

Mémoire de Maîtrise en médecine No 1596

Suivi cardiaque des patients oncologiques pédiatriques après une chimiothérapie cardiotoxique

Etudiante

Joëlle Fehlmann

Tutrice

Dresse Nicole Sekarski-Hunkeler

Médecin-chef de l'Unité de Cardiologie pédiatrique, CHUV

Experte

Dresse Maja Beck Popovic

Oncologie-Hématologie pédiatrique, CHUV

Lausanne, décembre 2014

Table des matières

1. Abstract :	3
1.1 Introduction :	3
1.2 Objectifs :	3
1.3 Méthodologie :	3
1.4 Résultats :	3
1.5 Conclusion :	3
2. Introduction :	4
2.1 Mécanismes d'action : figure 1	4
2.2 Conséquences : figure 2	7
2.3 Facteurs de risque :	8
2.4 Prévention de la cardiotoxicité liée aux anthracyclines :	8
2.5 Monitoring :	8
2.6 Prise en charge au CHUV :	8
3. Méthodologie :	10
4. Résultats :	13
4.1 Patients traités par haute dose de doxorubicine (> 300 mg/m ² de doxorubicine) :	15
4.2 Patients traités par une radiothérapie simultanée :	16
4.3 Patients ayant reçu à la fois une haute dose de doxorubicine (> 300 mg/m ²) et un traitement simultané par radiothérapie (= traitement intensif) :	17
4.4 Evolution cardiaque défavorable :	17
4.5 Traitement cardiaque :	17
4.6 Analyse des patients traités par radiothérapie :	18
5. Discussion :	19
6. Conclusion :	21
7. Remerciements :	22
8. Références :	23
9. Annexes:	24

1. Abstract :

1.1 Introduction :

Les anthracyclines (comme la doxorubicine) sont communément utilisées pour le traitement des leucémies, lymphomes et autres tumeurs malignes de l'enfant. Leur utilisation est cependant limitée par leur cardiotoxicité.

Il est donc important de monitorer les survivants avant, pendant et après le traitement pour détecter précocement une dysfonction cardiaque.

1.2 Objectifs :

Ce travail recense tous les patients ayant été traités par anthracycline en oncologie pédiatrique et suivi en cardiologie pédiatrique au CHUV entre 1991 et 2013. Il décrit l'évolution à long terme de ces patients et si leur suivi a été suffisant.

1.3 Méthodologie :

Étude rétrospective dans les unités de cardiologie et d'oncologie pédiatrique au CHUV.

Création d'une base de données de tous les patients pédiatriques (<16 ans) ayant été traités par anthracyclines et suivi en cardiologie pédiatrique. Elle contient des données démographiques, cardiologiques et oncologiques.

Analyses statistiques (descriptives simples, comparatives et régression logistique).

1.4 Résultats :

Le risque d'évolution cardiaque anormale est significativement augmenté par un traitement de doxorubicine > 300 mg/m², la radiothérapie et un traitement simultané de doxorubicine > 300 mg/m² et radiothérapie.

Un traitement par haute dose de doxorubicine augmente significativement les traitements cardiaques.

Les sarcomes sont plus souvent traités par hautes doses de doxorubicine, radiothérapie et doxorubicine à haute dose et radiothérapie combinées.

Les patients plus âgés sont plus souvent traités par radiothérapie.

Dans la catégorie des patients traités par radiothérapie, les sarcomes sont plus traités par haute dose de doxorubicine.

1.5 Conclusion :

Il est important de suivre avec beaucoup d'attention et à long terme les patients traités par une dose de doxorubicine >300mg/m², par radiothérapie, par haute dose de doxorubicine et radiothérapie simultanée et ceux atteints d'un sarcome.

Le suivi régulier offert par le CHUV permet de détecter précocement une dysfonction cardiaque et de la prendre en charge.

Mots clés : anthracyclines – cardiotoxicité – pédiatrie

Titre en anglais : Cardiac follow-up of pediatric oncology patients after cardiotoxic chemotherapy

2. Introduction :

Les anthracyclines sont communément utilisées pour le traitement des lymphomes, leucémies et autres tumeurs malignes chez l'enfant. Leur utilisation est cependant limitée par leur cardiotoxicité (arythmie, péricardite, myocardite, dysfonction ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque, coronaropathies, accidents vasculaires cérébraux).^(1,7) Trente ans après le diagnostic, 75% des survivants souffrent d'une maladie chronique ^(1,3,5,6,7,10,13) (telle que : cancer secondaire, maladie cardiovasculaire, dysfonction rénale, dysfonctions musculo-squelettiques sévères et endocrinopathies).^(6,7,9) Dans 42% des cas, cette maladie sera sévère et mettra en danger la survie du patient.^(3,6,7,10)

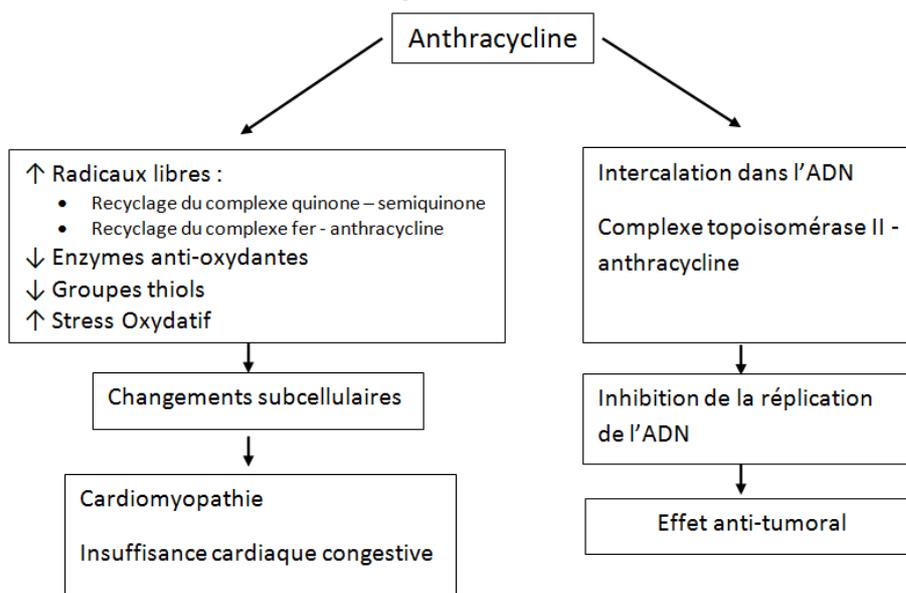
Les chances de mourir d'une maladie cardiovasculaire sont 8 fois plus élevées que dans la population générale, ils souffrent 15 fois plus d'insuffisance cardiaque, 10 fois plus de maladies coronariennes et 9 fois plus d'accidents vasculaires cérébraux.^(1,3,5,6,8,10)

Plus de la moitié des enfants exposés aux anthracyclines ont des anomalies cardiaques subcliniques, telles qu'une diminution de la masse et de l'épaisseur du ventricule gauche, une augmentation de la post-charge du ventricule gauche et une diminution de la contractilité du ventricule gauche.^(1,2,3,5,6,7,8,10) Le traitement à l'anthracycline engendre un processus initial de lésions qui est cliniquement silencieux pendant un certain nombre d'années. Ce processus mène finalement à une insuffisance cardiaque symptomatique lorsque la contractilité et l'hémodynamique cardiaque ne sont plus correctement assurées.⁽⁴⁾

La sévérité de la cardiotoxicité est classée par rapport au moment de l'apparition des symptômes : durant le traitement (aigüe), dans l'année suivant le traitement (précoce), plus de un an post-traitement (tardive).^(1,3,4,6,10,11,13)

Dès lors que l'usage des anthracyclines dans le traitement du cancer chez l'enfant est une pratique qui présente un danger à long terme, il convient de s'interroger sur les pratiques effectives en milieu hospitalier.

2.1 Mécanismes d'action : figure 1



Mécanismes des effets antitumoraux et cardiotoxiques des anthracyclines⁽⁶⁾

Les anthracyclines ont un effet anticancéreux grâce à 2 mécanismes.^(1,5,10) (figure 1) Premièrement elles s'intercalent entre les paires de base de l'ADN et empêchent ainsi leur réplication. Deuxièmement, elles inhibent l'activité de la topoisomérase II et entraînent un blocage du déroulement de l'ADN qui est normalement nécessaire pour sa réplication et sa transcription.^(1,7) Cette dernière réaction entraîne une accumulation de simples et doubles brins d'ADN clivés qui sont liés à des protéines.⁽⁷⁾ Ce qui conduit finalement à un dommage cytotoxique à l'ADN et la mort cellulaire.⁽⁷⁾

Le mécanisme spécifique de la cardiotoxicité n'est pas entièrement élucidé mais l'hypothèse du stress oxydatif est la plus étudiée et la plus largement répondue.^(1,5,6,7,10)

L'anthracycline pénètre dans les cellules par diffusion passive. Elle peut atteindre des concentrations intracellulaires plusieurs centaines de fois supérieures à la concentration extracellulaire.^(1,7) Dans la cellule, des radicaux libres et des dérivés réactifs d'oxygène ("Reactive Oxygen Species" = ROS) sont formés de 2 manières: enzymatiquement et par la formation de complexes fer-anthracycline.^(3,6,10)

Les complexes fer-anthracycline peuvent entraîner via la formation de radicaux libres des dommages à l'ADN et la peroxydation des lipides.^(1,3,7,10)

Les ROS se forment quand la moitié quinone des anthracyclines est réduite en semiquinone par des enzymes cytosoliques. Ce produit donne facilement un électron à l'oxygène pour former un anion superoxyde.^(3,10) Ce dernier peut, soit causer des dommages subcellulaires directement, soit être converti plus tard en peroxyde d'oxygène et en radical hydroxyle hautement réactif. Ces agents sont hautement toxiques et réagissent avec les lipides, les protéines et les acides nucléiques. Il en résulte une peroxydation lipidique, une déplétion peptidique contenant des sulfhydryles et des dommages à l'ADN.^(3,10) Finalement, ces changements peuvent conduire à la mort cellulaire et à plus grande échelle à des dysfonctions organiques.^(1,3,5)

Les cardiomyocytes sont plus sensibles aux radicaux libres que d'autres tissus pour différentes raisons :

1. Haute activité métabolique (abondance de mitochondries dans les cardiomyocytes)^(1,5)
2. Relative faible défense contre les dommages oxydatifs (peu de catalase et de glutathione peroxydase)^(3,10).

Le cœur a moins d'antioxydants naturels que d'autres organes, de plus, un de ses anti-oxydants clé, la glutathione peroxydase, est épuisée lors de la présence d'anthracycline.^(1,3,5,10)

3. Haute concentration en cardiolipines (acides gras poly-insaturés riches en phospholipides de la membrane interne mitochondriale indispensable à la respiration cellulaire) qui ont une haute affinité pour les anthracyclines.^(1,3,5,6,10)

L'affinité des anthracyclines pour la cardiolipine permet l'entrée d'une haute concentration d'anthracyclines dans les mitochondries des cardiomyocytes et entraîne une rupture de la stabilité membranaire et des dommages à l'ADN mitochondrial par intercalation.^(1,5,10) L'effet de l'anthracycline sur les mitochondries empêche également la formation d'énergie par la cellule et diminue sa capacité à faire face au stress oxydatif entraîné par le cancer et son traitement.⁽¹⁾

En effets, les anthracyclines entraînent le non couplément de la chaîne de transport des électrons (chaîne respiratoire mitochondriale), ce qui cause la formation de ROS qui peuvent porter atteinte à la phosphorylation oxydative et à la synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP) en perturbant

l'expression génétique de certaines enzymes spécifiques au muscle cardiaque pour la production d'énergie, ainsi que des produits génétiques structurels (exemple: troponines cardiaques, chaîne légère de myosine, créatinine kinase).^(1,3,5)

Les anthracyclines détériorent également l'homéostasie calcique mitochondriale en diminuant l'expression d'un ADN mitochondrial pour une Ca^{2+} -ATP-ase du réticulum sarcoplasmique, ce qui conduit à une diminution de la contractilité cardiaque, une perte de stabilité de la membrane mitochondriale, une diminution d'ATP et pour finir la mort cellulaire.^(1,3,5)

Les anthracyclines peuvent également induire des mitochondriopathies cardiaques conduisant à une accumulation de mutations de l'ADN mitochondrial et une déficience dans la chaîne de la respiration cellulaire lors de cardiomyopathie chronique.^(6,7)

D'autres changements ont pu être observés dans les cardiomyocytes exposés aux anthracyclines pour lesquels les mécanismes sous-jacents n'ont pas encore été entièrement expliqués. Ces changements comprennent une diminution des cellules souches cardiaques, une détérioration de la synthèse d'ADN, une diminution du signalment cellulaire dans la mort cellulaire, une altération de l'expression génétique, une inhibition de la libération de calcium depuis le réticulum sarcoplasmique, une diminution de la synthèse et de l'activité de la créatinine kinase mitochondriale et une diminution de la formation de la protéine titine dans les sarcomères via l'activation de protéase calcium dépendante.^(1,5,10) La perturbation dans les myofilaments du sarcomère causée par un défaut de synthèse de la titine peut mener à une dysfonction diastolique, une diminution de la contractilité et une nécrose cellulaire. Les anthracyclines perturbent également la synthèse des acides nucléiques et les voies de signalisation impliquée dans la synthèse des sarcomères en diminuant la transcription de facteurs comme GATA4.⁽⁵⁾

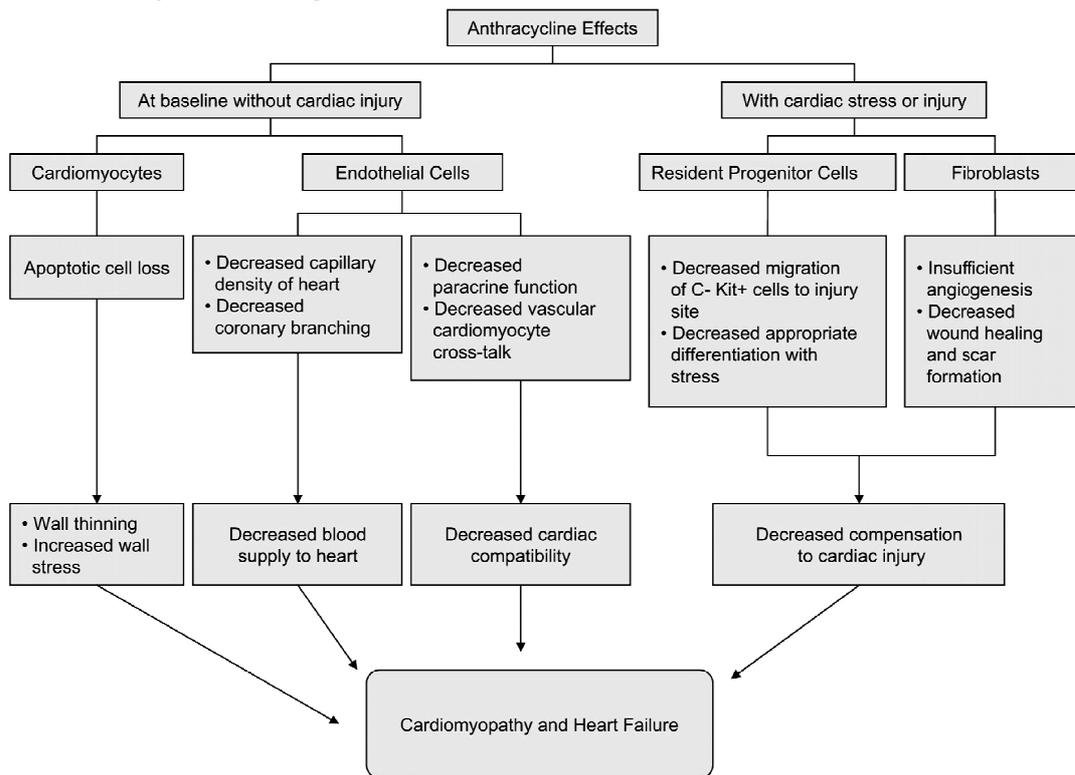
Aucun de ces éléments n'est complètement dépendant ou indépendant de la voie du stress oxydatif.^(1,5) Le fait que plusieurs de ces conséquences subcellulaires continuent à progresser des semaines après l'exposition aux anthracyclines permet d'expliquer le mécanisme d'une cardiomyopathie chronique.

La pathologie de la cardiotoxicité chronique due aux anthracyclines inclut donc une perte de myofibrilles dans les myocytes, une dégradation vasculaire, mitochondriale et une fibrose interstitielle.^(3,6)

Bien que l'effet oxydatif des anthracyclines ne soit pas limité aux cellules cardiaques, les cellules se divisant rapidement sont capables de remplacer les cellules perdues par apoptose ou nécrose. Les cardiomyocytes se divisent très lentement et ne peuvent donc pas suffisamment rapidement remplacer les cellules endommagées lors du traitement. L'histologie myocardique suggère que les myocytes survivants compensent par une hypertrophie maintenant ainsi une structure cardiaque normale. Ces découvertes suggèrent que la manifestation caractéristique retardée de toxicité symptomatique après exposition aux anthracyclines pourrait être liée à l'incapacité de ce nombre réduit de myocytes sains à remplir la demande d'une croissance et d'un développement normal.^(3,6)

La dysfonction cardiaque est donc le résultat cumulatif de plusieurs attaques.⁽³⁾

2.2 Conséquences : figure 2



Effets des anthracyclines sur le système cardiovasculaire menant à la cardiomyopathie et à l'insuffisance cardiaque⁽⁴⁾

La dysfonction ventriculaire gauche liée aux anthracyclines se développe chez les survivants par 2 mécanismes : (figure 2)

1. Diminution de la contractilité (muscle cardiaque non sain).^(2,3,5,6,7) Cette voie est commune chez les patients plus âgés et est caractérisée par une fonction ventriculaire gauche diminuée qui peut être mesurée par une diminution de la fraction de raccourcissement du ventricule gauche. Cette diminution de la fraction de raccourcissement est causée par une diminution de la contractilité du ventricule gauche et est liée à la dose cumulative d'anthracycline et au sexe féminin.^(6,7)
2. Augmentation de la post-charge (stress sur la paroi cardiaque augmenté)^(2,3,5,6,7) Voie spécifique aux survivants d'un cancer dans l'enfance.⁽⁶⁾ Dans cette voie la diminution de la fraction de raccourcissement est reliée à l'augmentation de la post-charge. L'augmentation du stress sur la paroi ventriculaire est causée par la diminution d'épaisseur de la paroi du ventricule par rapport à la surface corporelle de l'enfant et sont liées à un jeune âge lors du traitement par anthracyclines et à la longueur du suivi.^(3,6,7)

Bien que les adultes développent typiquement une cardiomyopathie dilatée chronique après une chimiothérapie par anthracycline⁽³⁾, on peut observer chez les enfant une cardiomyopathie dilatée directement après de hautes doses d'anthracycline et pendant les premières années suivant le traitement. Cette cardiomyopathie dilatée peut après plusieurs années progresser en cardiomyopathie constrictive (dysfonction diastolique et haute pression de remplissage du ventricule gauche), ce qui met ces patients à risque pour une insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée.^(2,3,4,6,7,12)

2.3 Facteurs de risque :

Il a été remarqué que certains facteurs peuvent augmenter l'effet cardiotoxique de l'anthracycline : une haute dose cumulative (facteur de risque principal et seconde cause de mortalité après les récurrences), le temps depuis la fin du traitement, le début du traitement avant l'âge de 4 ans, le sexe féminin, l'utilisation concomitante d'autres thérapies cardiotoxiques (ex : irradiation du médiastin), un problème cardiaque préexistant et des prédispositions génétiques.^(1,2,3,4,5,6,7,10)

Le style de vie (tabagisme, alcool, boissons énergisantes et drogues), les facteurs de risques habituels pour les maladies cardiovasculaires (syndrome métabolique, obésité, inactivité physique, hypertension, dyslipidémie, diabète, résistance à l'insuline) et d'autres stressors (grossesse, sepsis, opération) peuvent également influencer le status cardiovasculaire et augmenter la toxicité des l'anthracyclines.^(2,3,7,10)

2.4 Prévention de la cardiotoxicité liée aux anthracyclines :

Les anthracyclines liposomales sont des anthracyclines modifiées structurellement.⁽¹⁾ Elles permettraient une diminution de l'accumulation des anthracyclines dans les cardiomyocytes^(6,7,10) car elles ne peuvent pas traverser les *tight junctions* des cellules cardiaques.⁽¹⁰⁾ Elles ont également une demi-vie plus longue car elles résistent à la phagocytose par les macrophages et les monocytes^(7,10). Une clearance plasmatique diminuée et un plus petit volume de distribution que les formes classiques d'anthracyclines expliquent également cette longévité.⁽¹⁰⁾ Les liposomes ont également tendance à s'extravaser au travers des capillaires tumoraux qui fuient et donc s'accumulent au site de la tumeur, ce qui permet d'atteindre une haute concentration sur site.^(1,5,7)

Un traitement simultané par dexrazoxane qui est un chélateur du fer intracellulaire permet d'inhiber la formation des complexes fer-anthracyclines, évitant ainsi la création de ROS toxiques pour les cellules cardiaques^(1,3,5,7,10) et empêchant les complexes fer-anthracyclines d'interférer avec la topoisomérase de type II.⁽¹⁰⁾ Il a été remarqué que les filles reçoivent une plus grande protection lors du traitement par dexrazoxane.⁽⁵⁾

2.5 Monitoring :

Il est important de monitorer les survivants avant, durant et après le traitement (suivi cardiologique), ainsi que de les encourager à avoir un style de vie sain.

La réalisation d'échocardiographies avant de débiter le traitement (afin d'avoir une valeur de base et voir si une anomalie cardiaque préexiste), lors du traitement (mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche) et post-traitement (mesure de la fonction systolique du ventricule gauche) est communément admise pour le monitoring.⁽⁵⁾

Le suivi des patients est indispensable car les lésions cardiaques sont progressives et irréversibles.⁽⁴⁾

2.6 Prise en charge au CHUV :

Au CHUV, les patients atteints de leucémies (leucémie lymphoïde aigue et leucémie myéloïde aigue), lymphomes, sarcomes, tumeurs du système nerveux central et rétinoblastomes sont traités par anthracyclines. Selon la nature de la tumeur, la dose et le type d'anthracyclines sont différents.

Tous ces patients sont suivis par des échocardiographies (la première, en principe avant le début du traitement puis les suivantes sont réalisées selon les protocoles oncologiques) afin de déceler un début de dysfonction cardiaque et de la prendre en charge précocement.

Il n'existe pas de recensement de tous les patients ayant reçu des anthracyclines en pédiatrie et suivi en cardiologie pédiatrique au CHUV. Le but de cette étude est de décrire l'évolution à long terme de tous les patients oncologiques pédiatriques, suivi en cardiologie pédiatrique, ayant reçu des anthracyclines.

Ceci permettra de définir avec précision les effets cardiotoxiques causés par la chimiothérapie, d'observer si le suivi pendant et post-chimiothérapie est suffisant et d'essayer de déterminer une dose critique pour une atteinte cardiovasculaire.

3. Méthodologie :

Etude rétrospective dans un centre (Unités de cardiologie et d'oncologie pédiatrique, CHUV), approuvée par la Commission d'Ethique.

Critères d'inclusion : tout patient oncologique pédiatrique de moins de 16 ans traité par anthracyclines et suivi en cardiologie pédiatrique au CHUV entre 1991 et 2013 et ayant eu plus d'une échocardiographie.

Les critères d'exclusion étaient :

- Patients vus qu'une seule fois à Lausanne (exemple : patients « Terre des Hommes ») ou perdus de vue avec impossibilité de retrouver les données nécessaires.
- Patients suivis en cardiologie dont les mères ont reçu des anthracyclines lors de leur grossesse, car il n'est pas possible de savoir quelle dose le fœtus a exactement reçu.
- Patients n'ayant eu qu'une seule échocardiographie.

Création d'une base de données pour tous les patients oncologiques pédiatriques ayant reçu des anthracyclines entre 1991 et 2013.

Recherche des patients par mots-clé (tumeur, oncologie, cancer, lymphome, LLA, AML, Wilms, sarcome, leucémie) dans la base de données de la cardiologie pédiatrique (Filemaker entre 1979 et 2005, Xcelera dès 2005) et comparaison avec la liste des patients oncologiques.

La base de données comporte :

1. Les données démographiques des patients (nom, prénom, date de naissance)
2. Les données oncologiques (date du diagnostic oncologique, diagnostic oncologique, protocole oncologique, dose totale d'anthracycline reçue, traitement radio-oncologique accessoire et traitement cardiaque)
3. Les données cardiologiques (échographies cardiaques, fractions de raccourcissement et d'éjection, volume ventriculaire gauche en diastole et en systole, taille ventriculaire gauche en diastole et en systole et évolution cardiaque [normal, décès, transplantation, dysfonction])

Recherche des différents protocoles dans le service d'oncologie, pour trier les patients ayant reçu ou non des anthracyclines.

Les patients sont ensuite séparés en 3 classes selon leur protocole:

1. Ayant reçu avec certitude des anthracyclines
2. Ayant possiblement reçu des anthracyclines
3. N'ayant pas reçu d'anthracyclines.

Les patients qui n'ont pas eu d'anthracyclines dans leur traitement sont exclus du travail.

Recherche dans les dossiers de patients des différentes doses d'anthracyclines reçues, ainsi qu'un potentiel traitement radio-oncologique.

La dose d'anthracyclines est le plus souvent donnée en mg dans les dossiers, il a fallu la convertir en mg/m^2 (= dose en mg/surface corporelle de l'enfant).

Des facteurs de conversion proposés par le Children's Oncology Group ont été utilisés pour trouver les doses isotoxiques des différentes anthracyclines (doxorubicine, daunorubicine, épirubicine et idarubicine) référées à la doxorubicine.

Facteurs de conversion : dose totale en mg/m² de :

- Doxorubicine x 1
- Daunorubicine x 0.833
- Epirubicine x 0.67
- Idarubicine x 5
- Mitoxantrone x 4

Les enfants de moins de 1 an et/ou de moins de 10 Kg reçoivent le plus souvent des doses en mg/Kg. Dans ce cas, il a fallu calculer la dose totale et la diviser par la surface corporelle.

→ 2/3 de la dose par mètre² pour la diminution de doses.

Les doses ont été recherchées dans les dossiers ambulatoires d'oncologie, sur Archimède et dans les archives.

Les données des patients ayant partagé leur traitement entre différents hôpitaux (Lausanne, Sion, Lucerne, Bâles) ou ceux venant de l'étranger (avec un protocole étranger ou non), n'ont pas toujours l'entièreté de leurs données conservées au CHUV. Il a donc été difficile de déterminer la dose exacte que ces patients ont reçue.

Des contacts ont été établis avec les Hôpitaux de Sion et Bâle afin de compléter les informations manquantes.

Les analyses statistiques ont été effectuées sur le programme Stata 5 et comporte des statistiques descriptives simples, statistiques comparatives et statistiques de régression logistique.

Les statistiques descriptives mettent en évidence le sexe, le diagnostic oncologiques, la catégorie de tumeur les plus fréquentes (sarcomes, tumeurs solides, leucémies), l'âge moyen lors du diagnostic (en mois), la dose moyenne de chimiothérapie cardiotoxique, la présence d'un traitement par radiothérapie ou d'un traitement cardiaque et la description de l'évolution finale des patients (bonne fonction cardiaque, décès, transplantation cardiaque, insuffisance cardiaque). Pour chaque échocardiographie relevée, la moyenne d'âge, le temps de suivi, le poids, la taille, la surface corporelle, la fraction de raccourcissement et la fraction d'éjection sont calculées avec la déviation standard, le minimum, le maximum, les percentile 25, 50 et 75. On observe également l'évolution des patients et la présence de symptômes cardiaques lors des différentes échocardiographies.

Les statistiques comparatives vont comparer par un test de chi² une dose de doxorubicine inférieure ou supérieure à 300 mg/m² à différents paramètres tels que le sexe, la catégorie de tumeur, la prise d'un traitement cardiaque, l'évolution finale et un traitement par radiothérapie. Un t-test permet également la comparaison des patients ayant reçu une dose totale de doxorubicine supérieure ou inférieure à 300 mg/m² à l'âge lors du diagnostic, au poids lors de la première échocardiographie, aux fractions de raccourcissement et d'éjection lors de la première échocardiographie, à l'âge et à la durée de suivi maximal.

Comparaison des patients traités ou non par radiothérapie par un test de chi² à d'autres paramètres (sexe, catégorie de tumeur, traitement cardiaque et évolution finale) et comparaison de ces mêmes

groupes de patients par un t-test à différents paramètres (âge lors du diagnostic, poids, fraction de raccourcissement et d'éjection à la première échocardiographie).

Formation de 2 catégories de patients, la première catégorie comprend les patients ayant reçu une dose totale de doxorubicine supérieure à 300 mg/m² ainsi qu'un traitement par radiothérapie et la deuxième catégorie rassemble tous les autres patients. Ces 2 catégories sont comparées par un test de chi² et un t-test aux mêmes paramètres cités ci-dessus.

Pour les statistiques de régression logistique les catégories de tumeurs ont été modifiées, il ne reste que 2 catégories, sarcomes et autres tumeurs. Dans les régressions logistiques univariées et multivariées utilisation de l'odds ratio pour trouver le risque de développer une évolution cardiaque anormale en fonction de plusieurs paramètres comme un traitement par une dose de doxorubicine de plus de 300 mg/m², un traitement par radiothérapie, un traitement avec une dose de doxorubicine de plus de 300 mg/m² ainsi qu'une radiothérapie simultanée, la catégorie de tumeur, le sexe et l'âge au diagnostic.

La même démarche est utilisée pour mettre en évidence les chances de devoir prendre un traitement cardiaque en fonction des paramètres cités ci-dessus.

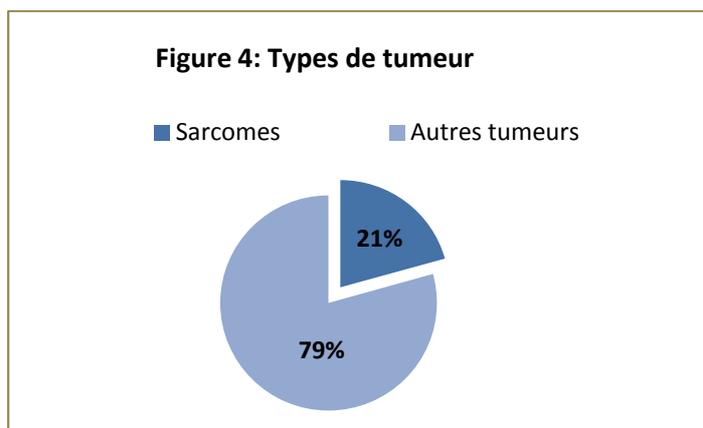
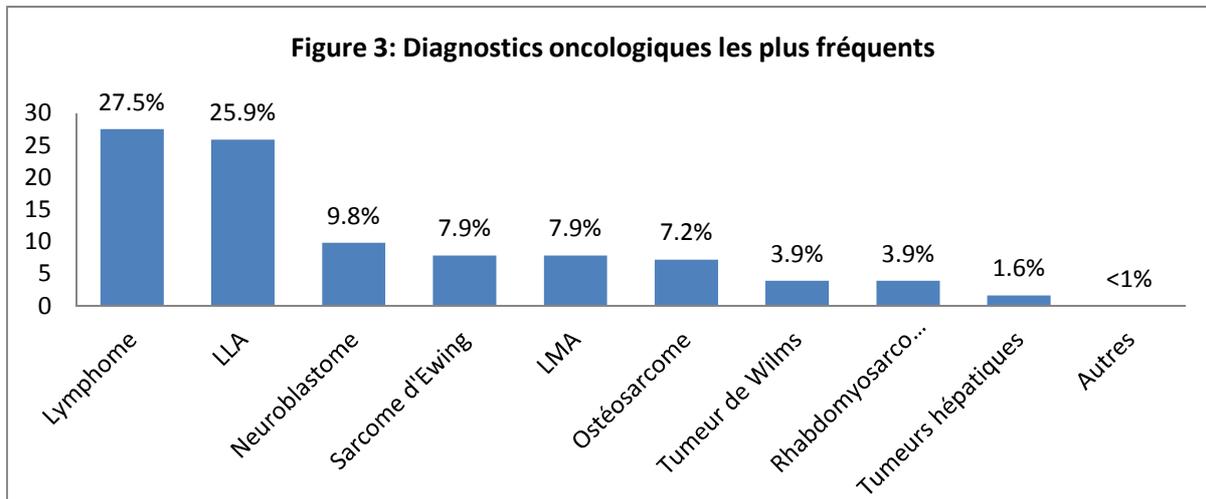
Pour finir, les patients traités par radiothérapie ont été isolés du reste des patients pour former une nouvelle catégorie qui va être étudiée seule. On cherche à nouveau à comparer les patients ayant reçu une dose totale de doxorubicine supérieure ou inférieure à 300 mg/m² avec un test de chi² en fonction de paramètres (sexe, catégorie de tumeur, prise d'un traitement cardiaque, évolution finale) et avec un t-test en fonction de différents paramètres (âge au diagnostic, poids, fractions de raccourcissement et d'éjection à la première échocardiographie, âge et durée de suivi maximal).

4. Résultats :

Cette étude comprend un total de 305 patients remplissant les critères d'inclusion.

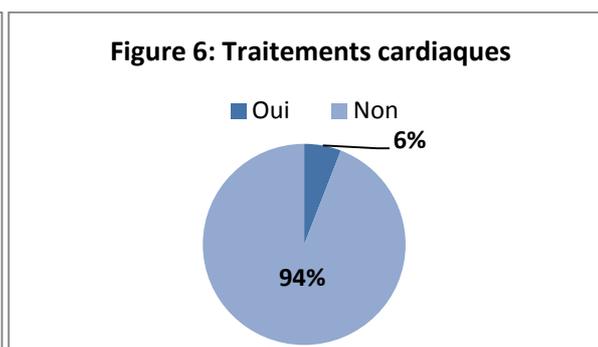
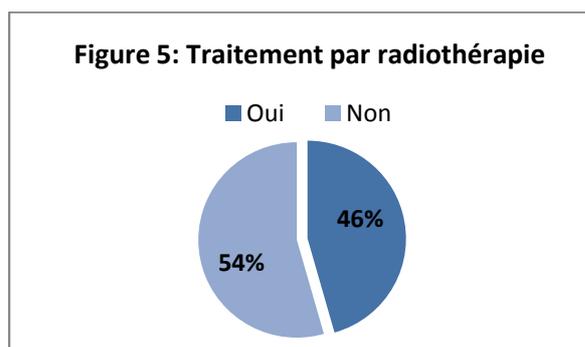
Dans ce travail, 226 patients ont été exclus car ils n'ont été vus qu'une seule fois, qu'ils ont été perdus de vue ou qu'ils n'ont eu qu'une seule échocardiographie dans leur suivi.

L'âge moyen lors du diagnostic oncologique des patients traités par anthracyclines est de 8 ans \pm 5.17 ans (de 19 jours à 17,6 ans). Il y a 56.4% de garçons et 43.6% de filles.



Pour les calculs statistiques nous avons séparé les tumeurs en 2 catégories, les sarcomes et les autres tumeurs (comprenant les tumeurs du SNC, les rétinoblastomes, les tumeurs solides et les leucémies). Les sarcomes représentent 21% des tumeurs. (figure 4)

La dose moyenne de chimiothérapie par anthracyclines est de 233 mg/m² (50 mg/m² - 600 mg/m²).

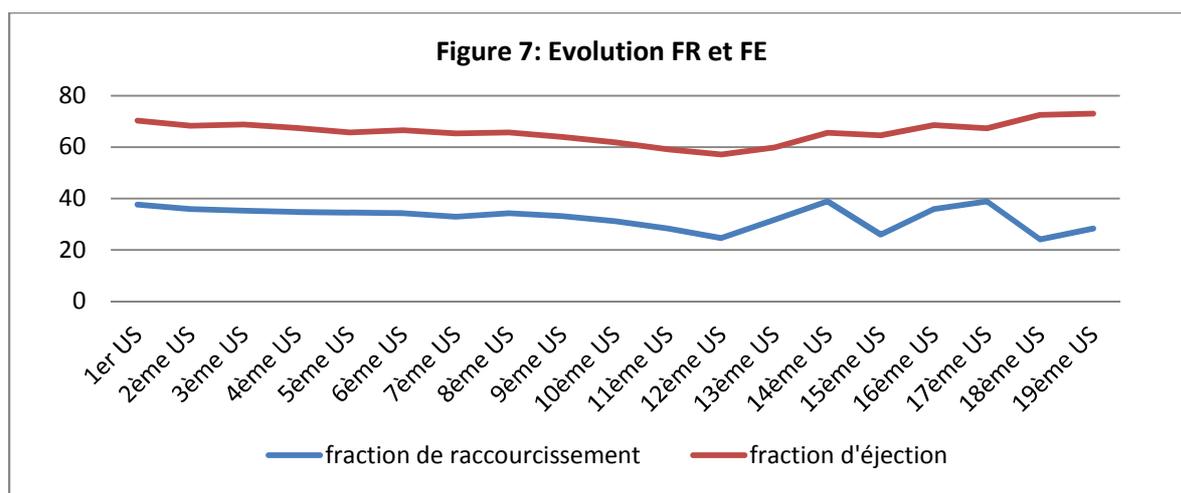


46% des patients ont reçu un traitement par radiothérapie en plus du traitement par chimiothérapie. (figure 5)

6% des patients ont dû recevoir un traitement cardiaque au cours de leur suivi. (figure 6)

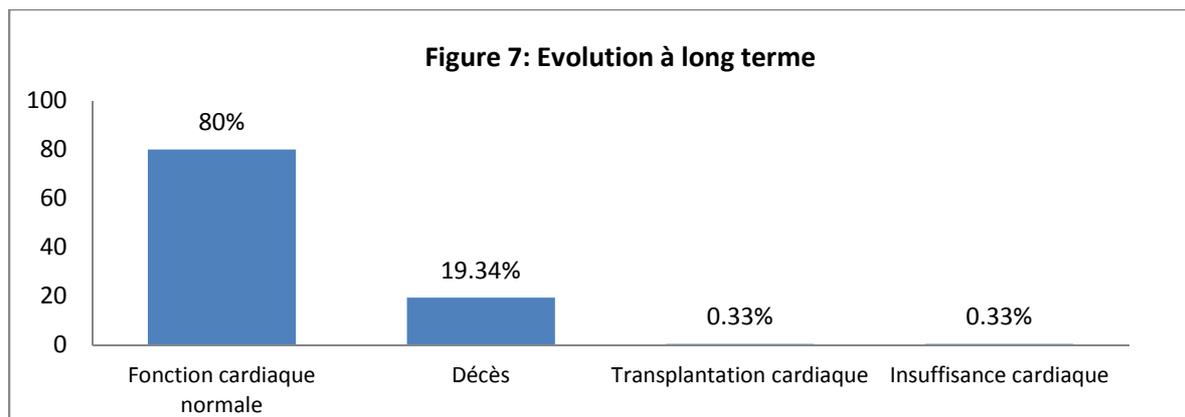
Tableau 1 : Suivi des échocardiographies

	Nbre patients	Âge moyen (ans)	Temps de suivi moyen (ans)	Poids moyen (Kg)	FR moyen (%)	FE moyen (%)	Patients avec fonction cardiaque normale (%)	Patients avec un ttt cardiaque (%)
1ère	305	8.2	2.2 mois	30.3	37.6	70.3	98.7	1
2ème	305	12.5	4.4	32.4	35.8	68.3	97.7	1
3ème	231	14.7	6.6	37.3	35.3	68.8	96.5	0
4ème	169	12	3.6	41.8	34.7	67.4	95.3	1.2
5ème	133	13.4	4.9	45.5	34.5	65.7	96.2	0
6ème	92	13.9	5.8	46	34.2	66.5	93.5	1
7ème	57	14.2	6.3	47.5	32.9	65.3	89.5	3.5
8ème	37	14.7	7.2	48.9	34.2	65.7	91.9	0
9ème	24	15.7	8.7	51.6	33.1	64	91.7	0
10ème	15	15.8	8.8	50.1	31.2	61.8	86.7	0
11ème	6	15.5	9	50	28.3	59	83.3	0
12ème	5	15.8	9.8	52.8	24.5	57.1	80	0
13ème	4	15.3	11.2	49	31.6	59.9	75	0
14ème	2	15.3	11.7	44.5	38.8	65.5	100	0
15ème	2	16	12.5	46	25.9	64.6	100	0
16ème	1	15.6	14.7	49	35.8	68.5	100	0
17ème	1	16.2	15.2	41	38.8	67.3	100	0
18ème	1	16.7	15.8	42	24	72.5	100	0
19ème	1	17.6	16.6	52	28.3	73	100	0



La fonction ventriculaire gauche (donnée par les fractions de raccourcissement et d'éjection) diminue avec le temps de suivi et revient à une valeur normale lors de la dernière échocardiographie (n°19). (cf. tableau 1 et figure 7)

L'âge maximum des enfants traités par anthracyclines lors de la fin du suivi est de 19.7 ans et la durée moyenne du suivi de ces patients est de 11.6 ans.



A la fin du suivi cardiologique de ces patients, 80% ont une fonction cardiaque normale, 19.3% sont décédés, 0.33% ont été transplantés et 0.33% ont une insuffisance cardiaque persistante. (figure 7)

4.1 Patients traités par haute dose de doxorubicine (> 300 mg/m² de doxorubicine) :

Il n'y a pas d'association statistiquement significative entre la dose de doxorubicine (< 300 mg/m² ou > 300 mg/m²) et le sexe du patient ou un traitement par radiothérapie. (cf. statistiques en annexe)

Tableau 2				
Catégorie de tumeur				
Dose de doxo	N = 305	Sarcomes (%)	Autres (%)	p Value
Doxo < 300 mg/m²	210	14 (2.2)	196 (81)	
Doxo > 300 mg/m²	95	49 (77.8)	46 (19)	
Total	305	63 (100)	242 (100)	<0.0001

Les patients souffrant d'un sarcome reçoivent de manière significative plus fréquemment de hautes doses de chimiothérapie (p = <0.0001). (cf. tableau 2)

Tableau 3				
Ttt cardiaque				
Dose de doxo	N = 305	non (%)	oui (%)	p Value
Doxo < 300 mg/m²	210	203 (70.7)	7 (38.9)	
Doxo > 300 mg/m²	95	84 (29.3)	11(61.1)	
Total	305	287 (100)	18 (100)	0.005

Tableau 4						
Evolution finale						
Dose de doxo	N = 305	Fonction cardiaque normale (%)	Décès (%)	Transplantation (%)	Fonction cardiaque anormale (%)	p Value
Doxo < 300 mg/m²	210	179 (73.4)	30 (50.8)	0	1 (100)	
Doxo > 300 mg/m²	95	65 (26.6)	29 (49.2)	1 (100)	0	
Total	305	244 (100)	59 (100)	1 (100)	1 (100)	0.005

De hautes doses de doxorubicine sont significativement plus souvent associées à une évolution défavorable (p = 0.003, cf. tableau 4) et à plus de traitement cardiaque (p = 0.005, cf. tableau 3).

La dose de doxorubicine administrée n'est pas significativement influencée par l'âge au diagnostic, l'âge de suivi maximum du patient, la durée maximale de suivi, le poids, la fraction de raccourcissement et la fraction d'éjection lors de la première échocardiographie. (cf. statistiques en annexe)

4.2 Patients traités par une radiothérapie simultanée :

Un traitement complémentaire par radiothérapie n'est pas significativement associé au sexe des patients, ni à la probabilité de devoir prendre un traitement cardiaque. (cf. statistiques en annexe)

Radiothérapie	N = 305	Catégorie de tumeur		p Value
		Sarcome (%)	Autres (%)	
Non	166	26 (41.3)	140 (57.8)	
Oui	139	37 (58.7)	102 (42.2)	
Total	305	63 (100)	242 (100)	0.001

Les sarcomes et les tumeurs solides sont significativement plus souvent traitées par une radiothérapie concomitante ($p = 0.001$, cf. tableau 5).

Radiothérapie	N = 305	Evolution finale				p Value
		Fonction cardiaque normale (%)	Décès (%)	Transplantation (%)	Fonction cardiaque anormale (%)	
Non	166	143 (58.6)	22 (37.3)	0	1 (100)	
Oui	139	101 (41.4)	37 (62.7)	1 (100)	0	
Total	305	244 (100)	59 (100)	1 (100)	1 (100)	0.013

Les patients avec une évolution à long terme défavorable sont plus fréquemment traités par radiothérapie que ceux avec une évolution cardiaque favorable ($p = 0.013$, cf. tableau 6).

Radiothérapie	N = 305	Age au diagnostic		Poids au 1er US	
		moyenne (ans)	p Value	moyenne (Kg)	p Value
Non	166	7.4		28.2	
Oui	139	8.8		32.7	
Total	305	8	0.0158	30.3	0.0316

Les patients plus âgés lors du diagnostic et ceux ayant un poids plus élevé lors de la première échocardiographie sont significativement plus traités par radiothérapie que les patients jeunes lors du diagnostic et avec un poids plus faible lors de la première échocardiographie (cf. tableau 7).

Il n'y a pas de relation significative entre l'administration d'un traitement par radiothérapie, les fractions de raccourcissement et d'éjection lors de la première échocardiographie. (cf. statistiques en annexe)

4.3 Patients ayant reçu à la fois une haute dose de doxorubicine (> 300 mg/m²) et un traitement simultané par radiothérapie (= traitement intensif) :

Le sexe des patients et la prise de traitements cardiaques ne sont pas significativement associés à un traitement intensif. (cf. statistiques en annexe)

		Catégorie de tumeur			
RT + doxo >300 mg/m ²	N = 305	Sarcome (%)	Autres (%)	p Value	
Non	251	35 (55.6)	216 (89.2)		
Oui	54	28 (44.4)	26 (10.8)		
Total	305	63 (100)	242 (100)	p = <0.0001	

		Evolution finale				
RT + doxo >300 mg/m ²	N = 305	Fonction cardiaque normale (%)	Décès (%)	Transplantation (%)	Fonction cardiaque anormale (%)	p Value
Non	251	209 (85.7)	41 (69.5)	0	1 (100)	
Oui	54	35 (14.3)	18 (30.5)	1 (100)	0	
Total	305	244 (100)	59 (100)	1 (100)	1 (100)	0.004

Le diagnostic de sarcome (p = <0.0001) et une évolution défavorable (p = 0.004) entraînent significativement plus souvent un traitement intensif. (cf. tableau 8 et 9)

L'âge au moment du diagnostic, le poids, la fraction de raccourcissement et la fraction d'éjection lors de la première échocardiographie n'ont pas d'influence significative sur la mise en place d'un traitement intensif. (cf. statistiques en annexe)

4.4 Evolution cardiaque défavorable :

Le risque d'évolution cardiaque anormale est augmenté en moyenne de 2.3 fois par une radiothérapie (odd ratio = 2.34 [1.31 – 4.16], p = 0.004).

Un traitement avec une haute dose de doxorubicine conduit à une augmentation du risque d'avoir une évolution cardiaque anormale par rapport à la population générale de 2.7 fois (odd ratio 2.7 [1.5 – 4.7], p = 0.001).

Un traitement intensif (doxorubicine > 300 mg/m² + radiothérapie) élève le risque d'évolution cardiaque anormale à 2.7 fois (odd ratio 2.7 [1.4 – 5.2], p = 0.003). La haute dose de doxorubicine et la radiothérapie sont toute fois indépendantes l'une de l'autre (odd ratio 0.5 [0.2 – 1.8], p = 0.317).

L'âge au diagnostic, le sexe du patient et les sarcomes n'augmentent pas significativement le risque d'évolution cardiaque négative.

4.5 Traitement cardiaque :

Un traitement par une dose de doxorubicine à > 300 mg/m² augmente de 3.8 fois le risque de devoir prendre un traitement cardiaque (odd ratio 3.8 [1.4 – 10.1], p = 0.008).

La radiothérapie, un traitement intensif par radiothérapie et haute dose de doxorubicine, les sarcomes, le sexe du patient et l'âge au diagnostic n'augmentent pas significativement le risque de devoir prendre un traitement cardiaque. (cf. statistiques en annexe)

4.6 Analyse des patients traités par radiothérapie :

En tout, il y a eu 139 patients traités par radiothérapie sur les 305 patients de cette étude.

Dans cette catégorie, il n'y a pas d'association significative entre le sexe des patients, un traitement cardiaque, l'évolution finale des patients et la dose de doxorubicine reçue (> ou < de 300 mg/m²). (cf. statistiques en annexe)

Par contre, les patients atteints de sarcomes, dans la catégorie radiothérapie, ont reçu significativement plus de doses de doxorubicine > 300 mg/m² que les patients atteints d'un autre type de tumeur (p = <0.0001).

5. Discussion :

Le traitement par anthracyclines a permis d'améliorer remarquablement la survie des enfants atteints de cancer. En effet leur taux de survie est passé de moins de 50% de survie à 5 ans dans les années 70 à plus de 80% de nos jours.^(2,4,5,6,7,10,11,13) Cependant leur cardiotoxicité reste la principale limitation à leur utilisation.

Dans la littérature, il est annoncé que la cardiotoxicité à long terme des anthracyclines va toucher entre 0 à 57% des enfants traités.^(11,12)

Au CHUV, après un suivi moyen de 11.6 ans, 80% des patients ont une fonction cardiaque normale, 19.3% sont décédés, un patient a été transplanté, un patient est décédé dans l'attente d'une transplantation et un patient garde une fonction cardiaque anormale. Ces chiffres sont bas en comparaison avec la littérature. Il est possible que nous ayons obtenu ces résultats du fait que les patients du CHUV sont suivis très régulièrement, ce qui permet une détection précoce d'éventuelles anomalies cardiaques. Le cas échéant va entraîner une adaptation à la baisse des doses d'anthracyclines administrées. Les doses sont également adaptées pour les enfants de moins de 1 an et de moins de 10 Kg comme décrit dans les différents protocoles afin de limiter la cardiotoxicité plus prononcée chez les très jeunes patients.

Pourtant ces résultats encourageants peuvent également être imputés à la durée de suivi. En effet, les pourcentages donnés par la littérature se basent souvent sur une durée de suivi de 30 ans,^(1,3,5,6,7,10,13) alors que le suivi moyen du CHUV est d'environ 11.6 ans. Les effets négatifs du traitement par anthracyclines ne sont donc peut être pas encore pleinement développés.

On peut également noter une différence de monitoring entre le CHUV (qui effectue des échocardiographies) et ce qui est recommandé par la littérature. La littérature préconise différentes techniques de surveillance comme la mesure des troponines cardiaques sériques (troponines T et I), du NT-proBNP sérique (N-terminal probrain natriuretic peptide) et de la protéine C réactive, en plus des échocardiographies cardiaques.^(1,3,5) On pourrait donc se demander s'il serait utile d'élargir le monitoring pour ces patients.

De plus, les causes de décès n'ont pas été différenciées dans ce travail. Il serait donc utile pour plus de précision, de faire une catégorie avec les différentes causes de décès.

Lors de la première échocardiographie, 4 patients ont une fonction cardiaque anormale. Le premier présente un épanchement péricardique peu abondant avec une fonction systolique conservée, mais une modeste dysfonction diastolique des deux ventricules. Le second a une cardiomyopathie hypertrophique secondaire à une hypertension systémique (bonne fonction systolique mais probable anomalie de la fonction diastolique). Le troisième a une insuffisance mitrale de degré 2, sa fonction systolique ventriculaire gauche est à la limite inférieure de la norme et il présente une légère dysfonction diastolique ventriculaire gauche. Le quatrième a une modeste dilatation de ses cavités cardiaques, mais une fonction ventriculaire gauche normale. Trois patients ont des symptômes cardiaques (tels que : œdèmes périphériques et tachycardie) mais ces patients ne correspondent pas à ceux ayant une fonction cardiaque anormale.

Le pourcentage d'enfants atteints d'une dysfonction cardiaque augmente au fil des contrôles échocardiographiques. Il faut cependant rester attentif au fait que les patients atteints d'une dysfonction cardiaque ont des contrôles échocardiographiques plus fréquents que les enfants avec une fonction cardiaque normale.

Les échocardiographies 16 à 19 ne devraient pas être prises en compte car elles ne représentent le suivi que d'un seul enfant qui a été suivi régulièrement et longtemps suite à sa transplantation cardiaque.

Il est communément admis que des doses d'anthracyclines supérieures à 300 mg/m² représentent un danger accru pour la cardiotoxicité, ce qui a également été constaté dans ce travail. En effet, les patients traités avec une haute dose d'anthracyclines ont 2.7 fois plus de risque d'avoir une évolution cardiaque anormale. Ils s'exposent également à un risque supérieur (3.8 fois) de devoir prendre un traitement cardiaque et d'avoir une évolution à long terme moins favorable (augmentation significative des décès et transplantation).

Le traitement simultané par radiothérapie est plus fréquent chez les patients plus âgés (et donc recoupe des patients avec un poids supérieur). La moyenne d'âge des patients lors du diagnostic est de 8 ans, alors que celle des patients traités par radiothérapie est de 8.8 ans. Ce traitement simultané augmente de 2.3 fois le risque pour une évolution cardiaque anormale.

La combinaison d'un traitement intensif par une dose totale de doxorubicine > 300 mg/m² et une radiothérapie concomitante augmente de 2.7 fois le risque de souffrir d'une évolution cardiaque anormale et entraîne une augmentation presque significative du risque de devoir prendre un traitement cardiaque. Dans ce cas également, ce résultat non significatif est dû à la trop petite taille du groupe étudié. L'analyse multivariée démontre que ces deux facteurs (anthracyclines à haute dose et radiothérapie) sont significatifs pour une évolution cardiaque anormale mais indépendants l'un de l'autre (non significatif lorsque pris ensemble). Le résultat est significatif seulement lorsqu'ils sont seuls. Ce résultat non significatif est sûrement dû à un trop petit groupe de patients analysés.

On remarque également que le doxorubicine est un peu plus risquée (2.4 fois) que la radiothérapie (2.1 fois) pour une évolution cardiaque anormale.

Les patients atteints de sarcomes sont plus souvent traités par de hautes doses de doxorubicine et par une radiothérapie conjointe. Ces patients ne sont pas à risque pour une augmentation de prise de traitements cardiaques. Ils ne sont également pas plus à risque pour une évolution négative à long terme.

L'analyse des patients ayant reçu une radiothérapie montre que les patients atteints de sarcomes reçoivent plus souvent des doses de doxorubicine > 300mg/m² que les patients atteints d'autres types de tumeurs. Ce groupe de patient (atteint de sarcome) est probablement plus à risque pour une évolution cardiaque défavorable. Toutefois, le faible nombre de patients observés ne permet pas de démontrer une telle supposition.

En plus de ces différents facteurs de risque, il est également important d'encourager ces patients à avoir un style de vie sain et d'augmenter la surveillance lorsqu'ils se présentent avec d'autres stressseurs comme un sepsis, une grossesse ou une opération. Ces différents facteurs peuvent également avoir un impact sur la fonction cardiaque et la toxicité des anthracyclines.^(2,3,7,10)

6. Conclusion :

Cette étude a permis de montrer que le CHUV suit de manière adaptée ses patients oncologiques pédiatriques en cardiologie pédiatrique. En effet, ce suivi régulier permet de détecter précocement des dysfonctions cardiaques et de les prendre rapidement et efficacement en charge (adaptation des doses de chimiothérapie et traitements cardiaques).

Ce travail n'a pas permis de trouver une dose critique pour une atteinte cardiovasculaire. Cependant, de manière analogue à la littérature, il a permis de vérifier qu'une dose de plus de 300 mg/m² augmente la cardiotoxicité. Il est donc nécessaire de suivre avec beaucoup d'attention ce groupe plus vulnérable de patients.

Si un traitement par radiothérapie simultanée est administré, il est indispensable de surveiller ces patients à long terme, étant donné qu'ils sont également à risque pour une évolution défavorable.

Les patients atteints de sarcomes, étant plus souvent traités conjointement par un traitement de doxorubicine à haute dose et une radiothérapie, devraient également être suivis avec attention, même si les résultats n'ont pas été significatifs (certainement dû à un trop faible nombre de patients).

Ce travail m'a permis d'apprendre à persévérer et que même si parfois des examens semblent peu utiles à première vue, ils peuvent finalement s'avérer d'une grande aide pour une bonne prise en charge des patients.

Cette étude a rencontré des limites, car les patients n'ont pas tous le même suivi échocardiographiques (nombre et fréquence) et que ceux qui ont un suivi intensif sont également ceux qui ont une dysfonction cardiaque. Beaucoup de patients ont également dû être exclus car il manquait des données les concernant. Les causes de décès n'ont pas été prises en compte et il n'est donc pas possible de savoir combien de patients sont décédés suite à un problème cardiaque. Et pour finir, nous n'avons pas inclus le suivi cardiologique adulte de ces patients et ne savons pas s'ils ont développé à plus long terme une dysfonction cardiaque.

7. Remerciements :

Je remercie la Dresse E. Garcia et Elena Lemmel pour leur aide dans la recherche des protocoles oncologiques et des doses d'anthracyclines administrées aux patients et le Dr. S. Di Bernado pour son aide pour l'analyse statistique de mon travail.

Je remercie également la Dresse M. Beck Popovic en sa qualité d'experte.

Finalement, je remercie la Dresse N. Sekarski pour le temps qu'elle a mis à disposition, pour son aide et pour sa qualité de tutrice de mon travail.

8. Références :

- Franco V. I, Henkel J. M, Miller T. L, Lipshultz S. E. Cardiovascular effects in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cardiology Research and Practice*. 2010 February;2011:1-13.
- Lipshultz S. E, Miller L. M, Adams M. J. Cardiotoxicity after childhood cancer: beginning with the end of mind. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 March 10;28(8):1276-1281.
- Lipshultz S. E, Alvarez J. A, Scully R. E. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart*. 2008 April;94(4):525-533.
- Chen M. H, Colan S. D, Diller L. Cardiovascular disease: Cause of morbidity and mortality in adult survivors of childhood cancers. *Circulation Research*. American Heart Association. 2011;108:619-628.
- Trachtenberg B. H, Landy D. C, Franco V. I, Henkel J. M, Pearson E. J, Miller T. L et al. Anthracycline-associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Pediatric Cardiology*. 2011;32:342-353.
- Scully R. E, Lipshultz S. E. Anthracycline cardiotoxicity in long-term survivors of childhood cancer. *Cardiovascular Toxicology*. 2007;7:122-128.
- Barry E, Alvarez J. A, Scully R. E, Miller T. L, Lipshultz S. E. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. *Expert Opinion Pharmacotherapy*. 2007;8(8):1039-1058.
- Lipshultz S. E, Landy D. C, Lopez-Mitnik G, Lipsitz S. R, Hinkle A. S, Constine L. S et al. Cardiovascular status of childhood cancer survivors exposed and unexposed to cardiotoxic therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 July 1;30(10):1050-1057.
- Oeffinger K. C, Mertens A. C, Sklar C. A, Kawashima T, Hudson M. M, Meadows A. T. et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2006 October;355:1572-1582.
- Lipshultz S. E, Karnik R, Sambatakos P, Franco V. I, Ross S. W, Miller T. L. Anthracycline-related cardiotoxicity in childhood cancer survivors. *Current Opinion Cardiology*. 2014 January;29(1):103-112
- Shaikh A. S, Saleem A. F, Mohsin S. S, Alam M. M, Ahmed M. A. Anthracycline-induced cardiotoxicity: prospective cohort study from Pakistan. *BMJ Open*. 2013;3:1-6.
- Toro-Salazar O. H, Gillan E, O'Loughlin M. T, Burke G. S, Ferranti J, Stainsby J et al. Occult cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to anthracycline therapy. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. American Heart Association. 2013;6:873-880.
- Kocabaş A, Kardelen F, Ertuğ H, Aldemir-Kocabaş B, Tosun Ö, Yeşilipek A et al. Assessment of early-onset chronic progressive anthracycline cardiotoxicity in children: different response patterns of right and left ventricles. *Pediatr Cardiol*. 2014;35:82-88.
- Brown T. R, Vijarnsorn C, Potts J, Milner R, Sandor G. G. S, Fryer C. Anthracycline induced cardiac toxicity in pediatric ewing sarcoma: a longitudinal study. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:842-848.
- Moon T. J, Miyamoto S. D, Younoszai A. K, Landeck B. F. Left ventricular strain and strain rates are decreased in children with normal fractional shortening after exposure to anthracycline chemotherapy. *Cardiology in the Young*. 2013:1-12.

9. Annexes:

- Voir PDF Statistiques