



Fibrillation atriale sous ibrutinib : une étude prospective de l'incidence, des caractéristiques et de la prise en charge

Florian Baptiste

► To cite this version:

Florian Baptiste. Fibrillation atriale sous ibrutinib : une étude prospective de l'incidence, des caractéristiques et de la prise en charge. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02049046

HAL Id: dumas-02049046

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02049046>

Submitted on 19 Mar 2019

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

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



**Faculté
de Médecine**
Aix-Marseille Université

**FIBRILLATION ATRIALE SOUS IBRUTINIB : UNE
ETUDE PROSPECTIVE DE L'INCIDENCE,
DES CARACTERISTIQUES ET DE LA PRISE EN CHARGE**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 15 Octobre 2018

Par Monsieur Florian BAPTISTE

Né le 21 septembre 1991 à Marseille 12eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PAGANELLI Franck

Président

Monsieur le Professeur THUNY Franck

Directeur

Monsieur le Professeur FRANCESCHI Frédéric

Assesseur

Madame le Docteur CAUTELA Jennifer

Assesseur

Madame le Docteur FARNAULT DE LASSUS Laure

Assesseur

Monsieur le Docteur PEYROL Michaël

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTÉY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDA (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAE GHIEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUBE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne		<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
		<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BRETELLE Florence	FUENTES Stéphane	MATONTI Frédéric
BROUQUI Philippe	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BRUDER Nicolas	GAINNIER Marc	MERROT Thierry
BRUE Thierry	GARCIA Stéphane	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRUNET Philippe	GARIBOLDI Vlad	MEYER/DUTOIR Anne
BURTEY Stéphane	GAUDART Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Fabrice
CASANOVA Dominique	GENTILE Stéphanie	MICHEL Gérard
CASTINETTI Frédéric	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CECCALDI Mathieu	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CHABOT Jean-Michel	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MOAL Valérie
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MONCLA Anne
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NAUDIN Jean
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	NICOLLAS Richard
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OLIVE Daniel
CHINOT Olivier	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck

PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure

PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-
Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine

ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole

SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA
Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent

VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	ODIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAÏM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
 LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
 PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
 DANIEL Laurent (PU-PH)
 FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
 GARCIA Stéphane (PU-PH)
 XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
 GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
 LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
 MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
 SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ; MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
 BRUDER Nicolas (PU-PH)
 KERBAUL François (PU-PH)
 LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
 MICHEL Fabrice (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)
 VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
 ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
 ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
 GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
 VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
 DRANCOURT Michel (PU-PH)
 FENOLLAR Florence (PU-PH)
 FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
 NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
 LA SCOLA Bernard (PU-PH)
 RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
 DUBOURG Grégory (MCU-PH)
 GOURIET Frédérique (MCU-PH)
 NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
 NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
 LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
 DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
 MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
 GABERT Jean (PU-PH)
 GUIEU Régis (PU-PH)
 OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
 FROMONOT Julien (MCU-PH)
 MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
 SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
 KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
 LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHIEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

PIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAÏM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

A Monsieur le Professeur THUNY

Monsieur, un immense merci pour votre sens inouï de la pédagogie, votre disponibilité et votre soutien, votre culture cardiologique et médicale encyclopédique n'a d'égale que votre charisme. Travailler à vos côtés aura été un plaisir tout au long de mon internat, de mon premier choix en CHU dans votre unité à ce travail de Thèse pour lequel vous m'avez fait l'honneur d'en accepter la direction.

Très respectueusement.

A Monsieur le Professeur PAGANELLI

*Monsieur, merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce Jury de Thèse.
Mes choix au sein de votre service outre leur nombre impressionnant (de même que
celui de coronarographies blanches) auront été les véritables piliers de ma formation
d'interne et donc de futur médecin.
Je tenais à vous en remercier très sincèrement.*

A Monsieur le Professeur FRANCESCHI

*Monsieur, merci de m'avoir fait l'honneur d'intégrer mon Jury de Thèse.
Merci de m'avoir permis d'appréhender les concepts rythmologiques les plus
difficiles, toujours avec la sérénité qui vous caractérise y compris lors des procédures
les plus complexes dont vous êtes l'un des rares à en avoir le secret.
De façon plus anecdotique, merci également pour tous les pourcentages
savamment distillés.
Avec admiration*

A Madame le Docteur CAUTELA

*« Dr Cautela », la création d'une annexe spécifiquement dédiée à tes remerciements
se justifierait amplement.*

*Présente sur mon parcours médical de la première à la dernière année,
tu auras eu un rôle de véritable mère spirituelle.*

*Tes compétences, ton pragmatisme, ton empathie, ta disponibilité auront été autant
de valeurs faisant de toi un véritable exemple à suivre.*

*L'interne que je suis et le médecin que je serai est/sera fondamentalement influencé
par ce que tu m'as enseigné et j'en suis très fier.*

Un immense merci, je te serai éternellement reconnaissant.

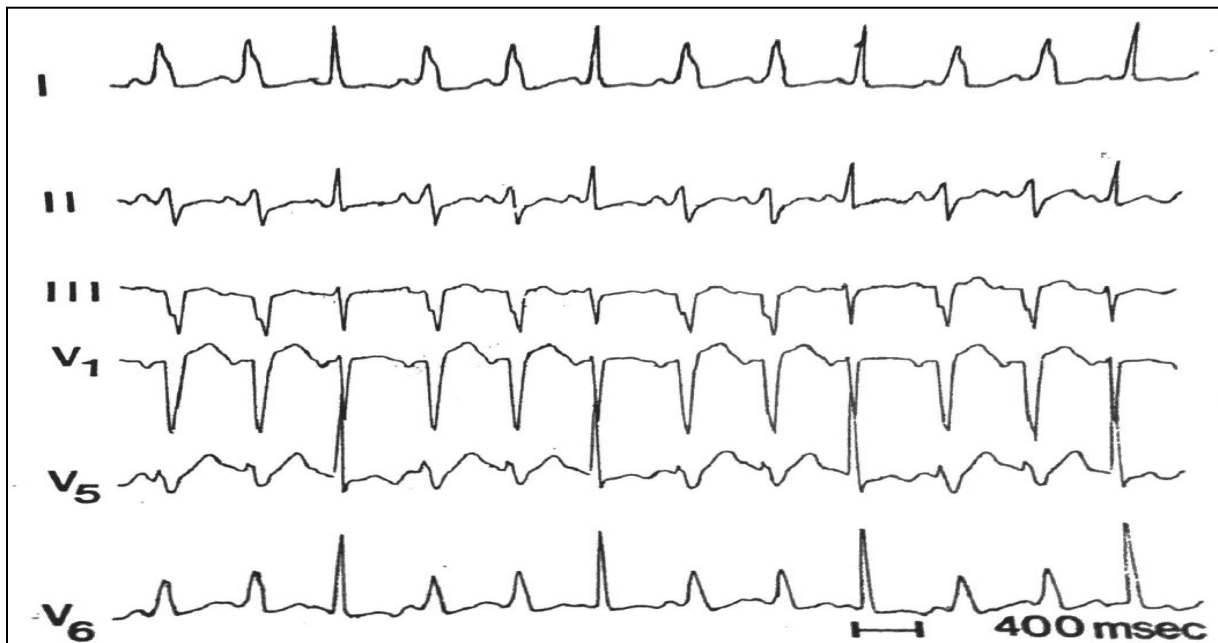
A Madame le Docteur FARNAULT- DE LASSUS

*Madame, merci de m'avoir fait l'honneur d'intégrer mon Jury de Thèse.
Un grand merci pour la clarté de vos consultations qui auront en très grande partie
contribué à la réalisation de ce travail, merci également pour l'enthousiasme dont
vous avez fait preuve tout au long du projet.
Très cordialement.*

A Monsieur le Docteur PEYROL

« Mika », un grand merci pour ta disponibilité inépuisable malgré mes épuisantes questions sur la discipline dans laquelle tu fais preuve de tant de maîtrise. Merci pour ton intégrité, ton charisme, tu as été un exemple à suivre durant mon internat.

Merci pour tes punchlines toujours plus inattendues les unes que les autres. Comme tu me l'as très justement fait remarquer un jour, « tu ne peux pas faire de présentation de cardiologie sans avoir un tracé ECG », n'ayant pas de tracé dans le travail de Thèse, le voici :



Un très grand merci.

REMERCIEMENTS

Thèse

Un grand merci au **Dr EDERHY** pour son immense contribution à ce projet.

Un grand merci au **Dr AURRAN** pour sa collaboration et sa disponibilité.

Merci au **Dr RESSEGUIER** pour sa réactivité et sa disponibilité.

Equipe CHM

Là où tout a commencé, et un choix qui aura grandement façonné l'interne que je serai tout au long de mon parcours grâce à une équipe d'exception.

Merci à « Mr Yvorra » puis « **Serge** » pour le partage de ses connaissances cardiologiques dignes d'un PU-PH et son immense accessibilité.

Merci à « **Maître Zine** » qui deviendra par la suite un ami, tu m'as initié à la rythmologie et je t'en suis reconnaissant.

Merci à **Michel** pour le désormais culte « sous couvert d'AVK » que j'aurai utilisé à maintes reprises.

Merci à **Aurasse** pour sa leçon de vie quotidienne.

Merci à mes premiers co-internes, Marie « **Sunshine** », ne change rien tu es parfaite, et au cowboy urgentiste **Marmin**.

Merci à **Lila**, IDE number one, pour son énergie inépuisable et à **Mourad** qui a le mérite de la supporter avec un calme inébranlable.

Merci également à Marina (la classe absolue), Emeline (danseuse professionnelle à ses heures perdues), Monique (organisatrice de randonnées parfaites) et l'ensemble de l'équipe paramédicale pour ce semestre exceptionnel sur le plan professionnel et surtout humain.

Last but not least, un immense merci à la « **fake CCA** » qui se reconnaitra et qui

aura été ma constante pendant ces 4 mois et bien au-delà.

Equipe Médecine interne

Merci au Gapençais le **Dr Reymond** pour son caractère toujours entier et son éternelle convivialité.

Equipe Néphrologie

Merci au **Dr LEGRIS** pour son inépuisable implication dans le service, tu auras permis à un profane de découvrir et apprécier le monde si particulier de la greffe rénale.

Merci au **Dr PURGUS** pour son second degré permanent, sa personnalité hors normes, ses punchlines qui pourraient remplir à elles seules 3 livres d'or.

Merci au **Dr VON KOTZE**, force tranquille impressionnante d'efficacité en toutes circonstances.

Equipe Rythmologie

Merci à **Monsieur DEHARO** pour la rigueur imposée nous permettant de sortir grandi après 6 mois de stage.

Merci au **Dr KOUTBI** pour sa capacité à démystifier la baie d'électrophysiologie avec une facilité impressionnante.

Merci au **Dr HOURDAIN** pour les connaissances partagées, son énorme volume de travail

Merci au **Dr TORRAS**, un choix sans accro et fluide en présence d'une force tranquille et efficace.

Salutations, sans tacle cette fois ci à **Floriane**.

Merci également à Francine, la travailleuse de l'ombre aux autres membres de l'équipe paramédicale (Clémentine, Jimmy et les autres).

Equipe Paganelli

Les 10^{ème} et 11^{ème} étages de l'Hôpital Nord, probablement les lieux que j'aurai le plus arpentés au cours des quatre dernières années, principalement en raison de l'équipe absolument incroyable qui occupe le lieu.

Merci au **Pr BONELLO**, pour l'ensemble de sa contribution au service, son dévouement surhumain, son sens clinique et sa technicité hors pair. Mon choix aux Soins Intensifs sous ta direction aura été un tournant dans mon apprentissage d'interne. Plus proche de la machine que de l'homme tu es un véritable exemple à suivre (à défaut de pouvoir le faire en courant).

Merci au **Dr PINTO**, le « shark » berrois, vraiment merci pour TOUT, tes explications toujours claires, tes connaissances impressionnantes, ton pragmatisme inégalable et ta disponibilité exceptionnelle, un assistant que tout interne souhaiterait avoir au moins une fois dans son internat, j'ai eu la chance de travailler à tes côtés pendant 3 choix, j'en suis sorti grandi. Merci également pour ton travail de sape devant la défense nordiste « rôtie » quand le physique ne suivait plus en futsal.

Merci au **Dr LAINE**, pour sa disponibilité sans conditions, les débats enflammés que nous avons pu avoir sur des sujets médicaux divers et variés (#puitdescience), merci également pour ta maîtrise de la langue parisie...française qui m'aura servi d'exemple plus d'une fois.

Merci au **Dr ORABONA**, le PSEUDO dragon de la cardiologie, ton caractère inimitable m'aura marqué pendant deux choix. Je m'excuse pour toutes les patientes « nickelles » que j'aurai recrutées et dont tu t'es occupée avec amour lors des contre visites du 10^{ème} A.

Merci au **Dr BARRAUD**, astreinte ECG personnelle et toujours disponible, merci pour ta « cool attitude » permanente. L'agriculture équitable vaincra.

Merci au **Dr AMMAR**, chef échographiste contre vents et marais y compris pendant les périodes difficiles. Merci pour tout ce que tu m'as appris et merci de m'avoir permis d'étoffer ma filmographie.

Merci au **Dr GAUBERT**, la chef à l'internat étalé sur 3 générations entre réanimation, adénosine et cardiologie.

Merci au **Dr ESCUDIER**, co-interne puis sénior, je m'engage à témoigner devant les services sociaux lorsque le besoin se présentera.

Merci à mes co-internes, **Camille AIT AMERE** l'enfant de Nord, à **Tarik** (le numéro 10 algérien) et **Simon** (Israël-Lomé connection) pour leur contribution au « choix d'or » qui restera dans les mémoires, au **Dr MISSENARD**, au futur **Dr MIOLA**, sans oublier le **Dr SPORTOUCH** qui devrait aller se reposer.

Merci à **l'ensemble de l'équipe paramédicale et administrative**, à défaut de pouvoir citer tout le monde : merci à Laurie le dé*ri du 11^{ème}, Elodie la râleuse, au Dr DRAI (même si elle préfère mon binôme), à Nawelle l'algéROlse mondaine, à Soraya ma future employée, à Rachida l'algérienne, à Andréa, Shérazade l'IDE parfaite, Virginie, Audrey qui fête son retour parmi nous, Olivier le marathonien, Manu l'Olympien, Delphine l'IDE aux mille professions, à toute l'équipe des échographies, de la coronarographie (Mr Lhadi, Didier (Décembre arrive à grand pas), Gérard) et d'électrophysiologie.

Chose promise, chose due, remerciement particulier à Virginie ABOU DERRAA qui aura été ma supportrice numéro 1 en toutes circonstances, travailler avec toi était « trop biiiiiiiien ».

Impossible de parler de choix dans le service du Pr PAGANELLI sans parler service des Urgences, merci à l'équipe des Urgences auprès de laquelle j'aurai passé beaucoup de temps à l'occasion des « petits tours aux urg » : merci à Nico PERSICO, à Lucky Luke et les autres.

Enfin, très sûrement l'hommage professionnel le plus important et de loin, un très grand merci à mon binôme, le très prochainement **Dr Thibaut Da(é)bry**, futur grand coronarographe. Mon internat n'aurait certainement pas été le même sans les choix que nous avons fait ensemble, au cours desquels nous avons progressé, douté, débattu, le tout avec une complicité et une complémentarité toujours intactes et inépuisables au fil des mois et années. Internes puis amis, la fin prochaine de

notre collaboration sera je l'espère temporaire. (Tu te rendras rapidement compte du nombre impressionnant d'affaires que tu vas perdre en l'absence du « manip radio »).

Merci au SIC, tout simplement, à cette bulle dans laquelle j'aurai passé un nombre incalculable d'heures et qui me l'aura toujours bien rendu

A ma famille

Merci à **ma mère** sans qui absolument rien n'aurait été possible.

Merci à **ma sœur**, « la main innocente ».

Merci à « **mon fils** », mon « fidèle » compagnon présent en toutes circonstances y compris durant les nombreuses heures de révision.

Merci à **tatie Polochon, tonton Gérard et Xavier** pour leur soutien durant toutes ces années.

A mes amis

Merci au « **bro** », plus frère qu'ami ainsi qu'à ses deux parents **Nicole et Eric**.

Merci à **Romain ADOUKENDE** (« See you in another city, brotha »), à **Romain Durand** l'un des derniers rescapés marseillais de St Joseph de la Madeleine.

Merci au **marignanais** qui m'aura formé pendant mon pré-internat.

Merci à **GH/Waltrude**, la corse unique en son genre (Uber personnel, Marignane-Marseille les yeux fermés).

« *There is no way around the hard work. Embrace it* » - **Roger Federer**, source d'inspiration quasi quotidienne.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	2
METHODES.....	8
RESULTATS.....	13
DISCUSSION.....	25
CONCLUSION.....	32
REFERENCES.....	33
ANNEXES.....	40

INTRODUCTION

LA REVOLUTION IBRUTINIB

L'ibrutinib appartient à la famille des thérapies ciblées anticancéreuses orales en tant qu'inhibiteur spécifique et irréversible de la tyrosine kinase de Bruton (Btk). Cette dernière, membre des Tec kinases, joue un rôle central et précoce dans l'ensemble des voies de signalisation indispensables à la bonne fonction du récepteur des cellules B (BCR) ; principalement exprimé par les lymphocytes B (1). Le BCR intervenant dans la maturation, la survie, la prolifération et l'interaction avec le microenvironnement cellulaire, son rôle en physiologie et donc en pathologie humaine est central.

Le modèle pathologique que représente l'agammaglobulinémie liée à l'X, ou maladie de Bruton, est le parfait exemple clinique du rôle de la Btk ; puisque les patients atteints de ce syndrome secondaire à une mutation constitutionnelle de la Btk, ne possèdent aucun lymphocyte B (2). Il est donc facile d'imaginer, qu'à l'inverse, un gain de fonction de la Btk serait à l'origine de processus lymphoprolifératifs B malins et/ou auto-immuns. Cette hypothèse sera logiquement confirmée et conduira à partir de 2010 au développement du PCI-32765, futur ibrutinib, dans le traitement des hémopathies B. Cette nouvelle molécule se révélera être une puissante inhibitrice sélective et irréversible de la Btk, à l'origine d'une inhibition de la prolifération, maturation, interaction microenvironnementale et d'une apoptose lymphocytaire B majeure lors des premières études expérimentales in vitro puis in vivo sur modèles animaux (3, 4). Ces résultats encourageants conduiront à la mise en route d'essais cliniques deux ans plus tard.

Les excellents résultats préliminaires seront ainsi confirmés dès les essais de phase 2 avec un taux de réponse de 68%, des médianes de survie globale et sans progression non atteintes (5) ainsi qu'un excellent profil de tolérance chez des patients en deuxième ligne thérapeutique d'un lymphome du manteau. L'ensemble de ces données conduira la FDA à accordé en 2013 le label de « *Breakthrough Therapy Designation* » ainsi que la mise sur le marché anticipée de la molécule (6).

Les essais randomisés à grande échelle de phase 3 se révéleront tous, sans exception, concluants, affirmant ainsi le statut de l'ibrutinib comme véritable nouvelle

pièce angulaire du traitement des hémopathies B :

The RESONATE trial (7) montrera ainsi dans le cadre de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) un risque de progression ou de décès diminué de 78% en faveur de l'ibrutinib comparativement au traitement de référence, l'ofatumumab. L'ensemble des autres critères étudiés sera également très en faveur de l'ibrutinib avec notamment un taux de réponse de 43% vs 4%, et une supériorité encore plus nette parmi les formes au pronostic le plus péjoratif (délétion 17p13.1) ; le tout chez des patients en deuxième ligne thérapeutique. *Burger and al* (8) montreront un an plus tard la supériorité de la molécule chez les patients les plus fragiles (âgés de plus de 65 ans non éligibles au traitement conventionnel) en première ligne thérapeutique.

Les essais relatifs aux lymphomes du manteau (9), de la zone marginale (10), aux maladies de Waldenström (11), du greffon contre l'hôte (12) aboutissant à des résultats équivalents ; l'utilisation de l'ibrutinib sera généralisée à l'ensemble des pathologies pré citées avec néanmoins des indications sensiblement différentes selon les régions du monde (13, 14).

En France, la molécule est disponible en ATU de cohorte depuis 2014, pour une mise sur le marché définitive en Septembre 2017. Nous retiendrons que l'ibrutinib est indiqué par voie orale à vie (arrêt si progression ou effets indésirables non tolérables) en deuxième ligne de la LLC ou en première ligne en présence d'une délétion 17p13.1 à raison de 420 mg journaliers, ainsi qu'en deuxième ligne des lymphomes du manteau à la posologie de 560 mg par jour (15).

LA FACE CACHEE DE L'IBRUTINIB

A l'image de son étonnante efficacité, l'ibrutinib se distingue également par un profil de tolérance particulier, à l'origine des principales problématiques actuellement posées par le traitement :

Initialement au vu des données des études de phase 2, la tolérance se voulait somme toute classique avec des effets indésirables principalement à type de diarrhées (49%), asthénie (32%), infections respiratoires (33%). La sécurité d'emploi semblait quant à elle assurée devant des toxicités principalement de grade 1 et 2 de la classification CTCAE (5, 16) .

Ce n'est que deux ans plus tard, à l'occasion de la publication des premières études

de suivi à moyen terme que le risque hémorragique de l'ibrutinib était révélé (17). L'ibrutinib est en effet associé à un risque relatif d'évènements hémorragiques égal à 2.72 comparativement aux autres traitements chez des patients qui, rappelons le, ont intrinsèquement un risque hémorragique plus important que la population générale du fait de la thrombopathie secondaire à leur hémopathie (18). Cependant, bien que très fréquents (50% des patients concernés par des hémorragies de grade 1 ou 2), il n'existe pas de relation statistiquement significative entre la prise du traitement et la survenue de saignements majeurs. La relation est dose indépendante et l'ensemble des évènements survient précocement (au cours des six premiers mois de traitement). Le nombre de plaquettes ne semble pas être un facteur de risque indépendant de saignement sous ibrutinib (19). La sémiologie des saignements (principalement superficiels) est corrélée à la réalité biologique puisque les données fondamentales suggèrent que l'ibrutinib agit sur l'agrégation plaquettaire en inhibant la glycoprotéine VI, nécessaire à l'adhésion des thrombocytes et à leur réponse au collagène (20).

L'ibrutinib est également associé à un risque de fibrillation atriale (FA). En effet, de façon similaire à ce qui a été décrit pour les saignements, les essais de phase 3 et leurs analyses post hoc ont mis en évidence un risque relatif de FA tous grades, imputable à l'ibrutinib égal à 8.81. Les épisodes de FA ou flutter dits majeurs (grade 3 ou plus) étaient quant à eux 3.80 plus fréquents chez les patients recevant la molécule (21, 22). Sur le plan physiopathologique, l'ibrutinib semble induire de la FA par inhibition de la voie de signalisation de la phosphoinositide 3-kinase-AKT (PI3K AKT), située en aval de la cascade moléculaire initiée par la Btk (23). La PI3K-AKT joue un rôle protecteur myocardique en cas de situation de stress et son inhibition sur des modèles murins est responsable de cardiomyopathies dilatées caractérisées notamment par la survenue de FA, de fibrose et de dilatation atriales proportionnelles à l'importance de l'inhibition de la molécule de signalisation (24, 25). La pertinence clinique de l'arythmie, la gestion du rythme, de l'anticoagulation et les conséquences sur le pronostic général (cardiaque et oncologique) des patients sont bien entendus au centre des attentions. Deux types de travaux s'opposent à l'heure actuelle.

D'une part, les analyses post hoc et de suivi à moyen terme des cohortes initialement incluses dans les essais de phase 3.

Ces dernières font état d'épisodes de FA survenant principalement au cours de la première année de traitement avec un taux de 5.9% à 6 mois, 7.5% à 1 an et de 10.3% à 2 ans parmi les patients recevant le traitement (26). Les épisodes d'arythmies ne semblent pas être associés à un pronostic hématologique plus défavorable puisque les patients développant de la FA ont une survie sans progression comparable à celle des autres (27). Bien que les modalités soient très disparates, l'anticoagulation curative en lien avec l'arythmie ne semble pas être responsable d'un sur-risque hémorragique à la différence de l'antiagregation plaquettaire. Une stratégie de contrôle de la fréquence plutôt que du rythme semble être privilégiée, enfin l'âge ainsi qu'un antécédent de FA apparaissent comme les facteurs de risque indépendants les plus souvent retrouvés (28). In fine, la quasi-totalité des études citées suggère un profil de tolérance largement acceptable de la FA.

D'autre part, bien que peu nombreuses, les premières études de vie réelle se veulent plus alarmistes.

Thompson and al (29), dans leur cohorte rétrospective de 56 patients ayant développé de la FA sous ibrutinib, font état d'un taux de 42% d'évènements rythmiques majeurs (grade 3 ou 4) dont un décès, de la survenue d'hémorragies majeures dans 14% des cas et d'un arrêt de l'ibrutinib en lien avec la FA dans près de 39% de cas. Interruption du traitement qui, notons le, est associée à un pronostic sombre dans la littérature (50% de décès à 1 an en cas d'arrêt supérieur à 14 jours toutes causes confondues) (30).

En somme, s'opposent les données volontiers rassurantes des grandes séries issues des patients sélectionnés des essais cliniques, aux données plus péjoratives extraites des cohortes de vie réelle rétrospectives.

En revanche l'ensemble de la littérature s'accorde à souligner l'hétérogénéité de prise en charge de la FA et le manque de référentiels disponibles.

UN MANQUE DE DONNEES CRIANT

En effet, comme évoqué précédemment, les données actuellement disponibles sont issues soit d'analyses post hoc d'essais randomisés de grande échelle, soit de petites cohortes rétrospectives ; à l'origine de données peu comparables, hétérogènes voire contradictoires. La caractérisation et la prise en charge des épisodes de FA induits par l'ibrutinib, sont quant à elles peu précises et aléatoires car à ce jour, la majorité des travaux a été réalisée par des investigateurs onco-hématologues, en attestent les revues concernées (*Blood, Blood Advances, Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia, British Journal of Haematology* etc...). Une implication des cardiologues pour le problème posé semble donc indispensable pour une meilleure prise en charge globale et multidisciplinaire des patients traités.

A ces données anémiques, s'ajoute une quasi absence de référentiels relatifs à la gestion de la FA chez la population bien spécifique que représentent les patients atteints de cancer.

Pourtant, la relation entre FA et cancer est décrite depuis bien longtemps (31), sous tendue par des phénomènes physiopathologiques multiples. Ainsi le diagnostic de cancer est associé à un risque relatif d'arythmie atriale égal à 2, inversement le diagnostic de FA est associé à celui de cancer (risque relatif égal à 5 pour certaines séries) (32). La gestion de l'anticoagulation chez des patients présentant à la fois un risque thrombotique (33) et hémorragique important (34), des traitements antiarythmiques et de leur interaction pharmacologique potentielle avec les nouvelles thérapies anticancéreuses (35) sont autant de problématiques posées. Paradoxalement, les différentes sociétés savantes apportent peu de réponses.

Ainsi, ni les recommandations ESC (36), ni les recommandations AHA (37) relatives à la FA n'évoquent la prise en charge de cette arythmie en contexte de néoplasie. Le *position paper* européen de cardio-oncologie quant à lui, évoque la FA sans proposer de conduite à tenir consensuelle. L'utilisation des scores CHA₂DS₂-VASC et HAS-BLED est ainsi préconisée mais ne doit pas être exclusive, l'anticoagulation curative sera envisagée en l'absence d'un taux de plaquettes inférieur à 50 G/L mais les modalités restent à la discrétion du clinicien en l'absence de littérature robuste sur le sujet (38).

Relation de cause à effet ou non, les « Résumés des Caractéristiques du Produit » (RCP) à la fois français (15), américain (14) et européen (13) appliquent le principe

de précaution quant à l'utilisation de l'ibrutinib et préconisent notamment : de choisir une alternative thérapeutique en cas de FA préexistante à l'instauration du traitement ou en cas de nécessité d'anticoagulation curative pour une arythmie survenue sous traitement.

Or, cette attitude est à l'opposé de la philosophie de la cardio-oncologie comme appliquée dans notre Centre Méditerranéen hospitalo-universitaire Cardio-Oncologique (Medi-CO center) dont l'objectif est justement de concilier raisonnablement toxicités cardiaques éventuelles ainsi que leur gestion, et la poursuite du traitement anticancéreux, à fortiori, lorsque ce dernier est efficace et pour lequel ; une alternative est difficilement envisageable ou serait synonyme de perte de chance pour le patient comme c'est précisément le cas pour l'ibrutinib.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de notre étude était de décrire l'incidence, les caractéristiques et la prise en charge de la FA sous ibrutinib des patients suivis prospectivement en cardio-oncologie.

Secondairement, nous avons voulu mettre en évidence les facteurs prédictifs de survenue de la FA, les facteurs prédictifs de saignement et l'impact de la FA sur le pronostic hématologique et global des patients.

METHODES

Patients

Il s'agissait d'une étude observationnelle prospective multicentrique de cohorte réalisée au sein de deux unités de cardio-oncologie d'hôpitaux universitaires français : l'Hôpital Nord (Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille) et l'Hôpital Saint Antoine (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris).

Ces deux unités fonctionnent selon le même schéma, à savoir, une collaboration étroite avec les services d'onco-hématologie, l'application de protocoles de surveillance standardisés des patients sous traitements anticancéreux présentant une toxicité cardiovasculaire potentielle et des consultations spécifiques de cardio-oncologie.

Tous les patients recevant ou devant recevoir de l'ibrutinib entre Janvier 2015 et Janvier 2018 quelle que soit l'indication, adressés en consultations de cardio-oncologie étaient inclus de façon consécutive dans l'étude. Etaient exclus les patients n'ayant bénéficié d'aucun suivi après une première consultation de cardio-oncologie.

Les patients ont donné leur consentement et le protocole a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes EST IV.

Données collectées et suivi

Après avoir été adressé par un onco-hématologue via un formulaire standardisé (Annexe 1), chaque patient bénéficiait de consultations de cardio-oncologie. Au cours de ces dernières étaient systématiquement réalisés un examen clinique, un électrocardiogramme douze dérivations (ECG) ainsi qu'une échographie transthoracique (ETT) en utilisant un échographe de type Vivid E7, E95 ou E9 (*General Electric, Horten, Norway*).

Un compte rendu standardisé était ainsi complété à la fin de chaque consultation (Annexe 2).

Sur le plan clinique, tous les cliniciens avaient pour consigne un dépistage de FA par prise systématique de pouls lors des consultations onco-hématologiques et la réalisation d'un ECG lors de chaque consultation de cardio-oncologie. Pour chaque patient le risque thromboembolique systémique, ainsi que le risque hémorragique

étaient calculés respectivement par les scores de CHA₂DS₂-VASC (39) et HAS-BLED (40). Pour les patients sans antécédents de FA, un score prédictif de survenue de FA à 10 ans le « *CLL AF Risk Score* » (intégrant les items : âge, sexe, hypertension artérielle (HTA), valvulopathies) initialement développé et validé pour les patients porteurs d'une LLC était calculé (41). Les patients étaient classés en quatre groupes selon le score obtenu : [0 ; 1], [2 ; 3], 4, ≥ 5. (Annexe 3).

Les données onco-hématologiques (effets indésirables extracardiaques, progression, suspension traitement) étaient, quant à elles, recueillies lors du suivi par l'onco-hématologue traitant.

Concernant les données échographiques : les volumes ventriculaires gauches et la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) étaient mesurés selon la méthode Simpson biplan, le volume de l'oreillette gauche (OG) était mesuré selon la formule surface-longueur et indexé à la surface corporelle, les valvulopathies éventuelles étaient quantifiées selon les méthodes recommandées (42, 43) le strain global longitudinal systolique du ventricule gauche (GLS) était mesuré par « *speckle tracking imaging* » selon les recommandations (44).

La réalisation et les modalités d'un monitoring du rythme cardiaque (Holter ECG 24h, enregistrement d'évènements longue durée) n'était pas systématique et laissée à l'appréciation du cardiologue réalisant la consultation.

Le délai entre l'introduction de l'ibrutinib et la première consultation cardio-oncologique était laissé à l'appréciation de l'onco-hématologue. Une fois la première consultation de cardio-oncologie réalisée, les consultations de suivi de cardio-oncologie devaient être réalisées si possible tous les 3 mois.

La prise en charge de la maladie hématologique et des évènements cardiovasculaires n'était pas prédéfinie par un protocole et effectuée en fonction d'une discussion pluridisciplinaire entre cardiologues et hématologues.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'incidence et le délai de survenue d'un épisode de FA (ou flutter atrial) d'une durée ≥ 30 secondes sur un ECG, un Holter ECG ou enregistreur d'évènements de longue durée. L'épisode de FA sous ibrutinib était retenu en cas de documentation après la première prise d'ibrutinib chez un patient sans antécédent d'arythmie, ou en cas de documentation après la première prise d'ibrutinib chez un patient avec antécédent d'arythmie mais en rythme sinusal lors de l'initiation du traitement.

L'excès de survenue de FA était étudié par rapport à celle attendue dans la population générale et à celle attendue chez les patients présentant une LLC non exposés à l'ibrutinib par comparaison aux données issues de deux grandes études épidémiologiques (41, 45).

La sévérité des accès de FA était définie selon les classifications CTCAE v5.0 (46) et EHRA.

Un accès de FA était considéré majeur en cas de grade CTCAE ≥ 3 .

L'évolutivité des accès de FA était notée selon les recommandations (36) : premier épisode, paroxystique, persistante courte, longue durée et permanente.

En cas d'épisode de FA, la gestion du traitement anti-thrombotique ainsi que celle de la fréquence ou du rythme cardiaque étaient notées.

L'incidence des saignements sous ibrutinib avec classification CTCAE v5.0 de leur gravité était notée. Un saignement était défini comme majeur si grade CTCAE ≥ 3 , synonyme d'hospitalisation avec transfusion de culots globulaires.

Les évènements cardiovasculaires suivants étaient également analysés :

La survenue d'évènements emboliques artériels (accident ischémique transitoire cérébral, accident vasculaire cérébral constitué (AVC), ischémie périphérique), l'HTA (définie par l'apparition d'une HTA de novo ou la déséquilibre d'une HTA préexistante nécessitant la majoration du traitement médical selon les recommandations (47)), la dysfonction ventriculaire gauche définie par la survenue d'une diminution $\geq 10\%$ de la FEVG de référence avec une valeur de FEVG inférieure à 50% et la mort subite définie par la survenue inattendue et brutale d'un décès de cause cardiaque chez un patient préalablement stable.

Enfin le pronostic de la maladie hématologique était évalué par l'étude de la survie sans progression définie par le délai entre la première prise d'ibrutinib et la survenue d'une progression de la maladie hématologique.

Analyse statistique

Une analyse descriptive de l'ensemble de la population a tout d'abord été réalisée. Les variables qualitatives ont été décrites sous forme d'effectif et de pourcentage, les variables quantitatives sous forme de médiane, premier et troisième quartile (interquartile range [IQR]).

L'analyse des facteurs associés au risque de survenue des différents événements d'intérêt (FA, saignement, progression) a été réalisée par une analyse de type *time-to-event*, adaptée à l'évènement d'intérêt étudié et à la période considérée.

L'incidence de FA au cours du temps pendant la période de traitement a été estimée et représentée graphiquement par la méthode de Kaplan Meier. Des modèles de Cox univariés ont ensuite été utilisés afin d'estimer des hazard ratios (HR) bruts (et leur intervalle de confiance à 95%) permettant de quantifier l'excès de risque de FA au cours du temps associé à différentes variables cliniques et échographiques chez les patients sans antécédents de FA. Une analyse multivariée a complété cette analyse, et permis d'estimer des HR ajustés (avec leur intervalle de confiance à 95%). Les variables testées et choisies pour leur pertinence clinique et dans la littérature étaient les suivantes : âge, sexe, indice de masse corporel (IMC), HTA, diabète, coronaropathie, tabagisme, insuffisance cardiaque, volume de l'OG, FEVG, GLS, HTA sous ibrutinib, « *CLL AF Risk Score* ».

L'incidence de FA observée a ensuite été comparée à l'incidence attendue en population générale de patients non atteints de la pathologie. Pour cela, pour chaque patient, la probabilité de FA pour son âge, son genre et sa date d'entrée dans l'étude, a été prise en compte. Un *Standardized Morbidity Ratio* (SMR) a été estimé, avec son intervalle de confiance à 95%, permettant de quantifier l'excès de risque de présenter une FA dans la population étudiée. Dans le sous groupe de patients traités par ibrutinib pour une LLC, le taux de FA a été comparé à celui des patients porteurs d'une LLC non traitée par ibrutinib à l'aide de tables de prévalence de FA par âge et par genre d'une cohorte de référence.

Les mêmes outils statistiques étaient utilisés pour déterminer l'incidence et les facteurs prédictifs de saignements et de survie sans progression sous ibrutinib.

Tous les tests ont été réalisés en situation bilatérale, et pour toutes les analyses une p-value inférieure à 0.05 a été considérée comme statistiquement significative.

Toutes les analyses ont été réalisés sous le logiciel R version 3.4.3 (REF = R Core Team (2014). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

RESULTATS

Caractéristiques de base

Pendant la période d'étude, 54 patients étaient éligibles, 1 patient a été exclu de l'analyse en raison de l'absence de suivi après la première consultation de cardio-oncologie.

Les caractéristiques cliniques et paracliniques initiales des patients sont présentées dans le **Tableau 1**.

La durée médiane de suivi était de 12 mois (5 – 25), celle de prise d'ibrutinib égale à 13 mois (4 – 22).

La population était principalement masculine (74%) avec un âge médian de 70 ans (66 – 76).

Six patients (10%) présentaient un antécédent de FA antérieurement à l'introduction du traitement (1 FA persistante de longue durée, 1 premier épisode de FA détecté, 4 évoluant sur le mode paroxystique).

Deux d'entre eux recevaient une anticoagulation curative (tinzaparine sodique sous cutanée, rivaroxaban), 1 patient recevait du clopidogrel, les 3 restants n'avaient pas de traitement anti-thrombotique malgré un score CHA₂DS₂-VASC $\geq$ 1 pour les hommes, 2 pour les femmes.

Tableau 1. Caractéristiques de base la population.

Variables	
Effectif total	53
Caractéristiques cliniques, n (%)	
Age, médiane (IQR), années	70 (66 – 76)
Sexe, masculin, n (%)	39 (74)
IMC*, médiane (IQR)	25 (21 – 27)
Antécédent de FA, n (%)	6 (10)
HTA, n (%)	19 (36)
Diabète, n (%)	6 (11)
Coronaropathie, n (%)	2 (4)
Valvulopathie, n (%)	0 (0)
Insuffisance cardiaque, n (%)	2 (4)
Stimulateur cardiaque ou défibrillateur, n (%)	1 (2)
Tabagisme, n (%)	14 (26)
Syndrome apnée du sommeil, n (%)	0 (0)
Dysthyroïdie, n (%)	1 (2)
Antécédent d'AVC, n (%)	2 (4)
Antécédent hémorragique, n (%)	1 (2)
CHADS ₂ -VA ₂ SC, médiane (IQR)	2 (1 – 3)
HAS-BLED, médiane (IQR)	1 (1 – 2)
CLL AF RISK SCORE**, n(%)	
0-1	4 (9)
2-3	25 (53)
4	14 (29)
≥ 5	4 (9)
Traitement anti-thrombotique antérieur	
Antiagregants plaquettaires, n (%)	7 (13)
Anticoagulant, n (%)	4 (8)
Maladie hématologique	
LLC, n (%)	38 (72)
Maladie de Waldenström, n (%)	8 (15)
Lymphome du manteau, n (%)	4 (8)
Lymphome de la zone marginale, n (%)	1 (2)
Lymphome B diffus grandes cellules, n (%)	2 (4)
LLC, stade Binet, phénotype, n (%)	
Binet B	16 (42)
Binet C	16 (42)
Del17p13	8 (21)
Maladie de Waldentröm, ISSWM score, n (%)	
ISSWM Low	3 (38)
ISSWM Intermediate	0 (0)
ISSWM Hgh	5 (63)
Traitement anticancéreux antérieur, n (%)	
Oui	51 (96)
Caractéristiques échographiques initiales	
Volume oreillette gauche, médiane (IQR), mL/m ²	32 (28 – 40)
FEVG, médiane (IQR), %	61 (57 – 66)
Strain Longitudinal Global***, médiane (IQR), %	-19 (-21 – -17,)

IMC : indice de masse corporelle; **ISSWM** : International pronostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia; *IMC : effectif n = 32; ** CLL AF risk score : effectif n = 47 ; ***Strain :effectif n=47

Incidence et caractéristiques de la FA sous ibrutinib

Au cours du suivi, 14 patients (26%) ont présenté un épisode de FA après la prise d'ibrutinib. Seulement 3 avaient un antécédent d'arythmie.

Les épisodes sont survenus après une médiane de 5.5 mois (1.5 – 12). 57% des épisodes ont été diagnostiqués au cours des 6 premiers mois.

L'incidence cumulée était de 21% (IC95%, 7 – 31) à 6 mois, 23% (IC95%, 9 – 35) à 12 mois et 38% (IC95%, 19 – 53) à 24 mois.

L'incidence de FA sous ibrutinib était significativement plus importante que celle attendue dans la population générale (SMR = 15 [IC95%, 7.4 – 26.7], $p < 0.01$) (**Figure 1**).

Dans le sous groupe de patients recevant de l'ibrutinib pour une LLC (n=38), le taux de FA était significativement plus important que dans une cohorte de référence où des patients porteurs d'une LLC recevaient une autre molécule anticancéreuse (prévalence de 21% vs 7%, $p < 0.01$).

La majorité des patients qui ont présenté un épisode de FA était asymptomatique lors du diagnostic (64%). Pour 11 patients (79%), le diagnostic était posé par la réalisation d'un ECG de surface contre 2 (14%) et 1 (7%) pour le Holter ECG 24h et l'enregistrement d'évènements longue durée.

Parmi les 53 patients inclus dans l'étude, 4 d'entre eux avaient bénéficié d'un Holter ECG de 24h. Deux d'entre eux étaient positifs (un patient se plaignant de palpitations, un patient asymptomatique), un d'entre eux était négatif alors qu'un diagnostic de FA était par la suite posé par ECG.

Dix sept enregistrements d'évènements longue durée (7 jours) étaient réalisés, tous chez des patients asymptomatiques. Un d'entre eux était positif et 2 étaient négatifs alors que le diagnostic de FA était ensuite posé par ECG de surface. Tous les patients qui présentaient des palpitations (3 parmi les 53) avaient une FA diagnostiquée au cours du suivi.

Seuls 4 cas de FA étaient considérés comme majeurs (3 de grade 3 et 1 de grade 4 CTCAE) et correspondaient à : deux épisodes d'insuffisance cardiaque, un épisode de FA satellite d'un épanchement péricardique non compressif symptomatique drainé et un épisode de palpitations avec consultation au service d'accueil des urgences.

Aucun décès imputable à une FA n'était décrit.

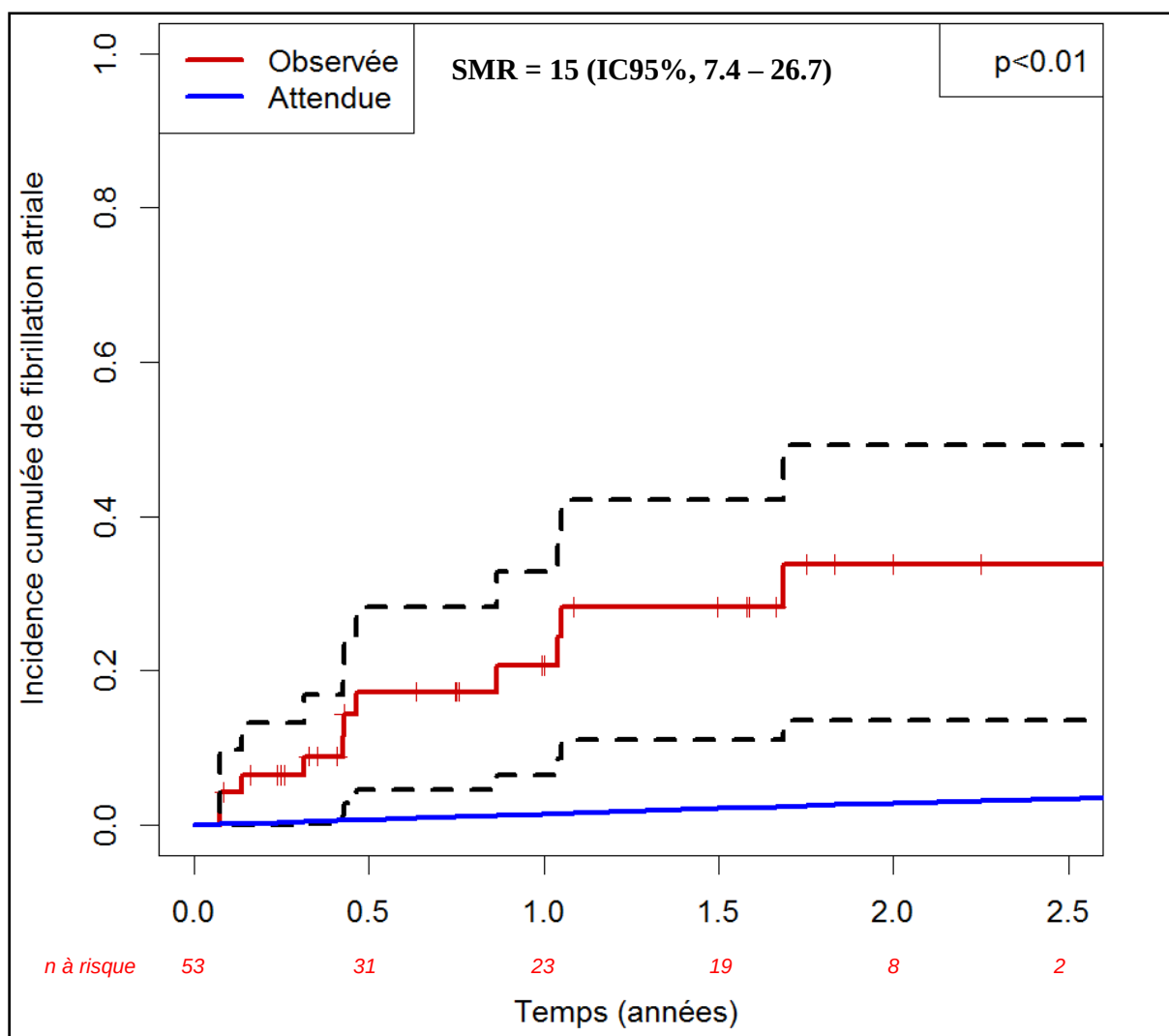


Figure 1. Excès de FA sous ibrutinib.

L'incidence cumulée de FA dans la cohorte (courbe rouge) était comparée à l'incidence attendue dans la population générale (courbe bleue) après correction sur l'âge et le sexe. L'incidence observée était 15 fois supérieure à celle attendue. SMR = Standardized Morbidity Ratio.

Facteurs prédictifs de FA sous ibrutinib

Pour les patients sans antécédents de FA (n=47), les facteurs prédictifs de FA sous ibrutinib retrouvés en analyse univariée étaient : l'âge, l'antécédent d'insuffisance cardiaque, le volume de l'OG, le « *CLL AF Risk Score* ».

Le « *CLL AF Risk Score* » était le seul facteur prédictif indépendant de FA en analyse multivariée (**Figure 2**).

Un « *CLL AF Risk Score* » supérieur ou égal à 4 était le seuil à partir duquel le risque de survenue de FA sous ibrutinib était statistiquement plus important (**Figure 3**).

Prise en charge de la FA sous ibrutinib

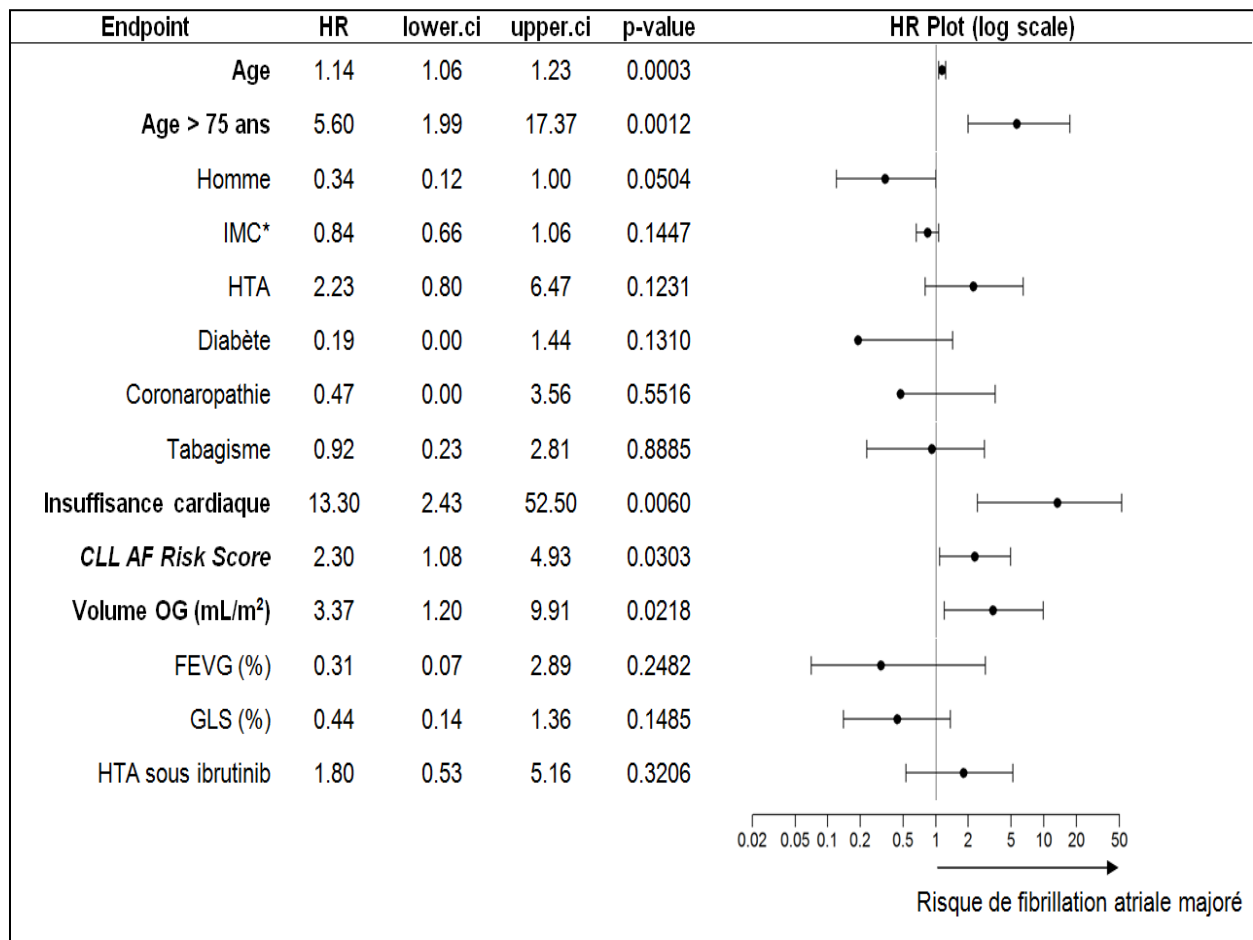
Contrôle du rythme ou de la fréquence

Parmi les 14 patients ayant développé un accès de FA sous ibrutinib, une stratégie de contrôle de la fréquence était choisie chez 10 patients (81%) et une stratégie de contrôle du rythme chez 4 patients (29%).

Une tendance à la pérennisation de la FA était observée sous ibrutinib avec des taux de 1^{er} épisode de FA et de FA persistante passant respectivement de 62% à 23% et de 15% à 38% entre les caractérisations initiale et finale des accès de FA par les cardiologues experts.

Le **Tableau 2** fournit un récapitulatif de la prise en charge des patients avec FA sous ibrutinib.

A



B

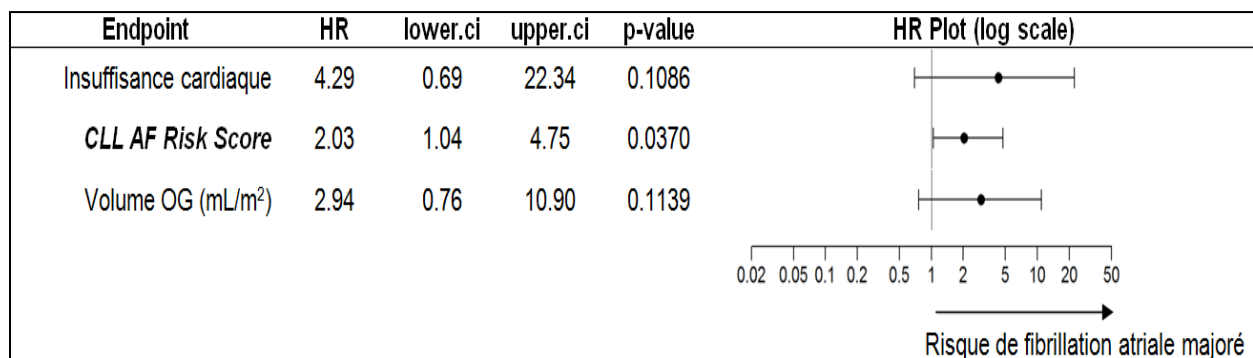


Figure 2. Facteurs prédictifs de FA.

Analyse univariée **(A)** et multivariée **(B)** des facteurs prédictifs de FA

* : facteur étudié pour effectif n= 32

Tableau 2. Prise en charge des patients porteurs d'une FA sous ibrutinib.

F : contrôle fréquence **AR** : antiarythmique **CEE** : choc électrique externe **ABL** : ablation

Patient	Grade FA										Diagnostic			Anticoagulation				Rythme				Evolution FA								Ibrutinib		
	CTCAE					EHRA					ECG	Holter 24h	Holter 7j	Non	AVK	HBPM	AOD	F	AR	CEE	ABL	FA initiale				FA fin suivi				I	D	S
	1	2	3	4	5	1	2	3	4													1er	Pa	Ls	P	1er	Pa	Ls	P			
no.1	x									x				x				x				x							x			x
no.2*	x					x				x			x					x				x				x					x	
no.3	x					x					x			x					x				x				x				x	
no.4	x					x				x				x				x	x	x	x			x					x	x		
no.5			x						x		x			x	x	x	x	x	x				x				x				x	x
no.6				x					x	x			x									x				x					x	
no.7	x					x						x					x		x				x				x			x		
no.8*			x						x	x					x			x						x				x				x
no.9	x					x				x							x	x				x				x				x		
no.10**			x							x				x							x											x
no.11		x					x			x				x				x				x						x		x		
no.12		x					x			x				x				x				x						x		x		
no.13		x					x			x				x				x				x						x		x		
no.14		x					x			x				x				x				x						x		x		
Total	6	4	3	1	0	5	4		3	11	2	1	2	9	2	3	10	4	1	2	8	3	2	0	3	3	5	2	7	4	4	

1^{er} : 1^{er} épisode de FA détecté **Pa** : FA paroxystique **Ls** : " long standing " : FA persistante **P** : FA permanente

I : inchangé **D** : diminution dose en lien avec FA **S** : suspension temporaire en lien avec FA

***** : facteur intercurrent : épanchement péricardique ****** : flutter typique, EHRA non applicable

Traitement anti-thrombotique et saignements

Parmi les patients présentant une FA sous ibrutinib, tous possédaient une indication d'anticoagulation curative. Le score de CHA₂DS₂-VASC médian était égal à 2 (1 – 3). Pour 12 patients (86%) une anticoagulation curative était introduite au long cours, par anti-vitamine K (64%), anticoagulant oral direct (21%), et héparine de bas poids moléculaire (14%). L'antiagregation plaquettaire n'était utilisée chez aucun des patients. Aucun traitement anti-thrombotique n'était prescrit chez 2 patients en raison d'un volumineux épanchement péricardique et de thrombopénies importantes itératives.

Aucun évènement hémorragique majeur n'était observé durant l'ensemble du suivi. Quinze patients (28%) ont présenté des saignements mineurs. Ils survenaient précocement après l'ibrutinib : 73% au cours des six premiers mois, 100% lors de la première année de traitement. Le délai médian de survenue était de 1.5 mois (1.5 – 9.1). L'incidence cumulée de saignements était de 23% (IC95%, 10 – 33) à 6 mois, de 34% (IC95%, 18 – 47) à 12 et 24 mois.

Le seul facteur prédictif de saignement retrouvé était la prise d'un traitement anti-thrombotique toutes modalités confondues (antiagregation plaquettaire et/ ou anticoagulation curative) : HR = 6.1 (IC95%, 2.3 – 17.5) (**Figure 4**).

Ni la présence d'une thrombopénie à la première consultation (HR = 1.42, p = 0,52), ni le score HAS-BLED (HR = 1.67, p=0.090) n'étaient prédictifs d'évènements hémorragiques

Gestion de l'ibrutinib

L'ibrutinib était interrompu en raison de l'accès de FA chez 4 patients (29%) pour une durée médiane de 8 jours (5 – 16). Une diminution de dose d'ibrutinib était décidée chez 2 patients (14%).

Aucune suspension définitive en lien avec l'arythmie n'était observée au cours du suivi (**Figure 5**).

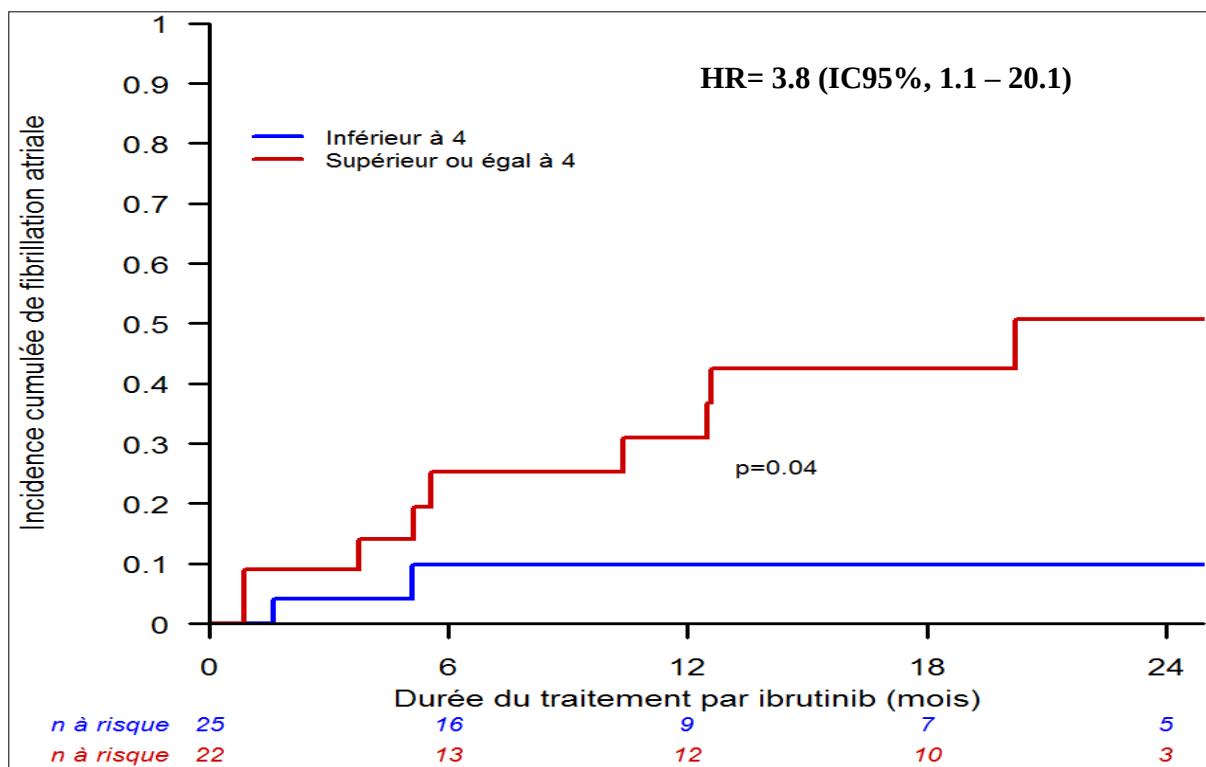


Figure 3. Incidence cumulée de FA selon le « *CLL AF Risk Score* ».

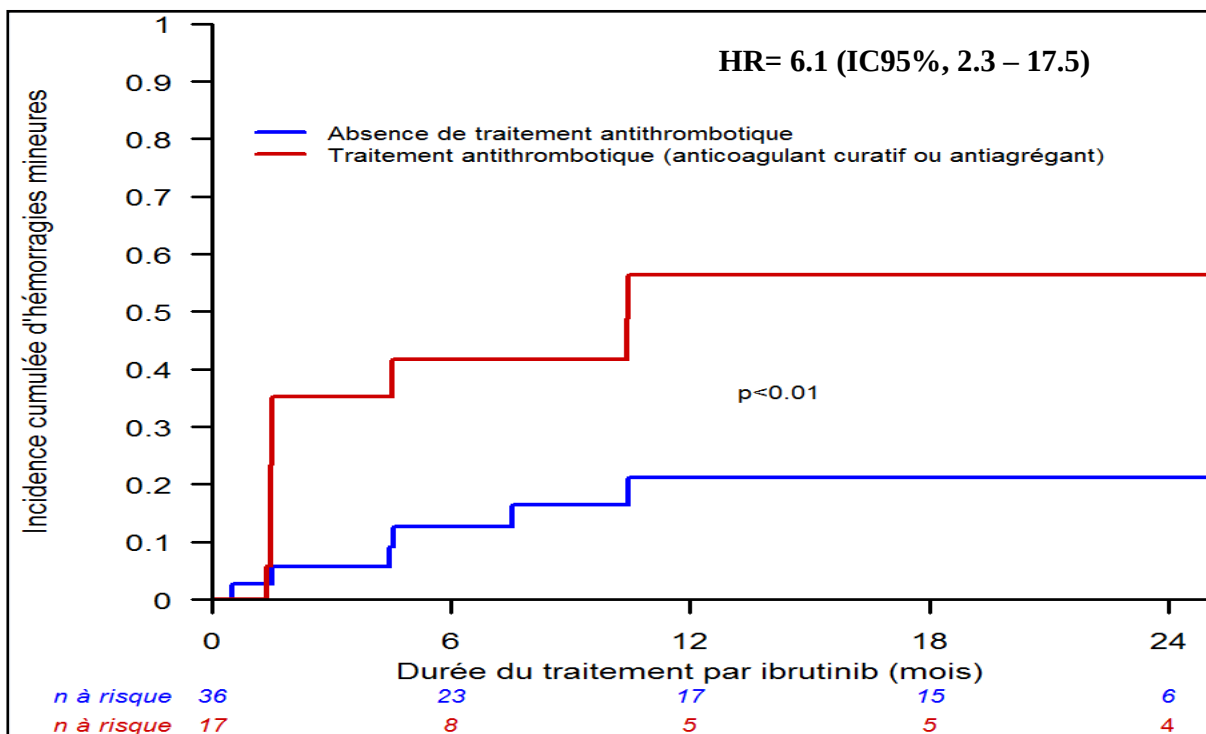


Figure 4. Incidence cumulée des saignements mineurs sous ibrutinib selon le traitement anti-thrombotique.

Autres évènements cardiovasculaires

Aucun évènement embolique (AVC, embolie artérielle périphérique) n'était observé.

Dix patients (19%) ont présenté une HTA imputable à l'ibrutinib. Dans un cas sur deux le patient présentait une HTA préalablement au traitement. Tous les évènements étaient mineurs.

Quatre épisodes (8%) d'épanchements péricardiques, dont trois imputables au traitement, étaient observés. Trois d'entre eux ont été traités médicalement, le dernier a nécessité un drainage chirurgical non urgent.

Un épisode de dysfonction ventriculaire gauche symptomatique (grade 2 CTCAE, NYHA II, FEVG 38% vs 59%) imputable à l'ibrutinib était décrit 21 mois après son introduction. Une récupération myocardique complète était observée 2 mois après arrêt du traitement.

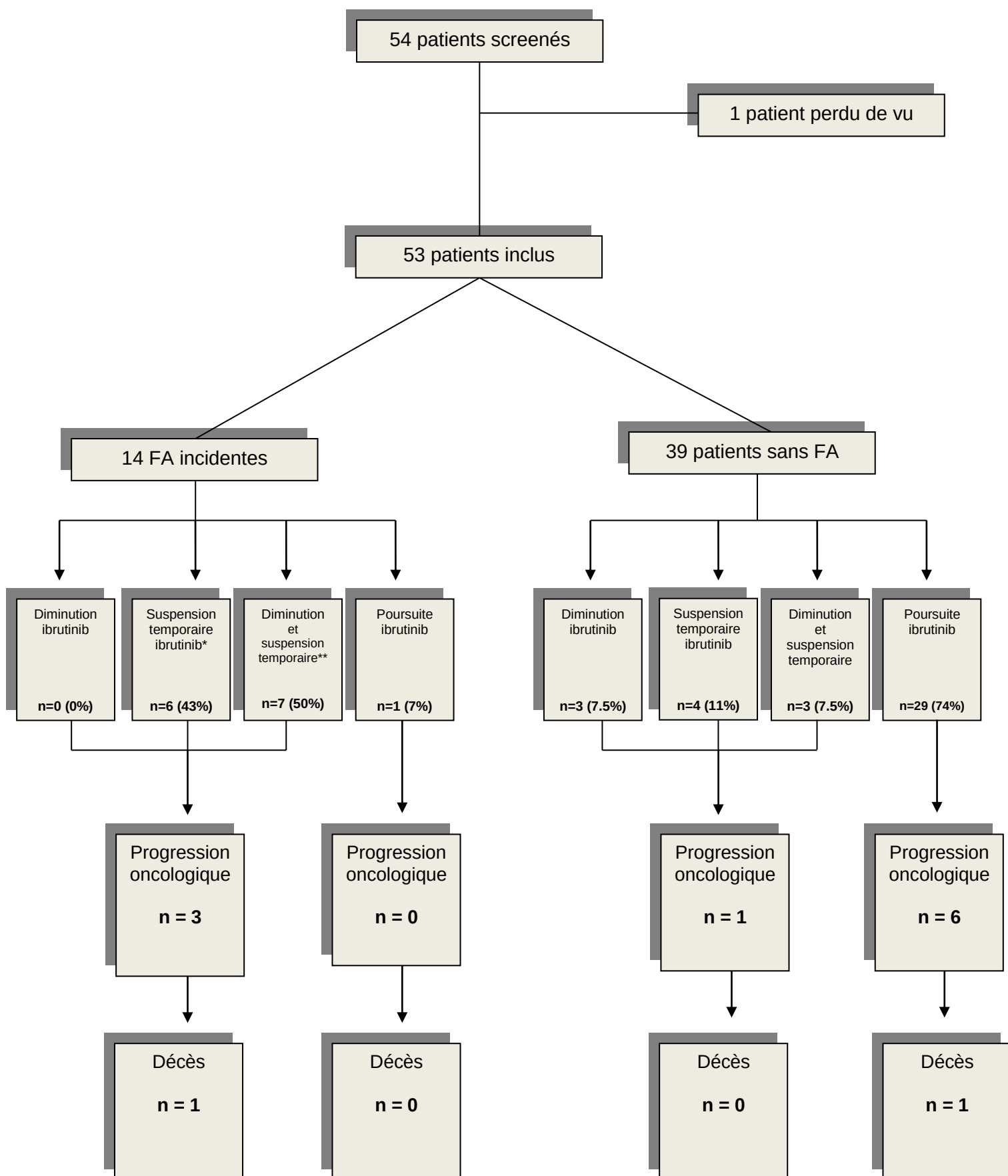
Aucune mort subite ou épisode de trouble du rythme ventriculaire n'étaient décrits.

Pronostic

Deux décès en lien avec une progression hématologique étaient observés.

Onze patients (21%) ont présenté une progression hématologique avec un délai médian de survenue de 21 mois (10 – 33).

La survie sans progression était de 92% (IC95%, 84 – 100) à 18 mois et la FA sous ibrutinib n'était pas un facteur de risque de progression. **(Figure 6)**



* : 4 cas de suspension temporaire en lien avec FA ** : 2 cas de diminution en lien avec FA.

Figure 5. Gestion de l'ibrutinib chez les patients sans et avec FA.

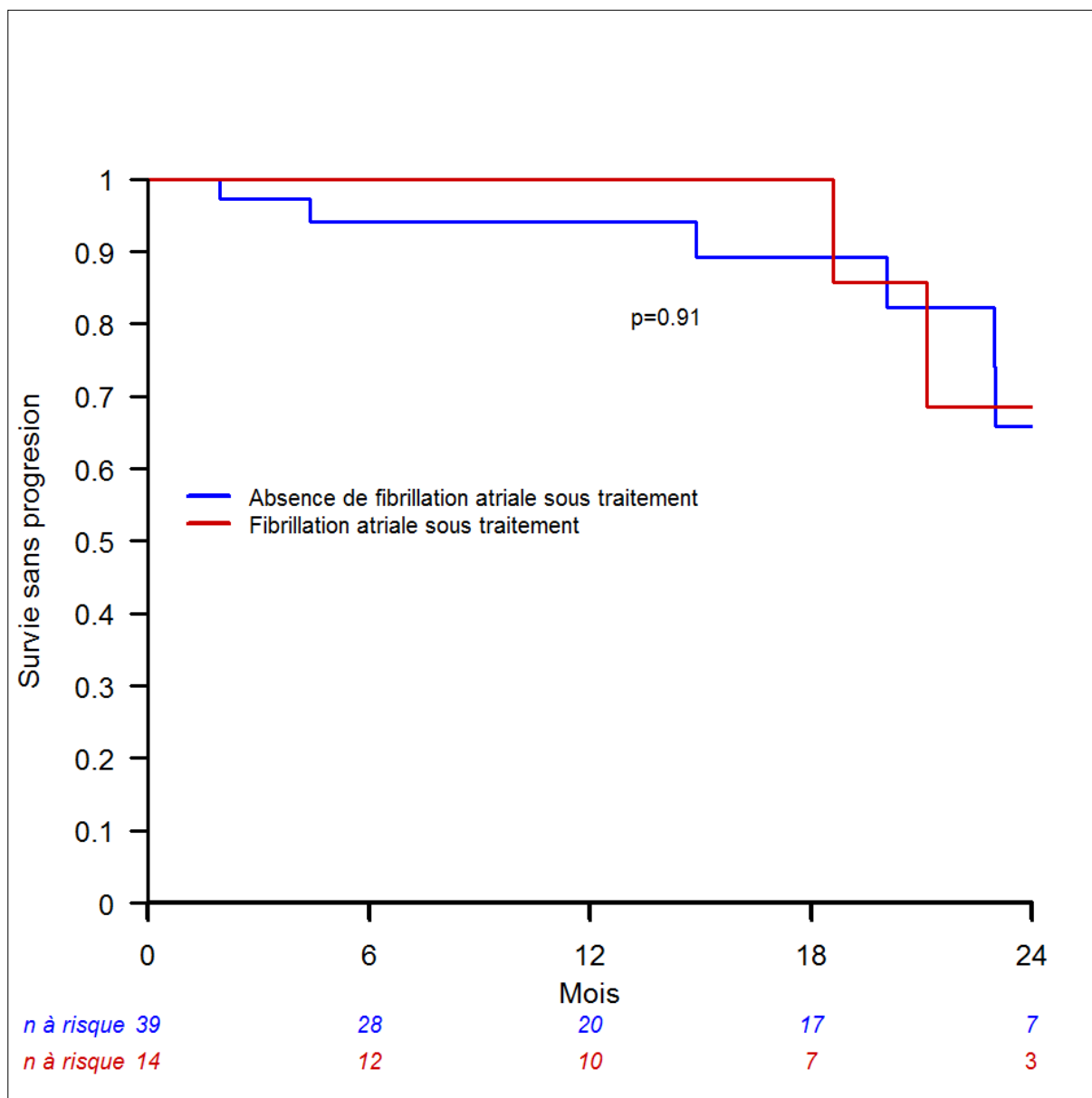


Figure 6. Survie sans progression sous ibrutinib selon FA.

DISCUSSION

Cette étude est la plus grande série prospective en vie réelle analysant la survenue de FA sous ibrutinib. Elle démontre que son incidence est de 38% à 2 ans, soit 15 fois plus importante que celle attendue dans la population générale. Cet effet indésirable peut être prédit par le « *CLL AF Risk Score* ». Dans ce travail, aucune hémorragie majeure n'est survenue et les hémorragies mineures étaient plus fréquentes sous anti-thrombotiques.

L'ibrutinib est une thérapie ciblée orale anticancéreuse illustrant plus que jamais l'intérêt de la cardio-oncologie. Cette nouvelle spécialité exercée depuis 2015 dans nos centres experts, a pour objectif le dépistage précoce et la prise en charge spécialisée des éventuelles cardio-toxicités imputables au traitement anticancéreux tout en autorisant autant que possible la poursuite de ce dernier afin d'éviter toute perte de chance aux patients suivis. L'avènement de la cardio-oncologie a été concomitant de celle des nouvelles thérapies ciblées et immunothérapies en raison de l'apparition de nouvelles cardio-toxicités plus fréquentes et au phénotype clinique plus large que celles précédemment décrites avec les chimiothérapies historiques telles que les anthracyclines (48). La pertinence et l'intérêt d'un suivi cardiologique peut être apprécié par le nombre exponentiel de publications sur le sujet (150 publications annuelles moyennes depuis 2016 contre 8 lors des 25 années précédentes) (49) dont le point d'orgue sera le *position paper* de l'*European Society of Cardiology*.

L'ibrutinib est le parfait exemple de la problématique posée par les dernières innovations thérapeutiques oncologiques avec :

D'une part, un bénéfice clinique majeur démontré par tous les essais randomisés entrepris avec la molécule vs traitement de référence : amélioration de la survie sans progression, du taux de réponse et survie globale pour toutes les hémopathies traitées (7-10).

D'autre part, un risque significatif de saignements chez des patients intrinsèquement à risque hémorragique (4, 17-19) et de FA souvent synonyme d'anticoagulation curative (21, 22).

La balance bénéfice risque est d'autant plus difficile à apprécier que le recul concernant l'usage de la molécule en pratique courante est faible, que les

référentiels disponibles (36, 37) sont peu informatifs sur la situation bien spécifique du patient porteur de néoplasie et que ; la littérature actuelle propre à l'ibrutinib oppose un profil de tolérance largement acceptable concernant les cardio-toxicités sur la base des patients inclus dans les essais randomisés (26-28), à un profil de sécurité beaucoup plus réservé d'après les séries de vie réelle (29).

Notre travail est à ce jour la plus grosse série prospective de vie réelle abordant les toxicités cardiaques liés à l'ibrutinib et surtout la première étude issue de centres experts de cardio-oncologie permettant une description globale des patients traités (données à la fois oncologiques, cardiaques cliniques, biologiques et échographiques).

L'incidence cumulée de FA était plus de deux fois supérieure (23% à 12 mois, 38% à 24 mois) à celles rapportées dans les séries précédemment publiées y compris de vie réelle (17% à 8 mois pour l'incidence la plus importante rapportée jusqu'à présent (50), de l'ordre de 8% à 1 an et 10% à 2 ans en moyenne pour les autres séries (27)) avec un pic de survenue durant les 6 premiers mois de traitement comme décrit par les autres auteurs. Ce nombre plus important de FA diagnostiquées est à rattacher à la politique de dépistage de l'arythmie prévue dans le protocole puisque l'ensemble des cliniciens avait pour consigne de dépister la survenue d'un accès de FA par la réalisation systématique d'un ECG lors de la consultation de cardio-oncologie et la recherche d'un pouls irrégulier pour les onco-hématologues. Dépistage non décrit par les autres séries publiées mais préconisé par les différentes RCP du médicament (13-15), démontrant ainsi l'importance de la prise en charge dans un centre expert. Nos calculs d'excès de FA par rapport à la population générale et par rapport aux patients porteurs de LLC non traités par ibrutinib, outre le fait d'être inédits, confirment le sur-risque de FA induit par le seul fait de prendre le traitement indépendamment des autres facteurs (21). L'incidence de FA sous ibrutinib était ainsi près de 15 fois supérieure à celle observée dans la population générale.

La plupart des patients ayant présenté une FA étaient asympto ou paucisymptomatiques avec des accès de grade mineur (71%), expliquant très probablement la faible rentabilité du monitoring rythmique notamment de l'enregistreur d'évènements longue durée (1 seul positif sur les 17 réalisés). Contrairement aux patients symptomatiques, la rentabilité des holters rythmiques dans le dépistage de la FA semble faible avec une littérature faisant état de

sensibilités de 25% et 27% pour des durées d'enregistrement de 24h et 7 jours respectivement (51, 52), raison pour laquelle un dépistage opportuniste de FA par prise du pouls est actuellement recommandé dans la population générale chez les patients âgés de plus de 65 ans (53), attitude qu'il semblerait donc logique d'appliquer chez les patients recevant de l'ibrutinib devant leur caractère majoritairement asymptomatique. A l'inverse, tous les patients présentant des palpitations au cours du suivi ont vu le diagnostic de FA être posé, justifiant chez ces patients là, une recherche exhaustive de troubles du rythme par monitoring en cas d'ECG de surface non contributif.

Le « *CLL AF Risk Score* » initialement validé pour les patients porteurs d'une LLC (41) et étendu à l'ensemble des hémopathies dans notre travail, a été retrouvé comme le seul facteur prédictif indépendant de FA comme *Reda et al* l'avaient déjà observé dans leur cohorte prospective de vie réelle (50). De façon plus intéressante, nous avons trouvé qu'un score supérieur ou égal à 4 était statistiquement associé à un risque de FA sous ibrutinib plus important. Bien que pertinents, les scores prédictifs actuels de FA (54-56) sont peu utilisés en pratique clinique, dans le cas précis de l'ibrutinib nous pourrions en revanche imaginer un suivi cardiologique plus rapproché pour les patients ayant un « *CLL AF Risk Score* » de 4 ou plus.

Sur le plan rythmique, une attitude de contrôle de la fréquence était très largement adoptée par les cardiologues experts (81%), aucun échec d'une telle stratégie n'était décrit. En revanche, la seule patiente ayant bénéficié d'une ablation et d'une cardioversion a récidivé précocement et une patiente a vu son arythmie se réduire après arrêt de l'ibrutinib malgré son statut de FA permanente précédemment attribué par le cardiologue expert en raison de l'échec de deux antiarythmiques. Même s'il est difficile de conclure à partir de ces deux seuls cas, il semblerait que l'ibrutinib soit un facteur d'entretien de la FA rendant peu pertinentes les attitudes de contrôle du rythme d'autant plus, qu'encore aujourd'hui, aucune supériorité d'une des deux stratégies n'a été formellement démontrée (57, 58) et que, l'antiarythmique le plus efficace qu'est l'amiodarone, de part son interaction pharmacologique avec l'ibrutinib est potentiellement responsable d'épisodes d'insuffisance cardiaque (59).

L'anticoagulation curative des patients porteur à la fois d'une néoplasie et d'une FA est un sujet débattu a fortiori dans le cas de l'ibrutinib en raison du sur-risque hémorragique inhérent à l'hémopathie traitée mais également au traitement lui-même avec une balance bénéfice-risque difficilement évaluable.

Avant toute chose, l'indication même d'anticoagulation curative sur la base du score de CHA₂DS₂-VASC est discutable puisque, en plus de ne pas être validé chez les patients porteurs d'une néoplasie, certaines données suggèrent que dans cette population spécifique de patients son rôle prédictif d'évènements emboliques serait valide seulement en cas de FA précédant le diagnostic de cancer (60). Malgré tout, son usage reste recommandé, raison pour laquelle son utilisation était le principal, mais non exclusif, déterminant de l'indication d'anticoagulation curative par les cardiologues de nos centres.

Tous les patients possédaient un score de CHA₂DS₂-VASC justifiant une anticoagulation au long cours. 86% en ont bénéficié, soit le taux le plus important décrit jusqu'alors (48% dans la série de *Thompson et al* (29) , 57% pour *Reda et al* (50)). L'anticoagulation la plus fréquemment choisie par les cardiologues experts était les anti-vitamines K (64%), devant les anticoagulants oraux directs (21%). Les héparines de bas poids moléculaire étaient les moins souvent utilisées malgré leur utilisation majoritaire dans les autres séries (27). Le protocole laissait libre le choix de la modalité d'anticoagulation devant l'absence de données robustes dans la littérature :

Contrairement à la maladie veineuse thromboembolique (61-63) aucune étude n'a montré le bénéfice, ni même étudié l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire dans la prévention des évènements emboliques en lien avec la FA chez le patient porteur de cancer. Leur utilisation bien que majoritaire par les oncologues, ne peut donc pas être conseillée à l'exception de situations transitoires bien précises telles que les relais.

Le bénéfice des anti-vitamines K est également discuté puisque certaines données suggèrent l'absence de réduction des évènements emboliques principalement en lien avec une difficulté d'équilibre multifactorielle de l'INR (interactions médicamenteuses, dénutrition) chez le patient atteint de cancer (*time in therapeutic range* égal à 12% lors de la première année d'utilisation) (64). Dans le cadre précis de l'ibrutinib l'utilisation des anti-vitamines K est d'autant plus délicate que les patients en recevant ont été exclus de l'ensemble des essais randomisés en raison de la

survenue d'un hématome sous dural fatal lors d'un essai de phase 2 chez un patient sous warfarine (17) .

Bien qu'ayant démontré la non infériorité, voire la supériorité aux anti-vitamines K, les essais randomisés ayant permis la mise sur le marché des anticoagulants oraux directs incluait extrêmement peu de patients porteurs d'une néoplasie (65-67). Même si certains registres suggèrent leur efficacité et leur sécurité chez cette population de patient (68, 69) , l'ibrutinib par inhibition de la liaison entre les anticoagulants oraux directs et leur protéine de transport (*P-glycoprotein*) pourrait aboutir à une augmentation du taux plasmatique, notamment cérébral, de l'anticoagulant utilisé, synonyme d'un sur-risque hémorragique (35, 70) ; chez des patients déjà à très haut risque d'interactions médicamenteuses puisque 69% des patients sous ibrutinib recevraient de façon concomitante un traitement modifiant les concentrations plasmatiques de ce dernier (71).

Il est donc, à ce jour, difficile de préconiser une molécule anticoagulante par rapport à une autre.

Les saignements imputables à l'ibrutinib dans notre cohorte (28% des patients) étaient plus faibles que ceux précédemment rapportés (taux moyen de 50%) et moins graves puisqu'aucun saignement majeur n'était décrit (19), malgré une FA sous ibrutinib et un taux d'anticoagulation curative importants. Ceci peut en partie être expliqué par le peu de facteurs de risque de saignements présents dans notre population d'étude (1 seul antécédent hémorragique, 4% de coronaropathes, HAS-BLED médian égal à 1). En revanche comme décrit jusqu'à présent (19), tous les saignements survenaient précocement après initiation du traitement (73% au cours des six premiers mois).

Dans notre cohorte, le seul facteur prédictif de saignement mineur identifié était la prise de traitement anti-thrombotique (antiagregant et/ou anticoagulant), le faible nombre d'évènements hémorragiques ne nous ayant pas permis le calcul d'un HR spécifique à chaque molécule.

Les données en la matière dans la littérature sont hétérogènes avec des séries n'identifiant pas l'anticoagulation curative comme facteur de risque de saignement (27) tandis que d'autres avaient associé les saignements à la prise d'antiagregants plaquettaires (28). De notre expérience, les saignements sont exclusivement mineurs avec un profil sémiologique rappelant davantage celui d'un trouble de l'agregation

plaquettaire (ecchymoses spontanées superficielles principalement) qu'un trouble de la coagulation. Tableau clinique rejoignant les données biologiques puisque le seul test d'exploration de l'hémostase s'étant montré prédictif des saignements cliniques est le test plaquettaire à la Ristocétine qui pourrait ainsi avoir un intérêt au cas par cas, chez les patients recevant des antiagregants plaquettaires notamment durant la première année de traitement (72). Par ailleurs, nos résultats concordent avec les données rapportées par *Brown and al* concluant que les traitements anti-thrombotiques sont en effet associés à un sur-risque hémorragique comparativement aux patients n'en recevant pas, cependant non supérieur chez les patients recevant de l'ibrutinib que chez les patients recevant un autre traitement anticancéreux (73). L'anticoagulation curative, lorsque formellement indiquée, semble donc largement raisonnable chez les patients recevant de l'ibrutinib d'autant plus qu'elle semble efficace puisque qu'aucun évènement embolique n'était décrit.

La gestion du traitement anticancéreux en cas d'apparition de cardio-toxicités est également au cœur de la démarche cardio-oncologique. Aucune contre indication définitive en raison d'une cardio-toxicité n'était observée lors de la prise en charge. L'ibrutinib a été temporairement arrêté ou diminué à 6 reprises, le plus souvent par l'oncologue traitant. Dans le cadre précis de l'ibrutinib suspendre ou diminuer temporairement la posologie semble avoir un impact plus que modeste sur la FA (toxicité dose indépendante, réduction de la FA dans seulement 50% des cas (29)) mais majeur sur le pronostic global (risque d'effet rebond et mortalité majorée de 50% si arrêt supérieur à 14 jours (30)). La balance bénéfice risque est donc nettement en faveur d'une poursuite de l'ibrutinib à pleine dose associée à un traitement médical optimal de la FA.

Le nombre de décès étant seulement de 2, seules les analyses concernant la survie sans progression ont été réalisées. Celles-ci confirment le bénéfice clinique majeur apporté par l'ibrutinib avec une survie sans progression de 92% à 18 mois comparable à celles observées dans les essais randomisés vs traitement de référence (7-9). La FA ne semblait pas impacter le pronostic oncologique puisque non identifiée comme un facteur de risque de progression comme l'ensemble des données de la littérature le rapporte (27).

Enfin concernant les autres cardio-toxicités, 19% des patients ont présenté une HTA de novo ou un déséquilibre d'une HTA préexistante comme précédemment décrit (5, 16). Aucun épisode majeur n'a été noté et tous ont été résolutifs par adaptation du traitement anti-hypertenseur. Le fait de développer une HTA imputable à l'ibrutinib n'était en revanche pas associé à l'apparition d'une FA incidente.

La prise systématique de pression artérielle lors des consultations de suivi est donc à préconiser, qui si anormale, sera systématiquement complétée par une mesure ambulatoire afin de confirmer le diagnostic.

Un cas de dysfonction ventriculaire gauche symptomatique imputable au traitement a été observé. Il s'agit du deuxième cas décrit dans la littérature (74) et pourrait être en lien avec l'inhibition de PI3K AKT induite par l'ibrutinib (25). Dans les deux cas une récupération complète de la fonction ventriculaire gauche était observée après interruption du traitement.

Outre les troubles du rythme atriaux, 5 cas de tachycardies ventriculaires polymorphes compliquées de mort subite ont aussi été rapportés (75). Aucun événement de ce type n'a été observé dans notre cohorte, pour autant, préconiser une prudence particulière en cas de survenue de syncope chez un patient sous ibrutinib semble indispensable.

Trois épisodes d'épanchements péricardiques imputables à l'ibrutinib ont été rapportés dont 1 hémopéricarde non compressif survenant chez un patient sous antiagregant plaquettaire. Bien que rarement décrit (<1% lors des premiers essais (5, 16)), un cas d'hémopéricarde avec tamponnade suite à la mise sous apixaban pour une FA a été décrit (76). Une surveillance clinique et échographique rapprochée est ainsi préconisée en cas d'apparition d'un épanchement péricardique de novo sous ibrutinib, un traitement anti-inflammatoire par aspirine est quant à lui déconseillé en raison du risque hémorragique.

Notre travail présente plusieurs limites. La principale d'entre elles est le faible nombre de patients et d'évènements à l'origine d'un manque de puissance probable pour certains résultats. Ceci s'explique par la mise sur le marché récente en France de l'ibrutinib (ATU en 2014, mise sur le marché en 2017) et le peu de centres experts français de cardio-oncologie.

Par ailleurs, les patients présentaient moins de comorbidités que ceux des autres cohortes de vie réelle devant rendre prudente l'extrapolation de certains résultats

rassurants (absence de saignements majeurs, absence de décès de cause cardiovasculaire).

Les modalités du suivi cardio-oncologique (fréquence des consultations, monitoring du rythme) et de prise en charge n'étaient pas standardisées et laissées à la libre appréciation des cardiologues experts, à l'origine d'un suivi hétérogène et peu comparable entre les patients. Cet élément permet cependant de dresser un état des lieux représentatif de la pratique clinique actuelle dans nos centres de cardio-oncologie qu'il sera possible de critiquer et d'améliorer dans des travaux ultérieurs de plus grande échelle grâce aux données recueillies.

CONCLUSION

Notre travail met en évidence une incidence de FA sous ibrutinib deux fois supérieure à celle précédemment décrite et quinze fois supérieure à celle attendue dans la population générale, chez des patients principalement asymptomatiques et dont les accès sont pour la plupart mineurs sans conséquences sur le pronostic global. Tout l'enjeu de la prise en charge réside donc avant tout sur le diagnostic de l'arythmie justifiant l'orientation du patient dans des centres experts de cardio-oncologie où un dépistage opportuniste peut être réalisé et éventuellement personnalisé en présence d'un « *CLL AF Risk Score* » ≥ 4 .

Malgré le risque hémorragique propre au traitement, une anticoagulation curative en prévention des complications emboliques de la FA peut être proposée au patient devant une balance bénéfice risque semblant favorable.

Des études prospectives à plus grande échelle sont cependant nécessaires afin de confirmer nos données dans l'attente de la mise sur le marché des inhibiteurs de la Btk de seconde génération dont le profil de tolérance cardiaque semble meilleur pour une efficacité comparable (77).

REFERENCES

1. Rossi D, Gaidano G. Lymphocytosis and ibrutinib treatment of CLL. *Blood*. 2014;123(12):1772-4.
2. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952;9(6):722-8.
3. Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, Verner E, Lounsbury D, Chang B, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(29):13075-80.
4. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(1):88-94.
5. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2013;369(6):507-16.
6. Inman S. FDA Approves Ibrutinib for Mantle Cell Lymphoma: OncLive; 2013 <https://www.onclive.com/web-exclusives/fda-approves-breakthrough-ibrutinib-for-mcl>.
7. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2014;371(3):213-23.
8. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England journal of medicine*. 2015;373(25):2425-37.
9. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10020):770-8.
10. Noy A, de Vos S, Thieblemont C, Martin P, Flowers CR, Morschhauser F, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood*. 2017;129(16):2224-32.
11. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *The New England journal of medicine*. 2015;372(15):1430-40.
12. Miklos D, Cutler CS, Arora M, Waller EK, Jagasia M, Pusic I, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood*. 2017;130(21):2243-50.

13. Résumé des Caractéristiques du produit - Europe
<http://www.ema.europa.eu/docs/enGB/documentlibrary/EPARProductInformation/human/003791/WC500177775.pdf>.
14. Résumé des Caractéristiques du Produit - USA
https://www.janssenmd.com/pdf/imbruvica/imbruvica_pi.pdf.
15. Résumé des Caractéristiques du Produit - France :
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0308964.htm>.
16. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine*. 2013;369(1):32-42.
17. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015;125(16):2497-506.
18. Caron F, Leong DP, Hillis C, Fraser G, Siegal D. Current understanding of bleeding with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood advances*. 2017;1(12):772-8.
19. Lipsky AH, Farooqui MZ, Tian X, Martyr S, Cullinane AM, Nghiem K, et al. Incidence and risk factors of bleeding-related adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologica*. 2015;100(12):1571-8.
20. Rigg RA, Aslan JE, Healy LD, Wallisch M, Thierheimer ML, Loren CP, et al. Oral administration of Bruton's tyrosine kinase inhibitors impairs GPVI-mediated platelet function. *American journal of physiology Cell physiology*. 2016;310(5):C373-80.
21. Leong DP, Caron F, Hillis C, Duan A, Healey JS, Fraser G, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2016;128(1):138-40.
22. Yun S, Vincelette ND, Acharya U, Abraham I. Risk of Atrial Fibrillation and Bleeding Diathesis Associated With Ibrutinib Treatment: A Systematic Review and Pooled Analysis of Four Randomized Controlled Trials. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2017;17(1):31-7.e13.
23. McMullen JR, Boey EJ, Ooi JY, Seymour JF, Keating MJ, Tam CS. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood*. 2014;124(25):3829-30.
24. McMullen JR, Amirahmadi F, Woodcock EA, Schinke-Braun M, Bouwman RD, Hewitt KA, et al. Protective effects of exercise and phosphoinositide 3-kinase(p110alpha) signaling in dilated and hypertrophic cardiomyopathy.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2007;104(2):612-7.

25. Pretorius L, Du XJ, Woodcock EA, Kiriazis H, Lin RC, Marasco S, et al. Reduced phosphoinositide 3-kinase (p110alpha) activation increases the susceptibility to atrial fibrillation. *The American journal of pathology*. 2009;175(3):998-1009.
26. Mulligan SP, Ward CM, Whalley D, Hilmer SN. Atrial fibrillation, anticoagulant stroke prophylaxis and bleeding risk with ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukaemia and lymphoproliferative disorders. *British journal of haematology*. 2016;175(3):359-64.
27. Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, Ghia P, Hillmen P, Cymbalista F, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica*. 2017;102(10):1796-805.
28. Wiczer TE, Levine LB, Brumbaugh J, Coggins J, Zhao Q, Ruppert AS, et al. Cumulative incidence, risk factors, and management of atrial fibrillation in patients receiving ibrutinib. *Blood advances*. 2017;1(20):1739-48.
29. Thompson PA, Levy V, Tam CS, Al Nawakil C, Goudot FX, Quinquenel A, et al. Atrial fibrillation in CLL patients treated with ibrutinib. An international retrospective study. *British journal of haematology*. 2016;175(3):462-6.
30. Ibrutinib for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a UK and Ireland analysis of outcomes in 315 patients. *Haematologica*. 2016;101(12):1563-72.
31. Cardinale D, Martinoni A, Cipolla CM, Civelli M, Lamantia G, Fiorentini C, et al. Atrial fibrillation after operation for lung cancer: clinical and prognostic significance. *The Annals of thoracic surgery*. 1999;68(5):1827-31.
32. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(10):945-53.
33. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100(10):3484-8.
34. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712-23.
35. Asnani A, Manning A, Mansour M, Ruskin J, Hochberg EP, Ptaszek LM. Management of atrial fibrillation in patients taking targeted cancer therapies. *Cardio-Oncology*. 2017;3(1).

36. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2017;70(1):50.
37. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(21):e1-76.
38. Zamorano JL, Lancellotti P, Munoz DR, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. [2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines]. *Kardiologia polska*. 2016;74(11):1193-233.
39. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
40. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
41. Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, Goede V, Chaffee KG, Bahlo J, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leukemia & lymphoma*. 2017;58(7):1630-9.
42. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2013;14(7):611-44.
43. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(1):1-23; quiz 101-2.
44. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2017;18(12):1301-10.
45. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million

patients. Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2013;15(4):486-93.

46. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 <https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronicapplications/ctc.htm>.
47. HAS. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte - Recommandations https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-artérielle-de-l-adulte.
48. Escudier M, Cautela J, Malissen N, Ancedy Y, Orabona M, Pinto J, et al. Clinical Features, Management, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cardiotoxicity. Circulation. 2017;136(21):2085-7.
49. Nombre de publications cardio-oncologiques : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=cardio-oncology>.
50. Reda G, Fattizzo B, Cassin R, Mattiello V, Tonella T, Giannarelli D, et al. Predictors of atrial fibrillation in ibrutinib-treated CLL patients: a prospective study. Journal of hematology & oncology. 2018;11(1):79.
51. Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. Heart rhythm. 2006;3(12):1445-52.
52. Sinha AM, Diener HC, Morillo CA, Sanna T, Bernstein RA, Di Lazzaro V, et al. Cryptogenic Stroke and underlying Atrial Fibrillation (CRYSTAL AF): design and rationale. American heart journal. 2010;160(1):36-41.e1.
53. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(40):iii-iv, ix-x, 1-74.
54. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. Jama. 1994;271(11):840-4.
55. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, Stepas KA, Pencina MJ, Moser CB, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. Journal of the American Heart Association. 2013;2(2):e000102.
56. Pfister R, Bragelmann J, Michels G, Wareham NJ, Luben R, Khaw KT. Performance of the CHARGE-AF risk model for incident atrial fibrillation in the

EPIC Norfolk cohort. *European journal of preventive cardiology*. 2015;22(7):932-9.

57. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2002;347(23):1825-33.
58. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Moretz K, et al. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design. *American heart journal*. 2018;199:192-9.
59. Wasserstrum Y, Raanani P, Kornowski R, Iakobishvili Z. Concomitant Treatment with Ibrutinib and Amiodarone Causing Reversible Heart Failure Syndrome. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2016;18(7):433-4.
60. Hu YF, Liu CJ, Chang PM, Tsao HM, Lin YJ, Chang SL, et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *International journal of cardiology*. 2013;165(2):355-7.
61. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *The New England journal of medicine*. 2003;349(2):146-53.
62. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *The American journal of medicine*. 2006;119(12):1062-72.
63. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2006;12(4):389-96.
64. Lee YJ, Park JK, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, et al. Bleeding risk and major adverse events in patients with cancer on oral anticoagulation therapy. *International journal of cardiology*. 2016;203:372-8.
65. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(11):981-92.
66. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(10):883-91.

67. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009;361(12):1139-51.
68. Shah S, Norby FL, Datta YH, Lutsey PL, MacLehose RF, Chen LY, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood advances*. 2018;2(3):200-9.
69. Ording AG, Horvath-Puho E, Adelborg K, Pedersen L, Prandoni P, Sorensen HT. Thromboembolic and bleeding complications during oral anticoagulation therapy in cancer patients with atrial fibrillation: a Danish nationwide population-based cohort study. *Cancer medicine*. 2017;6(6):1165-72.
70. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *The oncologist*. 2014;19(1):82-93.
71. Finnes HD, Chaffee KG, Call TG, Ding W, Kenderian SS, Bowen DA, et al. Pharmacovigilance during ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) in routine clinical practice. *Leukemia & lymphoma*. 2017;58(6):1376-83.
72. Kazianka L, Drucker C, Skrabs C, Thomas W, Melchardt T, Struve S, et al. Ristocetin-induced platelet aggregation for monitoring of bleeding tendency in CLL treated with ibrutinib. *Leukemia*. 2017;31(5):1117-22.
73. Brown JR, Moslehi J, Ewer MS, O'Brien SM, Ghia P, Cymbalista F, et al. Incidence of and Risk Factors for Major Hemorrhage in Patients Treated with Ibrutinib: Results from an Integrated Analysis. 2017;130(Suppl 1):1743-74.
74. Wallace N, Wong E, Cooper D, Chao H. A case of new-onset cardiomyopathy and ventricular tachycardia in a patient receiving ibrutinib for relapsed mantle cell lymphoma. *Clinical case reports*. 2016;4(12):1120-1.
75. Lampson BL, Yu L, Glynn RJ, Barrientos JC, Jacobsen ED, Banerji V, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood*. 2017;129(18):2581-4.
76. Nassif T, Banchs J, Yusuf SW, Mouhayar E. Acute haemorrhagic tamponade in cancer patients receiving direct oral anticoagulant: case series. *European Heart Journal - Case Reports*. 2017;1(2):1-4.
77. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England journal of medicine*. 2016;374(4):323-32.

ANNEXES


GMEDICO
GRUPE MEDITERRANEE DE CARDIO-ONCOLOGIE

Demande d'évaluation cardio-oncologique
A envoyer au mail : oncosafety.cardio@ap-hm.fr

Patient
Nom de naissance :
Prénom :
Nom d'épouse :
Né(e) le :

Médecin prescripteur
Nom, prénom :

Motif de la demande :
Bilan pré-thérapeutique ☐ Suivi ☐ Fin de traitement ☐ Cardiotoxicité suspectée ☐
Autre (précisez) :

Néoplasie en traitement
Type de néoplasie (si cancer du sein, préciser le côté) :
Date de diagnostic :
Grade / Stade :
Traitement : 1^{ère} ligne ☐ 2^{ème} ligne et plus ☐

Traitements antérieurs
Radiothérapie thoracique ☐
 Date dernière irradiation :
Chimiothérapie ☐
 Si oui anthracyclines ☐, préciser la DCI :
 dose cumulée équivalent doxorubicine : mg/m² (Indispensable)
 date dernière cure :
Anti Her2 ☐, préciser la DCI :
 date dernière administration :
Anti VEGF(R) non ITK ☐, préciser la DCI :
 date dernière administration :
Inhibiteur tyrosines kinases ☐, préciser la DCI : :
Hormonothérapie ☐, préciser la DCI :
Autres ☐, préciser la DCI :

Annexe 1. Formule standardisé de demande d'évaluation cardio-oncologique.

Rendez-vous
oncosafety.cardio@gap-hm.fr

* données obligatoires

Données de base

Date d'évaluation*: 17/09/2018

Nom de naissance*

Nom marital:

Prénom*

Date de naissance*

Age: 2018 ans Sexe*

Taille (cm)*

Poids (Kg)*

IMC (Kg/m2):

Surface corporelle (m2):

Téléphone*

Médecin traitant*

Oncologue*

Cardiologue:

Traitement anticancéreux

Anthracyclines*

Molécule:

Dose administrée:

Dose cumulée (mg/m2):

Date de la dernière prise:

Ac.Anti-Her2*

Molécule:

Dose administrée:

Date de la dernière prise:

Anti-VEGF et Anti-VEGFR non ITKs*

Molécule:

Dose administrée:

Date de la dernière prise:

ITKs*

Molécule(s):

Dose administrée:

Date de la dernière prise:

Hormonothérapie*

Molécule(s):

Dose administrée:

Date de la dernière prise:

Autres molécules (1)*

Molécule(s):

Dose administrée:

Date de la dernière prise:

Autres molécules (2)*

Molécule(s):

Dose administrée:

Date de la dernière prise:

Autres molécules diverses ou Essai clinique (3)*

Molécule(s):

Date de la dernière prise:

Signes fonctionnels

NYHA*

S.carcinoïde:

Angor*

Palpitations*

Lipothymies*

Syncopes*

Claudication intermittente*

Signes physiques

PAS (mmHg)*

PAD (mmHg)*

FC (bpm)*

Ins. cardiaque gauche*

Ins. cardiaque droite*

Souffle cardiaque*

Signes vasculaires*

ECG

Rythme*

PR (ms)*

QRS (ms)*

BBG*

BBD*

Sokolov (mm)*

HVG*

HVD*

Axe QRS*

HAG:

HAD:

QTm actuel (ms)*

QTc référence (1er) (ms)*

QTc actuel (ms):

QTc variation (ms):

Ondes Q de nécrose*

Troubles de la repolarisation*

Facteurs de risque CV

Tabac*

Risque CV Faible

HTA*

selon ESC*

Dyslipidémie*

Diabète*

Hérédité*

Autres antécédents:

Traitements habituels:

Echocardiographie (résumé)

Echographie*

FeVG méthode*

FeVG de référence (1ère) (%)*

FeVG actuelle (%)*

FeVG variation absolue (%)

GLS de référence (1er) (%)*

GLS actuel (%)*

GLS variation relative (%)

E/A:

E/e' moyen:

PAPs (mmHg):

Troponine

Effectuée*

Type:

Ultra-sensible:

Date prélèvement:

Laboratoire:

Taux de référence (1ère) (micro-g/L):

Taux actuel (micro-g/L):

Variation absolue (micro-g/L):

Autres examens (BNP, IRM...):

Commentaires ECG:

Radiothérapie*

Si oui, champ concerné:

CONCLUSION

Toxicité cardio-vasculaire 1*:

Toxicité cardio-vasculaire 2*:

EXAMENS A PREVOIR ET SUIVI PRECONISE

Annexe 2. Compte rendu standardisé de consultation cardio-oncologique.

41

« CLL AF Risk Score »		
Variables	Valeur	Coefficient
Age (années)	< 65	0
	65-74	2
	≥ 75	3
Sexe		
	Femme	0
	Homme	1
Valvulopathie		
	Absente	0
	Présente	1
HTA		
	Absente	0
	Présente	1

« CLL AF Risk Score » catégories : (0-1) ; (2-3) ; 4 ; ≥ 5

Adapté de Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, Goede V, Chaffee KG, Bahlo J, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leukemia & lymphoma*. 2017;58(7):1630-9

Annexe 3. « CLL AF Risk Score ».

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 mœurs.

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

Je préserverai 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.



