

**Cardio-oncologie en pédiatrie: évaluation cardiaque complète de survivants
de leucémie aigüe survenue pendant l'enfance inclus dans la cohorte
nationale LEA,**

INTRODUCTION

Les leucémies aiguës de l'enfant sont des pathologies fréquentes (environ 700 nouveaux cas par an en France) et de pronostic spontané effroyable. Les traitements actuels, dont la chimiothérapie par anthracyclines ou la radiothérapie, permettent d'obtenir des taux de survie bien supérieurs aux autres pathologies malignes mais à un certain prix, dont celui de complications cardiovasculaires.

La cardio-oncologie est une discipline très récente, visant à prendre en charge les complications cardiovasculaires des traitements des cancers, et en perpétuelle évolution. Elle s'attache particulièrement à rechercher les paramètres diagnostiques les plus sensibles afin de détecter l'apparition de toxicités cardiovasculaires le plus précocement possible. Le but étant de proposer des traitements cardioprotecteurs à des stades infra-cliniques afin de stabiliser voire de faire régresser les anomalies observées. Il est en effet admis que la cardiomyopathie aux anthracyclines, une fois au stade clinique, est irréversible et va progresser inéluctablement vers l'insuffisance cardiaque malgré un traitement cardioprotecteur (1)(12). Ce diagnostic précoce est maintenant possible grâce notamment aux progrès des techniques échocardiographiques ces dernières années, en particulier avec l'analyse des déformations longitudinales du ventricule gauche ou strain.

La toxicité cardiaque des anthracyclines et de la radiothérapie est connue de longue date. Elles peuvent entre autre induire l'apparition d'une cardiomyopathie dilatée ou plus rarement restrictive. De plus, la radiothérapie est également responsable de coronaropathies, de valvulopathies, de troubles conductifs et de pathologies du péricarde pouvant survenir à long terme.

La plupart des études menées sur la population de survivants de leucémies survenues pendant l'enfance ont inclus des patients traités il y a de nombreuses années, avec des protocoles d'administration des anthracyclines et de séances de radiothérapie bien éloignés des pratiques actuelles. Néanmoins, une étude de cohorte nationale suisse de patients survivants de leucémie de l'enfant révèle que le problème de la cardiototoxicité des anthracyclines reste d'actualité malgré l'évolution des protocoles de traitement. Les patients inclus avaient en effet été traités entre 1976 et 2005 mais il n'y avait pas de différence significative en termes de cardiototoxicité selon l'année de traitement. (2)

En outre, dans les quelques rares études de cardio-oncologie pédiatrique, les mesures échocardiographiques reposaient sur la mesure de la fraction de raccourcissement et de la fraction d'éjection du ventricule gauche. Or, il est admis que ces paramètres sont les derniers à s'altérer, ce qui a été également prouvé dans les études de cardio-oncologie menées sur les cancers de l'adulte.

Enfin, en ce qui concerne l'activité physique, les recommandations internationales d'oncologie préconisent la pratique d'une activité physique régulière modérée de l'ordre de 30 minutes par jour 5 fois par semaine ou de 75 minutes d'activité intense par semaine, soit un équivalent de 9 MET.h/semaine. Ce seuil a été étudié dans une étude publiée en 2014 par

L.W.Jones concernant des patients traités pendant l'enfance pour un lymphome de Hodgkin entre 1970 et 1984 (3). Ils ont observé une nette réduction des évènements cardiovasculaires. Néanmoins, ceci reste une étude concernant des patients traités avec des protocoles dépassés à ce jour et à haut risque cardiovasculaire. Il serait donc intéressant de relier ce facteur protecteur potentiel aux données échocardiographiques modernes de patients traités pendant l'enfance avec les derniers protocoles de traitement oncologique.

Notre étude a pour objectif d'étudier la cardiototoxicité des anthracyclines, associées ou non à de la radiothérapie, chez des patients traités pendant l'enfance pour une leucémie aiguë avec les protocoles actuels. Notre objectif est de montrer que le strain longitudinal global des ventricules est le paramètre le plus sensible afin de détecter précocement une cardiototoxicité. Nous avons également cherché à préciser le rôle protecteur de la pratique d'une activité physique régulière avant et après le traitement.

MATERIEL ET METHODES

Population étudiée

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle et analytique. L'inclusion des patients a été réalisée de manière prospective successive entre Juillet 2019 et Septembre 2020.

Il s'agit de patients suivis dans le service d'oncologie pédiatrique dirigé par le Professeur Michel au sein du CHU de La Timone, dans le cadre d'une étude intitulée :

"Etude des déterminants de santé et de la qualité de vie des patients après traitement d'une leucémie aiguë de l'enfance – Cohorte prospective multicentrique des Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent (L.E.A.)". Sont inclus dans cette étude tous les patients qui avaient moins de 18 ans au moment du diagnostic de la leucémie aiguë. Un consentement était recueilli au moment de l'inclusion. Les patients ont été traités entre 2000 et 2018.

Cette recherche a été soumise à avis et à autorisation auprès de deux instances, lesquelles ont pour mission de vérifier la pertinence scientifique de l'étude, les conditions requises pour la protection et le respect des droits des patients :

- Le Comité de Protection des Personnes (CPP), qui a donné son avis délibératif favorable le 5 décembre 2012,
- L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), qui a autorisé cette étude le 30 juillet 2012.

Lors de la consultation avec l'oncologue dans le cadre du suivi du protocole LEA, les patients et leur responsable légal le cas échéant, étaient informés de la nécessité d'une consultation spécialisée en cardiologie tous les 2 ou 4 ans en fonction des traitements antérieurs reçus. Ils avaient le choix entre consulter un cardiologue de ville ou consulter au sein du service de cardiologie pédiatrique et congénitale. Tous les examens ont été effectués par le même opérateur.

Evaluation cardiologique

La consultation comprenait :

- Une prise des constantes : taille, poids, tension artérielle (TA) au brassard et fréquence cardiaque (FC),
- Un interrogatoire avec recueil des informations suivantes :
 - Antécédents personnels médicaux et chirurgicaux,
 - Traitements en cours,
 - La pratique d'une activité physique avant le début de la maladie et après rémission, avec quantification en nombre d'heures par semaine pour chaque activité et en incluant l'éducation physique et sportive,
 - La présence de signes fonctionnels cardiaques :
 - Dyspnée (classification NYHA),
 - Douleur thoracique,
 - Palpitations,
 - Malaises,
- Un examen physique cardiovasculaire incluant une auscultation cardiopulmonaire et la recherche de signes d'insuffisance cardiaque,
- Un électrocardiogramme de repos, 12 dérivations,
- Une échocardiographie transthoracique sur un appareil PHILIPS EPIQ CVx comprenant :
 - Une analyse morphologique complète avec recherche de cardiopathie congénitale,
 - Une analyse complète du ventricule gauche comprenant :
 - Une mesure du diamètre systolique de la chambre de chasse,
 - Une mesure de l'épaisseur du septum interventriculaire en diastole (SIVD),
 - Une mesure de l'épaisseur de la paroi postérieure en diastole (PP),
 - Une mesure du diamètre télédiastolique basal (TDVVG),
 - Une mesure du diamètre télésystolique basal (TSVVG),
 - Une analyse visuelle de la cinétique segmentaire et globale,
 - Une évaluation visuelle de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG),
 - Une évaluation des volumes télédiastolique (VTDVG) et télésystolique (VTsvVG) selon la méthode de Simpson biplan,
 - Une mesure du strain global longitudinal systolique (SGLVG),
 - Une mesure de l'ITV sous-aortique,
 - Une analyse du profil mitral en doppler pulsé avec mesure de l'onde E et de l'onde A,
 - Une mesure de l'onde e' au niveau de l'anneau mitral latéral en doppler tissulaire (e'lat),
 - Une mesure de l'onde e' au niveau de l'anneau mitral septal en doppler tissulaire (e'méd),

- Une analyse de l'oreillette gauche comprenant :
 - Une évaluation de son volume à partir de la mesure de sa surface en coupe quatre cavités selon la méthode de Simpson (VOG),
- Une analyse de l'aorte comprenant :
 - Une mesure du diamètre diastolique du sinus de Valsalva,
 - Une mesure du diamètre diastolique de la jonction sinotubulaire,
 - Une mesure du diamètre diastolique du segment I,
- Une analyse complète du ventricule droit comprenant :
 - Une mesure du TAPSE en mode temps-mouvement,
 - Une mesure de l'onde S à l'anneau tricuspidé en doppler tissulaire,
 - Une mesure de la surface téldiaastolique (STDVD),
 - Une mesure de la surface télésystolique (STSVD),
 - Une mesure du strain global longitudinal systolique (SGLVD), qui n'a pu être possible qu'en cours d'inclusion,
 - Une évaluation des pressions de l'artère pulmonaire (PAP) en systole à partir de la vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspidé ou une évaluation des PAP moyennes à partir de la vitesse maximale du flux d'insuffisance pulmonaire,
- Une analyse de l'oreillette droite comprenant :
 - Une évaluation visuelle de sa taille,
 - Une mesure de sa surface en cas de dilatation visuelle,
- Une analyse valvulaire comprenant pour chaque valve :
 - Une analyse morphologique et dynamique bidimensionnelle,
 - Une analyse en doppler couleur,
 - Une évaluation visuelle d'une insuffisance valvulaire le cas échéant,
 - Une mesure du gradient maximal et moyen d'une sténose valvulaire le cas échéant,
- Une analyse visuelle du péricarde,
- Une mesure du diamètre de la veine cave inférieure et une évaluation visuelle de sa compliance respiratoire.

Toutes les mesures ont été effectuées selon les recommandations communes entre la société américaine d'échocardiographie et la société européenne d'imagerie cardiovasculaire datant de 2015. (4)

Les calculs suivants étaient ensuite effectués à partir des mesures précédemment citées :

- La fraction de raccourcissement du ventricule gauche (FRVG) :

$$FRVG (\%) = (DTDVG - DTSVG) / DTDVG$$

- La masse ventriculaire gauche (MVG) :

$$MVG (g) = 0,8 \times 1,04 \times [(SIVD + DTDVG + PP)^3 - DTDVG^3] + 0,6$$

- La fraction d'éjection du ventricule gauche selon la méthode de Simpson biplan :

$$FEVG (\%) = (VTDVG - VTSVG) / VTDVG$$

- Le débit cardiaque :

$$Qc (L/min) = ITV \times \pi \times (CCVG/2)^2 \times FC$$

- La fraction de raccourcissement du ventricule droit :

$$FRVD (\%) = (STDVD - STSVD) / STDVD$$

Des informations complémentaires étaient recueillies à partir des données de la cohorte LEA:

- L'âge au diagnostic de la leucémie,
- Un éventuel antécédent de rechute,
- La dose cumulée des chimiothérapies cardiotoxiques reçues comprenant les anthracyclines et la mitoxantrone,
- Un éventuel antécédent de radiothérapie corps entier et la dose cumulée le cas échéant,

Nous n'avions pas accès à des dosages de troponine pertraitemen. Nous n'avons pas pu rajouter au protocole de suivi de la cohorte LEA la réalisation d'une analyse biologique préalable à la consultation cardiologique.

Le tableau de correspondance des anthracyclines en équivalent doxorubicine a été utilisé afin de calculer la dose d'anthracyclines reçues quel que soit le protocole (5).

Afin de quantifier l'activité physique, nous avons eu recours à un tableau international de correspondance en MET/h du compendium of physical activities.

Normes utilisées

Concernant la population pédiatrique, les Z-scores ont été utilisés quand ils étaient disponibles pour les mesures suivantes :

- Les dimensions du VG en deux dimensions : SIVD, DTDVG, DTSVG et PP, selon les références du Children's Hospital of Michigan, USA, accessibles via le site internet Parameterz (6),
- La MVG indexée à la masse maigre, selon les références de Foster publiées en 2016 et étant les plus fiables selon cette étude (7),
- Le VOG d'après l'étude de Bathla publiée en 2012, menée sur 300 enfants (8),
- Le TAPSE d'après l'étude d'une cohorte de 640 enfants publiée par Koestenberger en 2007 (9),
- L'onde S d'après l'étude de 860 enfants publiée en 2012 par Koestenberger également (10).

Des valeurs de référence avec intervalle de confiance de 95% ont été utilisées pour les valeurs suivantes :

- Le SGLVG d'après la méta-analyse de Levy publiée en 2016 regroupant les données de 2325 enfants à partir de 43 études (11),
- Le SGLVD d'après une autre méta-analyse de Levy publiée en 2014 regroupant les données de 226 enfants à partir de 10 études (12).

Par défaut de références existantes pour les autres valeurs, les normes chez l'adulte ont été utilisées sur nos patients pédiatriques. Ces valeurs de référence sont issues des recommandations communes de la société américaine d'échocardiographie et de la société européenne d'imagerie cardiovasculaire datant de 2015 (4).

Concernant la population adulte, les valeurs de référence sont également issues de ces recommandations internationales.

L'analyse des pressions de remplissage du ventricule gauche reposait quant à elle sur les recommandations communes de la société américaine d'échocardiographie et de la société européenne d'imagerie cardiovasculaire datant de 2016 (13).

Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS, version 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

L'analyse descriptive :

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm SD pour les variables de distribution normale, et en médiane et quartiles pour les variables de distribution non normale.

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage.

L'analyse statistique univariée :

- Pour les variables à distribution normale :

La comparaison des données qualitatives entre les groupes a été effectuée par le test du chi-2 (ou un test exact de Fisher). La comparaison des données continues a été effectuée en utilisant un test t de Student.

- Pour les variables à distribution non normale :

La comparaison des données qualitatives entre les groupes a été effectuée par un test exact de Fisher. La comparaison des données continues a été effectuée en utilisant un test de Mann-Whitney.

Les courbes de ROC :

Nous avons réalisé des courbes de ROC afin de rechercher un seuil de toxicité sur le SGLVG pour la dose cumulée d'anthracyclines et un seuil de protection pour l'activité physique avant et après traitement.

La régression logistique binaire :

La régression logistique a été utilisée pour évaluer la puissance et le sens des associations entre les différents paramètres significatifs en analyse univariée et l'altération du strain global longitudinal.

Toutes les valeurs de p étaient bilatérales et la significativité a été prononcée pour une valeur de p strictement inférieure à 5%.

RESULTATS

Population

Nous avons inclus prospectivement 35 patients issus de la cohorte LEA. 74% des patients étaient de sexe masculin. L'âge médian était de 14 ans (entre 5 et 25 ans). Deux patients étaient porteurs de trisomie 21.

Traitements oncologiques

L'âge médian au début du traitement était de 5 ans. Cinq enfants ont présenté une rechute. Tous ont été traités par des anthracyclines. La dose cumulée reçue moyenne était de 196mg/m² (entre 58 et 448mg/m²). Sept enfants, soit 20% de la population, ont reçu une radiothérapie corps entier avec une irradiation totale de 12 Gray. La consultation cardio-oncologique a été effectuée en moyenne 8 ans après le traitement (entre 2 et 19 ans).

Les caractéristiques de la population sont présentées dans le **tableau 1**.

Examen clinique

3 patients présentaient une dyspnée, 2 étaient évaluées NYHA II et un patient présentait une dyspnée NYHA III. Aucun patient ne se plaignait de palpitations, de malaise ou de douleur thoracique. La tension artérielle et la fréquence cardiaque étaient normales pour l'âge.

L'examen physique était normal pour tous les patients.

Electrocardiogramme

Tous les patients étaient en rythme sinusal. Quelques anomalies mineures électriques ont été relevées : un axe gauche, un axe droit, un rabotage des ondes R en antérieur, 2 surcharges ventriculaires gauches électriques, 2 repolarisations précoces d'aspect bénin. Le QT corrigé était normal pour tous les patients, en moyenne calculé à 383ms. Ainsi 6 patients (17%) présentaient une anomalie mineure de l'électrocardiogramme.

Echocardiographie transthoracique

7 patients présentaient une masse VG anormalement basse, 4 une FRVG anormale, 3 une FEVG anormale. En ce qui concerne le strain global longitudinal du ventricule gauche (SGLVG), il était trop bas chez 9 patients (26%). Il était mesurable pour tous les patients.

Pour le ventricule droit, 4 patients présentaient une valeur de TAPSE anormale, aucune anomalie de la valeur de l'onde S n'a été relevée et 2 patients présentaient une FRVD anormalement basse. Concernant le strain longitudinal global du ventricule droit, il était faisable dans tous les cas et il s'est révélé anormal dans 14 cas sur 24 soit 58% des cas.

Aucune anomalie valvulaire ou péricardique n'a été diagnostiquée en ETT.

Au total, plusieurs anomalies ont été observées et nous avons porté 3 diagnostics de cardiomyopathie aux anthracyclines avec dysfonction systolique ventriculaire gauche symptomatique.

L'ensemble des anomalies relevées en ETT sont résumées dans le **tableau 2**.

Activité physique

Treize enfants pratiquaient de l'activité physique régulière avant l'initiation du traitement oncologique. La quantité moyenne était de 30 MET.h/semaine.

Trente-et-un patients ont pratiqué une activité physique régulière après le traitement oncologique. La quantité moyenne était de 35 MET.h/semaine. Parmi eux, 18 (51%) ont pratiqué une activité physique hebdomadaire supérieure à 26 MET.h/semaine.

Les données concernant l'activité physique sont rappelées dans le **tableau 3**.

Facteurs de risque et facteurs protecteurs

Nous nous sommes ensuite intéressés aux relations de causalité entre les anomalies observées et certains facteurs de risque et facteurs protecteurs potentiels. Concernant les anomalies cardiaques observées, nous avons considéré l'altération de la FRVG, de la FEVG et du SGLVG pour le ventricule gauche et l'altération du TAPSE, de la FRVD et du SGLVD pour le ventricule droit. Le SGLVG était toujours altéré en cas d'altération de la FRVG ou de la FEVG.

Nous avons ensuite réalisé les courbes de ROC afin de rechercher un seuil de toxicité pour la dose cumulée d'anthracyclines et un seuil de protection pour l'activité physique avant et après traitement.

Elles sont présentées en **figure 1**, **figure 2** et **figure 3**.

Il n'y avait pas de lien significatif entre l'activité physique avant traitement et l'altération du SGLVG.

Les seuils semblant les plus pertinents étaient donc :

- une dose cumulée d'anthracyclines >240mg/m²,
- un seuil d'activité physique après traitement de 26MET.h/semaine.

Ces seuils sont associés de manière significative à l'altération du SGLVG.

Les résultats sont présentés dans les **tableaux 4 et 5**.

Nous avons ensuite considéré les facteurs suivants :

- l'âge au début du traitement de la leucémie aiguë

- le sexe
- la dose cumulée d'anthracyclines en équivalent doxorubicine >240mg/m²
- la présence d'une radiothérapie corps entier de 12 Gray
- la pratique d'une activité physique régulière avant l'initiation du traitement
- la pratique d'une activité physique régulière après la fin du traitement
- la pratique d'une activité physique régulière évaluée >26 MET.h/semaine après la fin du traitement

En analyse univariée, nous avons retrouvé comme facteur associé à l'altération du SGLVG (**Tableau 6**) :

- une dose cumulée d'anthracyclines >240mg/m²,
- la présence d'une radiothérapie,
- la pratique d'une activité physique régulière évaluée >26MET.h après la fin du traitement.

En analyse univariée, nous n'avons retrouvé aucun facteur associé à l'altération du SGLVD.
Tableau 7

Enfin, nous avons établi des risques relatifs d'altération du SGLVG. Les résultats sont présentés dans le **tableau 8**. Nous avons retrouvé un OR de 6,87 [1.26-37.34] pour la dose cumulée d'anthracyclines>240mg/m², de 1,16 [1.003-1.35] pour la présence d'une radiothérapie concomitante et de 0,16 [0.027-0.94] pour la pratique d'une activité physique >26MET.h/semaine en post-traitement.

DISCUSSION

Diagnostic précoce et fiable de la cardotoxicité

Pertinence du SGLVG

Notre cohorte de 35 patients, survivants de leucémie aiguë traitée pendant l'enfance a permis de confirmer plusieurs données retrouvées dans la littérature.

Il est établi, que la mesure de la FRVG et de la FEVG à la recherche d'une cardotoxicité aux anthracyclines est une donnée insuffisante, ces anomalies étant trop tardives dans l'évolution de la cardiomyopathie. En effet dans notre étude, les trois patients présentant une altération de la FEVG présentaient une dyspnée. Or nous avons évoqué plus haut qu'à ce stade, le traitement par IEC ne permet pas de stabiliser la maladie. Elle va inéluctablement continuer à évoluer pour son propre compte (1).

Dans notre étude, nous avons retrouvé une anomalie du SGLVG chez 26% des patients contre 10% d'anomalie de la FEVG ou de la FRVG, la masse myocardique quant à elle, était altérée dans 20% des cas. Le SGLVG semble donc être le premier paramètre de la fonction systolique VG à s'altérer. Ceci concorde avec les données de cardio-oncologie adulte et avec les quelques données disponibles sur les survivants de cancer de l'enfant.

En effet, Pignatelli a retrouvé dans son étude 60% d'altération du SGLVG chez 25 enfants traités par anthracyclines avec une FEVG normale et asymptomatique (14). La dose cumulée moyenne d'anthracyclines était de 293mg/m² donc beaucoup plus importante que dans notre cohorte (196mg/m²). Moon a retrouvé une altération significative du SGLVG au sein d'une cohorte de 71 enfants traités par anthracyclines, appariés à 71 témoins, avec une FRVG normale chez tous les enfants (15). Dans le même sens, une étude publiée par YU en 2016 (16), portant sur 134 adultes traités par anthracyclines dans l'enfance (entre 1975 et 2013, dose médiane de 300mg/m²), a retrouvé une anomalie de la FRVG dans 5% des cas, de la FEVG dans 6% des cas et du SGLVG dans 23% des cas. En ce qui concerne la proportion de cas d'altération du SGLVG, elle est difficile à établir dans la littérature tant les doses reçues d'anthracyclines et de rayonnements sont différents et sur des populations très différentes les unes des autres.

De plus, l'altération du SGLVG peut présenter un retentissement fonctionnel. En effet une grande cohorte de 1820 patients adultes traités pendant l'enfance par des anthracyclines et publiée par Armstrong (17), a révélé une altération du SGLVG dans 31% des cas (ce qui est proche de nos données) ainsi qu'une altération du test de marche de 6 minutes et de la qualité de vie chez ces patients. L'altération du SGLVG ne reflète donc pas seulement une atteinte infra-clinique mais peut révéler le début d'une cardiomyopathie réelle avec un retentissement clinique certes léger, mais réel quand on le dépiste de manière multimodale, moderne et avec des critères sensibles.

Faisabilité du SGLVG

La mesure du strain longitudinal systolique du ventricule gauche est devenue accessible à tous les cardiologues de ville. D'une part, les recommandations de cardio oncologie adulte (18) (19) préconisent sa mesure en vue de diagnostiquer l'apparition d'une dysfonction systolique débutante du ventricule gauche. D'autre part, les industriels d'appareil d'échocardiographie ont su mettre en place des méthodes plus modernes de mesure de ce paramètre afin de gagner en temps de réalisation et en reproductibilité, grâce à des méthodes semi-automatiques.

Chez l'enfant, des valeurs normales de SGLVG ont été établi d'après une méta-analyse portant sur 2325 enfants (11). Ces normes sont donc robustes et cette mesure est accessible sur un cœur d'enfant.

De plus, l'étude de Pignatelli, portant sur 25 enfants survivants de cancer, a retrouvé une bonne reproductibilité de cette mesure avec un indice de variabilité inter et intra-opérateur de seulement 5% (14).

Paramètres ventriculaires droits

Concernant la fonction systolique du ventricule droit, nous avons noté une proportion plus importante d'anomalie du SGLVD que des paramètres systoliques classiques (TAPSE, onde S et FRVD). Néanmoins, ce paramètre est plus récent et encore très peu étudié dans la littérature cardiologique. Aussi son taux d'anomalie (58% des cas) semble trop élevé. Sa norme pédiatrique est basée sur une méta-analyse, de puissance limitée mais qui a le mérite d'exister, regroupant des données de 10 études portant sur un total de 226 enfants (12). Une seule étude a pris en compte ce paramètre très novateur, il s'agit d'une cohorte de 246 adultes survivants de cancer traités pendant l'enfance publiée par Christiansen en 2016 (20). Il s'agissait de comparer les 246 sujets à 211 témoins appariés. 30% des sujets présentaient une dysfonction systolique VD mais aucun ne présentait de dilatation. Ceci serait en faveur d'une dysfonction systolique VD infra-clinique encore plus précoce que la dysfonction systolique VG. Néanmoins nos données ainsi que celles de la littérature sont encore trop peu précises sur plusieurs points : mesure non effectuée en routine et plus difficile que le SGLVG, logiciel des échographes non spécifiques du ventricule droit, norme encore trop floue. Ceci ne nous permet donc pas de proposer le SGLVD comme premier facteur temporel de cardiotoxicité aux anthracyclines.

Fonction diastolique du ventricule gauche

Sur le plan de la fonction diastolique, celle-ci est également impactée dans le cadre de la cardiomyopathie aux anthracyclines. L'étude de Christiansen citée plus haut (20), a retrouvé une prévalence de 22% d'altération de la fonction diastolique ventriculaire gauche, mais cette étude a été menée sur des adultes. Les recommandations internationales concernant la dysfonction diastolique sont claires mais complexes car multiparamétriques. Le problème est que chez l'enfant, cette fonction a peu été étudiée sur des coeurs normaux et qu'il est donc difficile de qualifier une fonction diastolique comme anormale de manière sensible, en dehors

des cas manifestes. Dans notre cohorte, chez les 3 enfants présentant une dysfonction diastolique, nous avons retrouvé plusieurs paramètres en faveur de ce diagnostic : une valeur anormalement basse de l'onde e' et une dilatation de l'oreillette gauche. Mais pour la plupart des enfants, la valeur de l'onde E, le rapport E/A, la valeur des ondes e' et le rapport E/e' moyen étaient très variables, ce qui rendaient leur interprétation difficile.

Il faudrait donc plus de données afin d'établir un profil diastolique strictement normal chez l'enfant avant de pouvoir conclure sur ce paramètre, pourtant essentiel et potentiellement responsable de symptômes.

Autres paramètres échographiques novateurs

En lien avec les paramètres de fonction diastolique classique, plusieurs autres paramètres plus novateurs font l'objet d'étude.

D'une part, la fonction systolique de l'oreillette gauche. Sa valeur ne fait partie d'aucune recommandation en cardiologie mais plusieurs études s'y sont intéressées. Sa fonction s'altérerait de manière précoce dans le cadre de cardiomyopathie restrictive. Dans le domaine de la cardio-oncologie pédiatrique, une étude a été publiée par Patel, concernant 55 enfants traités entre 2000 et 2016 par anthracyclines (21). La dose moyenne reçue était de 150mg/m². Ils se sont intéressés à la fraction d'éjection et au strain longitudinal systolique de l'oreillette gauche avant et après traitement. Ils n'ont pas retrouvé de diminution significative de ces valeurs après traitement.

D'autre part, Li a publié une étude en 2017, afin d'étudier la restriction myocardique et la fibrose du ventricule gauche chez 94 adultes traités par anthracyclines entre 1997 et 2009 (22). La dose moyenne reçue était de 229mg/m². 66 témoins ont été appariés. Le strain diastolique ventriculaire gauche était significativement diminué chez les cas. De plus, les auteurs se sont intéressés à un marqueur très innovant appelé "calibrated integrated backscatter". Il s'agit d'une mesure directe du signal échographique du myocarde, son élévation traduit une fibrose. Ce paramètre était significativement plus élevé chez les cas par rapport aux témoins. L'altération de ces 2 paramètres était corrélée entre eux ainsi qu'avec la valeur du strain diastolique, le pic de vitesse de torsion et de détorsion des ventricules.

Il s'agit donc de paramètres à étudier plus précisément afin de définir leur chronologie d'apparition dans la cardiomyopathie aux anthracyclines.

Biologie

En ce qui concerne les marqueurs biologiques de cardiototoxicité, la troponine et le BNP ont été étudié.

La troponine est connue pour être un marqueur de risque de cardiotoxicité aux anthracyclines en cas d'élévation au cours de la chimiothérapie (19) (18). La plupart des études pédiatriques, ainsi que la nôtre, sont des cohortes rétrospectives, donc ce dosage n'entrant pas en ligne de compte.

Le NT-pro-BNP a fait l'objet d'une étude publiée par Zidan (23), portant sur 80 enfants traités dans les années 2000. Le NT-pro-BNP était élevé dans 30% des cas et une anomalie ETT a toujours été retrouvée dans les cas d'élévation, à savoir une altération des paramètres tissulaires (pas d'analyse de strain dans cette étude). En revanche dans les cas où le NT-pro-BNP restait dans les normes, des anomalies de doppler tissulaires ont également été retrouvées. Ce marqueur présente donc une bonne valeur prédictive positive mais une valeur prédictive négative insuffisante. Il n'est donc pas intéressant de le doser dans le cadre du suivi au long cours des patients survivants de leucémie dans l'enfance car sa sensibilité est insuffisante.

Facteurs de risque de cardiotoxicité

Dose cumulée d'anthracyclines

Les recommandations européennes (19) ont défini une dose cumulée à plus haut risque de cardiotoxicité lorsqu'elle dépasse $240\text{mg}/\text{m}^2$. De fait, l'administration de doses supérieures nécessite une évaluation cardio-oncologique complète préalable (18). Nous avons retrouvé la même valeur dans notre population traitée pendant l'enfance.

Si l'on s'intéresse à la population de survivants de cancer de l'enfant, une étude publiée par Mulrooney (24), ayant repris la cohorte St Jude Research Hospital comprenant 1853 patients traités entre 1970 et 2000, a mis en évidence une prévalence des CMD aux anthracyclines importante : elle était de 7%. La dose à risque dans cette population était de $250\text{mg}/\text{m}^2$, ce qui est concordant avec notre observation.

Dans la publication d'Armstrong (17) portant sur cette même cohorte, le SGLVG était altéré dans 31% des cas contre 5% d'anomalie pour la FEVG (ces données étant proches de celles que nous avons observées) et la dose à plus haut risque d'altération du SGLVG était $>300\text{mg}/\text{m}^2$.

Une étude publiée par Hu en 2018 (25), portant sur 35 enfants traités en 2015, a retrouvé une altération du SGLVG plus fréquente en cas de dose cumulée $>300\text{mg}/\text{m}^2$. Une étude publiée par Toro-Salazar (26), portant sur 13 patients évalués en IRM et ETT 1 an après le traitement, a retrouvé un seuil d'altération de la FEVG pour une dose cumulée $>380\text{mg}/\text{m}^2$ mais un seuil plus faible pour observer une altération du SGLVG $>200\text{mg}/\text{m}^2$.

En revanche, plusieurs études déjà citées plus haut n'ont pas retrouvé de dose seuil dans leurs observations de cardiotoxicité (14) (15) (16).

Ce seuil paraît donc difficile à préciser en cas d'exposition aux anthracyclines pendant l'enfance. Il semble être similaire à celui observé chez les patients traités à l'âge adulte. Néanmoins, nous ne pouvons rien affirmer en l'état actuel des connaissances scientifiques. Nous pouvons simplement recommander qu'en l'absence de données plus précises et plus puissantes, il semble nécessaire d'extrapoler les recommandations adultes et donc d'évaluer, en consultation de cardio-oncologie, les enfants traités par anthracyclines, au cours de la chimiothérapie, en cas de dépassement de la dose seuil de $240\text{mg}/\text{m}^2$ d'équivalent doxorubicine.

Radiothérapie

La radiothérapie est un facteur potentialisant la toxicité des anthracyclines en cardio-oncologie adulte (19) (18). Nous avons également retrouvé cet effet en cas d'administration d'anthracyclines pendant l'enfance. Néanmoins l'odds ratio était très modéré dans notre étude et, de plus, nous n'avons observé aucun autre effet secondaire lié à ce traitement (valvulopathies, pathologies du péricarde, coronaropathie ...). Nos patients irradiés avaient reçu une radiothérapie corps entier dans le cadre de greffe de cellules souches hématopoïétiques à une dose totale de 12 Gray. Ceci est bien moindre que les anciens protocoles de radiothérapie et il ne s'agit pas d'une radiothérapie médiastinale exclusive comme on peut le voir dans les lymphomes de Hodgkin ou les thymomes. En effet, une étude publiée par Adams, à propos de 48 patients irradiés pendant l'enfance dans les années 90 et dont la dose totale s'échelonnait entre 27 et 51 Gray, a révélé de nombreuses complications : 42% de valvulopathie, 9% de CMD et 25% de diminution de la masse myocardique ventriculaire gauche (27).

En ce qui concerne la dysfonction systolique ventriculaire gauche, l'étude de Mulrooney, a bien appuyé le fait qu'une irradiation incluant le champ cardiaque associée à l'administration d'anthracyclines pendant l'enfance, était un facteur de risque de développer une cardiomyopathie (24). De manière plus moderne sur le plan échocardiographique, Yu a également montré qu'un antécédent de radiothérapie médiastinale pendant l'enfance, associée aux anthracyclines, était un facteur de risque d'altération du SGLVG (16).

Il faut considérer la radiothérapie moderne comme à la fois un facteur indépendant de cardiomyopathie ainsi qu'un facteur potentialisateur de l'apparition d'une cardiomyopathie aux anthracyclines. En ce qui concerne les autres toxicités de la radiothérapie, elles sont surtout à prendre en compte en cas de haut niveau d'irradiation.

Âge d'exposition

L'âge d'exposition aux anthracyclines paraît être un facteur intéressant à prendre en compte afin d'évaluer le risque de cardiotoxicité de ce traitement. En effet, le myocarde d'un enfant en bas âge en pleine croissance possède un potentiel de mitoses et donc de régénération cellulaire non négligeable mais également une fragilité accrue de part cette même capacité de mitoses. Cet élément pourrait donc tout aussi bien être un facteur aggravant comme un facteur protecteur.

Facteurs protecteurs de cardiotoxicité

Activité physique

L'"exercice-oncology" est une nouvelle thématique de traitement en oncologie. L'activité physique est recommandée en première ligne de traitement pour toutes les maladies cardiovasculaires ainsi que pour les dyslipidémies, le diabète, les maladies ostéo-articulaires, dysimmunitaires, psychiatriques, neurocognitives et neuromusculaires. Son action pléiotrope

est bénéfique en tout point. Néanmoins, son rôle est difficile à étudier car difficilement quantifiable, de plus il est difficile de motiver les patients à changer de mode de vie.

Dans le monde de l'oncologie, les bénéfices d'une activité physique commencent à être reconnus. En prévention primaire, la pratique d'une activité physique régulière diminuerait de 25% le risque de cancer. En outre, une revue publiée par Jones (28) rappelle que dans plusieurs cancers, la pratique d'une activité physique modérée au cours du traitement oncologique spécifique améliore le pronostic oncologique des patients. Il faut donc considérer l'activité physique comme un réel traitement adjuvant.

De plus en prévention secondaire, la pratique d'une activité physique améliore évidemment la morbi-mortalité globale des patients mais entraîne également une diminution des événements oncologiques. Une étude multicentrique ayant inclus 15 450 adultes survivants de cancer de l'enfant et traités entre 1970 et 1999 a été publiée par Scott (29). Les auteurs ont relevé 1063 décès en 10 ans de suivi. La mortalité globale était améliorée en cas de pratique d'une activité physique régulière auto-évaluée à au moins 9 MET.h/semaine. Les recommandations internationales (30) vont dans ce sens, en préconisant la pratique d'une activité modérée d'au moins 150 minutes/semaine ou d'au moins 75 minutes d'activité vigoureuse, ce qui correspond à 9 MET.h/semaine.

Plusieurs études ont également été menées afin d'étudier les effets de l'activité physique sur la toxicité cardiovasculaire des traitements oncologiques reçus pendant l'enfance. Jones a publié une étude en 2014 à propos de 1187 adultes survivants de lymphome de Hodgkin traité pendant l'enfance entre les années 1970 et 1986. Le suivi médian était de 12 ans. Ils ont relevé un taux d'événements cardiovasculaires de 12% à 10 ans dans le groupe ne pratiquant pas d'activité physique régulière contre 5% dans le groupe pratiquant une activité physique régulière d'au moins 9 MET.h/semaine soit un OR de 0,45.

Néanmoins, il s'agit d'une étude chez des enfants traités avec des protocoles anciens de chimiothérapie et ayant bénéficié d'une irradiation médiastinale dans les années 70-80. Ces pratiques sont bien éloignées des thérapies actuelles. En outre, ces études ont pour objet l'événement cardiovasculaire qui est très tardif dans l'évolution des cardiopathies, or nous nous sommes intéressés à des marqueurs précurseurs de l'apparition d'une cardiopathie. Il est donc tout à fait cohérent que le taux d'activité physique régulière apparaissant comme un facteur protecteur soit plus élevée dans notre étude.

Ce seuil de 26 MET.h/semaine est également à pondérer par notre faible effectif et par une surestimation probable dans le cadre de la pédiatrie. En effet, la quasi-totalité des activités rapportées par les enfants et leurs parents se déroulaient en cours organisés. Or à un âge pédiatrique, pendant un cours de sport d'1h30 par exemple, il n'y a vraiment que 75 minutes d'activité à proprement parler. Nous avons calculé le taux d'activité en prenant le niveau en MET.h et le nombre d'heures et sans prendre en compte le point précédent donc nous avons certainement surestimé la quantité de MET.h hebdomadaire. Nous faisons face ici à une difficulté de quantification de l'activité physique qui est un biais inévitable dans toutes les études portant sur ce thème-là. Néanmoins le seuil de 9 MET.h/semaine ne semble pas

suffisant afin de protéger les enfants traités par anthracyclines de l'apparition de signes précoces de cardiotoxicité.

Dexrazoxane

Enfin, un facteur cardioprotecteur connu dans le cadre d'une exposition aux anthracyclines est l'administration concomitante de dexrazoxane. Ses indications sont limitées devant une supposée toxicité hématologique et un risque potentiel de diminution de l'effet thérapeutique des anthracyclines. Une étude publiée par Lipshultz (31) a comparé 100 enfants traités par doxorubicine et 105 enfants traités par doxorubicine et dexrazoxane dans le cadre d'une leucémie aiguë. La FRVG était significativement abaissée dans le groupe sans dexrazoxane à 5 ans. Au cours du suivi oncologique, les taux de récidive ne différaient pas entre les 2 groupes. On peut donc retenir de cette étude une efficacité supposée de la dexrazoxane chez les enfants et sans risque oncologique prouvé. Son rôle doit donc être étudié dans une étude dédiée avec randomisation et étude échocardiographique moderne.

Limites de notre étude

On peut retenir plusieurs limites :

Tout d'abord un manque de puissance avec un effectif limité mais qui a permis de retrouver les résultats attendus, d'après la littérature, avec une altération significative du SGLVG au-delà d'une dose cumulée d'anthracyclines $>240\text{mg}/\text{m}^2$ et en cas de radiothérapie concomittante.

Nous n'avons pas pu relier nos observations échocardiographiques aux marqueurs cardiaques.

Comme nous l'avons décrit plus haut, la quantification de l'activité physique reste une tâche délicate et nous avons évoqué la probable surestimation dans notre étude. Néanmoins, le nombre d'heures d'activité rapportées à l'interrogatoire est la seule méthode utilisée pour l'évaluation de l'activité physique. Cette limite est, de ce fait partagée par toutes les études s'intéressant à ce sujet.

CONCLUSION

Notre cohorte de 35 patients traités entre 2000 et 2018 par anthracyclines associées ou non à une radiothérapie corps entier, pour une leucémie aiguë dans l'enfance, vient donc compléter le peu de données disponibles dans la littérature dans le domaine de la cardio-oncologie pédiatrique. Nous avons effectué une étude échocardiographique moderne permettant de conforter le fait que c'est bien le strain global longitudinal du ventricule gauche qui est actuellement le premier marqueur à s'altérer dans le cadre d'une cardiomyopathie aux anthracyclines. En effet la FRVG, la FEVG, la masse myocardique et le NT-pro-BNP se sont révélés être des marqueurs plus tardifs. De plus, le SGLVG a été relié dans une étude à des paramètres cliniques très sensibles signant son importance et la nécessité d'agir sur le plan thérapeutique dès ce stade. Il est plus souvent altéré en cas de radiothérapie concomitante ou en cas de dose cumulée d'anthracyclines $>240\text{mg/m}^2$. Nous préconisons donc d'extrapoler les recommandations adultes et d'évaluer, en consultation de cardio-oncologie, les enfants traités par anthracyclines, au cours de la chimiothérapie, en cas de dépassement de la dose seuil de 240mg/m^2 d'équivalent doxorubicine. Le SGLVD semble être également prometteur mais cela nécessite d'avoir une norme plus robuste et un logiciel dédié sur les échocardiographes.

Notre étude est la seule étude ayant retrouvé une moindre altération du SGLVG en cas de pratique d'une activité physique régulière d'au moins 26 MET.h/semaine après la fin du traitement, soit environ 4 heures d'activité physique intense en cours organisé. Le risque d'altération du SGLVG était diminué par un facteur 6. Ceci est à confirmer dans de plus grandes études mais semble être une thérapeutique très intéressante et facile à mettre en œuvre au cours du suivi des survivants de cancer de l'enfant ayant reçu des traitements cardiotoxiques et donc à encourager.

TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAU 1 : Caractéristiques de la population

Caractéristiques de la population	Effectif total : 35
Sexe	26 ♂ / 9 ♀
Âge à l'examen (médiane)	14
Âge au traitement (médiane)	5
Dose cumulée d'anthracyclines moyenne (en équivalent doxorubicine mg/m ²)	196
Radiothérapie corps entier 12 Gray	7 (20%)

TABLEAU 2 : Anomalies observées en échocardiographie transthoracique

ETT	Anormal %
SIVD	2 (6%)
DTSVG	1 (3%)
DTDVG	0
PP	0
MM	7 (20%)
FRVG	4 (11%)
FEVG	3 (9%)
SGLVG	9 (26%)
Dysfonction systolique VG	9 (26%)
VOG	2 (6%)
Dysfonction diastolique VG	3 (9%)
TAPSE	4 (11%)
Onde S	0
FRVD	2 (6%)
SGLVD	14/24 (58% des 24)
PAPs	3 (9%)
Dysfonction systolique VD	3 (9%)
Valves	0
Péricarde	0

TABLEAU 3 : Activité physique

Activité physique avant traitement		
Nombre (%)	Quantité moyenne (MET.h/Semaine)	>26 MET.h/semaine
13 (37%)	30	6 (17%)
Activité physique après traitement		
Nombre	Quantité moyenne (MET.h/Semaine)	>26 MET.h/semaine
31 (86%)	35	16 (45%)

TABLEAU 4 : Relation entre la dose cumulée d'anthracyclines et les anomalies des paramètres échocardiographiques

Anomalies ETT	Dose <240mg/m ² (n, %) n= 26	Dose >240mg/m ² (n, %) n= 9	p
FRVG	3 (11.5)	1 (11.1)	0.972
FEVG	1 (3.8)	2 (22.2)	0.090
SGLVG	4 (15.4)	5 (55.6)	0.030
Dysfonction diastolique VG	2 (7.7)	1 (11.1)	0.603
TAPSE	3 (11.5)	1 (11.1)	0.972
FRVD	0 (0)	2 (22.2)	0.061
SGLVD	11 (64.7)	3 (42.9)	0.414

TABLEAU 5 : Relation entre la présence d'une radiothérapie concomittante de l'administration d'anthracyclines et les anomalies des paramètres échocardiographiques

Anomalies ETT	Pas de RT (n, %) n=28	RT (n, %) n=7	p
FRVG	3 (10.7)	1 (14.3)	0 .609
FEVG	3 (10.7)	0 (0)	0.501
SGLVG	5 (17.9)	4 (57.1)	0.004
Dysfonction diastolique VG	2 (7.1)	1 (14.3)	0.499
TAPSE	3 (10.7)	1 (14.3)	0 .609
FRVD	1 (3.6)	1 (14.3)	0.365
SGLVD	12 (60)	2 (50)	0.414

TABLEAU 6 : Facteurs prédictifs d'une altération du strain global longitudinal ventriculaire gauche

Variables	SGLVG anormal (n, %) n=9	SGLVG normal (n, %) n=26	p
Âge <10 ans	2 (22.2)	5 (19.2)	0.598
Sexe féminin	5 (55.6)	21 (80.8)	0.192
Dose cumulée >240mg/m ²	5 (55.6)	4 (15.4)	0.017
RT	4 (44.4)	3 (11.5)	0.033
AP avant-CT, moyenne +/- SD	9.3 +/- 13.4	11.9 +/- 18.9	0.709
AP après-CT, moyenne +/- SD	21.1 +/- 11.9	36.0 +/- 24.5	0.092
AP après-CT >26MET.h/semaine	2 (22.2)	16 (64.0)	0.038

TABLEAU 7 : Facteurs prédictifs d'une altération du strain global longitudinal ventriculaire droit

Variables	SGLVD normal (n, %) n=10	SGLVD anormal (n, %) n=14	p
Âge <10 ans	2 (20)	2 (14.3)	0.563
Sexe féminin	9 (90)	10 (71.4)	0.358
Dose cumulée >240mg/m ²	4 (40)	3 (21.4)	0.393
RT	2 (20)	2 (14.3)	0.563
AP avant-CT	0	0	
AP après-CT	33.5 [24-55]	33 [20-40]	0.349
AP après-CT >26MET.h/semaine	6 (60)	7 (56.5)	0.552

TABLEAU 8 : Analyse univariée par régression logistique binaire montrant l'impact de la dose d'anthracyclines, la radiothérapie et l'activité physique sur le strain global longitudinal ventriculaire gauche

Facteurs	OR	95% IC	p
Dose d'anthracyclines >240mg/m ²	6.87	[1.26-37.34]	0.026
Radiothérapie	1.16	[1.003-1.35]	0.046
Activité physique post traitement >26MET.h/semaine	0.16	[0.027-0.94]	0.043

FIGURE 1 : Relation entre altération du SGLVG et la dose cumulée d'anthracyclines : courbe de ROC

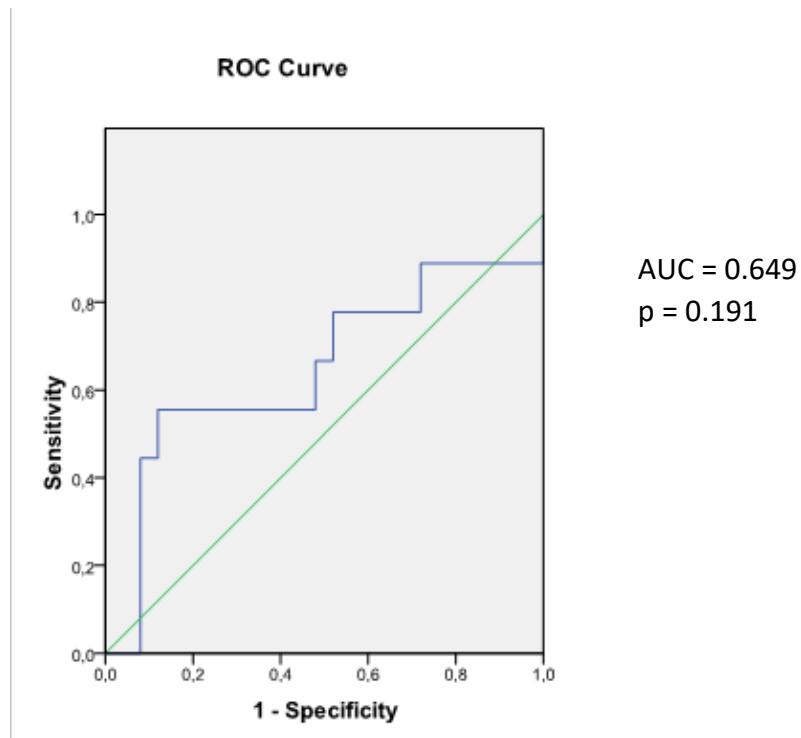


FIGURE 2 : Relation entre altération du SGLVG et la pratique d'une activité physique régulière avant l'initiation du traitement : courbe de ROC

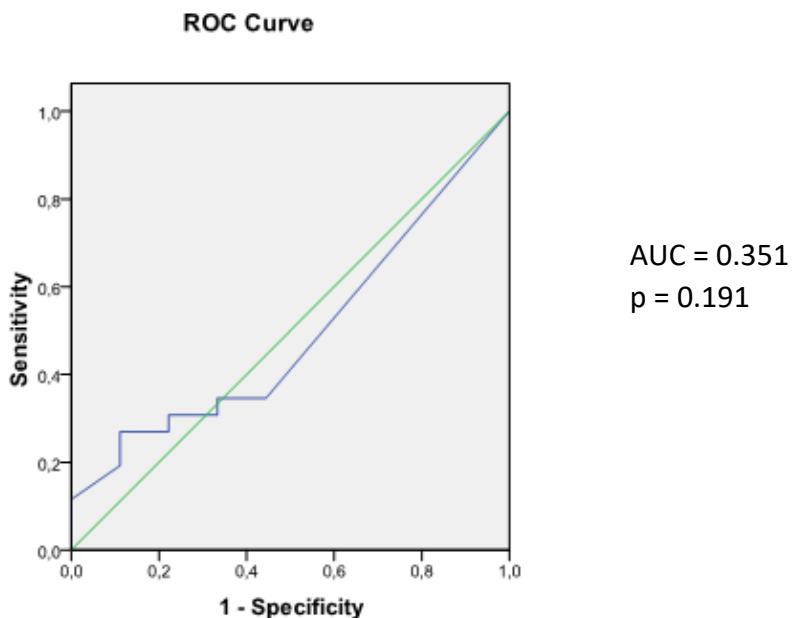
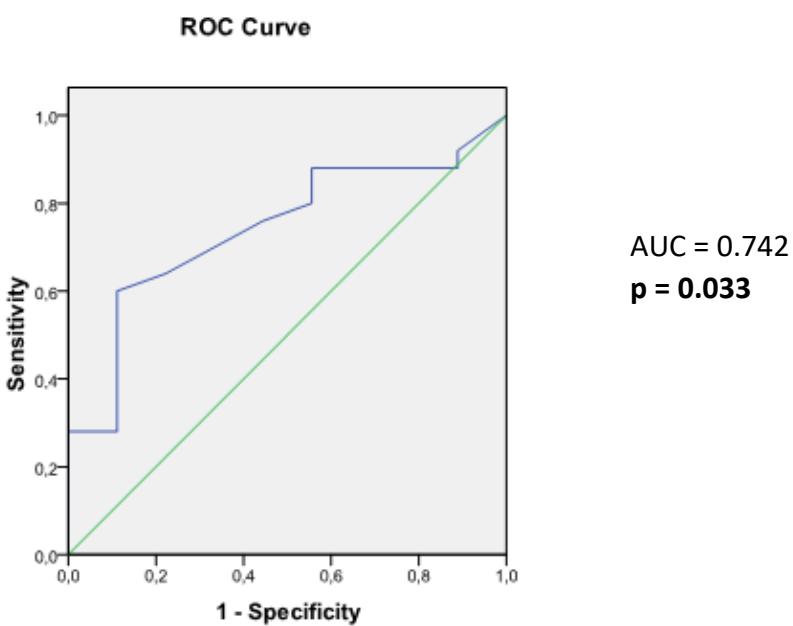


FIGURE 3 : Relation entre altération du SGLVG et la pratique d'une activité physique régulière après le traitement : courbe de ROC



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Steven E Lipshultz, Stuart R Lipsitz, Stephen E Sallan, Valeriano C Simbre 2nd, Seema L Shaikh, Suzanne M Mone, Richard D Gelber, Steven D Colan. *Long-Term Enalapril Therapy for Left Ventricular Dysfunction in Doxorubicin-Treated Survivors of Childhood Cancer*. 2002 : Journal of clinical oncology.
2. Hau EM, Caccia JN, Kasteler R, Spycher B, Suter T, Ammann RA, von der Weid NX, Kuehni CE. *Cardiovascular disease after childhood acute lymphoblastic leukaemia : a cohort study*. s.l. : Swiss medical weekly, 2019.
3. Lee W Jones, Qi Liu, Gregory T Armstrong, Kirsten K Ness, Yutaka Yasui, Katie Devine, Emily Tonorezos, Luisa Soares-Miranda, Charles A Sklar, Pamela S Douglas, Leslie L Robison, Kevin C Oeffinger. *Exercise and Risk of Major Cardiovascular Events in Adult Survivors of Childhood Hodgkin Lymphoma: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study*. s.l. : Journal of clinical oncology, 2014.
4. Roberto M Lang, Luigi P Badano, Victor Mor-Avi, Jonathan Afilalo, Anderson Armstrong, Laura Ernande, Frank A Flachskampf, Elyse Foster, Steven A Goldstein, Tatiana Kuznetsova, Patrizio Lancellotti, Denisa Muraru, Michael H Picard. *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. s.l. : Journal of the American Society of Echocardiography, 2015.
5. Shankar SM, Marina N, Hudson MM, Hodgson DC, Adams MJ, Landier W, Bhatia S, Meeske K, Chen MH, Kinahan KE, Steinberger J, Rosenthal D et Group., **Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology**. *Monitoring for Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Report From the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group*. s.l. : Pediatrics, 2008.
6. Michael D Pettersen, Wei Du, Mary Ellen Skeens, Richard A Humes. *Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study*. Journal of the American Society of Echocardiography : s.n., 2008.
7. Bethany J Foster, Philip R Khoury, Thomas R Kimball, Andrew S Mackie, Mark Mitsneff. *New Reference Centiles for Left Ventricular Mass Relative to Lean Body Mass in Children*. s.l. : Journal of the American Society of Echocardiography , 2016.
8. Puneet Bhatla, James C Nielsen, Helen H Ko, John Doucette, Irene D Lytrivi, Shubhika Srivastava. *Normal Values of Left Atrial Volume in Pediatric Age Group Using a Validated Allometric Model*. s.l. : Circulation cardiovascular Imaging, 2012.
9. Martin Koestenberger, William Ravekes, Allen D Everett, Hans Peter Stueger, Bernd Heinzl, Andreas Gamillscheg, Gerhard Cvirn, Arnulf Boysen, Andrea Fndl, Bert Nagel. *Right Ventricular Function in Infants, Children and Adolescents: Reference Values of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) in 640 Healthy Patients and Calculation of z Score Values*. 2009 : Journal of the American Society of Echocardiography.

10. Martin Koestenberger, Bert Nagel, William Ravekes, Alexander Avian, Bernd Heinzl, Gerhard Cvirn, Peter Fritsch, Andrea Fndl, Thomas Rehak, Andreas Gamillscheg. *Reference Values of Tricuspid Annular Peak Systolic Velocity in Healthy Pediatric Patients, Calculation of Z Score, and Comparison to Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*. s.l. : The American Journal of Cardiology, 2012.
11. Philip T Levy, Aliza Machecky, Aura A Sanchez, Meghna D Patel, Sarah Rogal, Susan Fowler, Lauren Yaeger, Angela Hardi, Mark R Holland, Aaron Hamvas, Gautam K Singh. *Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis*. s.l. : Journal of the American Society of Echocardiography, 2016.
12. Philip T Levy, Aura A Sanchez Mejia, Aliza Machecky, Susan Fowler, Mark R Holland, Gautam K Singh. *Normal Ranges of Right Ventricular Systolic and Diastolic Strain Measures in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis*. s.l. : Journal of the American Society of Echocardiography, 2014.
13. Sherif F Nagueh, Otto A Smiseth, Christopher P Appleton, Benjamin F Byrd 3rd, Hisham Dokainish, Thor Edvardsen, Frank A Flachskampf, Thierry C Gillebert, Allan L Klein, Patrizio Lancellotti, Paolo Marino, Jae K Oh. *Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. s.l. : Journal of the American Society of Echocardiography , 2016.
14. Pignatelli RH, Ghazi P, Reddy SC, Thompson P, Cui Q, Castro J, Okcu MF, Jefferies JL. *Abnormal Myocardial Strain Indices in Children Receiving Anthracycline Chemotherapy*. s.l. : Pediatric cardiology, 2015.
15. Thomas J Moon, Shelley D Miyamoto, Adel K Younoszai, Bruce F Landeck. *Left ventricular strain and strain rates are decreased in children with normal fractional shortening after exposure to anthracycline chemotherapy*. s.l. : Cardiology in the Young, 2014.
16. Anthony F Yu, Jayant Raikhelkar, Emily C Zabor, Emily S Tonorezos, Chaya S Moskowitz, Roberto Adsuar, Elton Mara, Kevin Huie, Kevin C Oeffinger, Richard M Steingart, Jennifer E Liu. *Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Detects Subclinical Left Ventricular Systolic Dysfunction among Adult Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer*. s.l. : Biomedical Research International, 2016.
17. Gregory T Armstrong, Vijaya M Joshi, Kirsten K Ness, Thomas H Marwick, Nan Zhang, DeoKumar Srivastava, Brian P Griffin, Richard A Grimm, James Thomas, Dermot Phelan, Patrick Collier, Kevin R Krull, Daniel A Mulrooney, Daniel M Green. *Comprehensive Echocardiographic Detection of Treatment-related Cardiac Dysfunction in Adult Survivors of Childhood Cancer: Results from the St. Jude Lifetime Cohort Study*. s.l. : Journal of the American College of Cardiology, 2015.
18. G Curigliano, D Lenihan, M Fradley, S Ganatra, A Barac, A Blaes, J Herrmann, C Porter, A R Lyon, P Lancellotti, A Patel, J DeCara, J Mitchell, E Harrison, J Mosleh, R Witteles, M G Calabro, R Orecchia, E de Az. *Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations*. s.l. : Annals of oncology, 2020.
19. Jose Luis Zamorano, Patrizio Lancellotti, Daniel Rodriguez Muñoz, Victor Aboyans, Riccardo Asteggiano, Maurizio Galderisi, Gilbert Habib, Daniel J Lenihan, Gregory Y H Lip, Alexander R Lyon, Teresa Lopez Fernandez, Dania Mohty, Massimo F Piepoli, Juan Tam. *Position Paper on cancer*

treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology . s.l. : European Heart Journal, 2016.

20. **Jon R Christiansen, Richard Massey, Håvard Dalen, Adriani Kanellopoulos, Hanne Hamre, Ellen Ruud, Cecilie E Kiserud, Sophie D Fosså, Svend Aakhus.** *Right ventricular function in long-term adult survivors of childhood lymphoma and acute lymphoblastic leukaemia*. s.l. : European Heart Journal Cardiovascular Imaging, 2016.
21. **Nisha R Patel, Christopher K Chyu, Gary M Satou, Nancy J Halnon, Kim-Lien Nguyen.** *Left atrial function in children and young adult cancer survivors treated with anthracyclines*. s.l. : Echocardiography, 2015.
22. **Vivian Wing-Yi Li, Daniel Ka-Leung Cheuk, Frankie Wai-Tsoi Cheng, Janet Yee-Kwan Yang, Jeffrey Ping-Wa Yau, Karin Ka-Huen Ho, Chi-Kong Li, Rever Chak-Ho Li, Hui-Leung Yuen, Alvin Siu-Cheung Ling, Godfrey Chi-Fung Chan, Yiu-Fai Cheung.** *Myocardial stiffness as assessed by diastolic wall strain in adult survivors of childhood leukaemias with preserved left ventricular ejection fraction*. s.l. : European Heart Journal Cardiovascular imaging, 2017.
23. **Amal Zidan, Laila M Sherief, Amera El-sheikh, Safaa H Saleh, Doaa A Shahbah, Naglaa M Kamal, Hanan S Sherbiny, Heba Ahmad.** *NT-proBNP as Early Marker of Subclinical Late Cardiotoxicity after Doxorubicin Therapy and Mediastinal Irradiation in Childhood Cancer Survivors*. s.l. : Disease Markers, 2015.
24. **Daniel A. Mulrooney, Gregory T. Armstrong, Sujuan Huang, Kirsten K. Ness, Matthew J. Ehrhardt, Vijaya M. Joshi, Juan Carlos Plana, Elsayed Z. Soliman, Daniel M. Green, Deokumar.** *Cardiac Outcomes in Adult Survivors of Childhood Cancer Exposed to Cardiotoxic Therapy: A Cross-Sectional Study from the St. Jude Lifetime Cohort*. s.l. : Annals of internal medicine, 2016.
25. **u HM, Zhang XL, Zhang WL, Huang DS, Du ZD.** *Detection of Subclinical Anthracyclines' Cardiotoxicity in Children with Solid Tumor*. s.l. : Chinese medical journal, 2018.
26. **Olga H Toro-Salazar, Ji Hyun Lee, Kia N Zellars, Paige E Perreault, Kathryn C Mason, Zhu Wang, Kan N Hor, Eileen Gillan, Caroline J Zeiss, Daniel M Gatti, Brooke T Davey, Shelby Kutty, Bruce T Liang, Francis G Spinale.** *Use of integrated imaging and serum biomarker profiles to identify subclinical dysfunction in pediatric cancer patients treated with anthracyclines*. s.l. : Cardiooncology, 2018.
27. **M Jacob Adams, Stuart R Lipsitz, Steven D Colan, Nancy J Tarbell, S Ted Treves, Lisa Diller, Nina Greenbaum, Peter Mauch, Steven E Lipshultz.** *Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy*. s.l. : Journal of clinical oncology, 2004.
28. **Lee W Jones, Catherine M Alfano.** *Exercise-oncology research: Past, present, and future*. s.l. : Acta oncologica, 2013.
29. **Scott JM, Li N, Liu Q, Yasui Y, Leisenring W, Nathan PC, Gibson T, Armenian SH, Nilsen TS, Oeffinger KC, Ness KK, Adams SC, Robison LL, Armstrong GT, Jones LW.** *Association of Exercise With Mortality in Adult Survivors of Childhood Cancer*. s.l. : JAMA Oncology, 2018.
30. **Chow EJ, Leger KJ, Bhatt NS, Mulrooney DA, Ross CJ, Aggarwal S, Bansal N, Ehrhardt MJ, Armenian SH, Scott JM, Hong B.** *Paediatric cardio-oncology: epidemiology, screening, prevention, and treatment*. s.l. : Cardiovascular research, 2019.

31. Steven E Lipshultz, Rebecca E Scully, Stuart R Lipsitz, Stephen E Sallan, Lewis B Silverman, Tracie L Miller, Elly V Barry, Barbara L Asselin, Uma Athale, Luis A Clavell, Eric Larsen, Albert Moghrabi, Yvan Samson, Bruno Michon, Marshall A Schorin, Harve. *Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial.* s.l. : The Lancet Oncology, 2010.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverais l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.