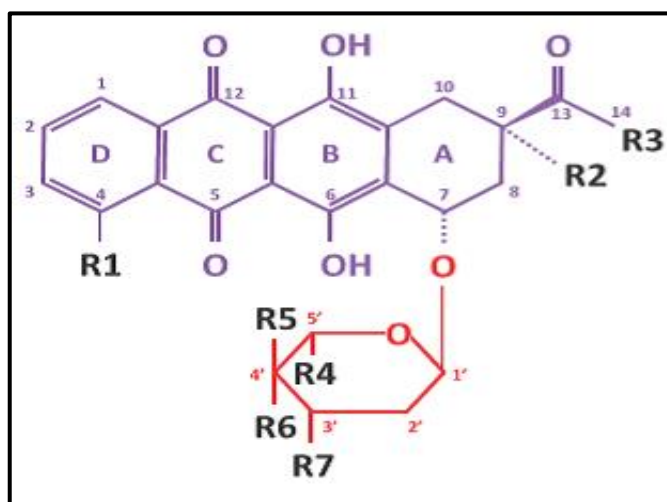


Figure 1 : Structure des anthracyclines (**Merlet, 2011**)

2.2. Pharmacocinétique

L'hydrophobicité de la doxorubicine associée à sa nature de base faible non chargée lui permet de diffuser passivement à travers la membrane plasmique par un mouvement de flip-flop du feuillet externe au feuillet interne (**figure 2**) (**Ferte, 2000 ; Chahine, 2014**). Elle atteint le noyau toujours par diffusion pour enfin se lier à l'ADN. Au pH physiologique intracellulaire (7.2-7.4), le groupement sucre se charge positivement, ce qui permet de stabiliser la drogue intercalée via des liaisons électrostatiques. Le transport transmembranaire de la doxorubicine associe ainsi une diffusion passive et un efflux actif par la P-glycoprotéine (P-gP) dont le mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé. Son accumulation intracellulaire est en fonction de la cinétique d'incorporation qui dépend des mécanismes d'influx et d'efflux (**Gallois et al., 1996 ; Chahine, 2014**).

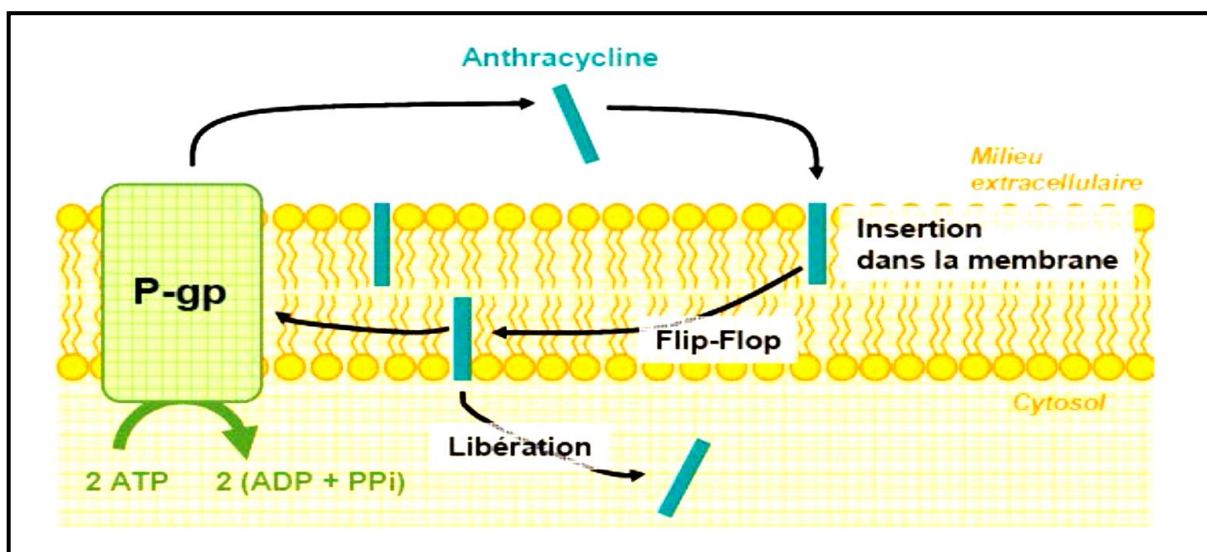


Figure 2 : Modèle de transport d'une molécule d'anthracycline par flip-flop (**Chahine, 2014**).

3. Mécanismes d'action des anthracyclines

Les anthracyclines ayant un large spectre d'action possèdent différents mécanismes antinéoplasiques afin d'induire la mort des cellules cancéreuses. Elles peuvent s'intercaler entre les bases de l'ADN, induire un stress oxydatif et inhiber l'activité de la topoisomérase II. D'autres mécanismes d'action secondaires peuvent être à l'origine de l'action antinéoplasique de la doxorubicine, dont la liaison et l'alkylation de l'ADN et l'induction de dommages directement aux membranes cellulaires (**Gascon, 2015**).

3.1. Intercalation dans la molécule d'ADN

La structure polyaromatique plane des anthracyclines leur permet de se placer entre deux paires de bases de l'ADN et d'y contracter des liaisons de haute affinité (**Donatiello, 2002**). Les anthracyclines se lient de façon non covalente aux doubles-brins de l'ADN pour former un complexe ADN-anthracycline (**figure 3**). Les interactions dans ce complexe sont de deux ordres, hydrophobes et électrostatiques (**Bour-Dill, 2001**). De plus, le complexe ADN-doxorubicine est plus susceptible d'être clivé et d'activer ainsi une réponse cellulaire liée aux bris simples brins en induisant l'apoptose des cellules. Cette voie est indépendante de l'inhibition de la topoisomérase II par la doxorubicine (**Wallace, 2003 ; Gascon, 2015**).

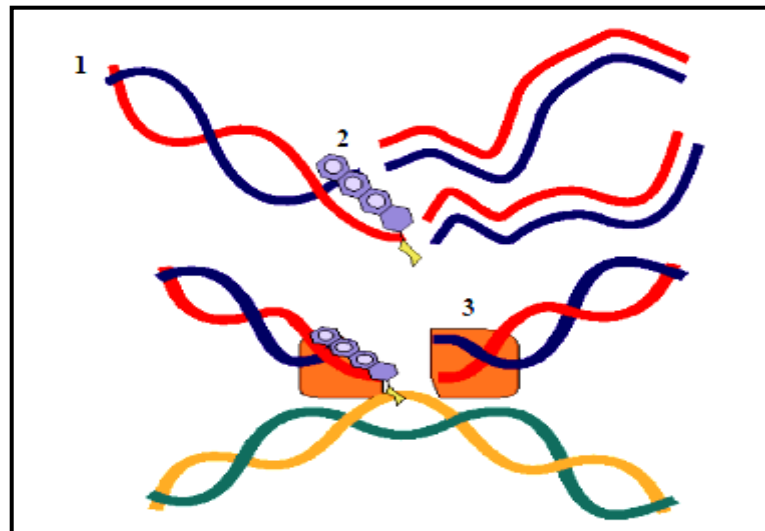


Figure 3 Mécanisme d'action des anthracyclines: intercalation dans l'ADN et stabilisation de l'enzyme topoisomérase II. 1. ADN 2. Anthracycline 3. Topo isomérase II (**Chahine, 2014**).

3.2. Interaction avec l'enzyme topoisomérase II

Cette enzyme est responsable de la conservation de la structure tridimensionnelle de l'ADN. La présence de la molécule d'anthracycline au niveau du complexe topoisomérase II et ADN stabilise les coupures double brins et inhibe l'action de l'enzyme chargée de relier les extrémités libres des brins coupés pour la restitution de la structure tridimensionnelle de l'ADN (**Donatiello, 2002**). Le principal rôle de l'enzyme est de relaxer la structure de l'ADN en induisant des bris doubles brins et ainsi rendre accessible les différents sites de l'ADN aux molécules et

permettent d'exercer leur rôle (**Rao, 2013 ; Gascon, 2015**). La topoisomérase crée un complexe avec l'ADN pour pouvoir exercer son activité cellulaire, soit d'induire des coupures simples et doubles brins afin de modifier la structure de l'ADN. Le complexe ainsi formé se nomme aussi complexe de clivage. En présence de doxorubicine, les molécules viennent inhiber la topoisomérase en stabilisant le complexe lorsque les coupures sur les chaînes sont induites, empêchant ainsi la ligation des brins (**Chen et al., 2013; Gascon, 2015**).

3.3. Formation de radicaux libres

La réduction enzymatique de l'anneau anthracycline produit un radical libre semiquinone qui à son tour conduit à la production d'un radical libre hydroxyle ; de plus, la conjugaison de la partie hydroquinone de la molécule d'anthracycline avec le fer ferrique intracellulaire peut conduire à la production non-enzymatique de radicaux libres (**Donatiello, 2002**). Les radicaux libres produits agissent sur les structures à proximité. Les principaux dommages causés par le stress oxydatif sont des dommages à l'ADN, aux membranes cellulaires et la peroxydation des lipides. Les dégâts induits sont souvent très importants : la cellule ne peut pas effectuer la réparation et va entrer en apoptose (**Yang et al., 2014; Gascon, 2015**).

L'action proapoptotique des anthracyclines est initiée par les radicaux libres qui activent la protéine p53 et sa fixation sur l'ADN. La p53 y active la transcription du gène Bax (médiateur proapoptotique) et inhibe celle du gène Bcl-xL (médiateur antiapoptotique). Le gène Bax induit la libération du cytochrome C par la mitochondrie, en ouvrant le pore mitochondrial, tandis que le gène Bcl-xL a l'effet inverse (**Monsuez, 2009**). La synthèse d'ADN est donc inhibée (**Chahine, 2014**).

4. Différents types d'anthracyclines

Les principales anthracyclines sont la daunorubicine, la doxorubicine, l'épirubicine, la zorubicine, l'aclarubicine, la pirarubicine et l'idarubicine. 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 les cardiomyopathies). 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®). Les différentes Dose

cumulative totale selon les types des anthracyclines sont résumées dans le tableau 1 (El-alouani,2010).

Tableau 1 : Différents types d'anthracyclines et leurs doses cumulatives totales utilisées en clinique (El-alouani, 2010).

| Anthracyclines | Spécialités pharmaceutiques | Doses cumulatives totales (adulte) mg/m² |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Daunorubicine | Cérubidine Inj Daunoxome liposomale | 600 |
| Doxorubicine | Adriblastine Caelyx Inj, liposomale Myocet Inj, liposomale | 550 |
| Épirubicine | Farmorubicine Inj | 900 |
| Pirarubicine | Théprubicine Inj | 600-700 |
| Idarubicine | Zavedos® Inj | 93 |
| Mitoxantrone | Novantrone® Inj | 160 |

5. Indications des anthracyclines

Généralement les anthracyclines sont utilisées en association ou en relais avec d'autres agents chimiothérapeutiques comme par exemple, le 5-fluorouracile, le cyclo-phosphamide, le paclitaxel ou la vincristine. (Chahine,2014).

5.1. Doxorubicine et épirubicine

Ses indications sont assez nombreuses : Carcinomes du sein leur taux de réponse 40 à 50%, sarcomes des os et des parties molles, maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens, tumeurs solides de l'enfant, cancers du poumon, leucémies aiguës et chroniques, cancers de la vessie, cancer de l'ovaire, cancer de l'estomac (Heron, 2009).

5.2. Daunorubicine

Les principales indications retenues sont : leucémies aiguë, leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë, lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens (**Heron, 2009**).

5.3. Idarubicine

L'idarubicine est indiqué surtout dans les leucémies aiguës comme par exemple la myéloblastiques (induction) et lymphoblastiques (rechutes) (**Heron, 2009**).

6. Toxicité des anthracyclines

La Toxicité des anthracyclines est répartie en deux types : la toxicité tardive et la toxicité immédiate.

6.1. Toxicité tardive

Les anthracyclines sont toxiques pour les tuniques des vaisseaux et étaient, autrefois, à l'origine de veinites et de scléroses veineuses lorsqu'elles étaient injectées sur des voies veineuses périphériques. Il en résulte une diminution progressive du capital veineux si le traitement n'est pas réalisé sur une voie veineuse centrale. Il peut exister une hyperpigmentation au niveau des sites d'injection (**Willson-plat, 2004**).

6.2. Toxicité immédiate

Cette toxicité se produit dans les jours qui suivent l'injection de la drogue. Elle n'est pas majorée par l'insuffisance hépatique. Les tissus les plus fréquemment concernés sont les tissus à renouvellement cellulaire rapide comme la moelle osseuse et les muqueuses (**Willson-plat, 2004**). La toxicité immédiate est représenté dans les effets secondaires suivent :

- La toxicité médullaire est majeure et porte sur les trois lignées sanguines. La thrombopénie succède le plus souvent de quelques jours à la granulopénie. L'anémie est de survenue retardée et souvent modérée.
- Les troubles digestifs tels que nausée et vomissement sont quasi constants.

- La toxicité au niveau des muqueuses est fréquente et se traduit par une inflammation, une abrasion et une érosion des muqueuses, notamment la muqueuse buco pharyngée.
- La toxicité au niveau des tissus sous-cutanés est la conséquence de l'extravasation des anthracyclines en dehors de la veine. L'évolution spontanée est très sévère. La phase inflammatoire est suivie d'une nécrose extensive en profondeur menaçant les articulations lorsque la lésion initiale siège au niveau du poignet ou du pli du coude (**Willson-plat, 2004**).
- L'alopécie c'est-à-dire la perte de tous les poils et cheveux, c'est l'effet le plus fréquent (**Balosetti, 2016**) et presque obligatoire lors d'un traitement par anthracyclines. Elle débute généralement vers le quinzième jour du premier cycle de chimiothérapie. Les cheveux repoussent à l'arrêt du traitement. D'autres effets sont décrits comme les céphalées, la fièvre et l'apparition de phlébite. Ces manifestations régressent généralement en moins de trente minutes (**Willson-plat, 2004**).
- La toxicité cardiaque est cumulative et liée à la dose, avec une dose totale maximale tolérée de 550 mg/m² pour la doxorubicine (**Bonita et Pradhan, 2013 ; Chahine, 2014**). Elle se manifeste principalement sous deux formes : 1) la cardiotoxicité immédiate survient immédiatement au cours de l'administration de la doxorubicine mais plus fréquemment dans les heures qui suivent la perfusion, principalement représentée par des troubles du rythme cardiaque (**Geisberg et Sawyer, 2010; Colombo et al., 2013**). 2) la cardiotoxicité chronique apparaît le plus souvent plusieurs semaines ou plusieurs mois (un à trois mois) après la dernière cure de chimiothérapie, délai pouvant aller, selon certains auteurs, jusqu'à deux ans. Les manifestations cliniques se traduisent principalement par une insuffisance cardiaque sévère et irréversible à prédominance du ventricule gauche (**Wojtacki, 2000; Geisberg et Sawyer, 2010 ; Colombo et al., 2013**).

Ce dernier type de toxicité sera détaillé ultérieurement dans le prochain chapitre.

CHAPITRE 03

La cardiotoxicité des anthracyclines

1. Anatomie de cœur

Le cœur est un organe creux et musculaire, situé entre les deux poumons dans le médiastin antérieur. Il est composé de quatre cavités (**Figure 4**): deux cavités ventriculaires, le ventricule gauche (VG), le ventricule droit (VD), les oreillettes gauches (OG), droites (OD). Les ventricules sont séparés par une cloison, le septum. Les ventricules et les oreillettes sont reliés par l'intermédiaire des valves : la valve mitrale à gauche et la valve tricuspide à droite (**Haddad, 2007**).

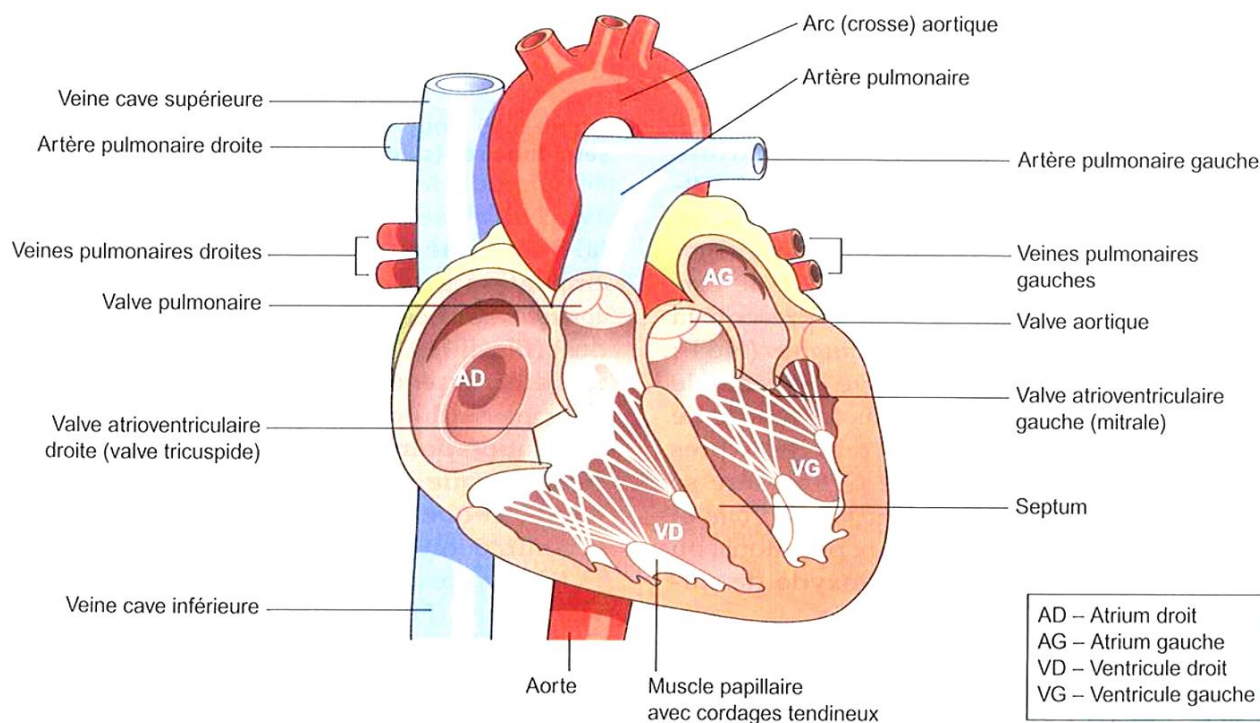


Figure 4 : Représentation schématique du cœur (**Mazevet, 2015**).

Au niveau cellulaire, le cœur est composé de trois types de cellules: les cardiomyocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales. Les cardiomyocytes occupent environ 75% du volume cardiaque mais représentent en nombre seulement 20% des cellules cardiaques. Il existe 3 types de cardiomyocytes: les cardiomyocytes contractiles permettant la fonction de contraction, les cellules cardionectrices (cellules nodales et cellules de Purkinje) spécialisées dans l'initiation et la conduction de l'excitation, et les cellules myoendocrines qui assurent la fonction endocrine. Les cardiomyocytes adultes sont des cellules spécialisées, différenciées et qui ont perdu la capacité de se diviser. Ils sont généralement mononuclés (bien qu'il soit fréquent de retrouver des cardiomyocytes

binuclés chez les rongeurs), et constitués d'un cytoplasme riche en protéines et ions, d'un réticulum sarcoplasmique compartiment intracellulaire spécialisé dans le stockage et la libération du calcium, et d'une grande quantité de mitochondries qui constituent la réserve énergétique indispensable au fonctionnement du cœur (**Mazevet, 2015**).

Outre les cardiomyocytes, le cœur est également composé de fibroblastes qui représentent en nombre 70% des cellules cardiaques (**Mazevet, 2015**).

2. Maladies cardiaques

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont des maladies qui touchent le cœur et les vaisseaux. Ils représentent la deuxième cause de décès et combinées avec le cancer (**Belanger et al., 2014**). La maladie coronarienne, les accidents vasculaires cérébraux et l'insuffisance cardiaque chronique rassemblent 75% des pathologies cardiovasculaires et sont responsables à eux seuls de 29% des décès annuels (**Mazevet, 2015**).

La figure 5 illustre les différents organes pouvant être affectés: le cerveau avec l'accident vasculaire cérébral (AVC), le cœur avec l'angine de poitrine voire l'infarctus du myocarde (IDM), ou les artères périphériques avec l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) (**Amidou, 2018**).

2.1 Cardiomyopathie hypertrophique

La cardiomyopathie hypertrophique est une cardiopathie définie par une augmentation de la masse totale ou partielle du myocarde pouvant faire obstacle ou non au libre passage du sang dans la cavité ventriculaire durant la systole. La cardiomyopathie hypertrophique se caractérise donc par une hypertrophie ventriculaire, qu'elle soit gauche et/ou droite, généralement asymétrique touchant le plus souvent le septum inter-ventriculaire. L'hypertrophie cardiaque (HC) peut aussi bien toucher l'oreillette que le ventricule (**Mullen et Jennings, 2007**).

2.2 Cardiomyopathie dilatée

La cardiomyopathie dilatée (CMD) est définie par l'association d'une dilatation VG et d'une insuffisance cardiaque d'étiologie indéterminée. On admet comme critères diagnostiques un

diamètre VG $> 27\text{mm/m}^2$ et/ou une fraction d'éjection inférieure à 0,40 - 0,45 (ou % de raccourcissement $< 0,30$). La CMD est caractérisée par une altération sévère de la fonction systolique VG c'est-à-dire une diminution de la fraction d'éjection (FE) : proportion de sang éjecté par le cœur lors de chaque systole (**Kumar et al., 2015**).

2.3 Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome se définissant comme l'incapacité du cœur à fournir un débit sanguin suffisant pour répondre aux besoins métaboliques et fonctionnels de l'organisme, à un niveau normal de pression de remplissage. Un patient est diagnostiqué IC lorsqu'il présente à la fois des symptômes et des signes cliniques typiques de l'IC (essoufflement à l'effort ou au repos, fatigue, tachycardie, effusion pleurale, hépatomégalie), associés à une preuve objective de dysfonction cardiaque, le plus souvent évaluée par échocardiographie (**Dickstein et al, 2008**).

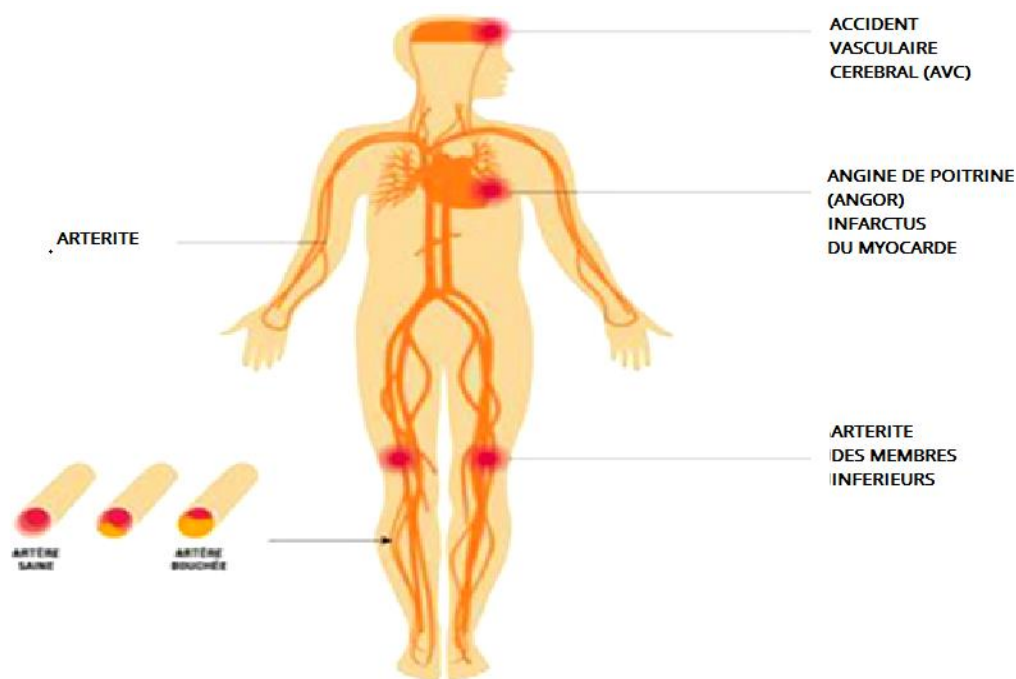


Figure 5 : Différentes maladies cardiovasculaires selon leur localisation (**Amidou, 2018**).

3. Cardiotoxicité de la chimiothérapie

La complication cardiaque la plus sévère des thérapies anticancéreuses est l'insuffisance cardiaque congestive. Selon les recommandations nord-américaines, les patients recevant une chimiothérapie cardiotoxique peuvent être considérés comme appartenant au groupe à risque

d'insuffisance cardiaque de stade A. Un récent consensus d'experts européens et américains a notamment permis de préciser et de classer les dysfonctions cardiaques associées aux thérapies anticancéreuses (Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction : CTRCD) (**Gunencia, 2015**).

3.1 Classification des cardiotoxicités

Deux types de cardiotoxicité sont différenciés :

- **Type I** : Lésions doses dépendantes et irréversibles. En cas de reprise de la même chimiothérapie, il existe une haute probabilité de récurrence de la dysfonction ventriculaire gauche. D'un point de vue histologique, les lésions observées sont le plus souvent l'apparition de vacuoles cytoplasmiques, une désorganisation myofibrillaire et des lésions de nécrose.
- **Type II** : Lésions indépendantes de la dose, réversibles. Il existe de fortes chances de récupération de la fonction cardiaque après interruption de la chimiothérapie, et il est possible de reprendre celle-ci à distance sans à priori déclencher une nouvelle dysfonction cardiaque (**Guenancia, 2015**).

3.2 Cardiotoxicité induite par les anthracyclines

Les anthracyclines et plus particulièrement la doxorubicine exercent une cardiotoxicité se traduisant par des complications diverses qui peuvent se produire précocement ou tardivement. La pénétration des anthracyclines dans les cardiomyocytes cause des changements au niveau tissulaire et cellulaire.

3.2.1 Altérations du tissu cardiaque induites par les anthracyclines

Les anthracyclines entraînent une cardiotoxicité de type I irréversible caractérisée par des dommages permanents associés à une mort cellulaire des cardiomyocytes et des changements ultra structuraux (**figure 6**). Elle est le plus souvent associée à une cardiomyopathie dilatée. Cette cardiotoxicité peut survenir au moment de l'injection ou quelques heures après (effets aigües), dans la première année après la fin du traitement (effets chroniques précoces) ou quelques années après la fin du traitement (effets chroniques tardifs) (**Mazevet, 2015**).

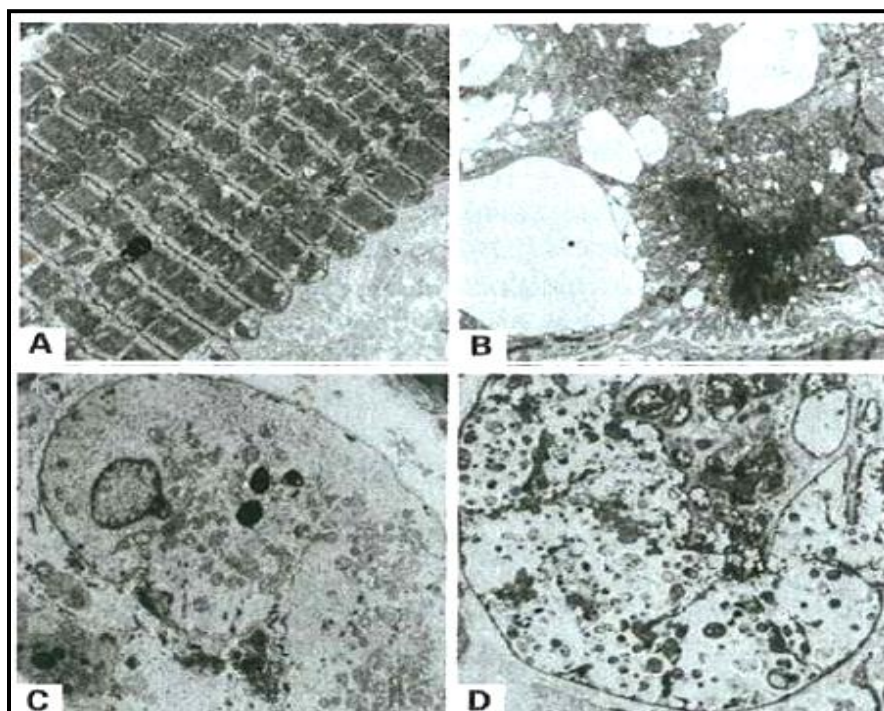


Figure 6 : Altérations ultrastructurelles induites par les anthracyclines. A: myocarde normal
 B: Vacuolisation des cellules myocardiques C: Atteintes des myofibrilles D: Nécrose du myocarde
 (Mazevet, 2015).

3.2.1.1 Cardiotoxicité aiguë

Les manifestations immédiates de la cardiotoxicité des anthracyclines sont principalement représentées par des tachycardies sinusales ou des anomalies de l'électrocardiogramme (ECG), comme des altérations de la repolarisation portant sur le segment ST et de l'onde T. Ces modifications électrocardiographiques sont très fréquentes et indépendantes de la dose et du type d'anthracycline administrée. Elles peuvent apparaître pendant l'administration de l'anthracycline mais surviennent plus fréquemment dans les heures qui suivent la perfusion. Cette forme de toxicité aiguë, qui est rarement grave sur le plan clinique, ne permet habituellement pas de prédire la survenue de manifestations de toxicité chronique et n'est généralement pas une cause d'abandon du traitement (Delemasure, 2006).

3.2.1.2 Cardiotoxicité subaiguë

Comme les troubles du rythme ventriculaires ou d'IC aiguë, peuvent être en revanche particulièrement graves et engager le pronostic vital. Cette forme de toxicité subaiguë peut s'observer quelques jours ou quelques semaines après la dernière injection de l'anthracycline. Les troubles du rythme ventriculaire, tachycardie ou fibrillation, surviennent parfois après l'apparition

d'une fibrillation auriculaire, et peuvent être responsables de mort subite. L'IC aiguë se manifeste par une péricardite et/ou une myocardite. Cliniquement, un œdème pulmonaire aigu associé à un collapsus ou un état de choc cardiogénique peut survenir. À l'échocardiographie, le ventricule gauche apparaît peu dilaté mais très hypokinétique avec une augmentation de l'épaisseur du septum et de la paroi postérieure liée à la présence d'un œdème. L'amélioration sans séquelle est possible en quelques jours avec un traitement adapté (**Delemasure, 2006**).

3.2.1.3 Cardiotoxicité chronique

Cette complication redoutable est observée, selon les études, chez 0,4 à 23 % des patients traités et se traduit par une IC congestive, à prédominance gauche, dont la mortalité est élevée. La survenue des signes cliniques est décalée par rapport à l'administration de l'anthracycline. Cette forme de toxicité chronique apparaît le plus souvent plusieurs semaines ou plusieurs mois (un à trois mois) après la dernière cure de chimiothérapie, délai pouvant aller, selon certains auteurs, jusqu'à deux ans (**Delemasure, 2006**).

3.3 Mécanismes moléculaires de la cardiotoxicité induite par les anthracyclines

Le mécanisme moléculaire de cardiotoxicité des anthracyclines a également été largement étudié dont sa physiopathologie fait essentiellement intervenir le métabolisme du fer et le stress oxydant (**Simunek et al., 2009**), Cependant d'autres mécanismes entrent aussi en jeu.

3.3.1. Induction d'un stress oxydant

L'hypothèse du développement d'un stress oxydatif induit par un traitement aux anthracyclines a été largement documentée. En effet, les anthracyclines produisent des radicaux libres et plus particulièrement des espèces réactives de l'oxygène (ROS) via différents mécanismes (**Hrdina et al., 2000 ; Keizer et al., 1990**). Le stress oxydatif peut être produit par deux voies différentes, soit en présence d'enzymes capables de réduire la molécule (voie enzymatique), soit par son association avec des atomes de fer (voie dépendante des ions ferriques) (**Delemasure et al., 2006**).

3.3.1.1. Voie enzymatique

Les anthracyclines sont capables d'induire une production accrue de radicaux libres oxygénés principalement au niveau de la membrane interne de la mitochondrie (**Xu et al., 2005**), du fait de leur structure de type quinone, pouvant subir une réduction, catalysée par des déshydrogénases liées à la flavine ou des réductases incluant la cytochrome P450 réductase, la NADH déshydrogénase (ou complexe I de la chaîne mitochondriale de transport d'électrons), la xanthine oxydase et la cytochrome b5 réductase (**Olson, 1990; Tokarska-Schlattner, 2006**). De plus, plusieurs isoformes de l'oxyde nitrique synthase sont capables de catalyser la réduction à un électron de la doxorubicine avec la production subséquente de superoxyde et une diminution de l'oxyde nitrique. Ces enzymes sont largement distribuées dans les tissus et la formation de radicaux libres se déroule donc dans de nombreux organes et lignées cellulaires tumorales.

L'addition d'un électron libre convertit le groupement quinone du cycle C de la doxorubicine en un radical libre semi-quinone. En présence de dioxygène, ce radical libre est rapidement oxydé et donne son électron au dioxygène moléculaire pour former un anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) (**Minotti, 1999; Delemasure et al., 2006**). Le radical superoxyde ainsi formé sera également oxydé par la superoxyde dismutase pour former du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). L'anion superoxyde peut alors réagir avec le peroxyde d'hydrogène selon la réaction de Haber-Weiss, formant ainsi le radical hydroxyle (OH^{\cdot}) (**Iarussi et al., 2001 ; Zucchi, 2003**). Cette réaction est catalysée par l'ion fer(III). Ce radical hydroxyle est l'une des espèces chimiques les plus réactives. L'anion superoxyde peut également réagir avec le monoxyde d'azote pour produire l'anion peroxynitrite ($ONOO^-$), agent oxydant très instable, menant à la formation de radicaux hydroxyles (**Figure 7**) (**Chavalle, 2017**).

Sous l'effet de stimuli inflammatoires induit par les anthracyclines, une grande quantité de monoxyde d'azote (NO) est produite à partir de la l'arginine par l'enzyme NO synthase sous sa forme inductible (iNOS) présente au niveau des macrophages et des cellules vasculaires (**Vasquez-Vivar, 1997**). L' $O_2^{\cdot-}$ et le NO^{\cdot} sont modérément toxiques individuellement, mais lorsqu'ils sont produits de façon concomitante et en grandes quantités, ils se combinent immédiatement pour former un oxydant puissant, le peroxynitrite ($ONOO^-$) (**figure 7**) (**Delemasure et al., 2006**).

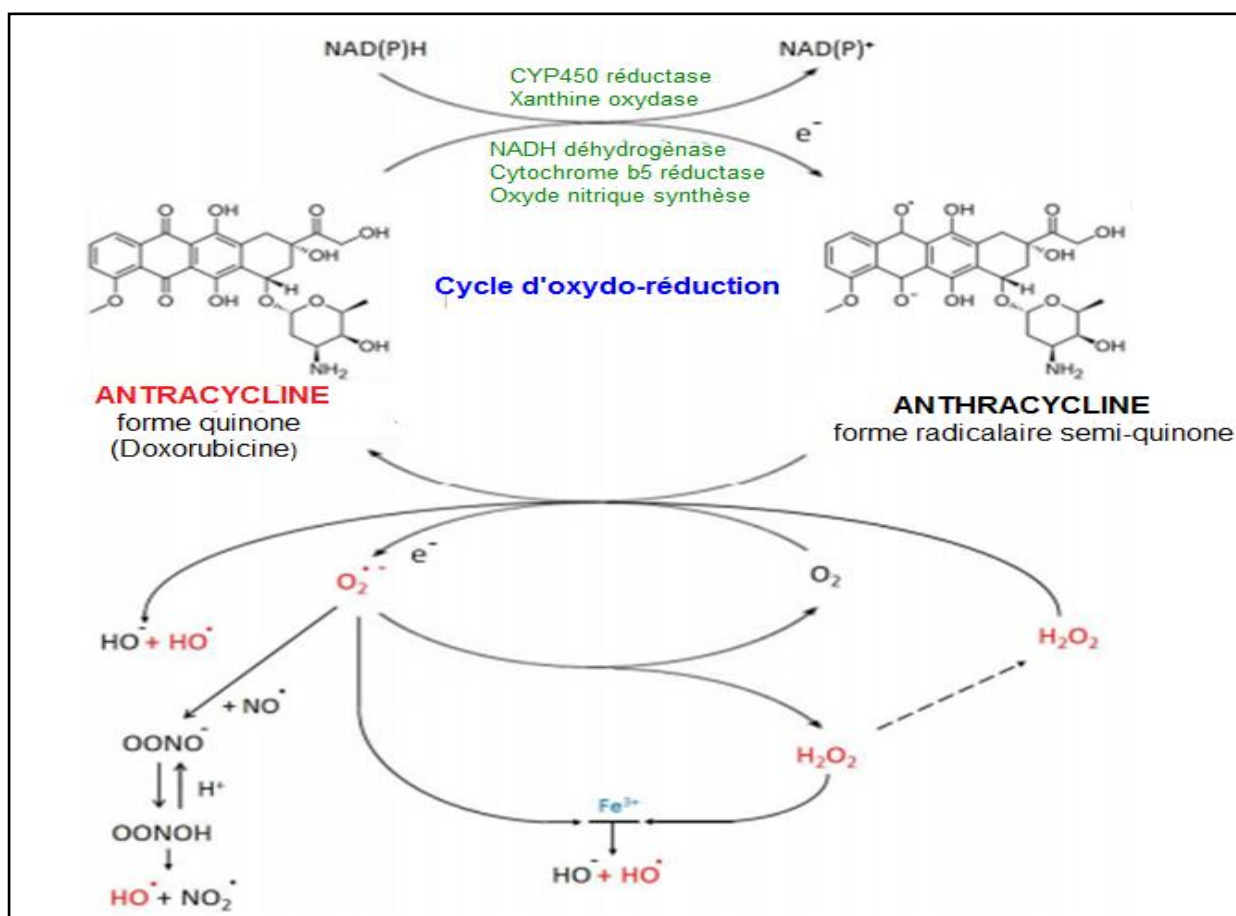


Figure 7 : Formation de ROS par réduction à un électron de l'anthracycline (doxorubicine) (Chavalle, 2017)

La production de radicaux libres par les anthracyclines, au sein des cellules myocardiques, endommageraient l'ADN, les protéines et les constituants des membranes cellulaires (Iarussi et al., 2001) et ayant pour conséquence une évolution de la cellule vers l'apoptose (Hsiu-Chuan, 1996).

3.3.1.2. Voie dépendante des ions ferriques

➤ Formation de complexe Fe(III)-anthracycline

Comme vu précédemment, l'ion fer(III) peut catalyser la réaction de Haber-Weiss à l'origine de la formation de radicaux hydroxyles (Figure 7). Alternativement, une interaction directe entre l'ion fer(III) et l'anthracycline pourrait être impliquée, formant un complexe organométallique (Xu, 2005). Au sein de la cellule, l'ion ferrique Fe³⁺ libre, libéré de ses sites de stockage, transferrine et ferritine par l'attaque des anthracyclines, se lie à trois molécules d'anthracyclines pour former un complexe très stable : Fe³⁺– (anthracycline)³ (Gammella et al., 2014). La chélation de l'ion fer(III)

rend l'anthracycline plus électrophile, permettant son auto-réduction en un complexe radicalaire Fe^{2+} - (anthracycline)³, par transfert intramoléculaire d'électron. Cette réaction peut également être catalysée par le système cytochrome P450. En présence de dioxygène moléculaire, le Fe^{2+} est rapidement oxydé en Fe^{3+} , avec la formation de radicaux superoxydes (**Figure 8**) (**Powis, 1987 ; Liu, 2003; Tokarska-Schlattner, 2006**).

Contrairement à la réduction de la doxorubicine menant à la formation de dérivés 7-déoxyglycones, la réduction du complexe avec le fer(III) n'est pas associée à une perte de doxorubicine ou à la formation de métabolites aglycones.

D'autres ions métalliques tels que le cuivre Cu(II) ou le magnésium Mg(II) peuvent se substituer au fer(III) pour former un complexe avec la doxorubicine et mener à la formation de ROS. De plus, des ions métalliques réduits tels que le fer (II) ou le cuivre (I) peuvent également cliver le peroxyde d'hydrogène afin de former des radicaux hydroxyles (**Chavalle, 2017**).

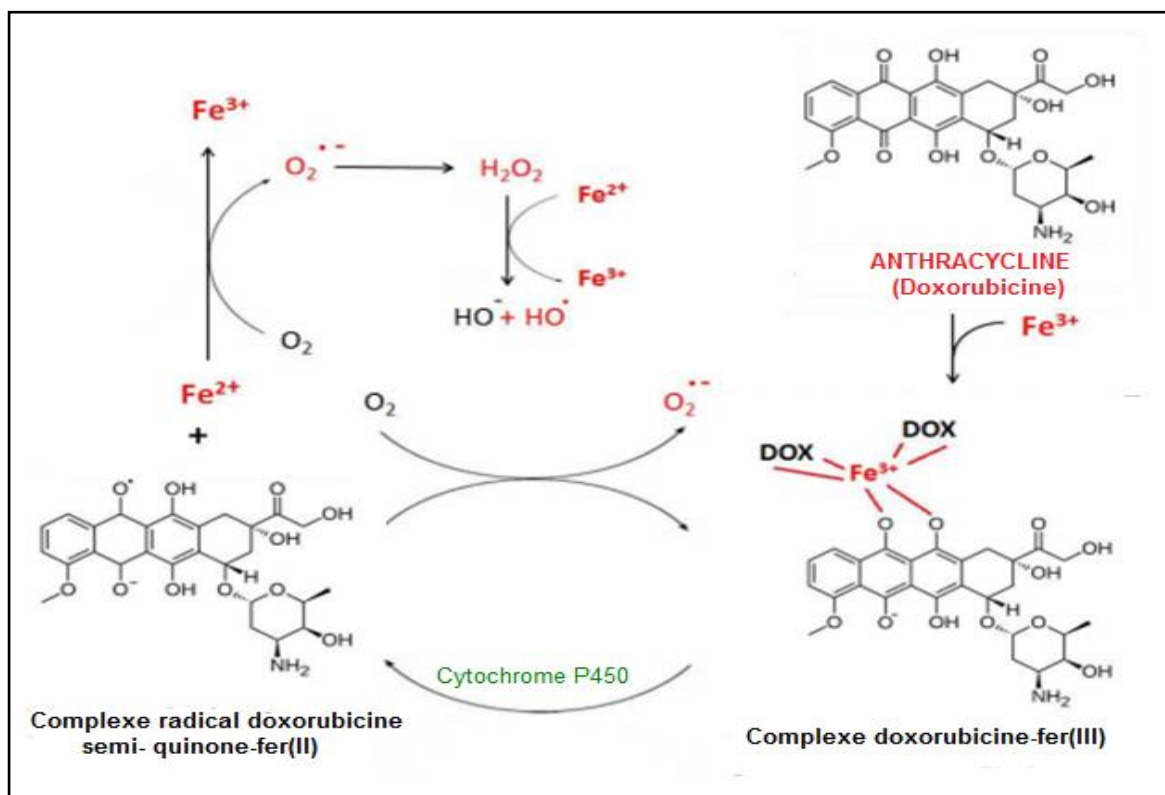


Figure 8 : Formation de ROS par formation du complexe anthracycline-fer(III) (**Chavalle, 2017**)

A cause de sa réactivité, les concentrations en fer libre sont très limitées (10-13 mol/L) alors que sa concentration totale est d'environ 10⁻⁴ à 10⁻⁵ mol/L. La plupart du fer est stocké sous forme

liée à la ferritine mais la doxorubicine induit une perturbation de l'homéostasie ferrique (**Keizer et al., 1990**).

➤ **Homéostasie ferrique et anthracyclines**

La formation du complexe fer(III) avec les anthracycline est un phénomène auto-entretenu. Etant donnée la faible quantité de fer libre intracellulaire disponible pour catalyser les réactions de formation des radicaux libres, il devrait y avoir une forte dérégulation de l'homéostasie ferrique, avec un relargage de fer intracellulaire. Des études in vitro suggèrent que la formation de radicaux libres à partir de la semi-quinone est accompagnée par le relargage du fer par la ferritine, protéine de stockage du fer la plus importante. L'anion superoxyde présente des facteurs stérique et pharmacodynamique autorisant le relargage du fer (**Chavalle, 2017**).

Le fer peut également provenir de l'aconitase cytoplasmique, une enzyme qui isomérisé le citrate en isocitrate grâce à son site catalytique [4Fe-4S]. Le quatrième atome de fer de l'aconitase est facilement détachable par les ROS produit lors du cycle d'oxydo-réduction de la doxorubicine. Il en résulte la formation d'une protéine avec un site [3Fe-4S], sans activité aconitase et la libération d'un ion fer (III). De plus, le doxorubicinol, métabolite alcool secondaire de la doxorubicine, permet également le relargage de quatre ions fer(III) à partir de l'aconitase cytoplasmique, à l'origine de sa conversion en protéine régulatrice du fer, l'IRP-1 (**Figure 9**) (**Chavalle, 2017**).

L'IRP-1 ainsi formée intervient dans la modulation de l'expression du récepteur à la transferrine (TfR) et de la ferritine. En effet, celle-ci se lie avec une haute affinité à des iron-conserved elements (IRE) dans des régions non transcrites de l'ARNm du TfR et de la ferritine, augmentant la stabilité du premier et bloquant la transcription du second. Il en résulte une augmentation de l'expression du récepteur à la transferrine et une accumulation d'ions ferriques dans la cellule, sous forme non liée, pouvant de nouveau complexer trois molécules de doxorubicine et produire des ROS. La conversion de l'aconitase facilite donc l'absorption sur la séquestration du fer (**Chavalle, 2017**).

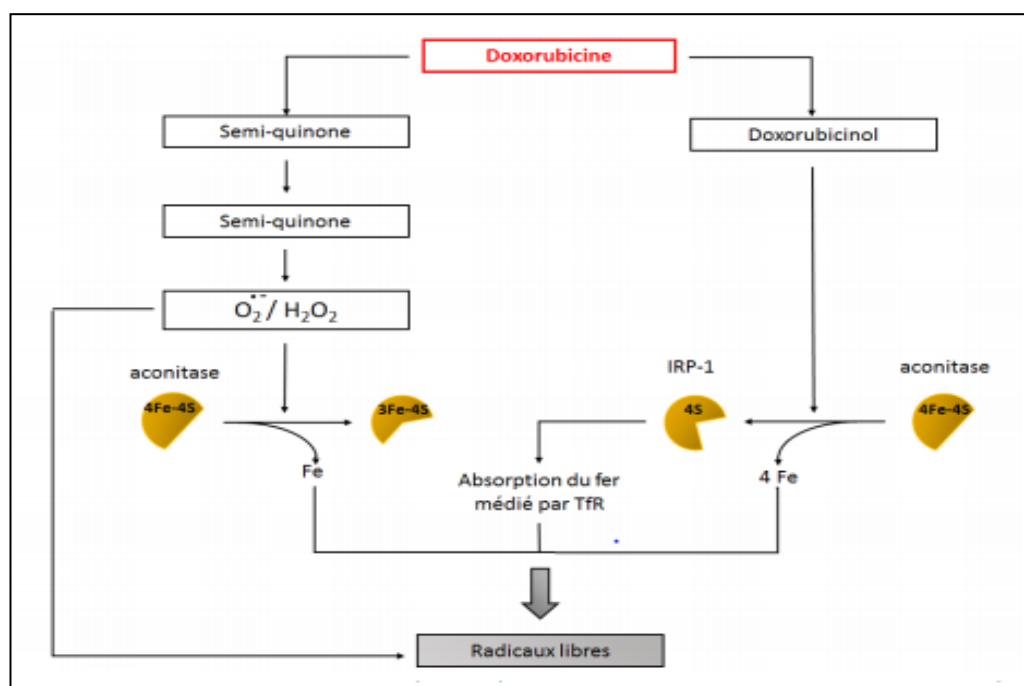


Figure 9 : Libération de fer à partir de l'aconitase cytoplasmique et formation de ROS
(Chavalle, 2017)

3.3.2 Inhibition de la topoisomérase II

Récemment connu, semble le principal mécanisme de cytotoxicité antitumorale. Cette enzyme est responsable de la conservation de la structure tridimensionnelle de l'ADN. La présence de la molécule d'anthracyclines au niveau du complexe topoisomérase II – ADN stabilise les coupures double brins et inhibe l'action de l'enzyme chargée de relier les extrémités libres des brins coupés (Hrelia et al., 2002).

La topoisomérase II est une enzyme régulant l'état d'enroulement de l'ADN en générant des coupures double brin transitoires de l'ADN. Elle est indispensable à différents processus cellulaires tels que la réplication, la transcription, la condensation de la chromatine et la ségrégation chromosomique (Hrelia et al., 2002). Les changements topologiques de l'ADN nécessitent l'introduction de cassures double brin transitoires produites par les topoisomérases II sans générer de dommages à l'ADN. Ce mécanisme est décrit dans la figure 10.

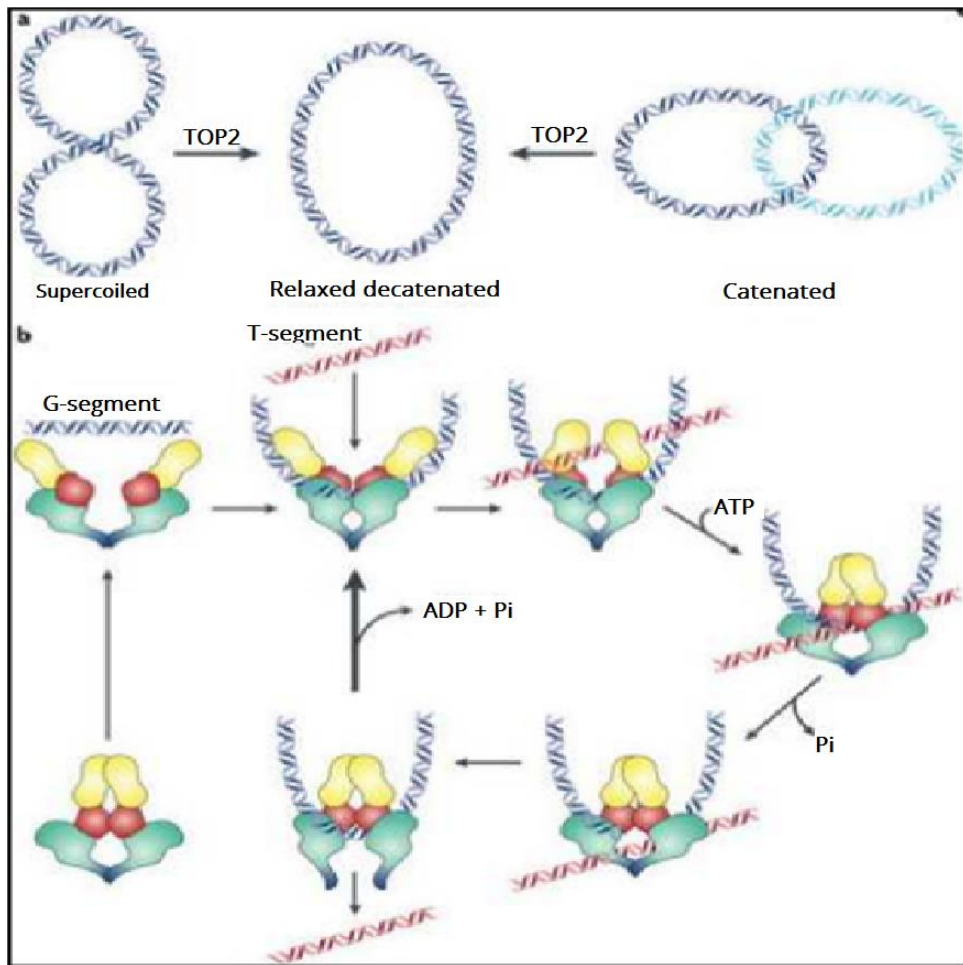


Figure 10 : Mécanisme d'action de la topoisomérase II (Nitiss, 2009).

a: Réaction catalysée par la TopII β : Mécanisme d'introduction de cassures double brin de l'ADN par la TopII.
 b: La topoisomérase interagit avec les deux brins d'ADN, générant ainsi des cassures transitoires double brin de l'ADN et permettant d'exercer ses fonctions notamment dans la réplication et la transcription des gènes.

La Top II interagit avec les deux brins d'ADN afin de générer des coupures. Elle introduit une cassure double brin de l'ADN en interagissant d'abord avec le brin d'ADN nommé segment G puis l'autre brin appelé segment T. En présence de Mg^{2+} , l'enzyme clive l'ADN sur 4 paires de base en formant un complexe ADN-Top II lié de manière covalente appelé complexe de clivage. L'hydrolyse de deux molécules d'ATP permet le passage du segment T au travers de la coupure puis réassemble l'ADN clivé à l'aide d'une ligase (Nitiss, 2009 ; Mazevet, 2015).

Les anthracyclines inhibent l'action de la topoisomérase II des cardiomyocytes en stabilisant le complexe de clivage par formation de liaisons hydrogènes de l'enzyme qui ne peut alors plus assurer ses fonctions ce qui conduit à l'induction de dommages à l'ADN. Cela aurait pour

conséquence des altérations mitochondriales et la formation d'espèces réactives de l'oxygène (Figure11) (Vejpongsa et al., 2014 ; Mazevet, 2015).

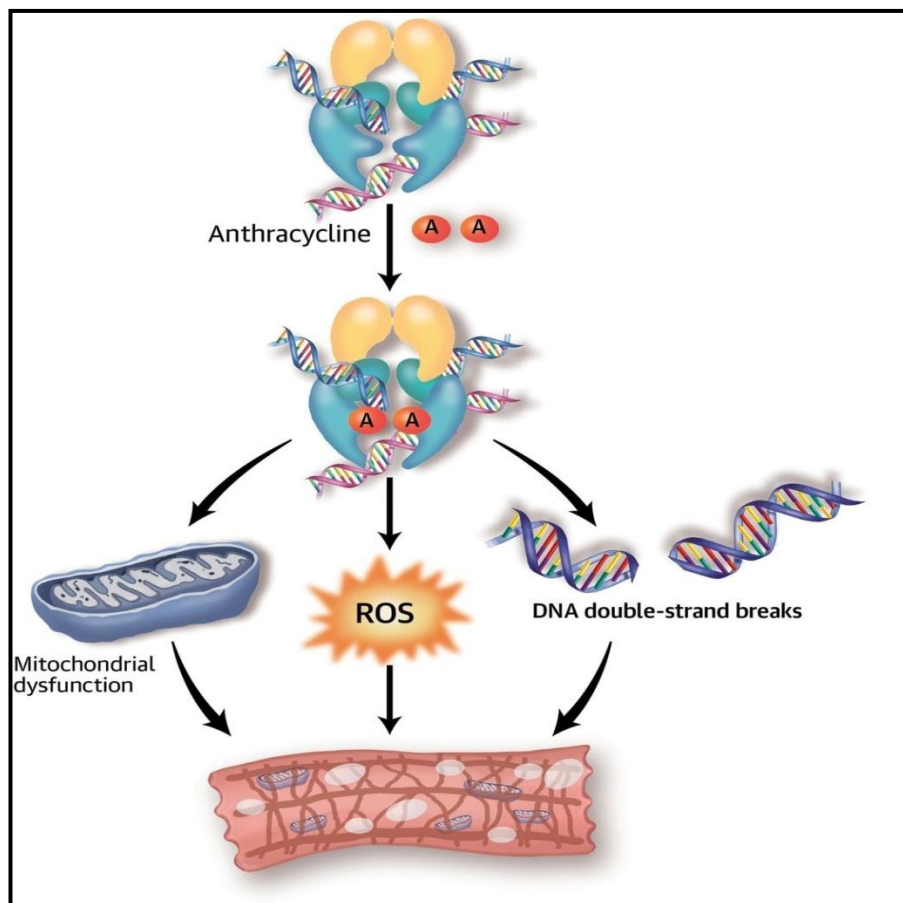


Figure 11 : Mécanismes d'action de la cardiotoxicité des anthracyclines (Vejpongsa et al., 2014).

Il existe deux isoformes de la topoisomérase II: la TopII α exprimée dans les cellules prolifératrices et impliquée dans la réplication de l'ADN et la ségrégation chromosomique et la TopII β impliquée dans la transcription et la réparation des cassures de l'ADN. Il est à noter que certains types de cellules cancéreuses surexpriment la TopII α . Le ciblage de celle-ci par les anthracyclines permet ainsi de diminuer la prolifération des cellules cancéreuses et la croissance tumorale. Néanmoins, les anthracyclines inhibent également la TopII β , exprimée dans le cœur et participeraient ainsi à leurs effets cardiotoxiques (Mazevet, 2015).

Une étude récente a montré l'implication de la TopII β dans la cardiotoxicité induite par la DOX. En effet, des souris transgéniques KO TopII β Δ/Δ traitées à la DOX à 25mg/kg (5mg/kg, injections en intrapéritonéal (ip), une fois par semaine, pendant 5 semaines) ne développent pas de cardiotoxicité (Zhang et al., 2012). Ces souris étaient notamment protégées des dysfonctions

mitochondriales, de la phosphorylation oxydative ainsi que des cassures double brin de l'ADN suggérant que la TopII β est le premier médiateur de la cardiotoxicité induite par la DOX. Ces résultats montrent que l'inactivation de la topoisomérase II β conduit à une prévention de la cardiotoxicité induite par la DOX en diminuant le stress oxydant, les altérations mitochondriales et la mort cellulaire des cardiomyocytes. Ceci est d'autant plus intéressant que le ciblage spécifique de la topoisomérase II β sans modification de la topII α surexprimée dans les cellules tumorales mais peu exprimée dans le cœur permettrait ainsi une prévention de la cardiotoxicité induite par la DOX sans réduire sa cytotoxicité sur les cellules cancéreuses (**Vejpongsa et Yeh, 2014 ; Mazevet, 2015**).

3.3.3. Production de métabolites toxiques

La cardiotoxicité des anthracyclines pourrait aussi être liée à la formation de métabolites toxiques directement issus du métabolisme de ces substances. Par exemple, la doxorubicine métabolisée dans le cytosol des cardiomyocytes peut former 2 métabolites de dégradation : le doxorubicinol par une réduction et l'aglydoxorubicine, métabolite aglycone (**Figure12**). Ces deux métabolites actifs jouent également un rôle dans la cardiotoxicité induite par les anthracyclines (**Mazevet, 2015**).

La doxorubicinole ainsi formée par une enzyme nommée carbonyle réductase, devient plus polaire et favorise sa rétention dans les cellules myocardiques. De plus, le métabolite formé semble jouer un rôle plus important que la doxorubicine dans l'homéostasie des ions fer, en dérégulant la disponibilité des ions ferriques et en produisant ainsi un stress oxydatif (**Zucchi et Danesi, 2003**).

En effet, Les métabolites aglycones altèrent la fonction mitochondriale. De plus, la surexpression du carbonyle réductase qui entraîne un taux de conversion de doxorubicine en doxorubicinol chez des souris conduit à une cardiotoxicité accrue. Bien que le doxorubicinol ne puisse réagir et produire des ROS, ses effets cardiotoxiques sont potentialisés notamment par l'inhibition du courant potassique IKs et l'altération du couplage excitation-contraction (**Mazevet, 2015**).

Un autre exemple, l'épirubicinol, métabolite de l'épirubicine, formé dans le cytosol par des enzymes NADPH-dépendantes serait moins actif sur le plan tumoral mais plus toxique sur le cœur que son précurseur, l'épirubicine. Ce métabolite est capable d'inhiber certaines ATPases (adénosine triphosphatase) Ca^{2+} dépendantes du réticulum sarcoplasmique telles que la SERCA 2a. Ces

métabolites, une fois formés dans les cellules, pourraient altérer les mouvements ioniques, en particulier les transferts calciques. La cardiotoxicité serait alors liée à des spécificités cellulaires en relation avec le degré de métabolisme de l'anthracycline. (Sayed-Ahmed et al., 1999 ; Ueno et al., 2006).

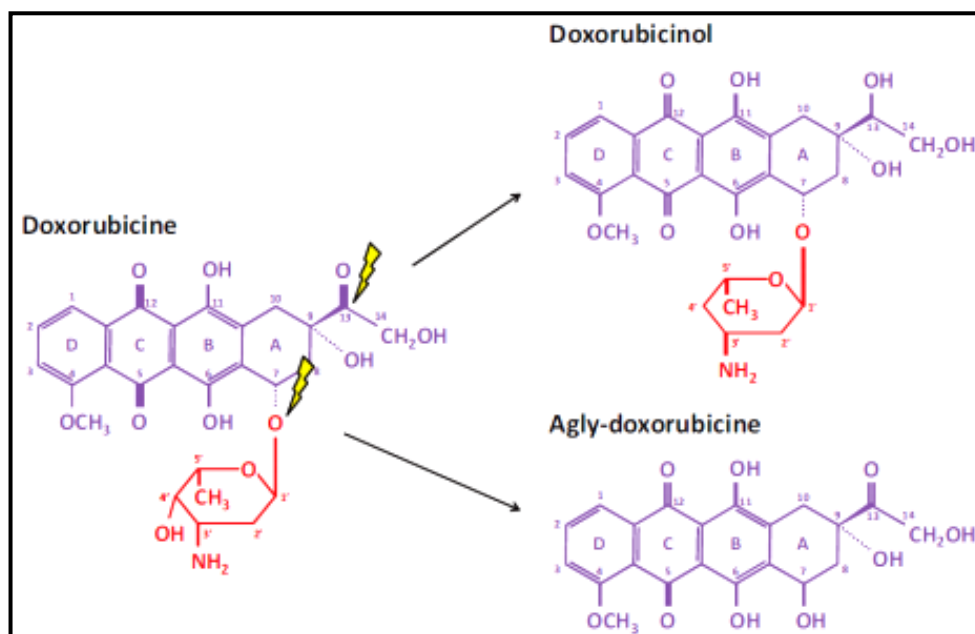


Figure 12 : Principaux métabolites de la doxorubicine (Mazevet, 2015).

3.3.4. Modulation des voies de mort induite par les anthracyclines

La mort cellulaire peut s'effectuer selon une variété de mécanismes distincts, dont l'apoptose, l'autophagie et la nécrose demeurent les mieux caractérisés. Les deux premiers étant considérés comme des mécanismes (énergie-dépendants) hautement régulés menant à l'autodestruction d'une cellule ou d'une organelle, respectivement. La formation de corps cellulaires enveloppés de la membrane plasmique, permettrait ainsi leur élimination, tout en évitant une réponse inflammatoire. La nécrose, pour sa part, impliquerait une libération passive du contenu de la cellule dans le milieu extracellulaire, endommageant ainsi les tissus à proximité, déclenchant par le fait même, la réponse immune (Danial et Korsmeyer, 2004).

3.3.4.1. Apoptose

L'apoptose est un processus de mort cellulaire programmée provoquant des changements morphologiques de la cellule en réponse à un signal dont la fragmentation de l'ADN, la

condensation de la chromatine, la convolusion des membranes cytoplasmiques et nucléaires et la condensation du cytoplasme. Ces changements morphologiques conduisent à la formation de corps apoptotiques éliminés par phagocytose (**Kerr et al., 1972**). Le mécanisme d'apoptose est gouverné par deux voies principales d'activation: la voie extrinsèque et la voie intrinsèque (**Figure13**).

Dans la voie extrinsèque, la liaison des ligands FasL, TNF- α et TRAIL à leurs récepteurs de mort activés par le contact membrane à membrane de lymphocytes T cytotoxiques induit le recrutement de la protéine adaptatrice FADD (Fas-Associated Death Domain protein) qui induit l'activation de la caspase 8 (protéases) ainsi que ses effecteurs dont la caspase 3.

La voie intrinsèque est induite par des signaux internes de la cellule, notamment par l'activation de p53 lors de dommages importants à l'ADN, par la formation de MPT et par la libération du cytochrome c par les mitochondries. Ce processus est régulé par les membres de la famille Bcl-2 qui inclut 3 groupes: des protéines anti-apoptotiques (Bcl-2, Bcl-XL, et Mcl1), des protéines pro-apoptotiques (Bax, Bak) et les protéines à BH3 (Bad, Bid, Nix et BNip3) qui induisent l'apoptose via l'inhibition des protéines anti-apoptotiques Bcl-2 ou l'activation des protéines proapoptotiques Bax et Bak L'activation des protéines BH3 induit la translocation de Bax/Bak du cytosol à la membrane externe de la mitochondrie ce qui a pour conséquence l'augmentation de la perméabilité de la membrane interne de la mitochondrie et la libération de protéines telles que le cytochrome c dans le cytoplasme.

Le cytochrome c forme ensuite un complexe avec les Apaf-1 (Adaptor protein apoptosis protease activator), le dATP et la caspase 9, appelé apoptosome, conduisant à l'activation de la caspase 9. Les voies extrinsèque et intrinsèque conduisent à l'activation de caspases effectrices (caspase 3,6 et 7) responsables du clivage de plusieurs molécules qui se traduit par des changements morphologiques des cellules (**Mazevet, 2015**).

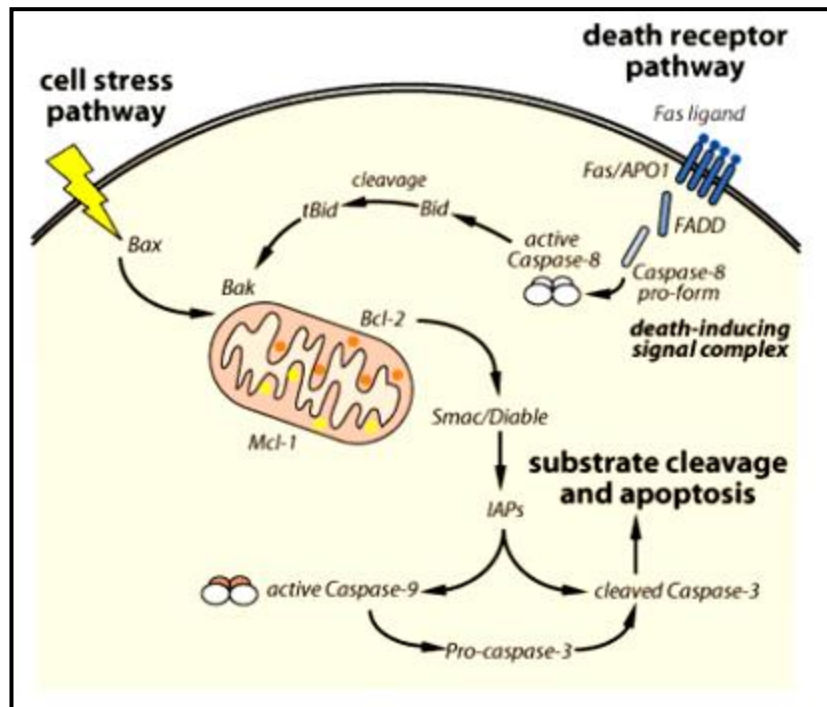


Figure 13: Voie intrinsèque et extrinsèque de l'apoptose (Mazevet, 2015)

Parmi les nombreuses hypothèses qui ont été évoquées comme mécanismes impliqués dans le développement de l'insuffisance cardiaque (IC), quelle que soit son origine physiopathologique, le degré de mort cellulaire par apoptose occupe une place de choix (Ueno et al., 2006). Même si l'apoptose affecte moins de 1% des myocytes cardiaques, dix semaines après la dernière injection des anthracyclines, de nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont montré que ces substances pouvaient conduire à une perte de cellules cardiaques par apoptose. *In vitro*, une incubation courte de myocytes ventriculaires de rat adulte avec de faibles concentrations de doxorubicine (0,1– 0,5 μM), voisines de celles qui sont retrouvées *in vivo* au pic de concentration plasmatique après administration de doses conventionnelles, entraîne une apoptose cellulaire tardive. Il a été démontré par ailleurs chez le rat traité par une dose cumulative de 20 mg/kg, que l'apoptose induite était associée à une activation de la caspase 3 et à une augmentation du ratio BCL2 (Andrieu-Abadie et al., 1999).

L'action proapoptotique des anthracyclines (Figure 14) est en partie initiée par les radicaux libres, qui activent la protéine p53 et sa fixation sur l'ADN. La p53 y active la transcription du gène Bax (médiateur proapoptotique), inhibe celle du gène Bcl-XL (médiateur antiapoptotique). Bax induit la libération du cytochrome c par la mitochondrie, par ouverture du pore mitochondrial, tandis que Bcl-XL a l'effet inverse. Cette libération du cytochrome c entraîne la formation de

l'apoptosome, complexe effecteur comprenant l'apoptosis activating factor-1 (Apaf-1), le cytochrome c et la pro-caspase-9. La p53 interagit aussi avec la topoisomérase II, dont elle inhibe la fonction ligase (Kakinuma et al., 2006).

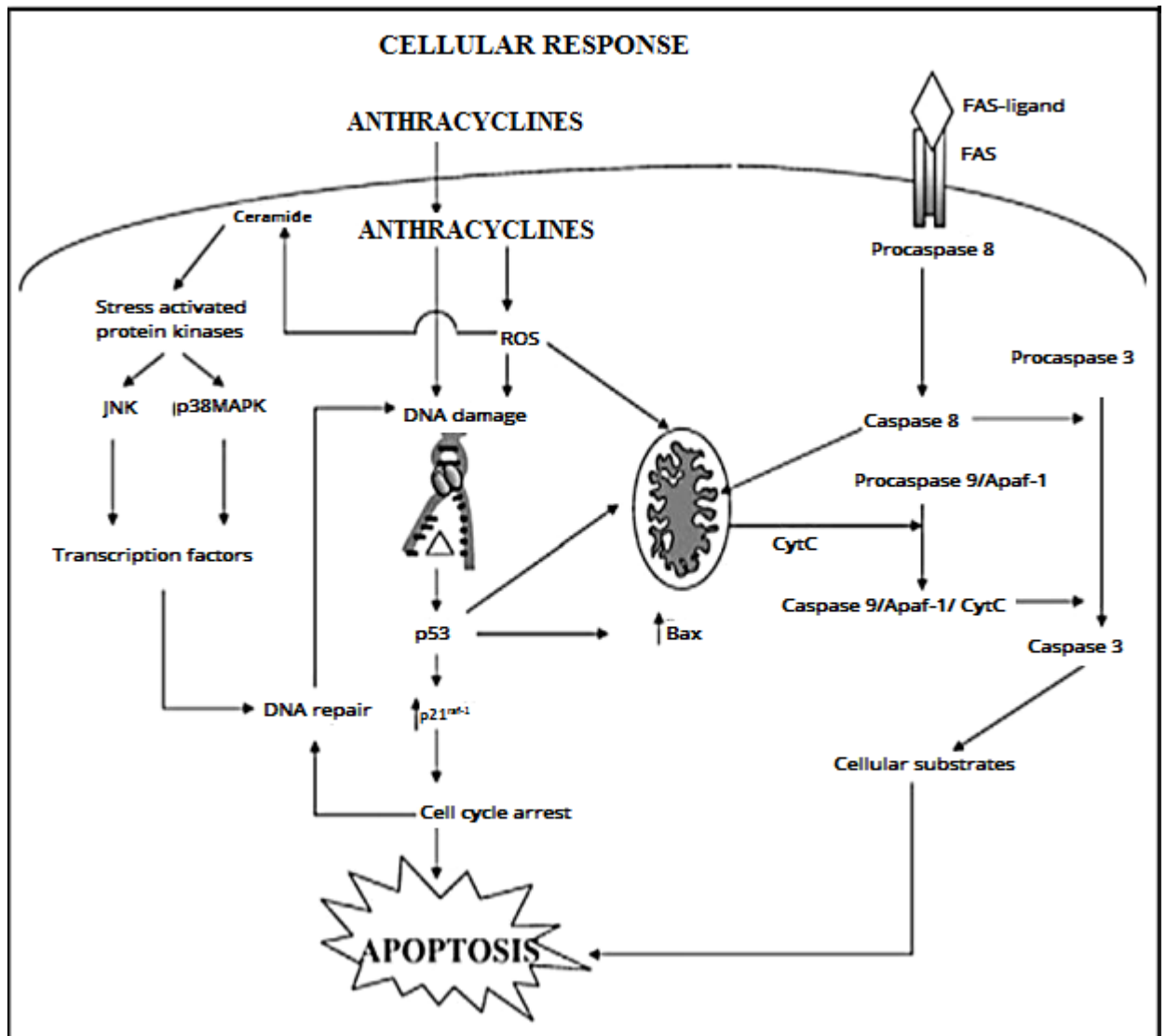


Figure 14 : Action proapoptotique des anthracyclines (Kakinuma et al., 2006).

3.3.4.2. Nécrose

La nécrose est un processus de mort cellulaire qui se traduit par la perte de l'intégrité membranaire et par le gonflement des organites. Cette perte de contenu cellulaire est associée à une

réponse inflammatoire dans le tissu environnant (**Takemura et Fujiwara, 2007**). De nombreuses études ont observé une augmentation de l'expression cardiaque de cytokines pro-inflammatoires, de l'infiltration de cellules inflammatoires et d'une nécrose dans les cœurs des souris traitées à la DOX (**Ikegami et al, 2007 ; Riad et al ,2009**).

La DOX induit un stress oxydant, des dommages à l'ADN mitochondrial, une altération de la respiration mitochondriale et des dysfonctions mitochondriales. Tous ces mécanismes contribuent à la nécrose (**Ikegami et al, 2007 ;Gustafsson et Gottlieb, 2008 ; Wallace, 2007**). La nécrose induite par la DOX serait ainsi causée par l'induction d'un stress oxydant et l'accumulation de calcium dans les mitochondries (**Lebrecht et Walker, 2007**).

De plus, la dégradation de la titine, protéine du myofilament impliquée dans le contrôle de l'assemblage des protéines sarcomériques et qui régule l'élasticité du sarcomère, est augmentée de façon précoce après traitement à la DOX par l'activation des calpaines (enzymes responsables de la protéolyse calcium-dépendante). Ceci pourrait représenter une étape importante qui mènerait à l'accélération de la dégradation des myofilaments et à la nécrose induite par la DOX (**Mazevet, 2015**).

3.3.4.3. Autophagie

L'autophagie est un processus de dégradation d'une partie du cytoplasme de la cellule par ses propres lysosomes. L'autophagie joue un rôle important dans la croissance cellulaire, la biogénèse des organites et le contrôle de la balance synthèse/dégradation des protéines. Elle peut se produire aussi bien dans des situations pathologiques (mort cellulaire, remodelage tissulaire) que dans des conditions physiologiques. L'autophagie conduit à la dégradation des protéines cytosoliques et organites par le lysosome. Ce processus se déroule en 3 étapes: 1/la nucléation de la membrane, 2/ l'autophagosome délimité par une double couche lipidique se forme et englobe une partie du cytosol et son contenu et 3/ l'autophagosome fusionne avec les endolysosomes pour former l'autolysosome dans lequel le contenu vésiculaire sera détruit (**Figure15**) (**Tsujimoto et Shimizu,2005**).

In vitro, la majorité des études montre une activation de l'autophagie par la doxorubicine. *In vivo* concernant l'implication de l'autophagie dans la cardiotoxicité induite par la DOX, deux études ont montré une activation de l'autophagie par la DOX chez le rat (**Lu et al., 2009 ; Smuder et al.,**

2013). Les études montrant une stimulation de l'autophagie par la DOX associe cette activation à une diminution de l'expression de Bcl-2 et du facteur de transcription GATA-4 (**Kobayashi et al., 2010**). La stimulation de l'autophagie par la dox dans ces conditions contribue ainsi aux dysfonctions cellulaires et à l'apoptose (**Mazevet, 2015**).

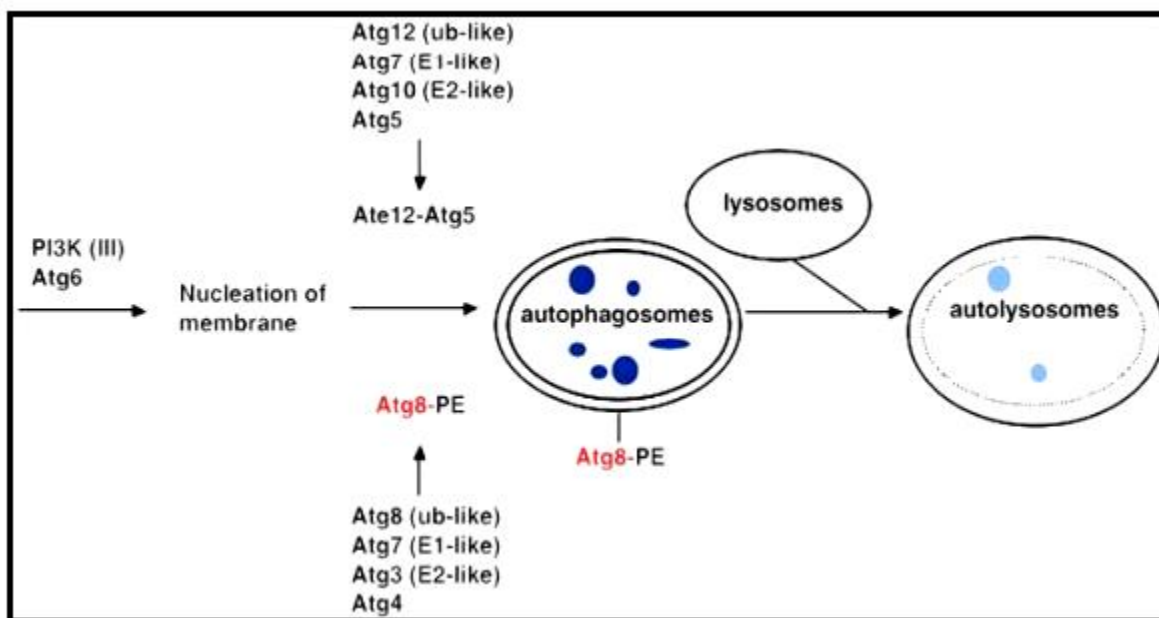


Figure 15 : Etapes de l'autophagie (**Tsujimoto et Shimizu, 2005**).

3.3.5 Altération de l'homéostasie calcique

Une autre hypothèse pouvant expliquer le développement d'effets cardiotoxiques est le dérèglement de l'homéostasie calcique des cellules. Les changements au niveau de la concentration cellulaire de calcium permettent de générer des espèces réactives de l'oxygène (ROS). Pour ce faire, la doxorubicine a la capacité d'activer directement les canaux calciques et de libérer le calcium du réticulum endoplasmique. L'activation des canaux par la doxorubicine permet d'augmenter leur probabilité de s'ouvrir et de relâcher le calcium dans le milieu (**Octavia et al., 2012**). L'ouverture des canaux résulte en un changement de potentiel de la membrane de la mitochondrie, ce qui permet de relâcher le cytochrome c, qui une fois présent dans le cytosol, devient un des nombreux facteurs important pour induire une voie de signalisation conduisant à l'apoptose des cellules (**Mazevet et al., 2013**).

Les altérations de l'homéostasie calcique par la DOX concernent donc toutes les protéines impliquées dans le couplage excitation-contraction ce qui a pour conséquence une altération de la contraction et de la relaxation cardiaque (**Figure 16**). Néanmoins, la grande majorité des études dans ce domaine provient de modèles *in vitro*. Les mécanismes à long terme et le rôle de la signalisation calcique dans le développement de la cardiotoxicité reste à être caractériser.

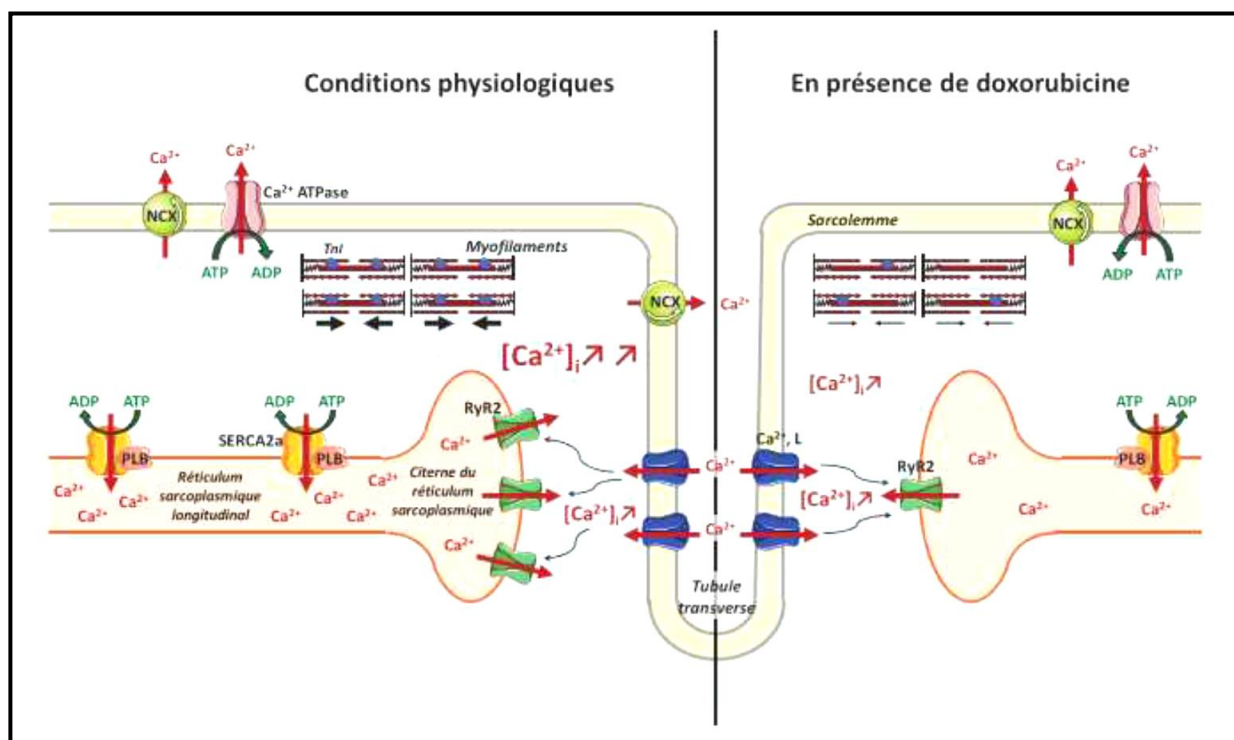


Figure 16 : Altération de l'homéostasie calcique par la doxorubicine (Mazevet, 2015).

3.3.6. Liaison avec les phospholipides

Les molécules d'anthracycline ont la capacité de se lier aux phospholipides. Des études ont démontré que la doxorubicine possède une affinité qui est approximativement 80 fois plus élevée pour la cardiolipine que pour les autres phospholipides. La cardiolipine représente 18 % de la constitution de la membrane interne de la mitochondrie favorisant sa fluidité et sa fonction. La présence de la cardiolipine est essentielle pour le bon fonctionnement de la mitochondrie, car elle interagit avec plusieurs protéines pour une activité optimale, principalement au niveau de la chaîne respiratoire et de la phosphorylation oxydative (Paradies et al., 2014). La doxorubicine en s'associant avec la cardiolipine, interfère avec sa capacité d'interagir avec les autres protéines et modifie ainsi le fonctionnement de la mitochondrie à produire l'énergie (Jung et Reszka, 2001).

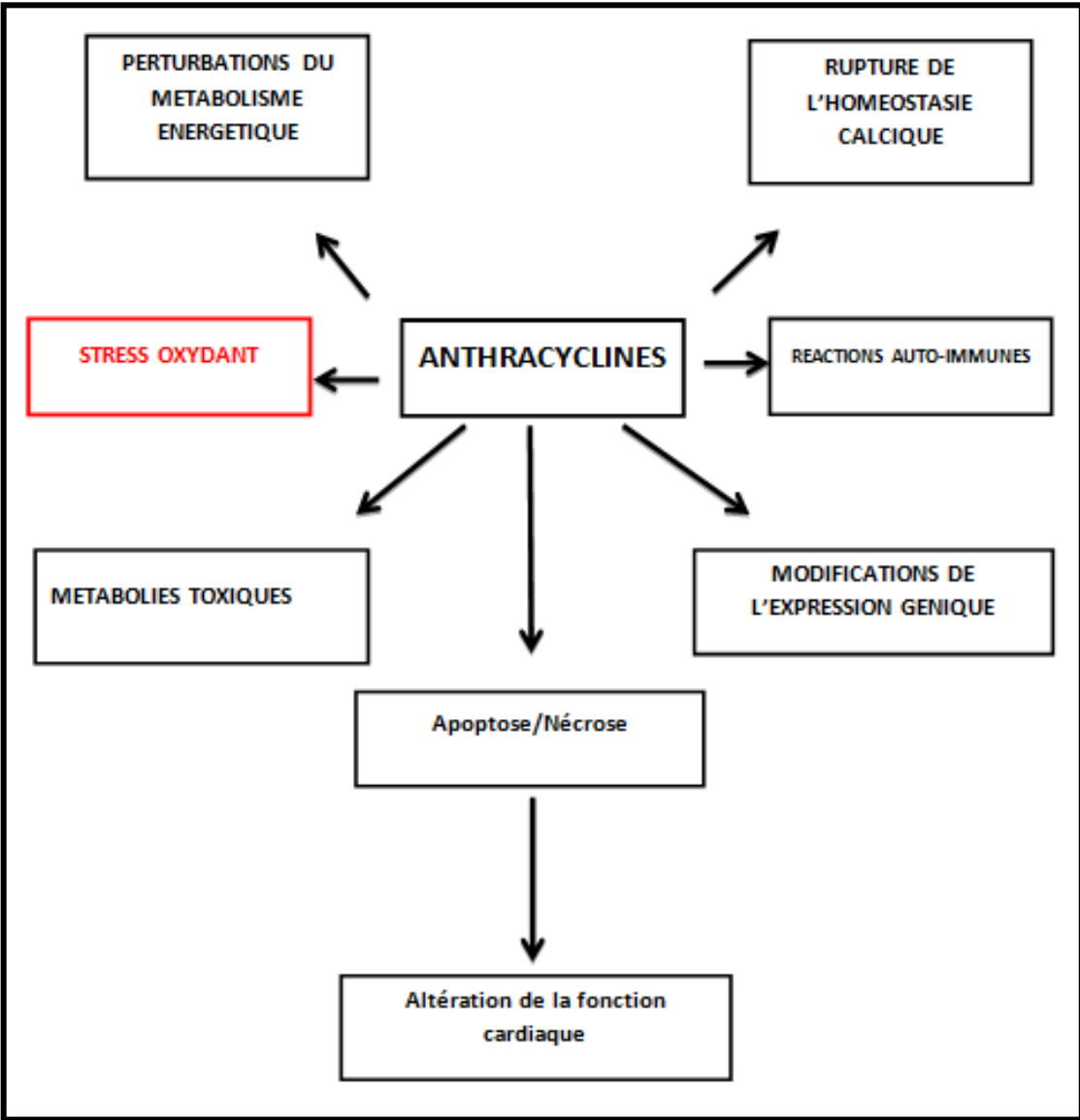


Figure 17 : Mécanismes physiopathologiques de la cardiotoxicité des Anthracyclines (Carole, 2011).

CHAPITRE 04

Prévention et traitement de la cardiotoxicité aux anthracyclines

1. Prévention

La prévention de la toxicité cardiaque des anthracyclines a beaucoup progressé au cours des dernières années, qui ont été marquées par l'établissement de protocoles de surveillance thérapeutique mieux formalisés et le recours plus large aux thérapeutiques associées, telles que le dexrazoxane.

1.1. Évaluation et surveillance de la fonction cardiaque

Les études de suivi évaluent à environ 5 % les patients traités par des anthracyclines et développant une insuffisance cardiaque plusieurs années après le traitement (**Chahine, 2014**). La fonction cardiaque du patient doit ensuite être surveillée pendant toute la durée du traitement, généralement avant chaque nouveau cycle, afin de réduire le risque d'atteinte cardiaque grave (**Delemasure, 2006**).

1.1.1. Signes d'évaluation des lésions cardiaques induites par les anthracyclines

La pathogénie de la toxicité cardiaque induite par la doxorubicine se traduit par l'augmentation des marqueurs biologiques indicateurs de lésion cardiaques ainsi que par des anomalies anatomopathologique dans le tissu du cœur (**Kara-ali, 2017**).

1.1.1.1. Marqueurs biologiques

La libération de protéines par les cellules cardiaques altérées est un reflet précoce des lésions myocardiques, ces protéines sont des marqueurs cardiaques traités dans cette évaluation sont des marqueurs usuels (**Perik, 2005**).

➤ Anciens marqueurs cardiaques (ASAT, ALAT, LDH, CPK)

L'ASAT et l'ALAT sont des enzymes intracellulaires qui sont présente principalement dans le foie, le myocarde et le muscle squelettique. La LDH est une enzyme cytoplasmique qui est retrouvée dans différents organes (reins, cœur, muscles, pancréas, rate, foie, etc.). La créatine phosphokinase totale (CPK totale) est une enzyme intracellulaire et elle se trouve en majorité dans les muscles

squelettiques et cardiaques. Une lyse cellulaire de ces organes entraîne donc une augmentation de ces marqueurs dans le sang (**Haute Autorité de Santé, 2010**).

➤ **Myoglobine**

Est une protéine cytoplasmique des muscles striés (muscles squelettiques et myocarde). Elle participe au transport de l'oxygène dans les myocytes, et constitue également un réservoir d'oxygène. Le taux sérique de myoglobine augmente environ 2 heures après un infarctus du myocarde, ce qui en fait le marqueur le plus précoce de cette pathologie (**Haute Autorité de Santé, 2010**).

➤ **Troponines (cTn)**

Sont des protéines structurelles du système contractile des myocytes qui régulent l'activité du muscle en fonction du calcium intracellulaire. La troponine est un marqueur pronostique de morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque chronique, le dosage de la troponine n'est actuellement pas indiqué dans la surveillance de l'insuffisant cardiaque chronique (**Haute Autorité de Santé, 2010**). De plus, le dosage de la troponine cardiaque, un complexe protéique, pendant un traitement par la doxorubicine, permettrait de sélectionner les patients ayant un risque élevé de développer une toxicité cardiaque. En effet, une diminution de sa concentration est observée suite à la perte des cardiomyocytes (**Ewer, 2010 ; Chahine, 2014**).

➤ **BNP et sa partie N-terminale (NT-proBNP)**

Sont des facteurs natriurétiques peptides étaient sécrétés par les myocytes ventriculaires principalement lors de leur étirement (**Haute Autorité de Santé, 2007**). Le BNP a une action antagoniste du système rénine-angiotensine/aldostérone/vasopressine exerçant ainsi des effets diurétique, natriurétique et vasodilatateur (**Haute Autorité de Santé, 2010**). Plusieurs études ont démontré une étroite relation entre la valeur du BNP et du NTproBNP et divers indices fonctionnels du VG (**Cheng, 2001**). Il existe une corrélation inverse entre la fraction d'éjection cardiaque et les taux de BNP et NT-proBNP (**Delerme, 2008**). Ceci explique l'utilisation du dosage du BNP comme marqueur biologique en cas d'insuffisance cardiaque (**Haute Autorité de Santé, 2010**).

➤ **Malondialdéhyde (MDA)**

Est l'un des produits terminaux formés lors de la peroxydation des acides gras polyinsaturés (AGPI) méditée par les radicaux libres. La mesure de l'MDA à l'aide du thiobarbiturique (TBA) selon la méthode d'Okhawa (1979) permet la quantification de la peroxydation lipidique qui constitue le marqueur le plus utilisé pour déterminer un stress oxydant (**Kara-ali, 2017**).

1.1.1.2. Anomalies histologiques cardiaques

L'évaluation histologique de la toxicité cardiaque de la DOX a été rendue possible grâce au développement des techniques de biopsie endomyocardique (BEM) du ventricule droit. L'administration de la DOX entraîne des lésions au niveau des cardiomyocytes et du tissu interstitiel cardiaque. Macroscopiquement, le cœur endommagé par le DOX est flasque et ses ventricules sont souvent dilatés avec remaniements importants de la matrice extracellulaire: raréfaction, voir disparition du réseau fibreux périmyocyttaire, remplacé par des plaques de tissu fibreux cicatriciel dense. Macroscopiquement, l'examen montre des anomalies quantitatives et qualitatives dans les cardiomyocytes ; qui apparaissent petits, rétractés avec un cytoplasme présentant une accumulation lipidique, des lysosomes nombreux, une perte myofibrillaire et un aspect vacuolaire par dilatation du réticulum sarcoplasmique puis une raréfaction de leur citernes terminales et parfois sa disparition complète, ensuite un œdème mitochondriale qui sont alors surchargées en dépôts calciques avec épaissement de ces membranes, une dégénérescence nucléaire suivis de perte de myofibrilles puis installation d'une fibrose, conduisant à la mort cellulaire (**Lefrak,1973 ; Kara-ali, 2017**).

1.1.2. Moyens d'évaluation de l'atteinte cardiaque

Plusieurs techniques ont été utilisées pour surveiller et quantifier la gravité de cette toxicité cardiaque pouvant survenir à un moment donné du traitement chez un patient donné.

1.1.2.1. Electrocardiogramme (ECG)

L'électrocardiogramme (ECG), exprime les phénomènes électriques du cœur liés à l'activation initiale des oreillettes suivie de celle des ventricules (**Hampton et Jan, 2015**). Il met donc en évidence l'activité électrique du cœur, son rythme et sa conduction. Un ECG est composé de plusieurs éléments (**Figure 18**) :

- L'onde P correspond à la dépolarisation auriculaire.
- L'intervalle PR correspond au temps de conduction auriculo-ventriculaire.
- Le complexe QRS correspond à la dépolarisation des ventricules.
- Le segment ST isoélectrique correspond à la phase de dépolarisation complète des ventricules.
- L'intervalle QT correspond à la durée entre le début de la dépolarisation jusqu'à la fin de la repolarisation ventriculaire.
- L'onde T correspond à la repolarisation ventriculaire.

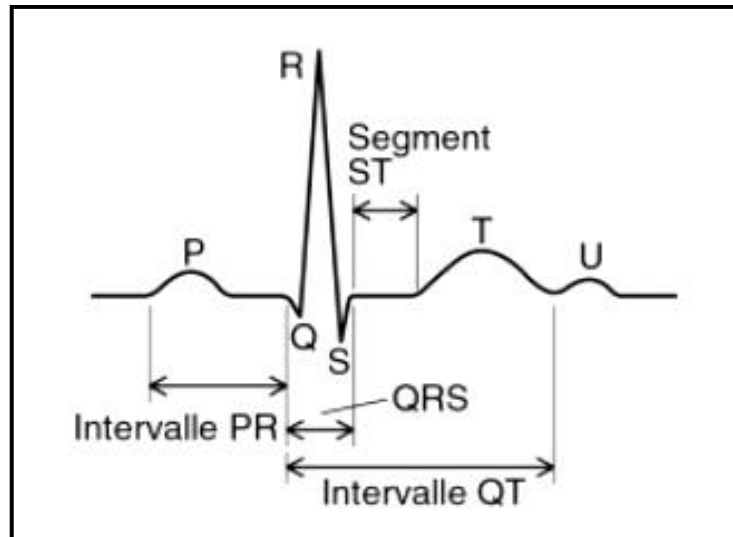


Figure 18 : Les éléments constitutifs d'un ECG normal (**Hampton et Jan, 2015**)

Ainsi, toute perturbation des courants ioniques cardiaques ayant un impact sur le potentiel d'action électrique se traduira par une modification de l'ECG et de la durée de ses différents intervalles (**Balozetti, 2016**).

Les anomalies du complexe QRS et du segment ST-T ont de tout temps été utilisées pour indiquer la toxicité (**Donatiello, 2002**) et l'allongement de l'intervalle QTc (the corrected QT interval) ($> 0,45$ seconde) a également été proposé comme signe précoce de dysfonction ventriculaire (**Roul, 2009**).

Les anthracyclines altèrent la fonction systolique et induisent une dysfonction diastolique. Il est ainsi possible de constater une augmentation du temps de relaxation isovolumétrique, une diminution de la contractilité ventriculaire une dilatation ventriculaire (**Stoddard et al., 1992 ; Chahine, 2014**).

1.1.2.2. Imagerie isotopique

L'imagerie isotopique présente des avantages sur l'échocardiographie, elle est plus sensible et plus fiable. Elle montre la baisse de la fraction d'éjection isotopique suite à l'administration de doxorubicine correspondant à une dysfonction ventriculaire gauche latente. L'intérêt de la mesure de la FEVG isotopique a été largement évalué et on a pu montrer que sa diminution en deçà de 45 % précède l'apparition de l'insuffisance cardiaque (**Chahine, 2014**).

Lors d'un examen échocardiographique, différents paramètres sont mesurés ou calculés afin de déterminer la santé du myocarde. Les techniciens et médecins regardent en particulier des paramètres hémodynamiques comme la fraction d'éjection du ventricule gauche, qui est le pourcentage de sang éjecté du VG pendant un battement, indicateur important de la santé du myocarde; la fraction de raccourcissement du VG, qui représente le raccourcissement du diamètre ventriculaire en diastole par rapport au diamètre systolique; les vitesses myocardiques à l'anneau mitral; ou des paramètres de mesures tels que l'épaisseur diastolique de la paroi postérieure du VG et celle de la paroi du septum. Ces éléments sont une partie des marqueurs de changements fonctionnels pouvant survenir à cause d'une cardiomyopathie. Ces mesures ne sont réalisables qu'une fois la maladie bien en place (**Thavendiranathan et al., 2014; Balosetti, 2016**). Chez 50% des patients, la fraction d'éjection devient anormale 6 mois après la chimiothérapie (**Lotrionte et al., 2007**).

1.1.2.3. Biopsie endomyocardique

La biopsie myocardique montre des modifications histologiques qui sont constantes chez tous les patients ayant reçu une dose totale cumulée de 250 mg/m² d'anthracyclines; alors que l'étude de la fraction d'éjection isotopique et l'échocardiographie peuvent rester normales à ce stade (**Doroshov et al., 1991**). Elle est indiquée dans les cas où les tests non invasifs montrent une fonction cardiaque largement en dessous de la norme, surtout si elle est accompagnée d'une symptomatologie de défaillance cardiaque. Elle permet le diagnostic différentiel avec une infiltration tumorale du myocarde ou avec une myocardite d'origine infectieuse (**Donatiello, 2002 ; Chahine, 2014**).

1.1.3. Modifications des modalités thérapeutiques

1.1.3.1. Chronologie d'administration

Différents travaux ont porté sur la chronologie d'administration des anthracyclines. La modification du schéma d'administration dans le sens d'une répartition hebdomadaire de la dose, en lieu et place de la dose unique plus importante administrée classiquement de façon ponctuelle, de même que l'augmentation de la durée de la perfusion, en passant du bolus à une administration sur 48 à 96 h (**Donatiello, 2002**). De même, l'intérêt de l'administration continue d'Anthracyclines par rapport à la réalisation de bolus reste controversé. En effet, l'administration continue permet de diminuer les pics sanguins d'Anthracyclines mais conduit à une exposition plus longue à ces molécules. Plusieurs études, montrent que la cardiotoxicité des Anthracyclines ne semble pas prévenue par une infusion continue (**Guenancia, 2015**). Donc la protection cardiaque est offerte surtout par une perfusion lente des anthracyclines (**El-alouani, 2010**).

1.1.3.2. Analogue moins cardiotoxique

Plus de 2000 analogues ont été isolés, soit à partir de souches de Streptomyces, soit par modifications chimiques des premières anthracyclines, mais seuls quelques-uns sont devenus des médicaments, parmi eux, l'épirubicine (Farmorubicine®) et l'idarubicine (Zavedos®) employés comme solution alternative à l'utilisation de la doxorubicine ou de la daunorubicine, respectivement (**Delemasure, 2006**).

L'utilisation d'analogues, tels l'épirubicine et l'idarubicine, s'est répandue ces dernières années. L'épirubicine semble être moins cardiotoxique que la doxorubicine, tout en conservant une activité antitumorale semblable, ce qui est encore à prouver en ce qui concerne l'idarubicine. Par ailleurs, pour les formes les plus graves des tumeurs pédiatriques, l'utilisation d'analogues moins cardiotoxiques peut conduire à utiliser des doses unitaires ou cumulées plus élevées, dont la toxicité devient alors équivalente à celle de la doxorubicine à dose classique (**Donatiello, 2002**).

1.1.3.3. Forme liposomale

L'encapsulation des anthracyclines au sein de structures liposomales constitue une voie de recherche intéressante. Elle permettrait une diminution du captage et de la rétention de la doxorubicine dans le tissu cardiaque (**Donatiello, 2002 ; Willson-plat, 2004**). La doxorubicine

encapsulée dans les liposomes (Myocet® à la posologie de 60 à 75 mg/m²) est utilisée dans un programme d'études cliniques dans le traitement du cancer du sein métastatique (**Willson-plat, 2004**).

Des études de phase II ont été complétées chez l'adulte prouvant la réduction de la cardiotoxicité tout en conservant l'activité antitumorale (**Donatiello, 2002**) et des études randomisées de phase III ont permis de préciser son efficacité équivalente et sa moindre cardiotoxicité par rapport aux anthracyclines classiques. Cette nouvelle forme semble bien tolérée (**Willson-plat, 2004**).

L'encapsulation d'anthracycline dans les liposomes permet de modifier ses caractéristiques pharmacocinétiques et conduit à un meilleur ciblage, à une meilleure pénétration dans certains tissus tumoraux et une moindre accumulation au niveau myocardique (**Delemasure, 2006**).

1.1.3.4. Diminution de la posologie dans les groupes à faible risque

La dose cumulée d'anthracyclines étant le principal facteur de risque de leur cardiotoxicité, il est raisonnable d'envisager une décroissance des doses dans les situations de bon pronostic (**Willson-plat, 2004**). Une dose cumulée maximale a été définie pour chaque anthracycline. Cette dose est de 550 mg/m² pour la doxorubicine, 900 mg/m² pour la daunorubicine, 950 mg/m² pour l'épirubicine et 225 mg/m² pour l'idarubicine (**Chahine, 2014**).

1.1.4. Protection pharmacologique

1.1.4.1. Antioxydants

L'hypothèse prédominante de la formation de radicaux libres associée à la cardiotoxicité induite par les anthracyclines a conduit les recherches à s'orienter vers l'utilisation d'antioxydants afin de limiter la production d'O₂^{•-}, H₂O₂ et OH[•]. Plusieurs composés, possédant des propriétés antioxydantes, se sont révélés cardioprotecteurs lors d'essais réalisés in vitro, en revanche les approches in vivo sont apparues assez décevantes (**Delemasure, 2006**).

Plusieurs essais de médicaments cardioprotecteurs ont fait l'objet de publications. Ainsi, des substances antioxydantes comme la N-acétylcystéine, le coenzyme Q, la vitamine C (acide ascorbique) et la vitamine E (α -tocophérol) possèdent des effets bénéfiques sur des modèles de

cardiotoxicité induite par les anthracyclines chez l'animal; mais, ils ne préviennent pas les dommages myocardiques chez l'homme (**Dorr, 1991**). Il existe donc une certaine discordance entre l'importance du stress oxydatif qui induit la cardiotoxicité des anthracyclines et le manque de résultats obtenus en clinique, en ce qui concerne les défenses antioxydantes (**Chahine, 2014**).

➤ **Probucol**

C'est un anti-lipidémiant qui agit en tant que puissant antioxydant; sa structure chimique se rapproche de la vitamine E. Il prévient les lésions myocardiques induites par la doxorubicine dans plusieurs modèles animaux, en augmentant l'activité de la SOD et celle de la glutathion-peroxydase myocardique, qui sont réduites par les anthracyclines. Aucun décès n'a été observé dans le groupe de rats traités par l'association probucol-doxorubicine contre 32% de mortalité dans le groupe de rats traités par la doxorubicine seule, sans affecter l'activité antitumorale. Cette protection n'est pas obtenue par les autres hypo-lipidémiants, dépourvus d'action antioxydante (**El-demerdash et al., 2003 ; Chahine, 2014**).

1.1.4.2. Chélateurs de fer

Comme nous l'avons déjà mentionné précédemment, le fer, complexé avec les anthracyclines, joue un rôle important dans la formation de radicaux libres $O_2^{\bullet-}$ et OH^{\bullet} impliqués dans le mécanisme de la cardiotoxicité des anthracyclines. Ainsi, l'utilisation de molécules telles que le dexrazoxane (Cardioxane®) capables de chélater le fer intracellulaire libre, de diminuer la formation du complexe Fe^{3+} -(anthracycline)³ et par conséquent de réduire la production de radicaux libres, apparaît comme une voie prometteuse pour limiter la cardiotoxicité des anthracyclines (**Delemasure, 2006**).

➤ **Dexrazoxane (cardioxane™)**

La première molécule découverte avec un potentiel cardioprotecteur réel et utilisée en clinique est le dexrazoxane (**figure19**). Il est le seul agent approuvé par la Food and Drug Administration américaine pour la prévention de la cardiotoxicité induite par la doxorubicine et est corroboré par de nombreuses preuves (**Bubalo, 2018**). Il possède une structure caractéristique lui donnant la capacité de chélater des métaux et ainsi empêcher la formation de complexe organométallique (**Hasinoff, 2007 ; Gascon, 2015**). Un des mécanismes de la doxorubicine est de former un complexe avec le fer

et de permettre la libération de radicaux libres. L'utilisation du dexrazoxane, dans ce contexte, permettrait de retirer le fer lié à la doxorubicine et d'empêcher la formation d'un stress oxydatif (Wiseman, 1998 ; Gascon, 2015).

Ce médicament, relativement bien toléré, doit être administré par perfusion intraveineuse brève (15 minutes) environ 30 minutes avant l'administration de l'anthracycline à une dose égale à 20 fois celle de l'équivalent doxorubicine ou 10 fois celle de l'épirubicine (Willson-plat, 2004).

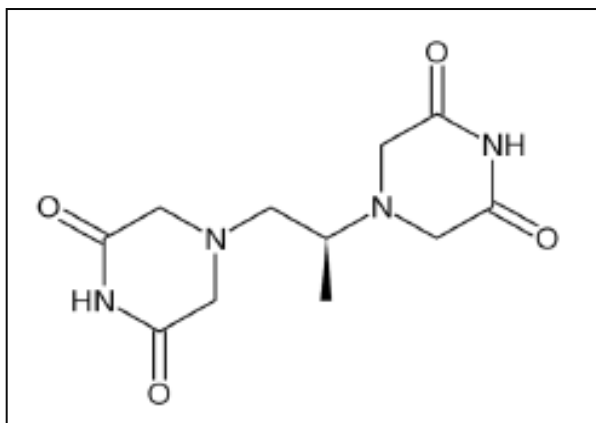


Figure 19 : Formule chimique du dexrazoxane (Guenancia, 2015).

Le dexrazoxane est un médicament de chélation du fer. En se liant à des complexes de fer (Fe^{3+}) avant que les anthracyclines pénètrent dans les cellules, le dexrazoxane empêche la formation du complexe Fe-anthracycline. Cela empêche la libération de radicaux libres (Langer et al., 2009 ; TOTECT, 2018). Le dexrazoxane est un inhibiteur catalytique de la topoisomérase II, l'enzyme qui régule la formation de l'ADN et permet aux cellules de se répliquer. Les anthracyclines sont des poisons de la topoisomérase II qui ciblent cette enzyme essentielle et empêchent la réplication de la cellule. Les études chez l'animal (souris, rat, hamster, lapin et chien) ont montré que le dexrazoxane était un agent cardioprotecteur efficace, réduisant significativement l'incidence et la gravité des lésions cardiaques induites par la doxorubicine et augmentant le taux de survie comparativement au groupe témoin (Willson-plat, 2004).

➤ Carvedilol

Une autre molécule est à l'étude, le carvedilol présentement utilisé en clinique pour le traitement de plusieurs problèmes cardiaques, par exemple pour l'insuffisance cardiaque congestive

et pour différents stades d'hypertension et d'infarctus du myocarde. Le carvedilol semble intéressant comme cardioprotecteur, car il va :

- bloquer de façon non sélective les récepteurs adrénergiques bêta, diminuant ainsi le rythme cardiaque.
- induire une vasodilatation, permettant ainsi un plus grand apport de sang veineux au cœur **(Dulin, 2004)**.
- avoir une activité antioxydante, liée à sa capacité à chélater le fer libre, limitant ainsi la production de radicaux libres **(Arozal, 2011)**.

Malgré ses mécanismes intéressants, de nombreuses études doivent être effectuées afin de valider son utilisation en lien avec l'administration de doxorubicine **(Gascon, 2015)**.

1.1.4.3. Accélérateurs de la dégradation des peroxynitrites

Une production excessive de peroxynitrite (ONOO^-) joue un rôle clé dans les lésions impliquant un stress oxydatif telles que l'insuffisance cardiaque, l'ischémie-reperfusion et le traitement par la DOX, présentant un dysfonctionnement ventriculaire gauche **(Weinstein et al., 2000)**. La formation de peroxynitrite est suspectée en pathologie au niveau cardiaque en altérant la fonction cardiaque et dénaturant les protéines contractiles **(Mukhopadhyay et al., 2009 ;Chahine, 2014)**. Ce nouveau volet de l'étiologie de la cardiotoxicité des anthracyclines pourrait potentiellement faire changer la stratégie de prévention des altérations induites par ces composés. De nouveaux agents pharmacologiques, contenant un métal de transition localisé au centre d'une structure de type porphyrine, les métalloporphyrines, sont capables soit de mimer l'activité de la SOD et de la catalase, soit de catalyser la dégradation des peroxynitrites en nitrate **(Delemasure, 2006)**.

1.1.4.4. Agents découplants de la NO synthase (NOS)

Il est aussi possible d'envisager que des composés qui empêchent le découplage enzymatique de la NOS, tels que la tétrahydrobioptérine, et qui s'avèrent efficaces pour prévenir les effets délétères du peroxynitrite au cours de l'hypertrophie ventriculaire, pourraient avoir une application dans la cardioprotection vis-à-vis des atteintes fonctionnelles ou métaboliques associées des traitements par les anthracyclines **(Delemasure, 2006)**.

1.1.4.5. Vecteurs antioxydants mitochondriaux

Parmi les mécanismes susceptibles d'être également mis en jeu dans la cardiotoxicité des anthracyclines, ceux impliquant la mitochondrie ont fait l'objet d'un nombre important d'études sans toutefois pouvoir appréhender avec certitude les processus mitochondriaux qui s'établissent à court et long terme. Il est, par ailleurs, difficile de préciser si la perte de l'homéostasie calcique ou les perturbations de la chaîne oxydative mitochondriale sont directement impliquées dans l'installation de l'IC liée au traitement par les anthracyclines (Delemasure, 2006).

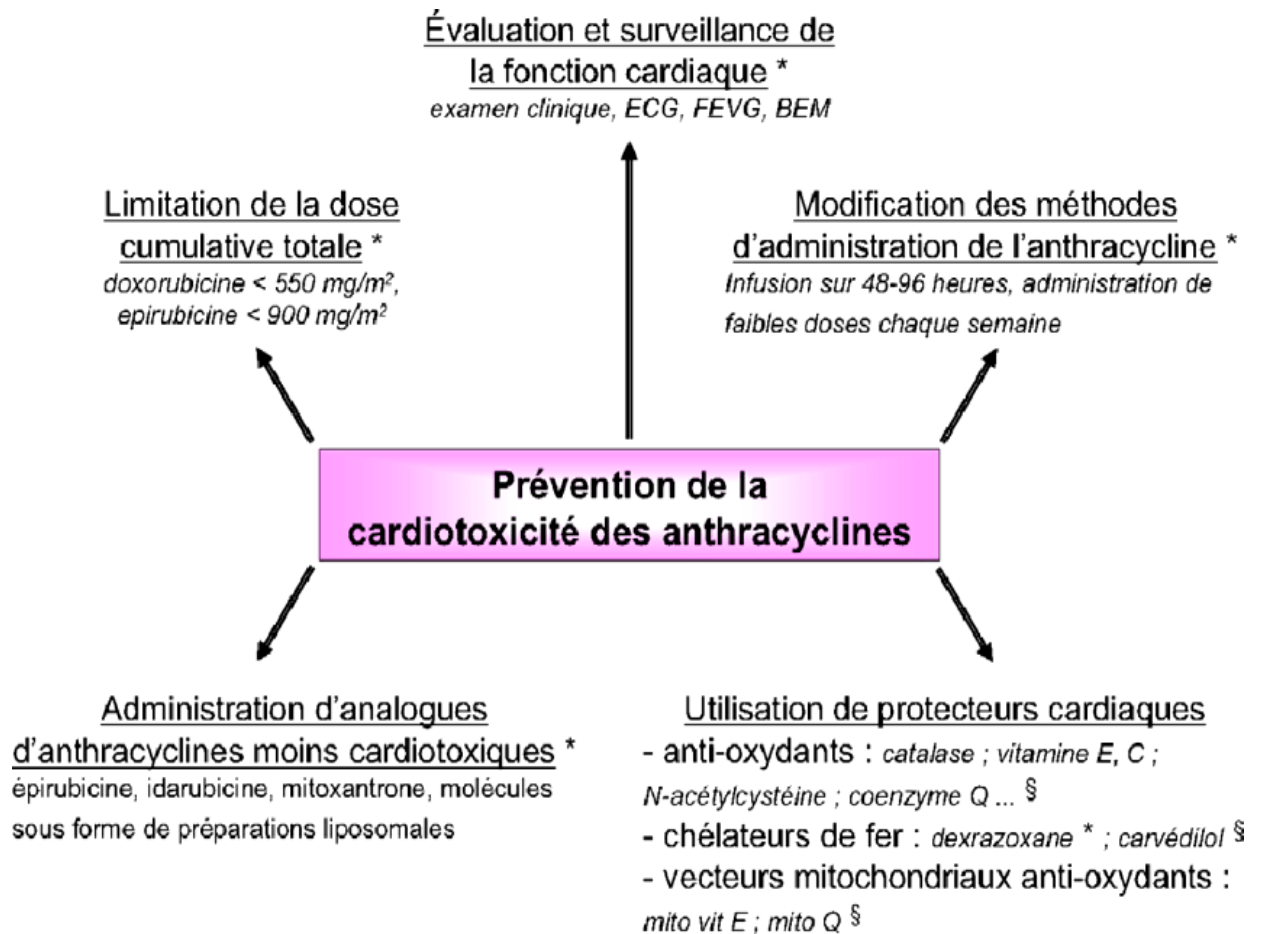


Figure 20 : Stratégies pour prévenir la cardiotoxicité induite par l'administration d'anthracyclines (Delemasure et al., 2006)

2. Traitements

Les traitements utilisés aujourd'hui ne sont pas spécifiques de la cardiotoxicité. Ils reposent sur les mêmes principes que celui des insuffisances cardiaques «classiques» : les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) sont les traitements les plus utilisés dans le cadre d'une cardiotoxicité induite par la DOX (Roul, 2009 ; Gibelin, 2018).

2.1. Bêtabloquants

Les bêtabloquants constituent une famille hétérogène d'antagonistes compétitifs spécifiques des récepteurs β -adrénergiques. Elles sont utilisées en cas des complications cardiovasculaires induites par l'antracycline, dont telles sont utilisées dans les formes dilatées des cardiomyopathies (Valcovič et al., 2016). Parmi le groupe des β -bloquants, seules quatre molécules, à savoir le bisoprolol, le métoprolol, le nébivolol et le carvedilol, peuvent être utilisées dans l'IC (Tableau 2).

Tableau 2 : β -bloquants indiqués dans l'insuffisance cardiaque (Chaullet, 2019)

| DCI / spécialité | Dose initiale journalière | Dose maximale usuelle journalière | Classification |
|-----------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Bisoprolol / CARDENSIEL® | 1,25 mg | 10 mg | Bêta-1-bloquant cardiosélectif sans ASI* |
| Métoprolol / SELOZOK® | 12 mg | 190 mg | |
| Nébivolol / TEMERIT® | 1,25 mg | 10 mg | |
| Carvédilol / KREDEX® | 3,125 mg | 25 mg 2 fois/J chez < 85 kg et 50 mg 2 fois /J chez > 85 kg | Bêta-bloquant non cardiosélectif sans ASI* |

DCI : dénomination commune internationale * ASI = activité sympathomimétique intrinsèque

Le choix d'un β -bloquant dépendra de l'importance de sa cardiosélectivité, de l'existence d'une activité sympathomimétique intrinsèque, de leur liposolubilité ou encore de ses effets stabilisants de membrane du à l'inhibition de courants ioniques et donc d'une action anti-arythmique

(CNPM, 2018). Une étude a décrit en 1995 des résultats encourageants sur l'utilisation d'un bêtabloquant (métoprolol) dans les myocardiopathies induites par l'anthracycline (Willson-plat, 2004).

Les bêtabloquants sont des antagonistes compétitifs des RC b-adrénergiques. Ils vont provoquer une baisse de la pression artérielle et du débit cardiaque en exerçant des effets inotrope et chronotrope négatifs. La consommation d'oxygène est alors réduite au repos et à l'effort. Ils diminuent également la sécrétion de rénine, ce qui aboutit à un effet inhibiteur sur le système rénine-angiotensine. De plus, ils diminuent les résistances vasculaires périphériques (Chaullet, 2019).

2.2. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (IEC)

Les connaissances sur la classe pharmacologique « inhibiteur de l'enzyme de conversion » citées dans le tableau (3) proviennent de différentes sources bibliographiques.

Tableau 3 : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion indiqués dans l'insuffisance cardiaque (liste non exhaustive) (Chaullet, 2019).

| DCI / spécialité | Dose initiale journalière | Dose efficace/habituelle journalière | Dose maximale usuelle journalière | Fréquence |
|-------------------------|---------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| Captopril | 6,25 mg | 50 – 100 mg | 150 mg | En 2 à 3 prises |
| Énalapril / RENITEC® | 2,5 mg | 20 mg | 40 mg | En 1 prise |
| Fosinopril | 5 mg | 10 – 20 mg | 40 mg | |
| Lisinopril / ZESTRIL® | 2,5 mg | Pas de données | 35 mg | |
| Périndopril / COVERSYL® | 2,5 mg | 2,5 à 5 mg | 5 mg | |
| Ramipril / TRIATEC® | 1,25 mg | Pas de données | 10 mg | |

Les IEC exercent deux actions : d'une part, ils inhibent l'hydrolyse de l'angiotensine I en angiotensine II, d'où une inhibition des effets de l'angiotensine II, d'autre part, ils augmentent les

concentrations de bradykinines, ce qui provoque une augmentation de la synthèse de certaines prostaglandines (**Chaullet, 2019**).

La baisse de la production d'angiotensine II et d'aldostérone provoquent une chute de la pression artérielle résultant de la diminution des résistances artérielles périphériques. Celle-ci à l'avantage de ne pas être accompagnée d'une tachycardie, à la différence des autres vasodilatateurs. De plus, les IEC permettent de réduire la pression du ventricule gauche. Tous ces effets ont de multiples conséquences bénéfiques dans l'IC : diminution du travail cardiaque, de la consommation d'oxygène, de la postcharge et de la dilatation ventricule. Ils sont donc bénéfiques quel que soit le stade de la pathologie, spécialement dans le cas d'IC systolique mais pas en cas d'IC diastolique (**Chaullet, 2019**).

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (IEC) ont amélioré de manière transitoire la structure et la fonction ventriculaire gauche chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (**Iarussi, 2005**). Ils sont des médicaments, qui sont utilisés notamment dans le traitement de l'hypertension artérielle, de la maladie coronarienne et de l'insuffisance cardiaque chronique. Ce sont des inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (ECA souvent abrégée ACE du fait de l'acronyme anglophone (*Angiotensin Converting Enzyme*), qui est un élément d'une cascade régulant la pression artérielle (système Rénine-Angiotensine-Aldostérone) (**Chaullet, 2019**).

Les IEC ont également une indication dans la néphropathie diabétique protéinurique grâce à leur effet néphroprotecteur en réduisant la filtration glomérulaire.

2.3. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)

Cette famille pharmacologique se nomme ARA II pour antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou sartan puisque leur suffixe caractéristique est –sartan. Seules deux molécules sont indiquées dans l'IC : candésartan et valsartan (**Tableau4**). Ils représentent l'alternative thérapeutique en cas d'intolérance aux IEC ou aux antagonistes de l'aldostérone. Dans la stratégie thérapeutique, ils peuvent être ajoutés aux IEC (lorsque le patient reste symptomatique malgré une prise en charge optimale), b-bloquant, diurétique, digitalique (**Chaullet, 2019**).

Tableau 4 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (Chaullet, 2019)

| DCI / spécialité | Dose initiale journalière | Dose maximale usuelle journalière |
|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Candésartan / ATACAND® et KENZEN® | 4 mg en une prise | 32 mg en une prise |
| Valsartan / NISIS® et TAREG® | 40 mg 2 fois par jour | 160 mg 2 fois par jour |

Ce sont des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (RC AT1) par un mécanisme d'inhibition compétitif. Ils sont 10 000 fois plus sélectifs vis-à-vis des RC AT1 que AT2, ce qui leur confèrent une meilleure spécificité et permet de conserver l'effet cardioprotecteur bénéfique de la fixation de l'angiotensine II sur le RC AT2 (Chaullet, 2019).

2.4. Diurétique

Les traitements diurétiques augmentent l'élimination urinaire de sodium en agissant à différents niveaux de la surface luminale (pôle urinaire) des cellules du tubule rénal. Cet effet a pour conséquence la diminution de la volémie et de la surcharge sodique de l'organisme. Cette propriété est mise à profit dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque (Chaullet, 2019).

Tableau 5 : Diurétiques thiazidiques et de l'anse de Henlé indiqués dans l'insuffisance cardiaque (Chaullet, 2019)

| DCI / spécialité | Dose initiale journalière | Dose maximale usuelle journalière |
|----------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| DIURÉTIQUES THIAZIDIQUES utilisés dans l'IC | | |
| Hydrochlorothiazide / ESIDREX® | 50 mg | 200 mg |
| DIURÉTIQUES DE L'ANSE DE HENLÉ utilisés dans l'IC | | |
| Bumétanide / BURINEX® | 1 mg | 50 mg |
| Furosémide / LASILIX® | 20 mg | 500 mg |

Les diurétiques thiazidiques inhibent le cotransporteur $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$ de la partie initiale du tube contourné distale. Ils diminuent donc la réabsorption de Na^+ . L'augmentation de la natriurèse

s'accompagne d'une augmentation de l'excrétion de Cl^- et K^+ et d'une réduction de la calciurèse (effet anti-calciurique). Ces médicaments ont un effet diurétique qui apparaît 1 à 2h après leur administration per os. Leur effet natriurétique est faible car seulement 5 à 10% de la réabsorption de Na^+ est bloquée (**Chaullet, 2019**).

Les diurétiques de l'anse de Henlé inhibent quant à eux le transporteur $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ de la branche ascendante. Ils provoquent donc une diminution de la réabsorption de Na^+ et de la réabsorption de K^+ (effet hypokaliémiant). Ils exercent un effet natriurétique plus puissant et un effet diurétique plus intense et court car leurs demi-vies sont plus faibles. Par conséquent, plusieurs administrations par jour seront nécessaires pour maintenir un effet pharmacologique optimal. Les diurétiques de l'anse de Henlé sont utilisables chez les insuffisants rénaux contrairement aux thiazidiques. Ils permettent d'améliorer rapidement des symptômes de l'IC : augmentation de la tolérance à l'effort, suppression des œdèmes et amélioration des dyspnées (**Chaullet, 2019**).

2.5. Digoxine

La digoxine, composée d'hétérosides cardiotoniques, est actuellement le seul digitalique utilisé. Elle est issue d'une plante toxique : la digitale pourpre.

Au niveau de la cellule musculaire cardiaque, la digoxine exerce une action inotrope positive en inhibant de manière sélective et puissante la pompe transmembranaire Na^+ / K^+ ATPase. Cette liaison aboutit à une accumulation de sodium cytosolique. Le gradient de sodium transmembranaire est alors perturbé. Par conséquent, l'antiport $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ va fonctionner en sens inverse afin de faire sortir du Na^+ , vers le milieu extracellulaire, et rentrer du Ca^{2+} dans le milieu intracellulaire. Ce Ca^{2+} sera capté dans le réticulum sarcoplasmique et sera libéré lors de la dépolarisation cellulaire. Par conséquent, la force de contraction du cœur se trouve augmentée (**Lechat, 2006 ; Chaullet, 2019**).

À la dose thérapeutique, la digoxine diminue le tonus sympathique et augmente le tonus vagal (= effet vagomimétique). Du point de vue cardiaque, cette action provoque une diminution de l'automatisme, appelée action chronotrope négative, et un ralentissement de la conduction atrio-ventriculaire, nommée action dromotrope négative. À des doses supérieures, la digoxine augmente l'excitabilité ventriculaire. Elle est intéressante d'une part pour ralentir la fréquence ventriculaire, ce qui permet de contrôler le rythme cardiaque de la fibrillation atriale, et d'autre part, pour augmenter

le débit cardiaque, ce qui permet de réduire la précharge et la postcharge et donc diminuer les symptômes de l'IC (**Chaullet, 2019**).

Malgré de grands progrès dans le traitement de l'IC chronique, le niveau de morbidité et de mortalité de cette pathologie demeure élevé. De plus, l'IC secondaire à l'emploi d'anthracyclines est souvent réfractaire aux démarches thérapeutiques habituelles. Chez quelques patients seulement, le traitement pharmacologique permet d'améliorer la qualité de vie et de réduire la fréquence des complications d'IC. Cependant, pour la majorité des patients (27 à 61 %), le pronostic global est mauvais. Dans une analyse rétrospective portant sur 3941 patients ayant reçu des anthracyclines, l'IC est apparue entre 0 et 231 jours après la dernière administration de l'anthracycline. Le décès est survenu dans les 70 jours suivant le diagnostic et a été directement imputé à l'IC chez 43 % des patients concernés (**Delemasure et al., 2006**).

Conclusion

Les traitements anticancéreux sont de plus en plus efficaces permettant notamment l'amélioration de la qualité de vie et de la survie des patients. Parmi ces traitements, l'anthracycline est une des molécules les plus efficaces utilisée en chimiothérapie dans de nombreux types de cancers. Cependant, elle induit une toxicité cardiaque qui peut survenir rapidement ou plus tardivement, jusqu'à 40 ans après la fin du traitement, ils possèdent différents mécanismes antinéoplasiques.

La cytotoxicité de l'anthracycline implique différents mécanismes tels que l'intercalation dans l'ADN, la génération d'un stress oxydant et l'inhibition de la biosynthèse de macromolécule ce qui a pour conséquence une inhibition de la réplication et de la transcription qui mène à la mort des cellules cancéreuses. Malheureusement, l'anthracycline peut altérer les cardiomyocytes par les mêmes mécanismes et entraîner des complications cardiaques sévères aiguës et chroniques de façon dose-dépendante. Ainsi que, les anthracyclines diminuent précocement le potentiel de membrane, augmentent la concentration en calcium intra mitochondrial et modifient le potentiel redox de la mitochondrie. Les modifications du pH mitochondrial sont susceptibles de déclencher des mécanismes d'apoptose.

Les mécanismes de cardiotoxicité induite par les anthracyclines sont ainsi associés à la génération d'un stress oxydant, l'intercalation dans l'ADN et l'inhibition de la topoisomérase II. L'hypothèse la plus favorisée dans la littérature est la génération d'un stress oxydant par production massive de radicaux libres par l'anthracycline. Les approches actuelles pour réduire la cardiotoxicité de l'anthracycline concernaient donc l'utilisation d'antioxydants. Cependant, l'utilisation d'antioxydants dans des modèles animaux ou dans des essais cliniques ne permet pas de prévenir efficacement cette cardiotoxicité et/ou diminue parfois l'efficacité du traitement.

La diminution de la cardiotoxicité des Anthracyclines nécessite l'exploration de plusieurs stratégies de prévention qui ont été marquées par l'établissement des protocoles de surveillance cardiologique; mieux formalisés des patients traités (La biopsie myocardique, L'imagerie isotopique, l'échographie cardiaque ECG, la mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et le dosage des marqueurs biologiques, les protéines cardiaques). La prévention du stress oxydant et de la cardiotoxicité causés par l'anthracycline en modulant les biomarqueurs de stress

oxydant (MDA), et en diminuant l'augmentation des activités des enzymes cardiaques (CPK totale, ASAT, ALAT et LDH) dans le plasma. Le BNP et sa partie NT-proBNP et la troponine sont aussi utilisés dans les dernières années comme marqueurs biologiques d'une insuffisance cardiaque. D'autre part, les résultats de l'étude histologique montrent clairement que le prétraitement par le dexrazoxane et le carvedilol ont pu améliorer les dommages histologiques cardiaques provoqués par l'anthracycline. L'utilisation d'un traitement diurétique et un traitement vasodilatateur par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone et les bêtabloquants permet aussi de régler les dommages cardiaques induisant par l'anthracyclines.

Les anthracyclines et les différents vecteurs associés aux anthracyclines utilisés aujourd'hui permettent d'augmenter chez les patients cancéreux l'efficacité du traitement mais ne permettent pas de prévenir la cardiotoxicité. Aucun traitement spécifique de la cardiotoxicité induite par l'anthracycline n'existe à ce jour. Les recherches mises en œuvre actuellement et dans les années à venir, devront être orienté vers l'identification et le développement d'une cible thérapeutique pouvant non seulement guérir les pathologies cancéreuses mais également minimiser et prévenir les complications des traitements anticancéreux.

Résumé

Ce travail a pour objectif d'étudier l'effet oxydant des anthracyclines sur la toxicité cardiaque chez les patients cancéreux et d'évaluer les mesures préventives de la cardiotoxicité des anthracyclines.

Les anthracyclines ayant un large spectre d'action possèdent différents mécanismes antinéoplasiques afin d'induire la mort des cellules cancéreuses. Elles peuvent s'intercaler entre les bases de l'ADN, liaison et alkylation de l'ADN, induire un stress oxydatif et inhiber l'activité de la topoisomérase II. La cardiotoxicité des anthracyclines est un des principaux facteurs limitant leur utilisation prolongée. Cliniquement elle se traduit par une cardiomyopathie conduisant à une insuffisance cardiaque (IC) congestive irréversible. Les mécanismes moléculaires qui pourraient expliquer la toxicité cardiaque sont complexes. Plusieurs hypothèses ont été avancées mais il apparaît que l'induction d'un stress oxydatif au sein du tissu myocardique constitue le dénominateur commun de ces mécanismes. La prévention de cette cardiotoxicité repose sur une surveillance cardiaque étroite, l'usage de plusieurs autres procédés comme la modification des modalités thérapeutiques soit par modification de la chronologie d'administration des anthracyclines, la limitation de la dose cumulée totale ou par le développement d'analogues des anthracyclines moins cardiotoxique.

En conclusion, les anthracyclines utilisés aujourd'hui ont largement prouvé leur efficacité dans le traitement d'un grand nombre de tumeurs, mais l'utilisation clinique de ces médicaments est limitée par le risque de cardiotoxicité. Les recherches dans les années à venir devraient donc viser à développer de nouveaux objectifs thérapeutiques pour améliorer les traitements existants ainsi que pour réduire et prévenir les complications des traitements contre le cancer.

Mots clés : Anthracyclines, cardiotoxicité, Radicaux libres, stress oxydant, Topoisomérase II.

Abstract

This work aims to study the oxidizing effect of anthracyclines on cardiac toxicity in cancer patients and to evaluate the preventive measures of cardiotoxicity of anthracyclines.

Anthracyclines with a broad spectrum of action have different antineoplastic mechanisms to induce cancer cell death. They can be intercalated between DNA bases, binding and alkylation of DNA, inducing oxidative stress and inhibiting the activity of topoisomerase II. The cardiotoxicity of anthracyclines is one of the main factors limiting their prolonged use. Clinically it results in cardiomyopathy leading to irreversible congestive heart failure (CHF). Molecular mechanisms that could explain cardiac toxicity are complex. Several hypotheses have been put forward, but it appears that the induction of oxidative stress in the myocardial tissue constitutes the common denominator of these mechanisms. The prevention of this cardiotoxicity is based on close cardiac monitoring, the use of several other methods such as modification of the therapeutic modalities either by modification of the chronology of administration of anthracyclines, the limitation of the total cumulative dose or by the development of analogues of anthracyclines less cardiotoxic.

In conclusion, the anthracyclines used today have largely proved their effectiveness in the treatment of a large number of tumors, but the clinical use of these drugs is limited by the risk of cardiotoxicity. Research in the coming years should therefore aim to develop new therapeutic objectives to improve existing treatments as well as to reduce and prevent the complications of cancer treatments.

Keywords: Anthracyclines, cardiotoxicity, Free radicals, oxidative stress, Topoisomerase II.

ملخص

يهدف هذا العمل إلى دراسة الفعل التأكسدي للأنثراسيكلين على عضلة القلب لدى مرضى السرطان وتقييم التدابير الوقائية للتسمم القلبي الذي يحدثه.

تشتمل الأنثراسيكلينات ذات الطيف الواسع من العمل على آليات مختلفة مضادة للورم حتى تحت على موت الخلايا السرطانية. يمكن أن تتوضع بين القواعد الأزوتية لحمض النووي ADN، ربط الحمض و ألكة الـ ADN، إحداث جهد تأكسدي وتثبيط نشاط إنزيم Topoisomerase II. تعد السمية القلبية لأنثراسيكلين أحد العوامل الرئيسية التي تحد من استخدامها لفترة طويلة. سريريًا، يؤدي ذلك إلى اعتلال عضلة القلب مما يؤدي إلى فشل القلب الاحتقاني اللاعكوس (congestive irréversible insuffisance cardiaque). الآليات الجزيئية التي يمكن أن تفسر سمية القلب معقدة حيث تم طرح العديد من الفرضيات، لكن يبدو أن تحريض الإجهاد التأكسدي في أنسجة عضلة القلب يشكل القاسم المشترك لهذه الآليات. تعتمد الوقاية من تسمم القلب على مراقبة القلب عن كثب واستخدام العديد من الطرق مثل تعديل الطرائق العلاجية إما عن طريق تعديل التسلسل الزمني لتناول الأنثراسيكلين، أو الحد (التقليل) من الجرعة التراكمية الإجمالية أو عن طريق تطوير و استعمال نظائر الأنثراسيكلين الأقل إحداثًا لتسمم القلب.

في الختام، لقد أثبت أن الأنثراسيكلينات المستخدمة حاليًا، ذات فعالية كبيرة في علاج العديد من الأورام، لكن الاستخدام السريري لهذه الأدوية محدود بسبب خطر تسمم القلب. و بالتالي فإن الأبحاث التي ستجرى في السنوات المقبلة ينبغي أن تنصب على تطوير أهداف علاجية جديدة لتحسين العلاجات الحالية كذلك لتقليل ومنع مضاعفات علاجات السرطان.

الكلمات المفتاحية: أنثراسيكلين، سمية القلب، جذور حرة، جهد تأكسدي، Topoisomerase II.

Liste des références

- Alberts, B., Alexander, J., Julian, L., Martin, R., Keith ., R, Peter .,W. (2002).** Molecular biology of the cell. *Garland science*, 1616 p.
- Amari , K .,Djellal Tinhinane, D .(2017).** Etude de l'effet oxydant des anticancéreux[En ligne]. Mémoire master recherche : sciences biologiques. Bejaia : université a. Mira – Bejaia, 62p.<http://univ-bejaia.dz/dspace/123456789/4589> (18-06-2018)
- Amidou Salimanou Arioyoh. (2018).** Epidémiologie des maladies cardiovasculaires en population générale rurale au Bénin : Cohorte Tanvè Health Study (TAHES). Université de Limoges Cotutelle. Université d'Abomey-Calavi.
- Amokrane I. (2018).** Plus de 29000 décès en Algérie en 2018. *Cancer*. Disponible sur : <https://www.liberte-algerie.com/actualite/plus-de-29000-deces-en-algerie-en-2018-300373>
- Andrieu-Abadie N, Jaffrezou JP, Hatem S et al (1999).** L-Carnitine prevents doxorubicin-induced apoptosis of cardiac myocytes: role of inhibition of ceramide generation *FASEB J*; 13:1501–1510.
- Arozal, W., Sari, F, R., Watanabe, K., Arumugam, S., Veeraveedu, P, T. et al. (2011).** Carvedilol-Afforded Protection against Daunorubicin-Induced Cardiomyopathic Rats In Vivo: Effects on Cardiac Fibrosis and Hypertrophy. *ISRN Pharmacology*, 2011, 430549.
- Balosetti, C. (2016).** Détection précoce de la cardiotoxicité due à la doxorubicine chez le miniporc par imagerie par résonance magnétique [En ligne].Canada: Université de Montréal. (Mémoire de maîtrise, École Polytechnique de Montréal). 86 p. Disponible sur : <https://publications.polymtl.ca/2294/> (consultée le 21/04/2019).
- Beckman j, Beckman T, Chen j, Marshall P and Freeman B (1990) .**Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite : implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxyde. *Proc Natl Acad Sci, USA.* 87 :1620-4.
- Belanger M, Poirier M, Jbilou J et Scarborough P. (2014).** Modelling the impact of compliance with dietary recommendations on cancer and cardiovascular disease mortality in *Canada. Public Health.* 128(3). p.222-230.
- Binaschi, M., Zunino, F ., Capranico, G. (1995).** Mechanism of action of dna topoisomérase inhibitors. *stem cells*, 13(4), 369- 79 p.
- Bonita, R. et Pradhan, R. (2013).** Cardiovascular toxicities of cancer chemotherapy. *Semin Oncol*, 40, 156-67.
- Bour-Dill, C. (2001).** Distribution intracellulaire des anthracyclines : implication dans le processus de mort cellulaire induite et le phenotype de resistance pleiotrope. Thèse de doctorat: Génie Biologique et Médical. Nancy 1 : Universite henri poincare .174 p

- Bubalo, J. (2018).** Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Adults. *JHOP*, 8(4).
- Burotto M, Prasad V, Fojo T. (2015).** Non-Inferiority trials: why oncologists must remain wary. *The lancet oncology*, 16(4), 364-366p.
- Chahine, N. (2014).** Effet protecteur du safran contre la cardiotoxicité. Thèse de doctorat: Physiopathologie[En ligne]. Liban: Université de reims champagne-ardenne et Université libanaise. 231 p. Disponible sur : <http://www.theses.fr/2014REIMS003/document>. (Consultée le 21/04/2019).
- Chaullet, F. (2019).** Traitement de l'insuffisance cardiaque : place de la thérapie cellulaire. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de POITIERS, 105p
- Chavalle, T(2017).** Contribution à l'étude de la pharmacocinétique et de la tolérance de la doxorubicine chez le chien. Thèse : pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire. Université Claude-Bernard - LYON I, 165p.
- Chen, S, H., Chan, N, L. et Hsieh, T, S. (2013).** New mechanistic and functional insights into DNA topoisomerases. *Annual Review of Biochemistry*, 82, 139-170.
- Cheng, V., Kazanagra, R., Garcia, A. et al. (2001).** A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure : a pilot study. *J Am Coll Cardiol*, 37 : 386-91.
- CNPM (Collège National de Pharmacologie Médicale). (2018).** Anti-aldostérone et apparentés. [En ligne]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/category/insuffisance-cardiaque> (Consulte le 25/07/2019).
- Colombo, A., Cipolla, C., Beggiato, M., Cardinale, D. (2013).** Cardiac toxicity of anticancer agents. *Current Cardiology Reports*, 15 (5), 362.
- Danial, N.N. and Korsmeyer, S.J. (2004)** Cell death: Critical control points. *Cell*, 116, 205-219
- Delemasure S, Vergely C, Zeller M, Cottin Y et Rochette L. (2006).** Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclins. From basic concepts to clinical data. *Annales de Cardiologie et d'Angeiologie*, 55(2006), p. 104-112.
- Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert J-C, Linde C, et al. (2010).** Focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure.. *Eur J Heart Fail*. 12(11):1143–53.
- Donatiello, C. (2002).** La toxicité cardiaque des anthracyclines dans le traitement des tumeurs de l'enfant. Thèse de doctorat: Unité de Cardiologie pédiatrique. Genève : Université de Genève . 30p.
- Doroshov, J, H. (1991).** Doxorubicin-induced cardiac toxicity. *N Engl J Med*, 324, 843-5.
- Dorr, R. (1991).** Chemoprotectants for cancer chemotherapy. *Semin Oncol*, 18, 48-58.
- Dulin, B. et Abraham, W, T. (2004).** Pharmacology of carvedilol. *American Journal of Cardiology* *Cardiology*, 93(9A), 3B-6B.

El-alouani , C. (2010). Etude Prospective Sur La Cardiotoxicite Des Anthracyclines. Thèse de doctorat: Médecin interne au CHU Mohammed VI. Rabat: Université Cadi Ayyad. 125 p. Disponible sur : <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2010/these94-10.pdf> (consultée le 21/04/2019).

El-Demerdash, E., Ali, A, A., Sayed-Ahmed, M, M. et Osman, A, M. (2003). New aspects in probucol cardioprotection against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*, 52(5), 411-6.

Ewer, M. (2010). Troponin I Provides Insight Into Cardiotoxicity and the Anthracycline Trastuzumab Interaction. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 3901-3909.

Faure, S. (2010). Anticancéreux Cytotoxiques. *Actualités Pharmaceutiques*, 49(497), 51-54 P.

Ferte, J. (2000). Analysis of the tangled relationships between P-glycoprotein-mediated multidrug resistance and the lipid phase of the cell membrane. *Eur J Biochem*, 267, 277-94.

Gallois, L., Fiallo, M., Laigle, A., Priebe, W. et Gamier-Suillerot, A. (1996). The overall portioning of anthracyclines into phosphatidyl-containing mode membranes depends neither on the drug charge nor the presence of the anionic phospholipids. *Eur J Biochem*, 241.879-87.

Galm, U., Martin H, Hager, Steven G, Van Lanen, Jianhua Ju, Jon S, Thorson, Ben Shen . (2005). Antitumor antibiotics: bleomycin, enediyne, and mitomycin. *chem rev*, 105(2), 739-758p.

Gammella E, Maccarinelli F, Buratti P, Recalcati S, Cairo G (2014). The role of iron in anthracycline cardiotoxicity. *Frontiers in Pharmacology*, 5: 25.

Gascon, S. (2015). Développement d'un modèle de suivi en imagerie TEP de la cardiotoxicité induite par chimiothérapie chez la souris [En ligne]. Mémoire Master Recherche: Sciences des Radiations et Imagerie Biomédicale. Canada: Université de Sherbrooke. 94 p. Disponible sur : <https://bu.umc.edu.dz/theses/biologie/KAR7158.pdf> (consultée le 21/04/2019).

Geisberg, C, A. et Sawyer, D, B. (2010). Mechanisms of anthracycline cardiotoxicity and strategies to decrease cardiac damage. *Current Hypertension Reports*, 12 (6), 404-410.

Genoux , E. (2006). Dérivés de flavonoïdes et de vérapamil comme ligands des transporteurs mrp1 et abcg2 : de la conception à l'activité anticancéreuse[En ligne]. thèse de doctorat de recherche : chimie –biologie. Grenoble : université de Grenoble, 7-29p. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00596929> (consulté le 18-06-2018)

Gibelin, P. (2018). Cardiomyopathies aux anthracyclines : prévention et traitement. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0026768-cardiomyopathies-aux-anthracyclines-prevention-traitement> (Consulté le 21/05/2019).

Guenancia Charles. (2015). Implications du stress oxydant et du fer dans la cardiotoxicité des anthracyclines et du trastuzumab [En ligne]. Thèse de doctorat : Médecine humaine et pathologie.

France : Université de Bourgogne. 164 P. Disponible sur : <http://www.theses.fr/2011NANT2058> (consultée le 21/04/2019).

Gustafsson AB, Gottlieb RA. (2008). Heart mitochondria: gates of life and death. *Cardiovasc Res.* 77(2):334–43.

Haddad Rana. (2007). Un Modèle Numérique Anthropomorphe et Dynamique du Thorax Respirant et du Cœur Battant, THÈSE .Institut National des Sciences Appliquées de Lyon. Disponible sur : <http://theses.insa-lyon.fr/publication/2007ISAL0019/these.pdf> (consultée le 21/04/2019).

Hampton JR, Jan F. (2015). Chapitre 1 : L'ECG de quoi s'agit-il ? Dans: L'ECG facile . 2ème édition. Elsevier Masson; p. 3-35.

Hasinoff, B, B. et Herman, E, H. (2007). Dexrazoxane: how it works in cardiac and tumor cells. Is it a prodrug or is it a drug?. *Cardiovascular Toxicology*, 7(2), 140-4.

Haute Autorité de Santé. (2007). Maladie coronarienne. Guide - Affection de longue durée. Saint Denis La Plaine: HAS. <http://www.medecine.ups> (Consulte le 19/07/2019).

Haute Autorité de Santé. (2010). les marqueurs cardiaques dans la maladie coronarienne et l'insuffisance cardiaque en medecine ambulatoire. Rapport d'évaluation technologique. Saint-Denis La Plaine: HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/201009/texte_court_marqueurs_cardiaques.pdf (Consulte le 18/07/2019).

Hrdina R, Gersl V, Klimtová I, Simůnek T, Machácková J, Adamcová M. (2000). Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Medica Hradec Král Univ Carol Fac Medica Hradec Král.* 43(3):75–82.

Hrelia S, Fiorentini D, Maraldi T et al(2002). Doxorubicin induces early lipid peroxidation associated with changes in glucose transport in cultured cardiomyocytes. *Biochim Biophys*, 1567:150–156.

Hsiu-Chuan Y, Oberley TD, Vchitbandha S, Ye-Shih HO and StClair DK (1996). The protective role of manganese superoxide dismutase against adriamycin-induced acute cardiac toxicity in transgenic mice. *J Clin Invest*, 98 :1253-1260.

Iarussi DP, Indolfi F, Casale P, Coppolino MA. Tedesco, MTDi Tullio (2001). Recent advances in the prevention of anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Curr Med Chem*, 8, (13): 1649-1660.

Iarussi, D., Indolfi, P., Casale, F., Martino, V., Di, Tullio, M, T. et Calabro, R. (2005). Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with cancer: strategies for prevention and management. *Paediatr Drugs*, 7:67–76.

Ikegami E, Fukazawa R, Kanbe M, Watanabe M, Abe M, Watanabe M, Kamisago M, Hajikano M, Katsube Y, Ogawa S. (2007). Edaravone, a potent free radical scavenger, prevents anthracycline-induced myocardial cell death. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*, 71(11):1815–20.

- Jung, K. et Reszka, R. (2001).** Mitochondria as subcellular targets for clinically useful anthracyclines. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 49(1-2), 87-105.
- Kakinuma, Y., Yuhki, K., Ueno, M., Murakoshi, N., Iemitsu, M., Miyauchi, T., Yamaguchi, I., (2006).** Doxorubicin induces apoptosis by activation of caspase-3 in cultured cardiomyocytes in vitro and rat cardiac ventricles in vivo. *J. Pharmacol. Sci*; 101, 151-158.
- Kara-ali, W. (2017).** Effet des extraits de la plante médicinale *Ruta montana* sur la cardiotoxicité induite par la doxorubicine et sur la multi-drug résistances des cellules cancéreuses ovarien (A2780). Thèse de doctorat : Biologie Cellulaire et Moléculaire /Option: Toxicologie Cellulaire et Moléculaire. Constantine : Université Frères Mentouri 1. 157 P
- Keizer HG, Pinedo HM, Schuurhuis GJ, Joenje H. (1990).** Doxorubicin (adriamycin): a critical review of free radical-dependent mechanisms of cytotoxicity. *Pharmacol Ther*, 47(2):219–31.
- Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. (1972).** Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*, 26(4):239–57.
- Kirthi Koushik, A. S., Harish, K et Avinash, H. U. (2013).** Principles of radiation oncology: a beams eye view for a surgeon. *indian journal of surgical oncology*. 4(3), 255-262.
- Kobayashi S, Volden P, Timm D, Mao K, Xu X, Liang Q (2010).** Transcription factor GATA4 inhibits doxorubicin-induced autophagy and cardiomyocyte death. *J Biol Chem*, 285(1):793–804.
- Kumar S, Stevenson WG, John RM. (2015).** Arrhythmias in Dilated Cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin*. 7(2):221–33.
- Langer, S, W., Sehested, M. et Jensen, P, B. (2009).** Anthracycline extravasation: a comprehensive review of experimental and clinical treatments. *Tumori*, 95(3), 273-82.
- Lauzon, C. (2008).** Etude des mécanismes de toxicité induite par l'adriamycine et sensibilisation des cellules cancéreuses par le choc thermique. Mémoire de recherche : en chimie. montréal : université du québec a montréal, 1-18.
- Lebrecht D, Walker UA. (2007).** Role of mtDNA lesions in anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol*, 7(2):108–13.
- Lechat, P. (2006).** Pharmacologie [En ligne]. Disponible sur : www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/cardio.html (Consulte le 25/05/2019).
- Lefrak, E., Pit'ha, J., Rosenheim, S. et Gottlieb, J, A. (1973).** Clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*, 32(2), 302-14.
- Lenglet, G. (2010).** Mécanisme d'action de nouveaux agents alkylants ciblant l'ADN ou les protéines [En ligne] .thèse doctorat recherche : médecine humaine et pathologie. lille nord de france

: université de lille nord de France, 172 p. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00703474> (18-06-2018)

Liu X (2003). Protection of Pifithrin- α and Melatonin against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. Thesis of doctor of philosophy. *East Tennessee State University*, 13 24.

Lodish B, Matsudaira K, Krieger S, Zipursky D (2005). Biologie moléculaire de la cellule.

Lotrionte, M., Palazzoni, G., Natali, R., Comerci, G., Abbate, A., Loperfido, F. et Biondi-Zoccai, G. (2007). Assessment of left ventricular systolic dysfunction by tissue Doppler imaging to detect subclinical cardiomyopathy early after anthracycline therapy. *Minerva cardioangiologica*, 55, 711-720.

Lu L, Wu W, Yan J, Li X, Yu H, Yu X (2009). Adriamycin-induced autophagic cardiomyocyte death plays a pathogenic role in a rat model of heart failure. *Int J Cardiol.* 134(1):82–90.

Mazevet M. (2015). Etude de la cardiotoxicité induite par les traitements anticancéreux : Rôle d'Epac dans la cardiotoxicité induite par la Doxorubicine. Thèse de doctorat : Biologie moléculaire .France : Université Paris-Saclay, 302 p.

Mazevet, M., Moulin, M., Llach-Martinez, A., Chargari, C., Deutsch, E., Gomez, A. M. et Morel, E. (2013). Complications of chemotherapy, a basic science update. *Presse Medicale (Paris, France : 1983)*, 42 (9 Pt 2), e352-61.

Merlet, N. (2011). Altération du système bêta-adrénergique cardiaque au cours de la cardiotoxicité induite par la doxorubicine [En ligne]. Thèse de doctorat : Physiologie cardio-vasculaire. Université de Nantes. Disponible sur : <http://www.theses.fr/2011NANT2058> (consultée le 21/04/2019).

Minotti G, Cairo G, Monti E (1999). Role of iron in anthracycline cardiotoxicity: new tunes for an old song? *FASEB J*, 13:199–212.

Minotti, G., Menna, P., Salvatorelli, E., Cairo, G. et Gianni, L. (2004). Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev*, 56, 185-229.

Mongis, A. (2017). Une nouvelle stratégie d'immunothérapie: cibler directement des immunostimulants a la surface des cellules tumorales par ligation bio-orthogonale [En ligne] . thèse doctorat recherche : biologie moléculaire et cellulaire. Orléans : université d'Orléans ,223p. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01713120> (consulté le 18-06-2018)

Monsuez, J, J. (2009). Mécanismes de la toxicité cardiaque des chimiothérapies anticancéreuses. *La Lettre du Cardiologue*, 421, 11-3.

Muggia, F, M. et Green, M, D. (1991). New anthracycline antitumor antibiotics. *Crit Rev Oncol Hematol*, 11 (1), 43-64.

Mukhopadhyay, P., Rajesh, M., Bátkai, S., Kashiwaya, Y., Haskó, G., Liaudet, L., Szabó, C et Pacher, P. (2009). Role of superoxide, nitric oxide, and peroxynitrite in doxorubicin-induced cell death in vivo and in vitro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 296(5), H1466-83.

Mullen JR, Jennings GL. (2007). Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 34(4):255–62.

Nitiss JL (2009). Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer*, 9(5):338–50.

Octavia, Y., Tocchetti, C. G., Gabrielson, K. L., Janssens, S., Crijns, H. J. et Moens, A. L. (2012). Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *Journal of Molecular & Cellular Cardiology*, 52(6), 1213-1225.

Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K (1979). Assay of lipid peroxides in animal tissue by thiobarbituric reaction. *Analytical Biochemistry*, 95(2): 351-358.

Olson RD, Mushlin PS (1990). Doxorubicin cardiotoxicity : analysis of prevailing hypotheses. *FABSEB J*, 4 : 3076-86.

Organisation Mondiale de la Santé. (2006). Le cancer, Aide-mémoire

Padilha M, Henriques M, Guardado MJ, Miranda C, Melo G, Alves P. (2012) . Neoadjuvant Radiotherapy and hormonotherapy in locally advanced breast cancer: state of the art. *Acta Médica Port*, 25(6) ,422–6p.

Paradies, G., Paradies, V., De Benedictis, V., Ruggiero, F. M. et Petrosillo, G. (2014). Functional role of cardiolipin in mitochondrial bioenergetics. *Biochimica et biophysica acta*, 1837(4), 408-417.

Perik, P, J., De Vries, E, G., Boomsma, F., van der Graaf, W, T., Sleijfer, D, T. et Veldhuisen, D, J. (2005). Use of natriuretic peptides for detecting cardiac dysfunction in long-term disease-free breast cancer survivors. *Anticancer Res*, 25(5), 3651-7.

Rao, V, A. (2013). Iron chelators with topoisomerase-inhibitory activity and their anticancer applications. *Antioxidants & Redox Signaling*, 18(8), 930-955.

Riad A, Bien S, Westermann D, Becher PM, Loya K, Landmesser U Kroemer HK, Schultheiss HP, Tschöpe C. (2009). Pretreatment with statin attenuates the cardiotoxicity of Doxorubicin in mice. *Cancer Res*, 69(2):695–9.

Richard Carole. (2011). Etude de la toxicité cardiaque des médicaments anti-cancéreux [En ligne]. Thèse de doctorat : Médecine humaine et pathologie. France : Université de Bourgogne.156 P. Disponible sur : https://tel.archives-ouvertes.fr/tel00938753/file/these_A_RICHARD_Carole_2011.pdf (consultée le 21/04/2019).

Roul, G., Cohen, C. et Lieber, A. (2009). Cardiopathie aux anthracyclines. *La Presse Médicale*, 38(6), 987–994.

Sayed-Ahmed MM, Shaarawy S, Shouman SA et al(1999). Reversal of doxorubicin-induced cardiac metabolic damage by L-carnitine. *Pharmacol Res*, 39:289–295.

Simunek, T. et al. (2009). Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol Rep*, 61(1): 154-71.

Smuder AJ, Kavazis AN, Min K, Powers SK (2013). Doxorubicin-induced markers of myocardial autophagic signaling in sedentary and exercise trained animals. *J Appl Physiol*, 15;115(2):176–85.

Soulie, M., Portier, G., Salomon, L. (2015). Principes oncologiques du contrôle local de la tumeur primitive. *Progrès en urologie*, 25(15), 918-932.

Stoddard, M, F., Seeger, J., Liddell, N, E., Hadley, T, J., Sullivan, D, M. et Kupersmith, J. (1992). Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts Doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*, 20, 62-9.

Takemura G, Fujiwara H. (2007). Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy: From the Cardiotoxic Mechanisms to Management. *Prog Cardiovasc Dis*, 49(5):330–52.

Thavendiranathan, P., Poulin, F., Lim, K, D., Plana, J, C., Woo A. and Marwick, T, H. (2014). 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*, 63, 2751-68.

Tokarska-Schlattner M, Zaugg M, Zuppinger C, Wallimann T, Schlattner U (2006). New insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: The critical role of cellular energetic. *Journal of Molecular and Cellular cardiology*, 41: 389-405.

TOTECT (prescribing information). (2018). Nashville, TN; Cumberland Pharmaceuticals. Disponible sur : <http://www.totect.com/efficacy/mechanism-of-action/> (Consulte le 19/07/ 2019).

Tsujimoto Y, Shimizu S. (2005). Another way to die: autophagic programmed cell death. *Cell Death Differ*. 2:1528–34.

Ueno M, Kakinuma Y, Yuhki K, Murakoshi N, Iemitsu M, Miyauchi T, Yamaguchi I(2006). Doxorubicin induces apoptosis by activation of caspase-3 in cultured cardiomyocytes in vitro and rat cardiac ventricles in vivo. *J Pharmacol Sci*,101:151–158.

Valcovici, M., Andrica, F., Serban, C. et Dragan, S. (2016). Cardiotoxicity of anthracycline therapy: current perspectives [En ligne]. *Arch Med Sci*, 12(2), 428–435. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4848373/>(Consulte le 25/07/2019).

- Vasquez-Vivar j, Martasek P, Hogg N, Masters BS, Pritchard KA and Kalyanaraman B. (1997).** Endothelial nitric oxide synthetase dependent superoxyde generation from adriamycin. *Biochemistry*, 36 :11293-7.
- Vejpongsa P, Yeh ETH. (2014).** Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*, 64(9):938–45.
- Wallace, K, B. (2003).** Doxorubicin-induced cardiac mitochondrionopathy. *Pharmacology & Toxicology*, 93(3), 105-115.
- Wallace, K, B. (2007).** Adriamycin-induced interference with cardiac mitochondrial calcium homeostasis. *Cardiovasc Toxicol*, 7(2):101–7.
- Weinstein, D, M., Mihm, M, J. et Bauer, J, A. (2000).** Cardiac peroxynitrite formation and left ventricular dysfunction following doxorubicin treatment in mice. *J Pharmacol*, 294, 396-401.
- Willson-plat, G. (2004).** Etude epidemiologique de la cardiotoxicite des anthracyclines chez l'enfant: serie personnelle de 249 enfants. Médecine Spécialisée. Thèse de doctorat: Médecine Spécialisée. Nancy 1 : Université Henri Poincaré. 99 P.
- Wiseman, L, R. et Spencer, C, M. (1998).** Dexrazoxane. A review of its use as a cardioprotective agent in patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Drugs*, 56(3), 385-403.
- Wojtacki, J., Lewicka-Nowak, E. et Lesniewski-Kmak, K. (2000).** Anthracycline induced cardiotoxicity : Clinical course, risks factors, pathogenesis, detection and prevention : review of the literature. *Med Sci Monit*, 6, 411-20.
- Xu X, Persson HL, Richardson DR (2005).** Molecular pharmacology of the interaction of anthracyclines with iron. *Molecular Pharmacology*, 68 (2): 261-271.
- Yang, F., Teves, S, S., Kemp, C, J. et Henikoff, S. (2014).** Doxorubicin, DNA torsion, and chromatin dynamics. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1845(1), 84-89.
- Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu L-S, Lyu YL, Liu LF, et al.(2012).** Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med.*; 18(11):1639–42.
- Zhang Y-W, Shi J, Li Y-J, Wei L. (2009).** Cardiomyocyte death in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 57(6):435–45.
- Zhou S, Starkov A, Froberg MK et al.(2001).** Cumulative and irreversible cardiac mitochondrial dysfunction induced by doxorubicin. *Cancer Res*; 61:771–777.
- Zucchi R, Danesi R (2003).** Cardiac toxicity of antineoplastic anthracyclines. *Curr Med Chem-Anti-Cancer Agents*, 3: 151-71.

NOM ET RPRENOM : Noui ladouani Fatima
El hadj ali Souheila
Sahtel Ahlem

DATE DE SOUTENANCE: 04/09/2019

TITRE : Effet pro-oxydatif des anthracyclines sur la toxicité cardiaque chez les patients cancéreux et évaluation des méthodes de cardioprotection théoriquement

NATURE DE DIPLOME : Master en Biologie animale
Option : Toxicologie

Résumé :

Ce travail a pour objectif d'étudier l'effet oxydant des anthracyclines sur la toxicité cardiaque chez les patients cancéreux et d'évaluer les mesures préventives de la cardiotoxicité des anthracyclines.

Les anthracyclines ayant un large spectre d'action possèdent différents mécanismes antinéoplasiques afin d'induire la mort des cellules cancéreuses. Elles peuvent s'intercaler entre les bases de l'ADN, liaison et alkylation de l'ADN, induire un stress oxydatif et inhiber l'activité de la topoisomérase II. La cardiotoxicité des anthracyclines est un des principaux facteurs limitant leur utilisation prolongée. Cliniquement elle se traduit par une cardiomyopathie conduisant à une insuffisance cardiaque (IC) congestive irréversible. Les mécanismes moléculaires qui pourraient expliquer la toxicité cardiaque sont complexes. Plusieurs hypothèses ont été avancées mais il apparaît que l'induction d'un stress oxydatif au sein du tissu myocardique constitue le dénominateur commun de ces mécanismes. La prévention de cette cardiotoxicité repose sur une surveillance cardiaque étroite, l'usage de plusieurs autres procédés comme la modification des modalités thérapeutiques soit par modification de la chronologie d'administration des anthracyclines, la limitation de la dose cumulée totale ou par le développement d'analogues des anthracyclines moins cardiotoxique.

En conclusion, les anthracyclines utilisés aujourd'hui ont largement prouvé leur efficacité dans le traitement d'un grand nombre de tumeurs, mais l'utilisation clinique de ces médicaments est limitée par le risque de cardiotoxicité. Les recherches dans les années à venir devraient donc viser à développer de nouveaux objectifs thérapeutiques pour améliorer les traitements existants ainsi que pour réduire et prévenir les complications des traitements contre le cancer.

Mots clés : Anthracyclines, cardiotoxicité, Radicaux libres, stress oxydant, Topoisomérase II.