



**HAL**  
open science

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

Arnaud Rique

► **To cite this version:**

Arnaud Rique. Cardio-oncologie en pédiatrie: évaluation cardiaque complète de survivants de leucémie aigüe survenue pendant l'enfance inclus dans la cohorte nationale LEA. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03016416

**HAL Id: dumas-03016416**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03016416>**

Submitted on 20 Nov 2020

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

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

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

**T H E S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 16 Octobre 2020**

**Par Monsieur Arnaud RIQUE**

**Né le 23 octobre 1992 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 :**

**Madame le Professeur OVAERT Caroline**

**Président**

**Monsieur le Professeur MICHEL Gérard**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur THUNY Franck**

**Assesseur**

**Madame le Docteur CAUTELA Jennifer**

**Assesseur**

**Madame le Docteur EL LOUALI Fedoua**

**Directeur**



## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

### **Asseseurs :**

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge  
ALDIGHIERI René  
ALESSANDRINI Pierre  
ALLIEZ Bernard  
AQUARON Robert  
ARGEME Maxime  
ASSADOURIAN Robert  
AUFFRAY Jean-Pierre  
AUTILLO-TOUATI Amapola  
AZORIN Jean-Michel  
BAILLE Yves  
BARDOT Jacques  
BARDOT André  
BERARD Pierre  
BERGOIN Maurice  
BERLAND Yvon  
BERNARD Dominique  
BERNARD Jean-Louis  
BERNARD Pierre-Marie  
BERTRAND Edmond  
BISSET Jean-Pierre  
BLANC Bernard  
BLANC Jean-Louis  
BOLLINI Gérard  
BONGRAND Pierre  
BONNEAU Henri  
BONNOIT Jean  
BORY Michel  
BOTTA Alain  
BOURGEADE Augustin  
BOUVENOT Gilles  
BOUYALA Jean-Marie  
BREMONT Georges  
BRICOT René  
BRUNET Christian  
BUREAU Henri  
CAMBOULIVES Jean  
CANNONI Maurice  
CARTOUZOU Guy  
CAU Pierre  
CHABOT Jean-Michel  
CHAMLIAN Albert  
CHARPIN Denis  
CHARREL Michel  
CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert  
DEVRED Philippe  
DJIANE Pierre  
DONNET Vincent  
DUCASSOU Jacques

MM DUFOUR Michel  
DUMON Henri  
ENJALBERT Alain  
FAVRE Roger  
FIECHI Marius  
FARNARIER Georges  
FIGARELLA Jacques  
FONTES Michel  
FRANCES Yves  
FRANCOIS Georges  
FUENTES Pierre  
GABRIEL Bernard  
GALINIER Louis  
GALLAIS Hervé  
GAMERRE Marc  
GARCIN Michel  
GARNIER Jean-Marc  
GAUTHIER André  
GERARD Raymond  
GEROLAMI-SANTANDREA André  
GIUDICELLI Roger  
GIUDICELLI Sébastien  
GOUDARD Alain  
GOUIN François  
GRILLO Jean-Marie  
GRISOLI François  
GROULIER Pierre  
HADIDA/SAYAG Jacqueline  
HASSOUN Jacques  
HEIM Marc  
HOUEL Jean  
HUGUET Jean-François  
JAQUET Philippe  
JAMMES Yves  
JOUVE Paulette  
JUHAN Claude  
JUN Pierre  
KAPHAN Gérard  
KASBARIAN Michel  
KLEISBAUER Jean-Pierre  
LACHARD Jean  
LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul  
MICHOTÉY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONTIES Jean-Raoul  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
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  
RIDINGS Bernard  
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 Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
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

## 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

## EMERITAT

### 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

### 2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

### 2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUYS Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BEROUD Christophe	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLAISE Didier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONELLO Laurent	FLECHER Xavier	MACE Loïc
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOUFI Mourad	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BOYER Laurent	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BREGEON Fabienne	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRETELLE Florence	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUDER Nicolas	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUE Thierry	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BRUNET Philippe	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
BURTEY Stéphane	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASANOVA Dominique	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CASTINETTI Frédéric	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAGNAUD Christophe	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMBOST Hervé	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHAMPSAUR Pierre	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHANEZ Pascal	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARREL Rémi	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
CHINOT Olivier		OVAERT-REGGIO Caroline

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TRIGLIA Jean-Michel
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TROPIANO Patrick
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TSIMARATOS Michel
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TURRINI Olivier
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	VALERO René
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VAROQUAUX Arthur Damien
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VELLY Lionel
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VEY Norbert
PETIT Philippe	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PHAM Thao	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIQUET Philippe	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIRRO Nicolas	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
POINSO François	SEITZ Jean-François	VIEHWEGER Heide Elke
RACCAH Denis	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RANQUE Stéphane	SIMON Nicolas	XERRI Luc
RAOULT Didier	STEIN Andréas	
REGIS Jean	TAIEB David	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THIRION Xavier	
REYNAUD Rachel	THOMAS Pascal	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THUNY Franck	
ROCHE Pierre-Hugues	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	

---

### 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 DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien  
GUIDA Pierre

### PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FABRE Alexandre	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	FOUILLOUX Virginie	PESENTI Sébastien
BELIARD Sophie	FRANKEL Diane	RADULESCO Thomas
BENYAMINE Audrey	FROMNOT Julien	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GASTALDI Marguerite	ROBERT Philippe
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique ( <i>disponibilité</i> )
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUBOURG Grégory	NGUYEN PHONG Karine	
DUCONSEIL Pauline		
DUFOUR Jean-Charles		

---

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
JANCZEWSKI Aurélie  
NUSSLI Nicolas  
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle  
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LUCAS Guillaume

MATHEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

REVIS Joana

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**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)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

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

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (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)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
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)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

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

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)  
DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

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 Médicale  
 ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
 GIUSIANO Bernard (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) *Surnombre*  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
 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)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

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 VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 DELPERO Jean-Robert (PU-PH) *Surnombre*  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYE Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)  
 FOLETTI Jean-Marc (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)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,****RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

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

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
*BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019*  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 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)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

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

**GENETIQUE 4704**

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

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

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

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

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

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
 SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre  
 THIRION Xavier (PU-PH)

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)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

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

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

#### IMMUNOLOGIE 4703

#### MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

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

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

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

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

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

#### MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

#### MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

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

#### MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

#### MEDECINE D'URGENCE 4805

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

KERBAUL François (PU-PH) détachement

MICHELET Pierre (PU-PH)

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

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

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

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

GUIDA Pierre (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)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

#### 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) Disponibilité

MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

#### OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

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

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanie (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)

GRAILLON 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)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

#### PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-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)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402****PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

FABRE Alexandre (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903****PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302****RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (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)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802****UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Samir (MCU-PH)

MAJ 01.09.2019

# REMERCIEMENTS

## JURY DE THESE

### Professeur Caroline OVAERT

Caroline, je vous remercie sincèrement de présider mon jury de thèse. C'est pour moi un honneur d'avoir débuté ma formation de cardiopédiatre à vos côtés. Je vous admire sur plusieurs points, tout d'abord pour votre savoir hors pair dans ce domaine si complexe et varié qu'est la cardiologie congénitale. Ensuite, pour votre capacité d'écoute auprès de votre équipe : vous êtes une chef de service présente, accessible, compréhensive et vous cherchez toujours à mettre tout le monde d'accord plutôt que d'imposer une idée. Vous incarnez également une enseignante de qualité et c'est assez rare pour le souligner, vous savez pousser les étudiants, quel que soit leur niveau, dans leur réflexion afin de les amener toujours plus haut. Vous regorgez d'idées et de projets, vous nous encouragez à porter le service et la discipline à leur summum et c'est galvanisant ! Je suis ravi de poursuivre ma formation à vos côtés au sein du service que vous avez brillamment réussi à restructurer.

### Professeur Gérard MICHEL

Nous nous connaissons peu Professeur Michel mais au cours de mon travail de thèse, j'ai bien pu percevoir votre engagement total auprès de vos patients. Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser ce travail auprès des patients suivis dans votre service de grande renommée et j'espère que nous pourrions étendre cette collaboration à d'autres travaux.

### Professeur Franck THUNY

Pour moi, Franck, vous incarnez le savoir. En effet, vos connaissances dans le domaine de la cardiologie ne semblent pas avoir de limites ! Vous êtes doté de grandes qualités sur le plan professionnel : tout d'abord vous réussissez à garder une concentration à toute épreuve au cours des staffs quotidiens malgré la multitude de patients que nous faisons défiler à toute vitesse, et c'est impressionnant ! Lorsque nous avons besoin de discuter de dossiers complexes tant sur le plan médical que sur le plan humain ou social, vous arrivez toujours à trouver une solution adaptée en prenant en compte justement cette dimension humaine tant importante dans notre métier. Ensuite sur le plan technique, vous êtes un échographiste reconnu parmi vos pairs et j'ai hâte d'apprendre encore à vos côtés pendant ces deux prochaines années. J'étais friand des petits staffs d'échographie que vous donniez tôt le matin et au cours desquels nous arrivions vraiment à progresser et à nous perfectionner grâce à vos analyses d'imagerie. De plus, vous avez une patience, une humilité et une capacité d'écoute qui font de vous quelqu'un de sincèrement accessible et humain.

### Docteur Jennifer CAUTELA

Jennifer ... Notre rencontre remonte à ma quatrième année de médecine. Tu étais alors assistante et nous avons effectué un bon nombre de gardes ensemble. Tu m'as tout de suite paru être très accessible et avenante, et j'ai découvert petit à petit le grand médecin que tu

es. Oui, tu es un grand médecin. J'ai découvert la cardiologie à tes côtés et tu fais partie réellement des rencontres qui changent une vie. Tu m'as donné goût à cette spécialité. Tu ne t'es pas arrêtée au programme officiel mais tu m'as enseigné les nuances qui font de cette spécialité un véritable trésor. Nous nous sommes ensuite retrouvés pendant mon mois de faisant fonction d'interne au 11<sup>e</sup> étage, où tu m'as soutenu et c'est grâce à toi que j'ai bâti mon socle et ma méthodologie de très jeune interne. On s'est ensuite à nouveau retrouvés au cours de mon semestre aux soins intensifs lors duquel j'essayais de venir avec toi pour apprendre les échographies et nous avons bien entendu continué à échanger aux cours des gardes, des discussions professionnelles et du DIU de cardio-oncologie. En dehors de l'aspect purement scientifique de notre discipline, tu m'as également enseigné une chose indispensable à l'exercice de la médecine : être humain avec les patients. En effet, au cours de plusieurs situations, tu t'es révélée être d'une grande empathie avec les personnes que nous sommes amenées à traiter dans leur maladie et dans leur contexte émotionnel. Ceci ne nous est pas enseigné à la faculté de médecine et en tant que jeune médecin en formation, j'avais conscience de la nécessité d'apprendre auprès de mes aînés cette capacité à être tout simplement à fond avec son patient. Dans ce domaine, tu as été mon maître. Au final, sur le plan de la connaissance, du savoir-faire et de l'empathie, je te trouve inspirante, tu es un modèle à suivre ... en tout cas tu es le mien. De plus, une jeune amitié est née entre nous et j'espère sincèrement qu'elle se renforcera au fil de temps.

#### Docteur Fedoua El Louali

Fedoua, nous nous sommes rencontrés au cours de mon semestre dans cette surspécialité qui m'a tant attiré. Tu as tout de suite su m'apprendre les bases, et ensuite nous avons formé un bon duo au bloc opératoire pour les ETO, en réanimation pour la visite du matin, lors des astreintes avec les fameuses naissances d'APSO à 3 heures du matin, en salle de cathétérisme cardiaque, et aussi et surtout ... à la cafet ! Oui c'est bien là ton repaire, et j'y ai été convié à de multiples reprises. Tu as attisé ma curiosité pour cette spécialité et tu as su me motiver pour me lancer là-dedans à cent pour cent et je t'en remercie. Concernant le mémoire et ensuite et surtout la thèse, nous avons formé un duo de choc du début de l'embryon de ce projet jusqu'à l'accomplissement en ce jour mémorable et j'espère jusqu'à la publication ! Tu es quelqu'un de brillant, tes connaissances me subjuguent et j'espère arriver un jour à un tel niveau ! Tu as aussi su me montrer comment gérer le rapport aux enfants et aux parents, en faisant preuve d'une grande empathie mais avec le recul et la distance nécessaire afin d'éviter de sombrer car malheureusement la fin n'est pas toujours celle que l'on espère ... Je compte mes modèles sur les doigts d'une main et tu en fais partie. Nous avons également construit une belle amitié, tu es une personne de confiance et de très bon conseil. Je suis très heureux de travailler encore pendant 2 ans à tes côtés et je sais que nous arriverons à monter des projets fous ensemble !

## AMIS

A Audrey, mon incontournable binôme de P1 ! Je suis sûr que l'on n'aurait pas autant brillé si l'on n'avait pas vécu cette épreuve ensemble ! Tu es quelqu'un d'exceptionnel, tu es généreuse, drôle, profondément gentille et nous avons eu d'innombrables fous rires depuis la seconde !

A mes grands amis du début des études médicales, Roxane, Jeanne, Guillaume, Elodie et Laetitia ! Nous avons passé des moments magiques ensemble, c'était vraiment le temps de l'insouciance, j'en suis nostalgique parfois. Nous avons bien profité et nous sommes devenus des amis proches. Roxane tu es tellement drôle, tu es a été la cause de nombre de nos éclats de rire, ton éternel entrain a rythmé nos soirées et je ne suis pas capable de dénombrer le nombre de repas que nous avons partagés chez toi entre midi et deux ! Jeanne, notre nounou, l'esprit bienveillant, très attentive aux sentiments et aux émotions de ceux à qui tu tiens, tu es véritablement un ange gardien pour tes proches. Guillaume, alias le poney ! (Je n'en dirai pas plus à ce sujet ...) Tu as été un cotuteur de talent afin d'animer ces soirées et nous avons passé des soirées endiablées ensemble, notamment une où tu fus blond ! Vous formez avec Jeanne un couple magnifique, uni en toute circonstance, vous trouvez toujours des solutions et des ressources afin de faire face aux épreuves de la vie. Vous êtes inspirants !

Ensuite mon chemin a croisé celui de mes amis d'externat et d'internat.

Aline, notre folle dingo préférée ! Qu'est-ce qu'on a pu refaire le monde ensemble ! Nous avons partagé une grande complicité au cours de l'internat qui ne fut pas toujours très facile à surmonter et nous avons su être une oreille et une épaule l'un pour l'autre quand c'était nécessaire, on peut vraiment compter sur notre amitié dans des situations difficiles et je suis sûr que notre amitié est faite pour durer !

Marie, ma danseuse invétérée ! Que de soirées endiablées depuis la P2 où nous étions les plus endurants sur la piste de danse, plus tard on s'est essayé au rock et au swing avec un certain talent il faut avouer ! Je crois que nous avons raté notre voie ! Tu es quelqu'un d'entière et qui ne se laisse jamais abattre, tu parais frêle mais tu peux faire preuve d'une détermination à toute épreuve et d'un grand courage !

Fanny, notre maman pâtissière ! Tu as su régaler nos papilles avec tes gâteaux pour couronner nos soirées. Tu incarnes un peu la sagesse du groupe et tu es toujours de bon conseil et attentive aux besoins d'autrui et c'est une grande qualité qui implique une pure générosité.

Elodie, notre boute-en-train ! Rien ne t'arrête quand il s'agit de s'amuser ! Nous avons passé des week-end inoubliables tous ensemble, tu fais preuve d'une énergie débordante et communicative comme ton sourire que tu arbores à chaque instant, un véritable rayon de soleil !

Letizia, notre madame parfaite avec un côté dark ! Eh oui tu es cernée, en apprenant à te connaître on sait que tu es quelqu'un de profondément gentil et généreux mais on connaît aussi ta motivation, ta détermination, ta force de caractère qui te donnent cette énergie inépuisable afin de toujours aller de l'avant. Tu as le cœur sur la main pour tes proches et on sait que l'on peut compter sur toi en toute circonstance.



## INTERNAT

Ensuite commença mon internat et là de merveilleuses rencontres se sont succédées.

Lors de mon premier semestre, j'ai notamment rencontré un autre grand médecin qui m'a inspiré : Guillaume Bonnet. Guillaume, nous nous sommes vite très bien entendu. Tu as su me guider au cours de mes premiers pas de jeune interne, et tu as su éclairer ma lanterne afin de me pousser toujours plus loin et d'ainsi éviter que je me repose sur mes lauriers. Tu fais preuve d'un perfectionnisme que l'on doit exiger de nous-même en chaque instant de l'exercice de notre métier car nous soignons des vies et non pas des machines. J'ai également pu évoluer au côté de Clémence Bassez qui m'a tout simplement impressionné par son sang-froid en toute circonstance notamment au cours de plusieurs gardes épiques que nous avons partagées. L'équipe paramédicale du service du professeur Bonnet était géniale et nous avons passé de bons moments avec eux et mes cointernes dans la fameuse salle de pause ! Je remercie le professeur Bonnet de m'avoir accueilli dans son service et formé à la compréhension de la maladie coronaire dans tous les moindres détails.

Ensuite j'ai effectué un semestre en chirurgie cardiaque, je remercie le professeur Collart et son équipe pour son accueil. Nous avons passé des moments inoubliables avec l'équipe de choc d'internes que nous formions avec Camille, Florence et Alexandra ! L'adoption de Freddy, son meurtre involontaire puis l'adoption de Freddy II, le kidnapping du cactus de Florence, les lendemains de soirée difficiles, et une soirée de fin de stage inoubliable pour clôturer le tout !

Puis j'ai continué mon parcours en cardiopédiatrie, là j'ai découvert un domaine qui m'a tout de suite passionné, et nous avons fondé avec Hilla, Julie, Chloé, et Fanny une réelle amitié. Ce lien existe encore malgré les années et les parcours éloignés, nous avons su nous apprécier, nous entre-aider et nous stimuler pour apprendre au cours de ce semestre passionnant !

Une dédicace spéciale à Fanny, la doudou taille mannequin ! Tu es quelqu'un de réellement brillant, tant sur le plan professionnel où tu as réellement été actrice dans ma formation, mais également sur le plan personnel. Tu sais toujours donner des conseils avisés et éclairés, nous avons eu une sorte de coup de foudre amical ! On a très vite accroché sur le plan personnel et aussi sur le plan professionnel ! Tout était motif d'émulation, de recherche et de questionnement physiopathologique. Les vacances passées avec toi en Martinique resteront dans ma mémoire à tout jamais et on s'était promis d'en faire d'autres ! Qu'à cela ne tienne !

Mon parcours d'interne de cardiologie m'a ensuite ramené vers mes origines à l'hôpital Nord. Je remercie tout l'équipe médicale car j'ai énormément appris à votre contact. L'équipe paramédicale des soins intensifs de jour et de nuit, des échographies et de la coronarographie est formée de gens géniaux qui ont toujours la pêche et l'envie de prodiguer les meilleurs soins à la ribambelle de patients qui passent dans ce service.

Ensuite je suis sorti des sentiers battus de l'APHM pour aller découvrir le monde de la cardiologie à l'hôpital privé Beauregard. Je remercie Bertrand Comet de m'avoir si bien accueilli et d'avoir été si attentif à ma formation, à mes besoins et mes goûts afin que ces six mois se passent au mieux. Je me suis très vite senti à l'aise dans cette belle structure hospitalière et je m'y sens aujourd'hui toujours chez moi au cours de mes gardes. L'équipe des cardiologues rassemble des hommes exceptionnels qui sont au chevet des malades à tout moment et leur investissement s'est traduit par une motivation exceptionnelle du personnel paramédical permettant ainsi une formation de ce dernier rarement vu ailleurs. Restez comme vous êtes, naturels, exigeants et profondément bons !

Mon semestre aux échographies cardiaques du service du professeur Habib fut l'occasion de réellement me perfectionner dans ce domaine si important pour ma pratique. Je remercie l'équipe médicale pour tous leurs bons conseils et leur confiance, j'ai ainsi pu apprendre beaucoup à leur côté. Un remerciement particulier au professeur Avierinos qui m'a confié certains patients avec bienveillance et qui m'a permis de mieux appréhender certaines notions, j'ai pu apprendre énormément à vos côtés. Monsieur Habib votre expertise est à la hauteur de votre réputation et je vous adresse tout mon respect. Un grand merci à l'équipe paramédicale des échos sans qui le rythme effréné ne serait pas tenable, j'ai passé le confinement loin de ma bien-aimée à vos côtés et nous nous sommes solidement soutenus en cette période difficile.

Et enfin mon dernier semestre en rythmologie mit un point d'honneur à ma formation. Je remercie le professeur Deharo et son équipe pour leur accueil et leur confiance. Une dédicace à Jérôme qui m'a connu bébé interne au cours de mes premières gardes, tu ne m'as jamais laissé tomber sur le plan professionnel comme sur le plan personnel. L'équipe paramédicale mérite également une attention particulière car leur professionnalisme et leur jovialité nous ont bien facilité la tâche.

## **INTERNES de cardiologie**

Aux plus anciens (Thibault, Florian, Lilith, Anne-Sophie, Jérôme, Antoine, Florent, Olivier M, Olivier T, Flora, Jean-Charles ...) : tout d'abord bravo pour votre parcours et je vous remercie pour votre bienveillance à l'égard des plus jeunes internes. Vous avez su transmettre un bel esprit d'entre-aide au sein de notre internat que nous avons essayé de perpétuer.

A Hélène, la reine de l'oreillette gauche haha ! Je sais que quand tu rêves tu fais des strain ! On a passé de bons moments aux échos, tu es quelqu'un qui ne laisse jamais tomber personne, tu es généreuse et brillante. Garde la motivation et tu arriveras au bout de ce que tu désires !

A Charlène, notre râleuse préférée avec Hélène ! Je te remercie pour le million de Holter que tu as interprétés et surtout pour ta patience au cours des ETO que nous faisons ensemble.

A Cédric, un autre grand râleur au grand coeur ! Tu as su faire preuve de patience et de bienveillance à mon égard au cours de mon premier semestre.

A Noémie Pepper, une grande âme sensible, entière et dévouée corps et âme pour les patients comme si chacun était ton enfant ! C'est une très belle valeur que tu m'as transmise.

A Elisabeth et Floriane, les sisters, on en a bavé à Nord ensemble mais on a su se serrer les coudes en toute circonstance.

A Maxime et Elisa, je vous remercie pour votre bienveillance tout le long de mon internat, vous êtes brillants et drôles, tout pour plaire ! Nous avons bien ri en service et je sais que l'on peut toujours compter sur vous 2 !

A Alexandra ma sœur d'internat, nous avons passé de nombreux mois d'internat ensemble (19 au total) et vraiment ce fut toujours un plaisir ! Je suis ravi que tu nages en plein bonheur avec Enzo, ta vie prend forme et tu es un modèle de vie ! Toujours un mot pour rire et nous avons su faire front ensemble (notamment à certains staff de 7h du matin ...).

A ma promo, les frères de sang de l'internat !

Vassili, mon jumeau du SIC, nous sommes très différents mais nous avons été parfaitement complémentaires au cours de ce semestre où nos forces n'ont fait qu'un.

Camille, un entrain à toute épreuve, quelle énergie !

Hilla, un franc-parler inégalé, une honnêteté pure, tu es un livre ouvert et c'est très appréciable.

Aliénor, on se connaissait d'avant et on a bien rigolé pendant ce dernier semestre. Je te remercie encore pour le soutien sans faille dont tu as su faire preuve à certains moments critiques.

Florence, un courant d'air frais cent pour cent bio !

Mary, notre Kate Moss de la cardio, mon fossoyeur personnel, tu es brillante et déterminée. Tu parviendras au bout de tes rêves j'en suis persuadé.

Aux plus jeunes, qui ont la lourde tâche de succéder à notre promo de choc.

Une pensée pour François, le collègue de DIU avec qui nous avons failli mourir d'hypothermie à Paris ! Que de commentaires en SMS au cours de ce DIU.

A Léonie et Gabrielle sans qui ce dernier semestre aurait été plus triste ! Bon courage à Gab pour supporter la Bierme ! Tu as choisi un mec profondément gentil, soyez heureux les amis !

## FAMILLE

Je remercie sincèrement ma famille pour m'avoir soutenu au cours des nombreuses étapes de cette décennie d'études médicales. Ça n'a pas toujours été facile mais je sais que je peux compter sur vous.

J'aimerais sincèrement remercier ma mère. Maman tu as été pour moi mon phare, mon encre dans la tempête. Tu as toujours su être de bon conseil et une source inépuisable de motivation. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour nous 3. Je t'admire par ta force de caractère, tu es un roc, la seule chose qui compte réellement à tes yeux, c'est ton foyer, ta famille, ton sang. Tu es prête à tout pour nous et nous te le rendons bien. Tu es une mère aimante, très attentionnée et câline. Tu n'y es pas pour rien dans mon orientation vers la branche médicale, ton investissement total dans ton magnifique métier d'infirmière en pédiatrie m'a permis d'entrevoir à travers tes yeux ce monde professionnel. Tu as été derrière moi pour me pousser toujours plus loin afin que j'arrive à atteindre mes rêves, tu faisais la queue pour les photocopies, tu me faisais réciter les textes de sciences humaines (cette horreur !!!) et tu as su me remonter le moral à de multiples reprises en P1, sans toi je n'y serai pas arrivé. Par la suite, je me rappelle que nous regardions ensemble la liste de stages, que l'on se renseignait sur les différents services afin de choisir au mieux ce qui m'intéressait et ce qui me serait le plus utile. Tu as su me motiver pendant ce long marathon qu'est l'externat afin que j'obtienne un bon résultat. Mais tu étais également, et même surtout, là pour les bons moments : les vacances, les parties de rami, les DVD loués, les séries téléchargées ! Tu as suivi mon parcours avec amour et admiration et même plus récemment tu t'es réjouie de mon histoire d'amour sincère avec Béatrice-Marie. Enfin, tu me sentais pleinement épanouie et bien parti pour la vie. Je t'aime plus que tout Maman.

Papa. Tu as également toujours été là pour nous, on sait que l'on peut tout te demander et que tu irais nous décrocher la Lune ! Un réel appui pour maman, vous formez un duo indissociable qui peut tout affronter. Mes frères et moi avons grandi dans une famille paisible et aimante au milieu de votre amour réciproque tellement sincère et inspirant. Je serai toujours là pour vous 2. Je t'aime.

Geoffrey, mon grand frère, alias la momie ! Ta joie de vivre est communicative, tu es quelqu'un de généreux et sensible. Tu as toujours l'intention de faire plaisir pour décrocher un sourire. Adrien, plus discret mais toujours le mot pour rigoler ! Nos éclats de rire ont rythmé mon enfance avec des courses poursuites effrénées dans la maison au terme desquelles je risquais de finir dans la baignoire ! Tu es foncièrement bon. Je vous aime, nous ne formons qu'un tous les 3 !

Françoise, ton arrivée dans la famille fut une bouffée d'air frais. Quelle énergie, quelle générosité ! Tu as vécu avec nous pendant un bon moment, aussi je peux te considérer comme ma belle-sœur mais surtout comme une grande sœur. Je suis ravi que tu fasses partie de ma vie. Vous formez un couple aimant avec Geoffrey. Avec votre petit Lucas, vous éclairez nos journées à chaque fois que l'on se voit et surtout pendant nos vacances à Ilonse ou à Praloup. J'espère sincèrement que nous conserverons ces traditions familiales parce que ce sont des moments précieux.

Manu. Qu'est-ce qu'on s'ennuierait sans toi ! Toujours prêt à déconner et à faire des parties de jeux de société endiablées avec tes coups fourrés et tes tricheries à peine dissimulées ! Tu as affronté de grandes épreuves dans la vie et tu fais preuve d'une force et d'une résilience tout simplement impressionnante. Vous formez un couple très complice avec Adrien et je vous souhaite beaucoup de bonnes choses pour la suite.

A la famille RIQUE, Christine, Charles, Cédric, Sandrine, et les 3 petits loups ! Je suis ravi de fêter chaque Noël avec vous, nous passons toujours de bons moments lorsque l'on se retrouve. A mon grand-père parti il y a peu, à ma grand-mère partie beaucoup trop tôt, je suis sûr que vous êtes très fiers de vos petits.

A la famille FIGORITO, Mamine, Papou, Martine, Michel, Gérôme, Charlotte, Yoann, Christina, Julien, Marina, nous passons toujours du bon temps tous ensemble notamment l'été à Ilonse. Vivement Noël à Saint Marcel, le jour de l'an, les cousinades et l'été prochain ! Mamine et Papou, je sais que vous devez être ravis pour moi en ce jour solennel qui clôt mon long parcours, vous avez toujours fait face aux épreuves de la vie ensemble et en famille, vous m'avez transmis cette belle valeur que la famille est un refuge. J'ai passé bon nombre de vacances scolaires chez vous à Vitrolles comme à Ilonse et c'était toujours une source de joie pour moi. A mon arrière-grand-mère qui était si fière de moi, étant le premier médecin de la famille comme elle disait, elle m'a transmis également les valeurs d'honnêteté, de gentillesse et d'amour de son prochain.

Alain et Manou, je vous connais depuis un an maintenant. Dès que je suis rentré chez vous, vous m'avez accepté et tout simplement aimé comme un fils. Vous avez traversé de terribles épreuves et vous êtes toujours là forts et joyeux. Je suis très heureux que nous ne formions plus qu'une seule et grande famille. Nous avons passé de merveilleuses vacances à Piobetta.

## Béa

Notre rencontre défie les lois des statistiques et pourtant quelle évidence ! J'ai été ébloui dès le premier instant mais surtout à partir de ce fameux premier baiser que tu as tant désiré ! A partir de ce moment-là, j'ai su que nos vies allaient basculer ou plus exactement décoller. C'est tout simplement une révélation, un changement de paradigme, comme si j'ouvrais les yeux pour la première fois. Mon monde tourne autour de toi à chaque instant. Nos destins sont liés et j'ai cette impression permanente que je suis à tes côtés et que tu es à mes côtés, une main sur mon épaule. Nous pouvons compter l'un sur l'autre et malheureusement la vie nous a déjà tendu quelques embûches mais celles-ci n'ont fait que renforcer notre amour sincère. Je t'aime de tout mon être, chaque parcelle de mon corps a envie de crier cet amour inconditionnel pour toi à chaque instant. Nous sommes différents mais parfaitement complémentaires, tu es toujours attentionnée pour moi, très douce, toujours un mot pour rire et décompresser. Chaque moment est merveilleux tant que je suis à tes côtés.

Lorsque tu me regardes, nos regards se croisent et nous plongeons dans un univers qui n'appartient qu'à nous. Cet instant semble durer une éternité et je suis certain que tu ressens la même chose. Je respire pour toi et tu fais de même.

Notre complicité est unique : les chansons à tue tête dans la voiture, les danses endiablées dans l'appartement, la cuisine ensemble, le grand ménage initial de notre appartement, les transports de plantes de chez Truffaut, les allers-retours en camionnette ... Tous ces moments sont si communs ... mais magiques quand nous les passons ensemble ! Nous avons collectionné de merveilleux souvenirs au cours de nos week-end d'escapade, nos restaurants du soir, et surtout nos vacances en Corse.

Nous avons su nous soutenir dans les challenges, notamment au cours des assises où tu as brillé et où tu puisais ton énergie dans mon regard. Et j'ai pu compter sur tes encouragements et tu as su m'apaiser pendant le sprint final avant ma thèse.

Nous allons bâtir un bel avenir ensemble mon amour, je le vois lumineux, radieux. Je suis entier depuis j'ai croisé ton regard ce 28 novembre 2019. Notre comte de Noël ne fait que commencer et se perpétuera.

Je t'aime, tu es l'amour de ma vie.

*Disons que mon cœur est né quand notre amour est né*

Amir

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>3</b>
<b>MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>5</b>
Population étudiée .....	5
Evaluation cardiologique.....	6
Normes utilisées .....	9
Analyse statistique.....	10
<b>RESULTATS .....</b>	<b>11</b>
Population .....	11
Traitement oncologique.....	11
Examen clinique.....	11
Electrocardiogramme.....	11
Echocardiographie transthoracique.....	11
Activité physique .....	12
Facteurs de risque et facteurs protecteurs .....	12

<b>DISCUSSION .....</b>	<b>14</b>
<b>Diagnostic précoce et fiable de la cardiotoxicité.....</b>	<b>14</b>
Pertinence du SGLVG.....	14
Faisabilité du SGLVG.....	15
Paramètres ventriculaires droits .....	15
Fonction diastolique du ventricule gauche.....	15
Autres paramètres échographiques novateurs .....	16
Biologie.....	16
<b>Facteurs de risque de cardiotoxicité .....</b>	<b>17</b>
Dose cumulée d’anthracyclines.....	17
Radiothérapie .....	18
Âge d'exposition .....	18
<b>Facteurs protecteurs de cardiotoxicité .....</b>	<b>18</b>
Activité physique .....	18
Dexrazoxane .....	20
<b>Limites de notre étude .....</b>	<b>20</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>21</b>
<b>TABLEAUX ET FIGURES .....</b>	<b>22</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>27</b>

# INTRODUCTION

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

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

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

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

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

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

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

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

# MATERIEL ET METHODES

## Population étudiée

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

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

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

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

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

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

## **Evaluation cardiologique**

La consultation comprenait :

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

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

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

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

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

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

- La masse ventriculaire gauche (MVG) :

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

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

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

- Le débit cardiaque :

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

- La fraction de raccourcissement du ventricule droit :

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

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

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

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

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

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

## **Normes utilisées**

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

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

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

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

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

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

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

## **Analyse statistique**

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

### *L'analyse descriptive :*

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

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage.

### *L'analyse statistique univariée :*

- Pour les variables à distribution normale :

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

- Pour les variables à distribution non normale :

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

### *Les courbes de ROC :*

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

### *La régression logistique binaire :*

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

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

# RESULTATS

## Population

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

## Traitement oncologique

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

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

## Examen clinique

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

L'examen physique était normal pour tous les patients.

## Electrocardiogramme

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

## Echocardiographie transthoracique

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

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

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

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

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

### **Activité physique**

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

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

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

### **Facteurs de risque et facteurs protecteurs**

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

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

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

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

Les seuils semblant les plus pertinents étaient donc :

- une dose cumulée d'anthracyclines  $>240\text{mg}/\text{m}^2$ ,
- un seuil d'activité physique après traitement de 26MET.h/semaine.

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

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

Nous avons ensuite considéré les facteurs suivants :

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

- le sexe
- la dose cumulée d'anthracyclines en équivalent doxorubicine >240mg/m<sup>2</sup>
- la présence d'une radiothérapie corps entier de 12 Gray
- la pratique d'une activité physique régulière avant l'initiation du traitement
- la pratique d'une activité physique régulière après la fin du traitement
- la pratique d'une activité physique régulière évaluée >26 MET.h/semaine après la fin du traitement

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

- une dose cumulée d'anthracyclines >240mg/m<sup>2</sup>,
- la présence d'une radiothérapie,
- la pratique d'une activité physique régulière évaluée >26MET.h après la fin du traitement.

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

Enfin, nous avons établi des risques relatifs d'altération du SGLVG. Les résultats sont présentés dans le **tableau 8**. Nous avons retrouvé un OR de 6,87 [1.26-37.34] pour la dose cumulée d'anthracyclines>240mg/m<sup>2</sup>, de 1,16 [1.003-1.35] pour la présence d'une radiothérapie concomitante et de 0,16 [0.027-0.94] pour la pratique d'une activité physique >26MET.h/semaine en post-traitement.

# DISCUSSION

## Diagnostic précoce et fiable de la cardiotoxicité

### Pertinence du SGLVG

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

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

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

En effet, Pignatelli a retrouvé dans son étude 60% d'altération du SGLVG chez 25 enfants traités par anthracyclines avec une FEVG normale et asymptomatique (14). La dose cumulée moyenne d'anthracyclines était de 293mg/m<sup>2</sup> donc beaucoup plus importante que dans notre cohorte (196mg/m<sup>2</sup>). Moon a retrouvé une altération significative du SGLVG au sein d'une cohorte de 71 enfants traités par anthracyclines, appariés à 71 témoins, avec une FRVG normale chez tous les enfants (15). Dans le même sens, une étude publiée par YU en 2016 (16), portant sur 134 adultes traités par anthracyclines dans l'enfance (entre 1975 et 2013, dose médiane de 300mg/m<sup>2</sup>), a retrouvé une anomalie de la FRVG dans 5% des cas, de la FEVG dans 6% des cas et du SGLVG dans 23% des cas. En ce qui concerne la proportion de cas d'altération du SGLVG, elle est difficile à établir dans la littérature tant les doses reçues d'anthracyclines et de rayonnements sont différents et sur des populations très différentes les unes des autres.

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

### Faisabilité du SGLVG

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

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

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

### Paramètres ventriculaires droits

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

### Fonction diastolique du ventricule gauche

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

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

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

#### Autres paramètres échographiques novateurs

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

D'une part, la fonction systolique de l'oreillette gauche. Sa valeur ne fait partie d'aucune recommandation en cardiologie mais plusieurs études s'y sont intéressées. Sa fonction s'altérerait de manière précoce dans le cadre de cardiomyopathie restrictive. Dans le domaine de la cardio-oncologie pédiatrique, une étude a été publiée par Patel, concernant 55 enfants traités entre 2000 et 2016 par anthracyclines (21). La dose moyenne reçue était de 150mg/m<sup>2</sup>. Ils se sont intéressés à la fraction d'éjection et au strain longitudinal systolique de l'oreillette gauche avant et après traitement. Ils n'ont pas retrouvé de diminution significative de ces valeurs après traitement.

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

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

#### Biologie

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

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

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

## **Facteurs de risque de cardiotoxicité**

### Dose cumulée d'anthracyclines

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

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

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

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

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

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

### Radiothérapie

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

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

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

### Âge d'exposition

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

## **Facteurs protecteurs de cardiotoxicité**

### Activité physique

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

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

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

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

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

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

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

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

### Dexrazoxane

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

### **Limites de notre étude**

On peut retenir plusieurs limites :

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

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

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

## CONCLUSION

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

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

## TABLEAUX ET FIGURES

**TABLEAU 1 : Caractéristiques de la population**

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

**TABLEAU 2 : Anomalies observées en échocardiographie transthoracique**

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

**TABLEAU 3 : Activité physique**

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

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

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

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

Anomalies ETT	Pas de RT (n, %) <b>n=28</b>	RT (n, %) <b>n=7</b>	<b>p</b>
FRVG	3 (10.7)	1 (14.3)	0.609
FEVG	3 (10.7)	0 (0)	0.501
<b>SGLVG</b>	<b>5 (17.9)</b>	<b>4 (57.1)</b>	<b>0.004</b>
Dysfonction diastolique VG	2 (7.1)	1 (14.3)	0.499
TAPSE	3 (10.7)	1 (14.3)	0.609
FRVD	1 (3.6)	1 (14.3)	0.365
SGLVD	12 (60)	2 (50)	0.414

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

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

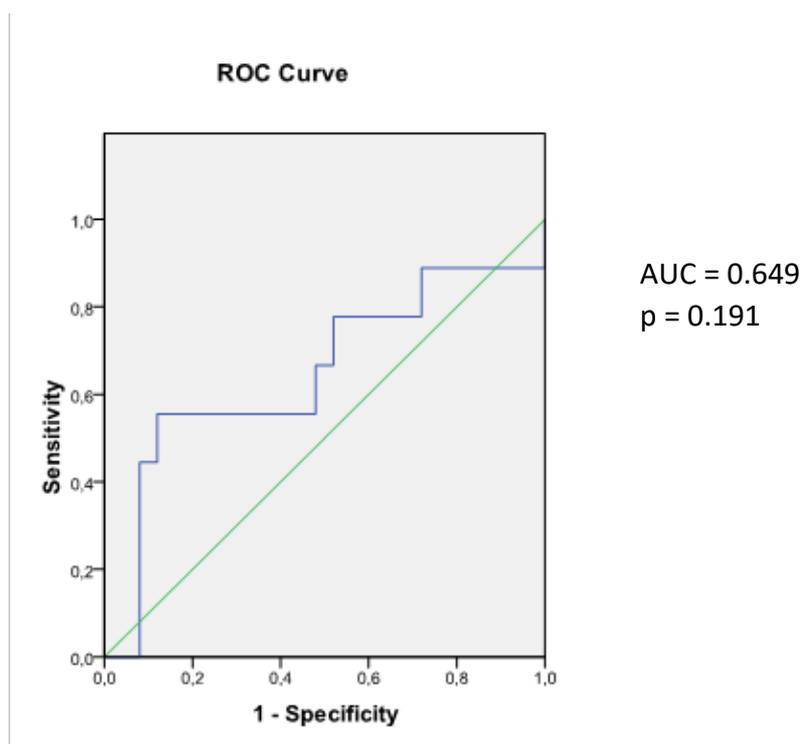
**TABLEAU 7 : Facteurs prédictifs d'une altération du strain global longitudinal ventriculaire droit**

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

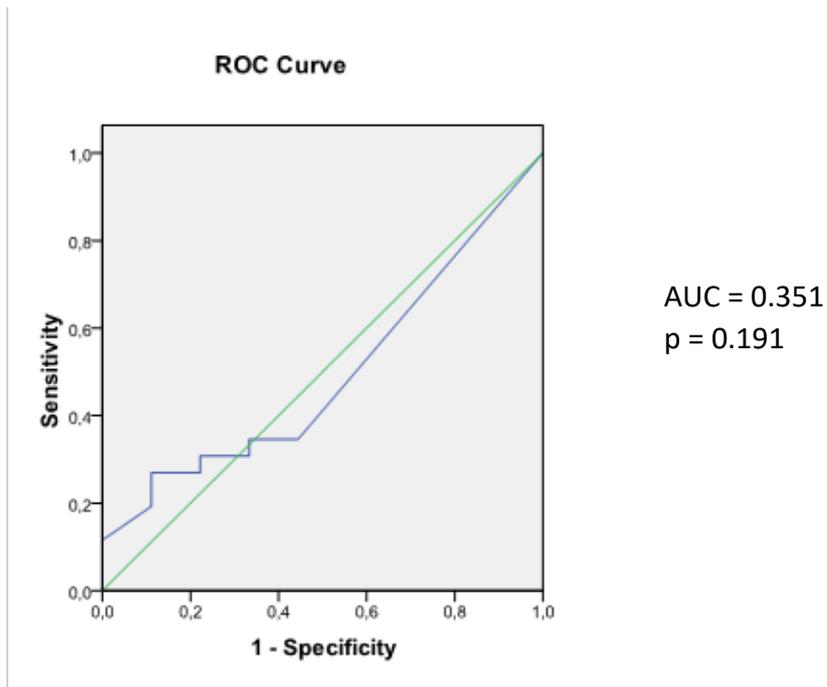
**TABLEAU 8 : Analyse univariée par régression logistique binaire montrant l'impact de la dose d'anthracyclines, la radiothérapie et l'activité physique sur le strain global longitudinal ventriculaire gauche**

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

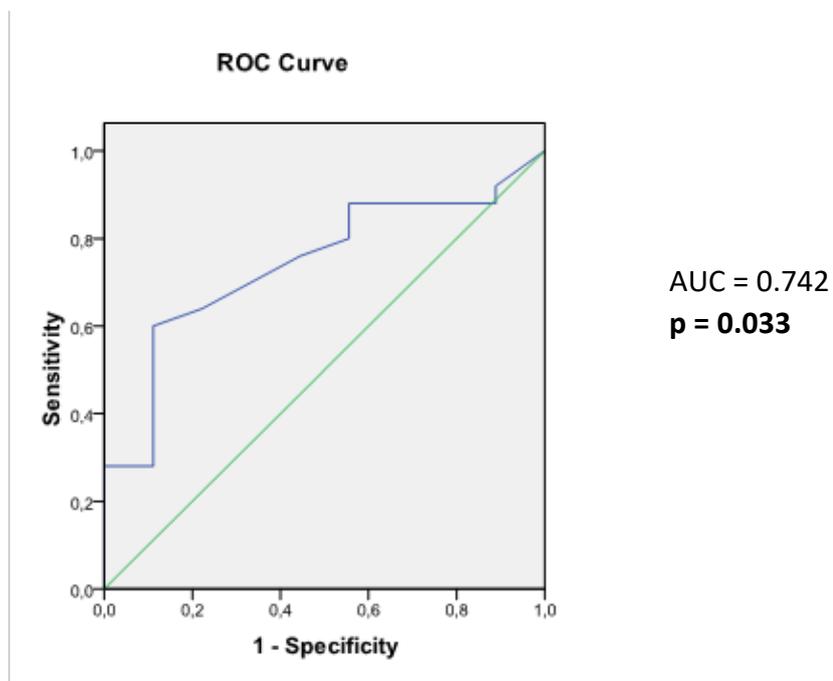
**FIGURE 1 : Relation entre altération du SGLVG et la dose cumulée d'anthracyclines : courbe de ROC**



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



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



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

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

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

20. **Jon R Christiansen, Richard Massey, Håvard Dalen, Adriani Kanellopoulos, Hanne Hamre, Ellen Ruud, Cecilie E Kiserud, Sophie D Fosså, Svend Aakhus.** *Right ventricular function in long-term adult survivors of childhood lymphoma and acute lymphoblastic leukaemia*. s.l. : European Heart Journal Cardiovascular Imaging, 2016.

21. **Nisha R Patel, Christopher K Chyu, Gary M Satou, Nancy J Halnon, Kim-Lien Nguyen.** *Left atrial function in children and young adult cancer survivors treated with anthracyclines*. s.l. : Echocardiography, 2015.

22. **Vivian Wing-Yi Li, Daniel Ka-Leung Cheuk, Frankie Wai-Tsoi Cheng, Janet Yee-Kwan Yang, Jeffrey Ping-Wa Yau, Karin Ka-Huen Ho, Chi-Kong Li, Rever Chak-Ho Li, Hui-Leung Yuen, Alvin Siu-Cheung Ling, Godfrey Chi-Fung Chan, Yiu-Fai Cheung.** *Myocardial stiffness as assessed by diastolic wall strain in adult survivors of childhood leukaemias with preserved left ventricular ejection fraction*. s.l. : European Heart Journal Cardiovascular imaging, 2017.

23. **Amal Zidan, Laila M Sherief, Amera El-sheikh, Safaa H Saleh, Doaa A Shahbah, Naglaa M Kamal, Hanan S Sherbiny, Heba Ahmad.** *NT-proBNP as Early Marker of Subclinical Late Cardiotoxicity after Doxorubicin Therapy and Mediastinal Irradiation in Childhood Cancer Survivors*. s.l. : Disease Markers, 2015.

24. **Daniel A. Mulrooney, Gregory T. Armstrong, Sujuan Huang, Kirsten K. Ness, Matthew J. Ehrhardt, Vijaya M. Joshi, Juan Carlos Plana, Elsayed Z. Soliman, Daniel M. Green, Deokumar.** *Cardiac Outcomes in Adult Survivors of Childhood Cancer Exposed to Cardiotoxic Therapy: A Cross-Sectional Study from the St. Jude Lifetime Cohort*. s.l. : Annals of internal medicine, 2016.

25. **u HM, Zhang XL, Zhang WL, Huang DS, Du ZD.** *Detection of Subclinical Anthracyclines' Cardiotoxicity in Children with Solid Tumor*. s.l. : Chinese medical journal, 2018.

26. **Olga H Toro-Salazar, Ji Hyun Lee, Kia N Zellars, Paige E Perreault, Kathryn C Mason, Zhu Wang, Kan N Hor, Eileen Gillan, Caroline J Zeiss, Daniel M Gatti, Brooke T Davey, Shelby Kutty, Bruce T Liang, Francis G Spinale.** *Use of integrated imaging and serum biomarker profiles to identify subclinical dysfunction in pediatric cancer patients treated with anthracyclines*. s.l. : Cardiooncology, 2018.

27. **M Jacob Adams, Stuart R Lipsitz, Steven D Colan, Nancy J Tarbell, S Ted Treves, Lisa Diller, Nina Greenbaum, Peter Mauch, Steven E Lipshultz.** *Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy*. s.l. : Journal of clinical oncology, 2004.

28. **Lee W Jones, Catherine M Alfano.** *Exercise-oncology research: Past, present, and future*. s.l. : Acta oncologica, 2013.

29. **Scott JM, Li N, Liu Q, Yasui Y, Leisenring W, Nathan PC, Gibson T, Armenian SH, Nilsen TS, Oeffinger KC, Ness KK, Adams SC, Robison LL, Armstrong GT, Jones LW.** *Association of Exercise With Mortality in Adult Survivors of Childhood Cancer*. s.l. : JAMA Oncology, 2018.

30. **Chow EJ, Leger KJ, Bhatt NS, Mulrooney DA, Ross CJ, Aggarwal S, Bansal N, Ehrhardt MJ, Armenian SH, Scott JM, Hong B.** *Paediatric cardio-oncology: epidemiology, screening, prevention, and treatment*. s.l. : Cardiovascular research, 2019.

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

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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