

Université de Genève

FACULTE DE MEDECINE
Section de Médecine Clinique
Département : Pédiatrie
Division : Unité de Cardiologie pédiatrique

Thèse préparée sous la direction du Dr I.Oberhänsli

La toxicité cardiaque des anthracyclines dans le traitement des tumeurs de l'enfant

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

Par

Mme Cosima Donatiello

de

Bienne/BE

Thèse n°

GENEVE

2002

Doctorat en médecine

Thèse de :

Madame Cosima DONATIELLO
Originaire de Bienne (BE)

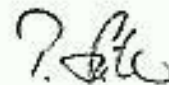
Intitulée :

LA TOXICITE CARDIAQUE DES ANTHRACYCLINES DANS LE TRAITEMENT DES TUMEURS DE L'ENFANT

La Faculté de médecine, sur le préavis de Madame Susanne SUTER, professeure ordinaire au Département de pédiatrie, et de Madame Ingrid OBERHAENSLI, privat-docent au Département de pédiatrie, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 24 avril 2002

Thèse n° 10264



Peter SUTER
Doyen

Table des matières

1. *Introduction*

2. *Pharmacologie*

- 2.1. Structure moléculaire
- 2.2. Absorption/élimination
- 2.3. Principaux mécanismes d'action

3. *Toxicité cardiaque*

- 3.1. Conséquences anatomo-pathologiques
- 3.2. Aspects cliniques
- 3.3. Moyens d'évaluation de l'atteinte cardiaque
- 3.4. Particularités chez l'enfant et incidence
- 3.5. Surveillance
- 3.6. Prévention

4. *Patients et méthodes*

- 4.1. Population étudiée
- 4.2. Méthodes et mesures

5. *Résultats*

6. *Discussion*

7. *Conclusions*

8. *Appendice*

9. *Bibliographie*

1. Introduction

En 1963, Di Marco détecta une activité antitumorale d'une nouvelle classe d'antibiotiques sur certains modèles de tumeurs murines. Le nom d'anthracyclines leur sera attribué. Ces molécules sont fluorescentes et de couleur rubis (suffixe –rubicine). Elles ont été extraites à partir de cultures de différents streptomyces isolés d'échantillons de sol, en Italie près de la mer Adriatique (préfixe adria-) et en France. La daunorubicine a été la première anthracycline, suivie quelque temps plus tard de la doxorubicine, qui est la molécule de référence de loin la plus utilisée pour les tumeurs solides à ce jour.

En 1964, les premiers essais cliniques sur l'homme furent tentés. La toxicité cardiaque, dose-dépendante, potentiellement fatale, fut mise en évidence dès 1967. Les aspects cliniques de la cardiotoxicité liée à l'utilisation des anthracyclines sont bien connus depuis les années 70. Néanmoins, le spectre d'activité de cette famille dans le traitement des tumeurs malignes reste encore l'un des plus étendus à ce jour.

L'incidence de la toxicité cardiaque des anthracyclines sur la population pédiatrique est d'autant plus importante et étudiée que la survie des enfants est prolongée par les traitements modernes.[1]

La discipline de l'hémo-oncologie pédiatrique est un domaine à part, un monde où se côtoient espoir et déception, amour et méfiance. La relation de confiance qui privilégie le rapport entre le petit patient, sa famille et le médecin traitant passe par une prise en charge adéquate. Ceci signifie qu'à chaque cure de chimiothérapie, le médecin traitant s'intéressera aux effets secondaires immédiats et tardifs, aussi bien somatiques que psychologiques. Il est donc indispensable de s'intéresser aux éventuels effets délétères de l'un ou l'autre traitement instauré ; c'est la raison pour laquelle nous nous sommes penchés sur la question de la cardiotoxicité des anthracyclines, à l'Hôpital des enfants de Genève, notre but étant également d'optimiser le suivi cardiologique de ces enfants à risque.

2. Pharmacologie

2.1. Structure moléculaire

Les anthracyclines possèdent la structure polyaromatique des tétracyclines, avec un amino-sucrose, la daunosamine, qui est attachée par une liaison glycosidique. Les agents cytotoxiques de cette classe ont tous une structure quinone et hydroquinone, qui leur permet de fonctionner comme accepteur et donneur d'électrons. Les structures moléculaires des diverses anthracyclines utilisées en clinique sont présentées dans la Figure 1.[2]

2.2. Absorption/élimination

Les anthracyclines sont habituellement administrées par la veine, puis sont rapidement éliminées du plasma. La courbe d'élimination de la doxorubicine est multiphasique, et le temps d'élimination est de 30 h. Ces substances sont rapidement captées par différents organes : cœur, reins, poumons, foie et rate. Elles ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique. La daunorubicine, la doxorubicine et leurs dérivés sont éliminées après conversion métabolique en une variété de substances inactives ou moins actives.[2]

2.3. Principaux mécanismes d'action

1° *Intercalation dans la molécule d'ADN* : la structure polyaromatique plane des anthracyclines leur permet de se placer entre deux paires de bases de l'ADN et d'y contracter des liaisons de haute affinité.

2° *Interaction avec l'enzyme topo-isomérase II* : la présence de la molécule d'anthracycline au niveau du complexe topo-isomérase II et ADN stabilise les coupures double brins et inhibe l'action de l'enzyme chargée de relier les extrémités libres des brins coupés pour la restitution de la structure tridimensionnelle de l'ADN.

3° *Formation de radicaux libres* : la réduction enzymatique de l'anneau anthracycline produit un radical libre semiquinone qui à son tour conduit à la production d'un radical libre hydroxyle ; de plus, la conjugaison de la partie hydroquinone de la molécule d'anthracycline

avec le fer ferrique intracellulaire peut conduire à la production non-enzymatique de radicaux libres.[1]

3. Toxicité cardiaque

La formation de radicaux libres est déterminante pour expliquer la toxicité cardiaque, et moins la cytotoxicité antitumorale. Elle aboutit à la peroxydation des lipides des membranes mitochondriales et du réticulum sarcoplasmique par liaison avec le diphosphatidyl-glycérol. Les cellules myocardiques sont très riches en mitochondries et très pauvres en enzymes protectrices des radicaux libres comme la catalase ou la superoxyde dismutase. Enfin, sur le plan métabolique, la doxorubicine subit un processus d'oxydo-réduction par une C13 aldocétoréductase, présente dans le cœur, mais absente du plasma, qui transforme la doxorubicine en doxorubicinol, métabolite moins actif que la molécule-mère sur le plan tumoral mais plus toxique sur le cœur par son action sur la pompe à calcium du sarcoplasme.[3,4]

3.1. Conséquences anatomo-pathologiques

Macroscopiquement, le cœur endommagé par les anthracyclines est flasque et ses ventricules sont souvent dilatés. Occasionnellement, on découvre des thrombi pariétaux.

Microscopiquement, la turgescence du réticulum sarcoplasmique peut conduire à une coalescence, avec un aspect vacuolaire. Une dégénérescence cellulaire avec des myofibrilles de plus en plus rares et d'occasionnelles « cellules fantômes » sont diffusément répandues dans le myocarde, qui montre par ailleurs un œdème interstitiel. Les myocytes perdus par nécrose ne sont pas remplacés, mais les myocytes restant augmentent de taille pour compenser. A un stade avancé, il y a une augmentation du tissu interstitiel et la fibrose s'installe.

La microscopie électronique peut révéler une déplétion en granules de glycogène et une augmentation des mitochondries, avec une turgescence et une perturbation des membranes et des crêtes mitochondriales. On peut découvrir également une concentration accrue de la chromatine nucléaire avec des nucléoles anormaux, qui peut aller jusqu'à la dégénérescence nucléaire (Figure 2).

Ces anomalies peuvent être étudiées par biopsie endomyocardique et quantifiées dans un score de gravité de 0 à 3 (Tableau 1).

3.2. Aspects cliniques

Présentation :

a) La cardiotoxicité *aiguë et subaiguë* : Elle survient immédiatement ou dans les heures et jours après l'injection et consiste en plusieurs types d'effets : troubles du rythme et de la conduction observés dans 1/3 des cas et disparaissant avant la cure suivante, syndrome péricardite et myocardite très rare mais létal dans ¼ des cas, atteintes myocardiques transitoires pouvant aboutir à une incompetence myocardique chez certains patients fragilisés et être réversible, épisodes de vasoconstriction coronaire pouvant entraîner une nécrose myocardique mais exceptionnels.[5,6]

b) La cardiotoxicité *chronique* : Elle aboutit à un tableau d'insuffisance cardiaque congestive. En moyenne, la survenue se situe autour de 1 mois après la dernière injection et des décompensations sont observées jusqu'à 2 ans après. Il s'agit de cardiotoxicité *tardive*. [7,8]

c) Les *facteurs de risque* [9] pour le développement d'une toxicité cardiaque après l'exposition aux anthracyclines sont :

1. dose cumulée totale élevée
2. taux pics sériques élevés
3. précédente ou concomitante irradiation médiastinale ou cardiaque
4. administration concomitante d'autres substances antitumorales potentiellement cardiotoxiques (cyclophosphamide, cytosine arabinoside,...)
5. âge au moment de l'exposition et temps écoulé depuis la fin de la chimiothérapie
6. anamnèse antérieure de pathologie cardiaque

3.3. Moyens d'évaluation de l'atteinte cardiaque

Plusieurs techniques ont été utilisées pour surveiller et quantifier la gravité de la toxicité cardiaque pouvant survenir à un moment donné du traitement chez un patient donné. Ces différentes techniques ont eu un succès variable, le but étant de fournir au patient une marge de sécurité et de comparer l'index thérapeutique des différents médicaments.

Certaines de ces techniques sont limitées par la sécurité, la disponibilité, le coût, l'exactitude et le confort du patient. Les moyens d'investigation non invasifs sont souvent limités par la disparité entre la progression anatomique et physiologique.

Aucune méthode n'est infaillible ; il paraît donc indispensable de combiner les différentes techniques afin d'éclaircir les situations qui exigent la plus grande exactitude.

Les techniques le plus couramment employées sont les suivantes :

a) *Electrocardiogramme* : Les anomalies du complexe QRS et du segment ST-T ont de tout temps été utilisées pour indiquer la toxicité. Les troubles de la repolarisation sont non

spécifiques et peuvent être affectés par maints autres facteurs tels les troubles électrolytiques. La diminution d'amplitude du QRS accompagne souvent des dégâts déjà importants. L'ECG n'est donc pas une technique utile dans la détection précoce des lésions cardiaques induites spécifiquement par les anthracyclines. Cependant l'ECG à haute amplification offre une meilleure résolution, et donc une possibilité de détection plus précoce. En effet, il existe des potentiels électrocardiographiques de faible amplitude, dont la manifestation sur la surface corporelle est trop faible pour être détectée par des techniques de mesure de routine. Il s'agit par exemple des potentiels produits par la conduction lente et non homogène d'un myocarde ventriculaire lésé (nommés potentiels tardifs). Ces potentiels sont faibles, car le front d'activation est lent et fractionné, ou la masse de tissu se dépolarisant s'est amoindrie, ou pour les deux raisons. Quoiqu'il en soit, la mesure des potentiels bioélectriques produits par ces tissus reste importante à des fins diagnostics. La difficulté dans l'identification de ces potentiels réside dans le fait que le signal est plus faible que le bruit électrique produit par diverses sources.[10] Cette difficulté est contournée par le « moyennage » de nombreux cycles, ce qui élimine le « bruit » provenant de sources autres que le cœur.

- b) *Echocardiogramme* : Plusieurs centres ont employé les échocardiogrammes en mode 2D et M pour démontrer la détérioration infraclinique de la fonction cardiaque, utile à la modification appropriée des doses et ainsi à la réduction de l'incidence des défaillances cardiaques.[11] La surveillance s'est souvent concentrée sur les modifications de la fonction systolique [12] (fraction d'éjection, fraction de raccourcissement, vitesse de raccourcissement,...), mais les paramètres diastoliques [13,14] (patterns du flux transmitral, index de remplissage du ventricule gauche) sont également affectés par la toxicité des anthracyclines. De plus, l'étude de l'augmentation du travail cardiaque provoquée par l'exercice ou chimiquement permet une analyse de la réserve cardiaque, souvent diminuée après traitement par anthracyclines, alors que la fonction au repos est encore dans les normes.[15,16,17,18]
- c) *Angioscintigraphie* : Elle permet d'étudier la fraction d'éjection du ventricule gauche, la phase ventriculaire gauche selon analyse de Fourier et les profils de remplissage diastoliques. Les modifications sous stress peuvent également être considérées, comme

témoins de la réserve cardiaque. Cependant, si l'angioscintigraphie est largement utilisée chez l'adulte, son application chez l'enfant est nettement moins documentée.[1]

- d) *Biopsie endomyocardique* : Elle est indiquée dans les cas où les tests non invasifs montrent une fonction cardiaque largement en dessous de la norme, surtout si elle est accompagnée d'une symptomatologie de défaillance cardiaque. Elle permet le diagnostic différentiel avec une infiltration tumorale du myocarde ou avec une myocardite d'origine infectieuse.[1]

Est à l'étude le dosage de taux sériques de troponine comme reflet d'une atteinte myocardique liée à l'administration d'anthracyclines. Il s'agit là d'un moyen d'investigation intéressant car peu invasif.

3.4. Particularités chez l'enfant et incidence

La toxicité cardiaque aiguë, subaiguë et chronique se présente chez l'enfant telle que chez l'adulte. Elle ne semble pas plus fréquente cliniquement, les lésions anatomiques restant souvent silencieuses à court terme sur un cœur sain d'enfant, doué de réserves contractiles pour l'avenir. Les décompensations tardives 10 à 15 ans après le traitement de la tumeur sont décrites chez l'enfant en raison du taux de guérison de plus en plus élevé. Les tumeurs pédiatriques sont plus chimiocurables que les tumeurs de l'adulte, permettant des survies prolongées dans plus des deux tiers des cas traités. Le spectre d'activité des anthracyclines y est, en outre, très étendu : elles sont largement utilisées dans les hémopathies (leucémies aiguës lymphoïdes et myéloïdes, lymphomes malins non hodgkiniens et maladie de Hodgkin), les tumeurs embryonnaires (néphroblastomes, neuroblastomes, hépatoblastomes), les sarcomes des parties molles (rhabdomyosarcomes et tumeurs mésenchymateuses malignes) et les sarcomes osseux (sarcomes d'Ewing et ostéosarcomes).[19]

3.5. Surveillance

Des guidelines pour le monitoring cardiaque des enfants pendant et après la chimiothérapie par anthracyclines ont été établies en 1992 par le Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. Leurs recommandations portent sur les moyens standard de surveillance cardiaque non-invasive pour ce type de patients et la modification de la chimiothérapie en relation avec les résultats d'examens pour le préservation de la fonction cardiaque.[20]

Fréquence des contrôles : Tous les patients destinés à recevoir des anthracyclines devraient bénéficier d'une évaluation cardiaque de base, avec un ECG, un échocardiogramme et si possible une scintiangiographie. La surveillance successive s'opère comme suit :

1. Un échocardiogramme devrait être effectué avant chaque nouvelle cure d'anthracyclines.
2. Au-delà d'une dose cumulée totale de 300 mg/m², une scintiangiographie est conseillée avant chaque nouvelle cure d'anthracyclines, si elle accompagnée d'une irradiation médiastinale de plus de 1'000 cGy.
3. Au-delà d'une dose cumulée totale de 400 mg/m², une scintiangiographie devrait être effectuée avant chaque nouvelle cure, même en l'absence d'irradiation médiastinale.
4. Après la fin de la chimiothérapie, le suivi devrait inclure un échocardiogramme à 3-6 mois et à 12 mois de la fin du traitement, de même qu'un ECG et une scintiangiographie à 1 an.

Suivi cardiaque à long terme : Si les contrôles effectués 1 an après la chimiothérapie se révèlent normaux, le suivi à plus long terme est le suivant :

1. Un ECG et un échocardiogramme tous les 2 à 3 ans.
2. Une scintiangiographie et un ECG sur 24 h tous les 5 ans.

Les patients présentant une fonction cardiaque anormale en fin de traitement devraient bénéficier d'un examen par année, et plus souvent si dicté par la clinique (Figure 3).

Une détérioration significative de la fonction cardiaque nous est suggérée par les éléments suivants :

- A) Une chute de la fraction de raccourcissement de plus de 10% par rapport au contrôle précédent.
- B) Une fraction de raccourcissement inférieure à 29%.
- C) Une chute de la fraction d'éjection de plus de 10% par rapport au contrôle précédent.
- D) Une fraction d'éjection inférieure à 55%.
- E) Une chute de la fraction d'éjection au test de stress.

Adaptation de la thérapie par anthracyclines : Si à deux reprises les contrôles révèlent une fraction de raccourcissement et une fraction d'éjection diminuées, une biopsie du myocarde devrait être effectuée. Les anthracyclines devraient être arrêtées jusqu'à l'obtention d'une

biopsie qui exclut une cardiomyopathie par anthracyclines, ou la récupération prouvée par échocardiogramme et scintiangiographie de la fonction cardiaque. Lorsque la détérioration de la fonction ventriculaire n'est démontrée que par l'un des deux examens, les anthracyclines devraient être suspendues temporairement. Si la dysfonction cardiaque est infirmée par les examens successifs, les anthracyclines peuvent être reprises (Figure 4).

Ces directives ont été largement contestées par *Lipshultz*, dans une publication de *Pediatrics* en 1994.[21] Il répond clairement qu'au vu de l'absence de données aucune recommandation pour la modification du traitement basée sur des trouvailles d'investigations cardiaques anormales chez des patients sans évidence clinique de cardiotoxicité ne peut être approuvée. Lorsque une évidence clinique de cardiotoxicité est présente, une modification des doses d'anthracyclines est recommandée. Il propose en outre une étude prospective afin de déterminer les effets de la modification des doses basée sur les résultats d'examens cardiaques.

3.6. Prévention

Stratégie de type « restrictif » : Il est recommandé de ne pas dépasser des doses cumulées de 350 à 400 mg/m² d'anthracyclines et des doses encore moindres (300 mg/m²) lorsqu'une irradiation du médiastin est rendue nécessaire par la maladie.

Administration : La modification du schéma d'administration dans le sens d'une répartition hebdomadaire de la dose, en lieu et place de la dose unique plus importante administrée classiquement de façon ponctuelle, de même que l'augmentation de la durée de la perfusion, en passant du bolus à une administration sur 48 à 96 h, permettent de réduire le pic de concentration plasmatique, qui paraît avoir une certaine importance dans la genèse de la toxicité myocardique. Sur le plan de l'activité antitumorale, plusieurs études ne vont pas dans le sens d'une moindre efficacité.

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

Formes liposomales : L'encapsulation des anthracyclines au sein de structures liposomales permet, chez l'animal, une diminution de leur captage et de leur rétention dans le tissu cardiaque ; une augmentation du captage est observée parallèlement dans le foie, le poumon et la rate, sans diminution de l'activité antitumorale ; la cardiotoxicité est significativement diminuée au score de biopsie myocardique. Des études de phase II ont été complétées chez l'adulte prouvant la réduction de la cardiotoxicité tout en conservant l'activité antitumorale.

Durant les 25 ans qui nous séparent de l'introduction clinique des anthracyclines, une quantité énorme de connaissances concernant leur fonction, leur mécanisme d'action et leur toxicité, en particulier la toxicité cardiaque, a été mise à la lumière du jour. Exploitions ces connaissances, en particulier avec l'introduction de cardioprotecteurs, qui permettraient une utilisation plus raisonnable et plus prudente des anthracyclines.

4. Patients et méthodes

4.1. Population étudiée

L'Unité de Cardiologie pédiatrique de l'Hôpital des Enfants de Genève, conjointement à l'Unité d'Onco-hématologie pédiatrique, s'est intéressée au suivi échocardiographique des enfants exposés au traitement par anthracyclines pour en déterminer l'incidence de la cardiotoxicité. Il s'agit d'une étude principalement rétrospective, portant sur un collectif de 36 patients onco-hématologiques, sur une période qui s'étend de janvier 1992 à septembre 1999. Le principal critère d'exclusion consiste à écarter les patients présentant un dossier échocardiographique incomplet, en particulier en cas d'absence d'échocardiogramme de départ ou d'inexistence de tout suivi échocardiographique (36 patients inclus après examen de 75 dossiers).

La répartition selon les sexes révèle 20 garçons et 16 filles. Leur âge va de 4 mois à 16 ans 7 mois (moyenne 8 ans 2 mois ; médiane 6 ans 2 mois). La surface corporelle, calculée selon les tables standards, part de 0.32 m² et arrive jusqu'à 1.78 m² (moyenne 1.03 m² ; médiane 0.95 m²).

Sur les 36 patients, nous comptons :

- 22 patients en rémission, dont 12 reconvoqués entre le 21 avril et le 13 juillet 1999
- 5 patients en cours de traitement
- 8 décès (7 en cours de traitement), de cause extracardiaque
- 1 départ dans le pays d'origine

La distribution des patients selon les tumeurs montre : 8 leucémies lymphoblastiques aiguës, 4 leucémies myéloblastiques aiguës, 1 leucémie myéloïde chronique, 4 lymphomes non hodgkiniens, 4 lymphomes de Hodgkin, 5 sarcomes d'Ewing, 3 ostéosarcomes, 1 chondrosarcome, 3 tumeurs de Wilms, 3 neuroblastomes.

Les types d'anthracyclines administrés ont été :

doxorubicine	23 patients
daunorubicine	9 patients (dont 1 a bénéficié d'un cardioprotecteur)
doxorubicine/daunorubicine	1 patient
doxorubicine/idarubicine	1 patient
idarubicine	1 patient
épirubicine	1 patient

Le patient le moins exposé aux anthracyclines a reçu une dose cumulée totale de 60 mg/m² ; le patient le plus exposé, qui a de ce fait bénéficié d'un cardioprotecteur expérimental (dexrazoxane, Cardioxane®) avec l'autorisation de la commission d'éthique, a reçu une dose cumulée totale de 540 mg/m². En moyenne, les patients ont reçu 223 mg/m² d'anthracyclines, la médiane étant de 205 mg/m².

A noter que 2 patients ont été irradiés spécifiquement dans la région médiastinale, avec une dose de 2'500 cGy.

Le suivi à court/moyen/long terme après la fin de la chimiothérapie n'a pu être réalisé que pour les 23 patients en rémission. La durée du suivi va de 15 jours à 6 ans 2 mois, avec une moyenne de 3 ans 6 mois et une médiane de 3 ans 1 mois.

4.2. Méthodes et mesures

4.2.1. *Rétrospective* : Chaque patient a bénéficié d'un échocardiogramme de départ avant d'initier la chimiothérapie par anthracyclines ; ensuite, les intervalles entre les divers échocardiogrammes de contrôle de même que le type de suivi dépendent du protocole adopté selon la tumeur.

4.2.2. *Prospective* : Sur les 36 patients, nous avons pu convoquer, pour un contrôle échocardiographique à distance de la fin du traitement par anthracyclines, 12 patients en rémission, tous disposés à participer à l'étude. Les mesures effectuées sont similaires à celles des autres patients. Ce petit groupe qui constitue un tiers des patients étudiés est représentatif du collectif total, en ce qui concerne la variation de la dose cumulée totale d'anthracyclines.

4.2.3. *Technique* : L'échocardiogramme est effectué en mode M pour tous les patients, accessoirement en mode 2D, surtout pour les 12 patients suivis à plus long terme. Chaque échocardiogramme est lu par un seul médecin, supervisé par un même spécialiste en échocardiographie pédiatrique. Sur chaque rapport échocardiographique figurent le poids et la taille du patient.

4.2.4. *Mesures* : Les paramètres dont nous avons tenu compte sont :

LVID	: left ventricular internal diameter (diastolic/systolic) (diamètre intérieur du ventricule gauche)	cm
LVPW	: left ventricular posterior wall (diastolic/systolic) (épaisseur de la paroi postérieure du ventricule gauche)	cm
IVS	: interventricular septum (diastolic/systolic) (épaisseur du septum interventriculaire)	cm
ET	: ejection time (temps d'éjection)	sec
RR	: RR distance (distance RR)	sec
LAD/Ao	: left auricular diameter/aortic diameter (rapport diamètre oreillette gauche/diamètre aorte)	

Figure 5

Les valeurs normales de ces paramètres apparaissent dans le Tableau 2.

Chaque valeur résulte de la moyenne de 3 mesures effectuées sur chaque tracé échographique unidimensionnel, selon la méthode « leading edge », ceci pour chaque patient. Chaque dossier a été traité de façon similaire.

4.2.5. *Calculs* : A partir des données récoltées, nous avons pu effectuer un certain nombre de calculs permettant d'évaluer la fonction systolique du ventricule gauche, en particulier :

- FS (%) : fractional shortening
(fraction de raccourcissement du ventricule gauche)
$$(LVIDd-LVIDs/LVIDd) \times 100$$
- mean Vcf (circumferences/sec) : rate-corrected mean velocity of fiber shortening
(vitesse corrigée de raccourcissement du ventricule gauche)
$$LVIDd-LVIDs/LVIDd \times (ET/\sqrt{RR})$$
- FE (%) : fractional ejection
(fraction d'éjection du ventricule gauche)
$$LVdiast\ volume-LVsyst\ volume/LVdiast\ volume$$

où $volume = D^3 \times 7/(2.4+D)$
et D est le diamètre ventriculaire
selon la formule de Teichholz
- FT (%) : fractional thickening
(fraction d'épaississement de la paroi postérieure du ventricule gauche)
$$(LVPWs-LVPWd/LVPWd) \times 100$$

Nous considérons :

- dans la norme, une FS supérieure ou égale à 35%
à la limite, une FS entre 30 et 34%
anormale, une FS inférieure à 30%
- dans la norme, une mean Vcf de 1.1 ± 0.15 circ/sec [22]
- anormale, une FE inférieure à 50%

5. Résultats

Les patients, leur diagnostic, leur traitement et leurs contrôles échographiques figurent dans les Tableaux 3 et 4. Les graphiques représentés dans les Figures 6 rapportent la fraction de raccourcissement (respectivement la meanVcf et la fraction d'éjection) calculée, en fonction du temps, pour chaque patient; la quantification de la dose se visualise par des points de taille proportionnelle à la dose totale reçue jusque là.

Parmi les 36 patients pris en considération, 21 présentent une fraction de raccourcissement de départ supérieure à 35%, et 15 ont une fraction de raccourcissement de départ entre 30 et 35%. Aucun des patients ne présente d'emblée une valeur inférieure à 30%.

Nous ne constatons de symptomatologie de défaillance cardiaque chez aucun des patients étudiés. Sur 36 patients, 8 (22%) présentent une chute de leur fraction de raccourcissement en-dessous de 30%, à un moment donné de leur traitement, indépendamment de la dose totale accumulée d'anthracyclines et du temps. 25 patients (69%) présentent une chute de la fraction de raccourcissement de 3,3% en moyenne, indépendamment de la dose et du temps (Figure 7). Le test statistique de Student révèle une valeur de $p=0,005$.

Sur les 17 patients ayant accumulé une dose totale d'anthracyclines inférieure à 200 mg/m^2 , 3 (18%) présentent une fraction de raccourcissement finale inférieure à 30%, et 13 (76%) ont une chute de la fraction de raccourcissement de 2,6% en moyenne, de $37,2\pm 4,1\%$ à $34,6\pm 4,4\%$ (Figure 8). La valeur de $p=0,0528$.

Sur les 11 patients qui ont cumulé une dose totale entre 200 et 300 mg/m^2 , 2 (18%) présentent une fraction de raccourcissement finale inférieure à 30%, et 6 (55%) ont une diminution de la fraction de raccourcissement de 1,9% en moyenne, de $36,5\pm 4,9\%$ à $34,6\pm 5,5\%$ (Figure 9). La valeur de $p=0,4863$.

Sur les 8 patients avec une dose cumulée totale supérieure à 300 mg/m^2 , 3 (38%) présentent une fraction de raccourcissement finale inférieure à 30%, et 7 (88%) voient leur fraction de raccourcissement chuter de 6,8% en moyenne, de $38\pm 4,9\%$ à $31,2\pm 3,2\%$ (Figure 10). La valeur de $p=0,0156$. Le test de chi carré (χ^2) montre une valeur de 0,3.

La meanVcf et la FE calculées présentent la même distribution selon les doses administrées. La fonction systolique mesurée à partir de l'échographie bidimensionnelle n'étant pas effectuée pour chaque patient, nous n'avons donc pas pu la prendre en considération. Il en est de même pour l'évaluation de la fonction diastolique.

Nous constatons que la FS de départ varie entre 30,6 et 46,5%, avec une moyenne de 37,2% (+/- 4,5%). La FS mesurée immédiatement après la chimiothérapie varie entre 27,1 et 44,2%, avec une moyenne de 35,6%. La FS mesurée à distance de la fin de la chimiothérapie révèle les mêmes valeurs, mais avec une tendance à la baisse, puisque la moyenne s'amenuise à 33,9% (+/- 4,6%). D'autre part, si l'on rapporte cette FS à la dose cumulée totale d'anthracyclines, nous constatons que la fonction cardiaque se détériore progressivement avec l'augmentation des doses d'anthracyclines, selon la tendance $y = -0,0101x + 36,112$; la valeur de $p = 0,0871$ (Figure 11). Cette tendance est encore plus parlante sur notre petit collectif de patients reconvoqués et suivis à plus long terme. En effet, nous remarquons qu'avec le temps la détérioration de la fonction cardiaque devient encore plus évidente: $y = -0,0177x + 37,558$; la valeur de $p = 0,139$ (Figure 12).

6. Discussion

On peut constater par ces chiffres que la proportion de patients qui présentent une détérioration de la fonction cardiaque croît avec l'augmentation de la dose cumulée totale d'anthracyclines. Une partie de nos résultats est comparable aux données des études de la littérature.

Dans l'étude de *von Hoff* et collaborateurs portant sur 3'941 patients adultes traités, l'incidence de défaillance cardiaque était de 1.4% pour les patients recevant un dose totale cumulée inférieure à 400 mg/m², de 3.6% pour ceux compris entre 400 et 500 mg/m², et de 11.2 % pour les patients dépassant 550 mg/m². [23]

Notre étude ne révèle pas de patients présentant une défaillance cardiaque à la suite d'un traitement par anthracyclines. Aussi le collectif étudié est bien trop petit pour tirer des conclusions sur des phénomènes de si faible incidence.

Bu'Lock a évalué prospectivement la fonction cardiaque de 125 enfants pendant leur traitement, utilisant la fraction de raccourcissement comme indicateur de cardiotoxicité. La fraction de raccourcissement diminue avec l'augmentation de la dose totale cumulée, selon une moyenne de 1% par 100 mg/m². 5% des patients ont développé une défaillance cardiaque et 19% des patients avaient une fraction de raccourcissement pathologique (en général bien en-dessous de 30%). Il ressort de cette étude une susceptibilité individuelle à la cardiotoxicité, surtout pour des doses cumulées supérieures à 200 mg/m². [12]

Dans notre étude, le pourcentage de patients présentant une fraction de raccourcissement pathologique à la fin du traitement par anthracyclines (toutes doses confondues) est tout à fait comparable ; en effet, elle s'élève à 22%. Notre étude met également en évidence que, à des doses d'anthracyclines supérieures à 300 mg/m², la susceptibilité à la cardiotoxicité s'accroît sensiblement.

Lipshultz a considéré le cas de 115 enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë traités 1 à 15 ans plus tôt par la doxorubicine. 57% des patients présentaient une augmentation de la postcharge ventriculaire gauche (estimée par le stress pariétal en fin de systole) et une diminution de la contractilité (estimée par l'index stress-velocity). 65% des patients qui

avaient reçu au moins 228 mg/m² de doxorubicine avaient une postcharge augmentée (59%), une contractilité diminuée (23%), ou les deux. L'augmentation de la postcharge était due à l'amincissement de la paroi ventriculaire, et non à une hypertension ou à une dilatation ventriculaire. 11 patients ont présenté une défaillance cardiaque dans la première année après la fin du traitement ; de ceux-ci, 5 ont souffert de défaillance cardiaque récurrente de 3.7 à 10.3 ans après la fin du traitement par la doxorubicine (aucun patient n'a présenté de défaillance cardiaque tardive comme premier épisode).[24]

Parmi nos patients ayant reçu une dose d'anthracyclines supérieure à 200 mg/m², 67% présentent une diminution de leur fonction systolique, sous forme de chute de la fraction de raccourcissement, mais en fait très peu tombent dans des valeurs pathologiques franches. Ces valeurs correspondent aux incidences étudiées par *Lipshultz*.

Steinherz a évalué par échocardiogrammes 201 enfants ayant reçu une dose cumulée totale d'anthracyclines de 200 à 1275 mg/m² (moyenne, 450 mg/m²), de 4 à 20 ans après la fin de leur traitement (moyenne, 7 ans). 23% des patients présentaient une fonction cardiaque anormale à long terme. 38% des patients avec un suivi de plus de 10 ans (dose d'anthracyclines moyenne, 495 mg/m²) révélaient une fonction cardiaque anormale, alors que 18% des patients avec un suivi inférieur à 10 ans présentaient des troubles pathologiques. [25]

Parmi nos patients ayant reçu une dose d'anthracyclines supérieure à 200 mg/m², 28% présentent une fraction de raccourcissement finale pathologique. D'autre part, même si notre petit collectif prospectif n'a bénéficié que d'un suivi maximal d'un peu plus de 7 ans, nous mettons déjà en évidence une accentuation de la susceptibilité individuelle aux diverses doses d'anthracyclines.

Dans une autre étude, *Steinherz* considère 15 patients souffrant d'une cardiomyopathie symptomatique induite par les anthracyclines (sortis d'un lot de 300 patients bénéficiant d'une évaluation cardiaque au moins 4 ans après la fin de la chimiothérapie). Ces patients avaient reçu entre 285 et 870 (moyenne, 540) mg/m² de daunorubicine ou/et doxorubicine 6 à 19 (moyenne 12) ans avant l'apparition des symptômes tardifs. 7 patients avaient également été exposés à une radiothérapie médiastinale de 2'100 à 4'000 cGy. Les résultats révèlent une

fraction de raccourcissement de 8-20% (moyenne 17%) et une fraction d'éjection de 8-59% (moyenne 38%).[26]

Nous avons également été attentifs aux effets de la radiothérapie sur l'accentuation de la susceptibilité à la cardiotoxicité des anthracyclines. 9 de nos 36 patients ont bénéficié d'une radiothérapie, leur exposition variant de 1'200 à 4'800 cGy. 7 d'entre eux n'ont pas dépassé la dose de 200 mg/m² d'anthracyclines, mais 2 d'entre eux ont reçu 350 et 365 mg/m². Dans ce groupe, nous constatons que l'incidence de la détérioration de la fraction de raccourcissement est bien plus élevée que dans le groupe de la même catégorie ; en effet, elle s'élève à 78%.

En résumé, l'incidence de la cardiotoxicité des anthracyclines semble être en étroite corrélation avec la dose cumulée totale d'anthracyclines, la longueur du suivi et l'exposition à une radiothérapie médiastinale.

Il est important de se rappeler que la fonction cardiaque se modifie avec l'âge. A l'âge de 6 mois, le nourrisson a acquis un nombre définitif de cellules myocardiques. Une augmentation du travail du cœur conduira donc dès lors à une hypertrophie des fibres existantes et non pas à la création de nouvelles fibres. Du nourrisson à l'adulte, on assiste à une augmentation physiologique de la postcharge du cœur, définie comme la tension développée par le muscle cardiaque lors de la contraction ; elle s'élève avec la pression artérielle et la taille du ventricule gauche qui, toutes deux, augmentent avec la croissance somatique. Parallèlement à cette augmentation de la postcharge, on assiste à une diminution de la fraction de raccourcissement du ventricule gauche. En effet, pour un niveau donné de longueur diastolique des fibres et de contractilité myocardique, le degré de raccourcissement est inversement proportionnel à la postcharge. C'est la raison pour laquelle une interprétation des diverses valeurs obtenues sera plus fiable en ne tenant compte que des paramètres réellement pathologiques ou des modifications significatives de la fraction de raccourcissement. Cet effet de « vieillissement » n'est pas facile à mettre en évidence chez l'enfant, et surtout avec le type de mesures effectuées.

En outre, dans l'interprétation de ces résultats, il est indispensable de tenir compte de la marge d'erreur, due à l'imperfection des mesures. Malgré le fait que chaque valeur représente la moyenne de 3 mesures effectuées, il n'en reste pas moins que l'erreur de lecture est

importante. Elle s'élève en moyenne à 1 mm pour chaque mesure, ce qui mène à une erreur d'environ 5% et à une variabilité relativement importante des valeurs calculées, difficiles à interpréter. L'imperfection des mesures est à mettre sur le compte de problèmes techniques, liés à la mesure elle-même sur papier de diverses qualités, à la présence de voies veineuses centrales, à la paucité de la régularité des contrôles échographiques dues à des difficultés de programmation, à l'état somatique et psychologique des patients onco-hématologiques souvent très craintifs. Cette étude rétrospective a permis de mettre en évidence un certain dysfonctionnement dans la régularité des contrôles échographiques chez les patients onco-hématologiques bénéficiant d'un traitement par des anthracyclines.

D'autre part, l'analyse statistique de nos données montre une tendance à la baisse de la fraction de raccourcissement finale en relation avec la dose cumulée d'anthracyclines ou la durée d'observation de la fonction cardiaque. Le test de Student nous indique que cette tendance n'atteint cependant pas un seuil statistiquement significatif. En outre, la valeur finale de la fraction de raccourcissement diffère de la valeur initiale qui diminue globalement pour tous les patients. Uniquement 12% de la variabilité de la fraction de raccourcissement peut être attribuée aux variables prises en considération (dose cumulée totale d'anthracyclines et durée d'observation). Cependant, pour des doses d'anthracyclines cumulées supérieures à 300 mg/m², la chute de la fraction de raccourcissement est statistiquement significative, selon le test de Student. A ces doses, le test de chi carré (χ^2) de raccourcissement est statistiquement significative, selon le test de Student. A ces doses, le test de chi carré (anthracyclines et durée d'observation). Cependant, pour d

L'interprétation des résultats est rendue difficile par le fait que cette étude porte sur un collectif relativement petit. Une étude prospective incluant un collectif plus important, préconisant un suivi standardisé et régulier (en tenant compte de la variabilité des paramètres en fonction de la toxicité aiguë et chronique), et plus long terme, permettrait de tirer des conclusions plus précises.

Depuis les années 70, la littérature nous met en garde face à la cardiotoxicité induite par les anthracyclines et de nos jours des techniques de prévention sont mises en œuvre afin d'éviter les effets secondaires liés à l'utilisation de ces antitumoraux. [27,28] Parmi les agents

protecteurs sélectifs contre la toxicité cardiaque, le dexrazoxane (Cardioxane®) ou ICRF-187 semble être le plus efficace. [29,30] Il s'agit d'une bisdioxopiperazine, qui dans la cellule est hydrolysée en un chélateur dont la structure ressemble à l'EDTA. Le mécanisme par lequel le dexrazoxane prévient la toxicité cardiaque semble être la chélation du fer intracellulaire. Le dexrazoxane capte le fer du complexe doxorubicine-fer, qui catalyse la production de radicaux libres. Il s'agit donc d'un mécanisme plutôt de prévention de la formation de radicaux libres. Une étude randomisée conduite par Wexler et collaborateurs a évalué l'utilisation de l'ICRF-187 pour les sarcomes pédiatriques traités par la doxorubicine. Dans cette étude, il a été constaté une incidence significativement diminuée de la cardiotoxicité infra-clinique dans le groupe bénéficiant de l'ICRF-187. Ces données nous permettent de garder espoir quand à l'utilisation la moins offensive possible des anthracyclines en oncologie pédiatrique.

7. Conclusions

A l'Hôpital des enfants, nous traitons certaines pathologies oncologiques par cette classe de médicaments que sont les anthracyclines. Ces antitumoraux permettent certes d'améliorer le pronostic chez certains enfants ; il est cependant en notre devoir de considérer les effets secondaires décrits dans la littérature. C'est dans ce but que nous avons entrepris cette étude rétrospective, qui a permis par ailleurs de mettre en évidence un manque de protocole prospectif dans le suivi échocardiographique des patients onco-hématologiques.

Notre collectif étudié est constitué de 36 patients ; il s'agit donc d'un petit groupe, ce qui limite quelque peu la portée de nos conclusions. Cependant, nous constatons par des mesures et calculs simples que la fraction de raccourcissement, témoin de la fonction cardiaque, se détériore avec l'augmentation des doses cumulées totales d'anthracyclines. Cette susceptibilité, qui se manifeste principalement au-dessus de 300 mg/m² d'anthracyclines, s'accroît avec le temps, même après l'arrêt des médicaments. La radiothérapie est également un facteur aggravant.

Une étude prospective analysant tous les paramètres de la fonction systolique, de même que ceux de la fonction diastolique, et portant sur un collectif important, par l'intermédiaire d'un groupe collectif de recherche, avec un suivi à plus long terme (10 à 20 ans), pourrait apporter des éléments supplémentaires précieux et élucider le mystère de la susceptibilité individuelle.

Quelle que soit l'incidence à court ou à long terme rencontrée dans la littérature, la simple éventualité d'une toxicité cardiaque liée à l'administration d'anthracyclines doit alerter le corps médical et le pousser à tout mettre en œuvre pour tenter de réduire au minimum ce risque qui n'est pas anodin. Pour ce faire, une surveillance adéquate doit être établie et des mesures de prévention doivent être prises en compte, dans le but d'améliorer la qualité de vie actuelle et future de nos petits patients.

8. Appendice

Un des patients inclus dans notre collectif, âgé de 6 ans, a manifesté récemment, 2 ans après le diagnostic de leucémie myéloblastique aiguë, des symptômes clairs de défaillance cardiaque: fatigue, tachypnée, douleurs abdominales. Les trouvailles cliniques sont une tachycardie accompagnée d'un galop à l'auscultation cardiaque, une tachypnée avec hypoventilation de la base pulmonaire droite, et une hépatomégalie. Les investigations échocardiographiques révèlent une importante dilatation des 4 cavités cardiaques témoin d'une dysfonction globale, et une fraction de raccourcissement qui s'est effondrée de 38,9% avant traitement (35,1% 6 mois après traitement par 135 mg/m² de doxorubicine) à 17%. L'enfant est mis au bénéfice d'un traitement cardiotonique, avec une récupération de la fraction de raccourcissement à 31% après 5 mois de traitement. Le diagnostic de cardiomyopathie médicamenteuse sur exposition aux anthracyclines a été posé.

FS(%) des patients répartis par dose cumulée totale d'anthracyclines (mg/m2)

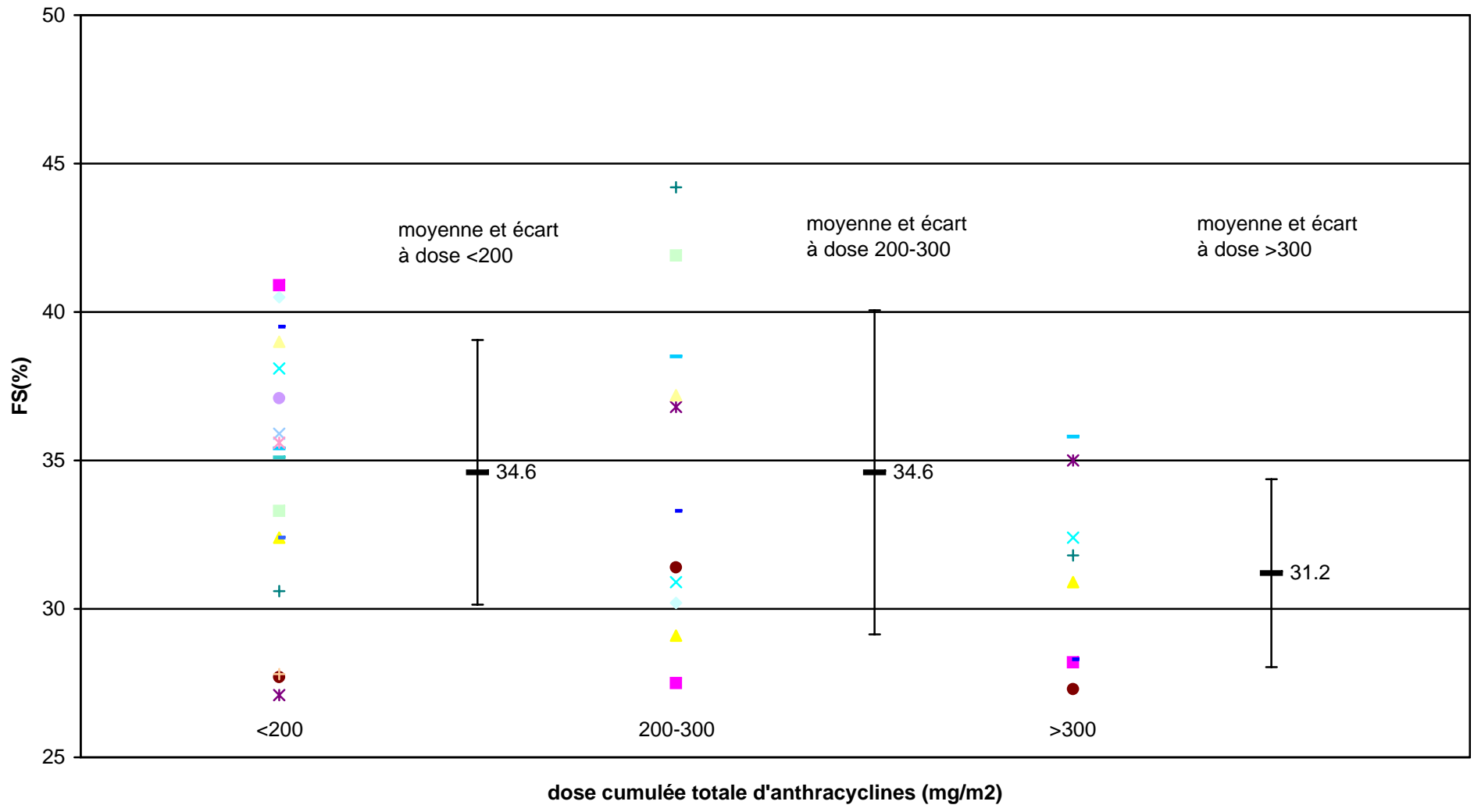
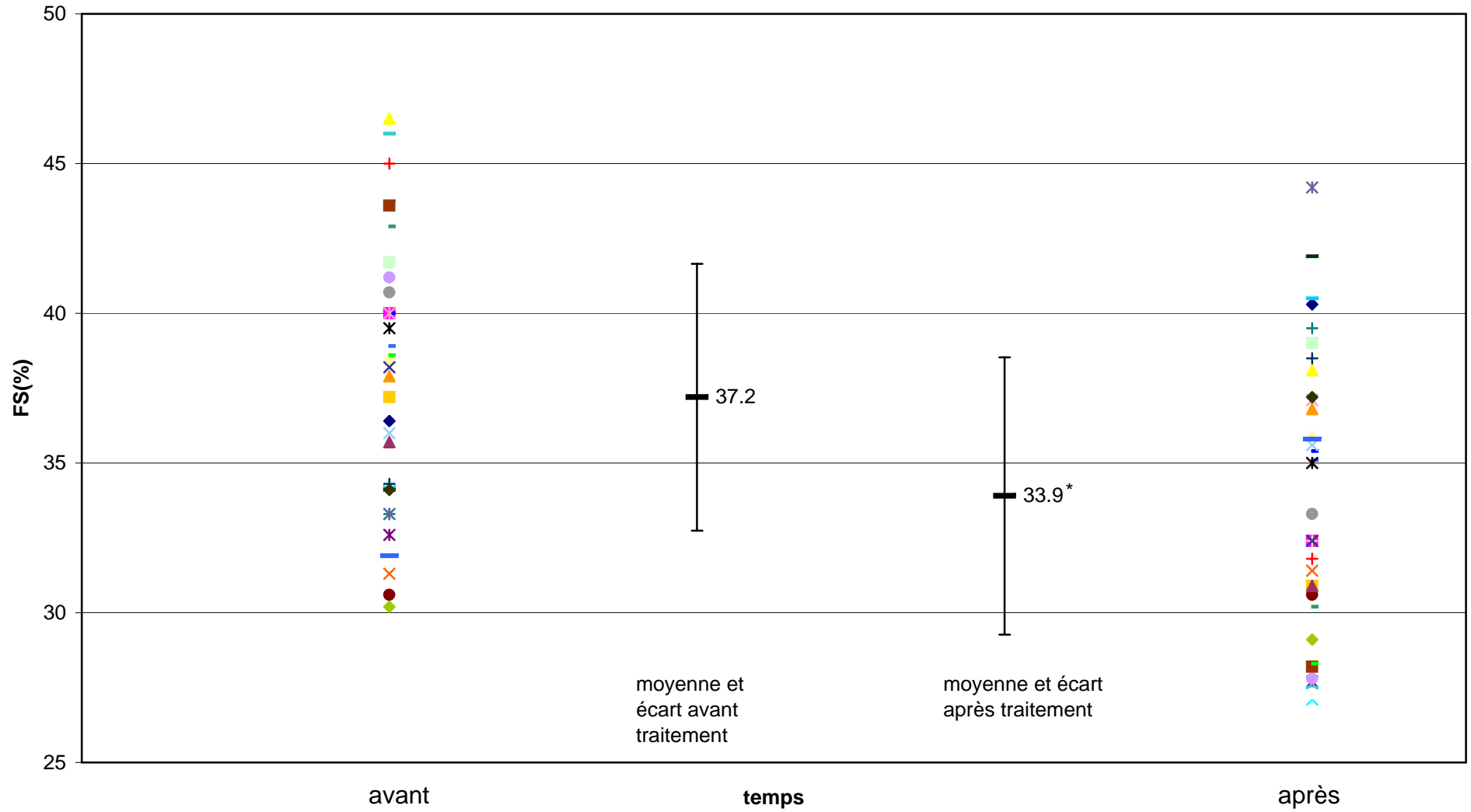
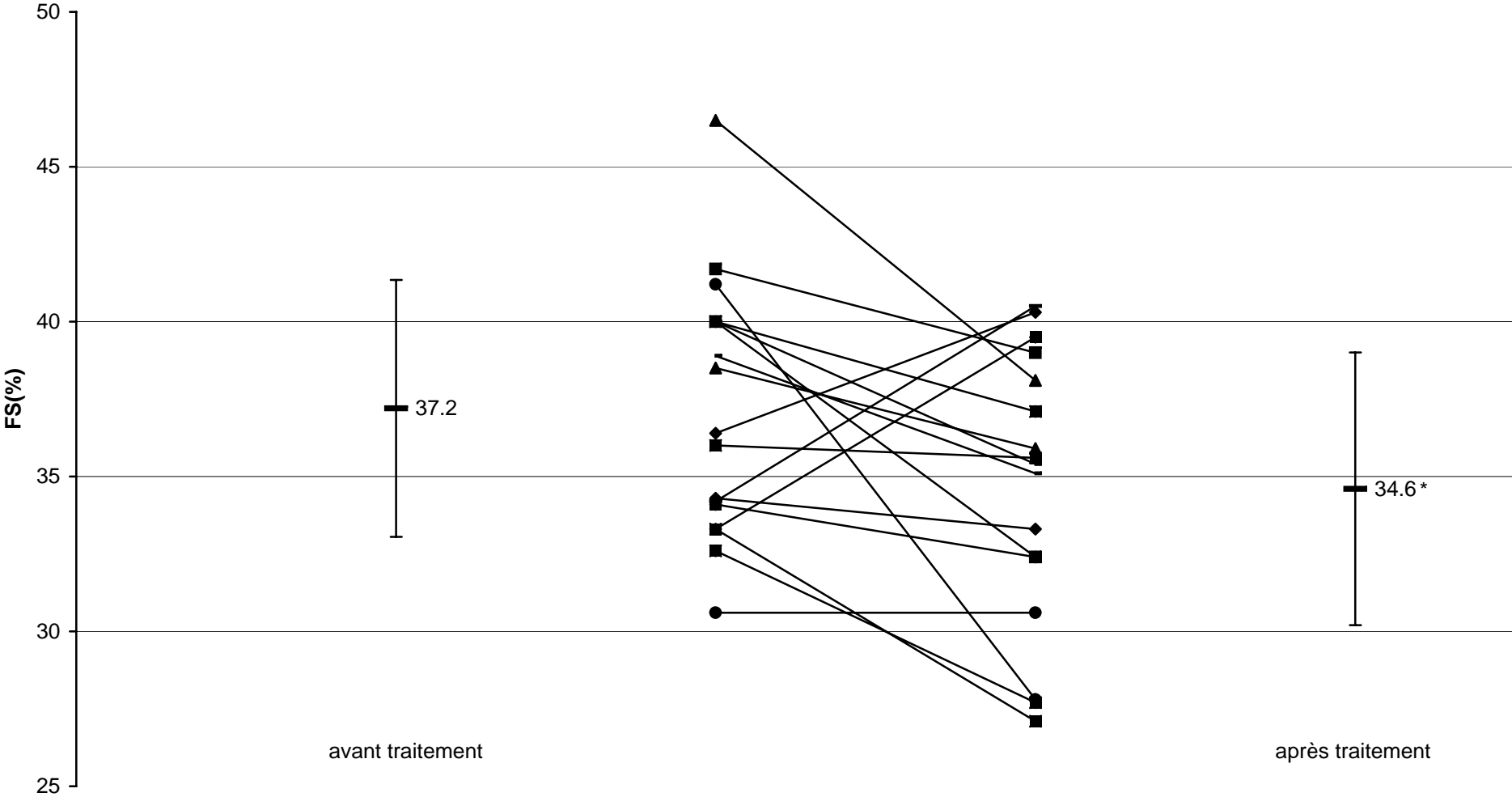


Figure 7: Evolution de la fraction de raccourcissement (FS) avant et après traitement par anthracyclines.



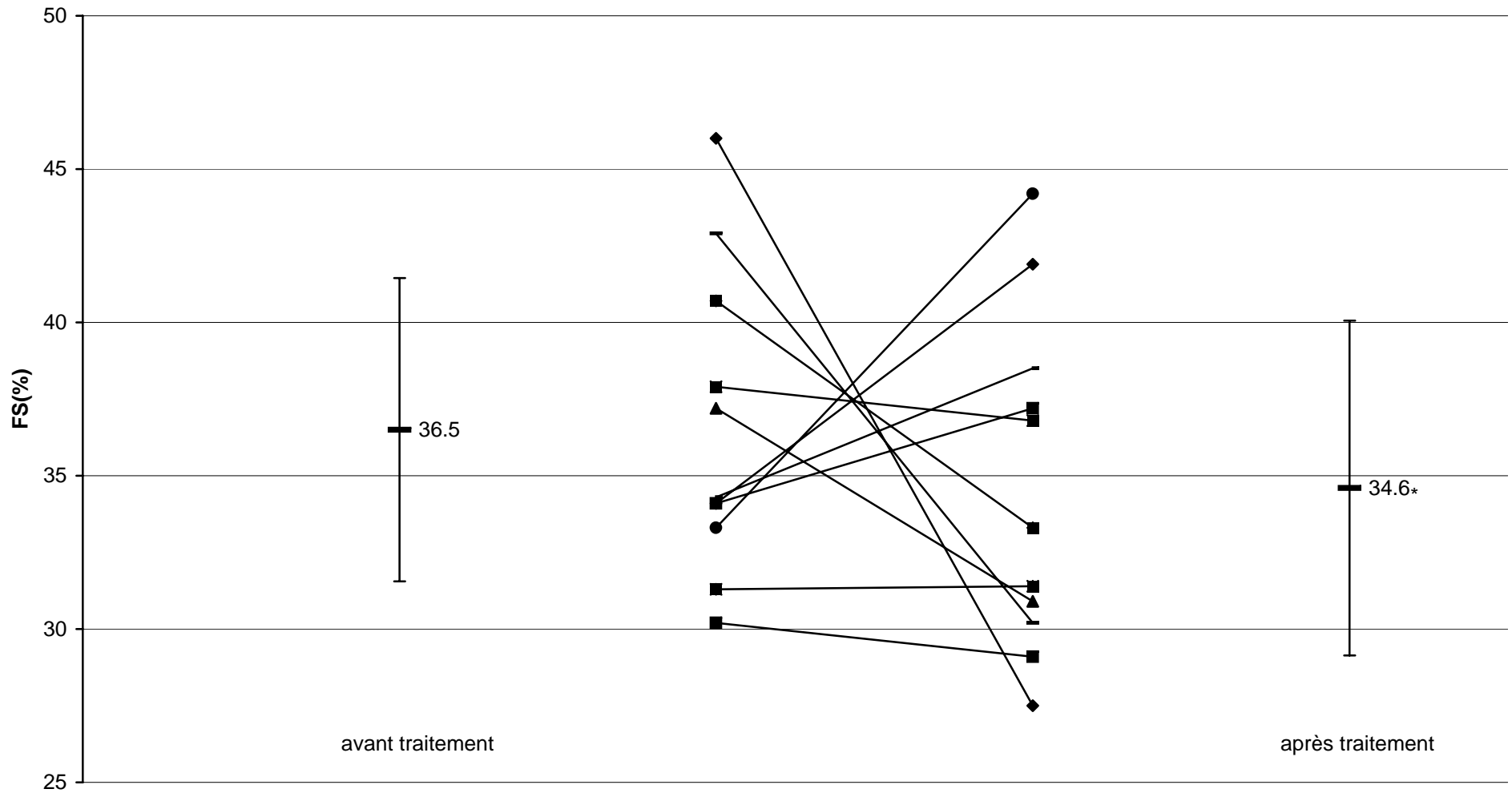
*Student t test: p=0,005

Figure 8: FS(%) chez les patients ayant reçu une dose cumulée totale d'antracyclines <200 mg/m2.



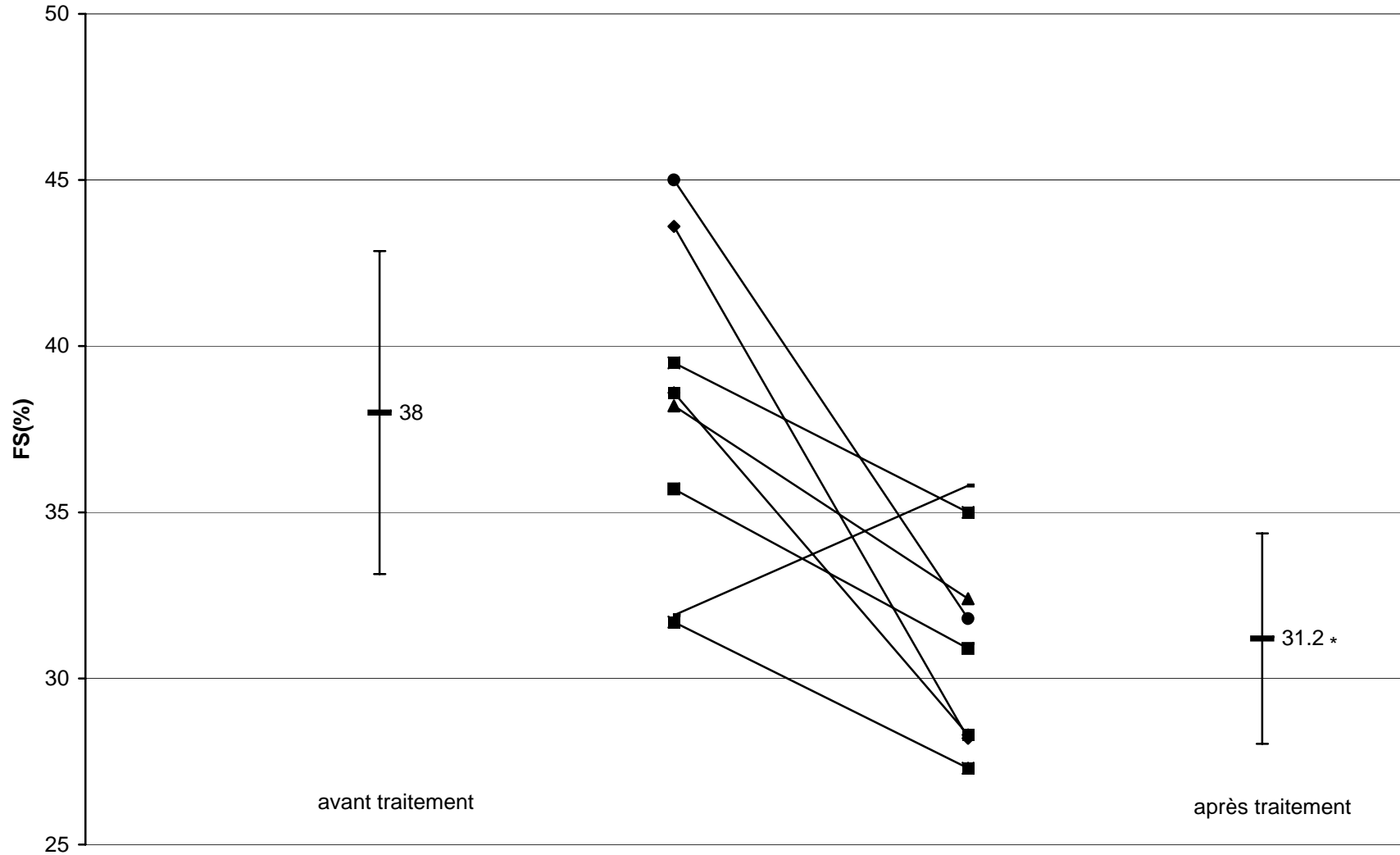
*Student t test: p=0,0528

Figure 9: FS(%) chez les patients ayant reçu une dose cumulée totale d'anthracyclines 200-300 mg/m2.



*Student t test: p=0,4863

Figure 10: FS(%) chez les patients ayant reçu une dose cumulée totale >300 mg/m2.



*Student t test: p=0,0156

Figure 11: FS(%) en fonction de la dose cumulée d'anthracyclines.

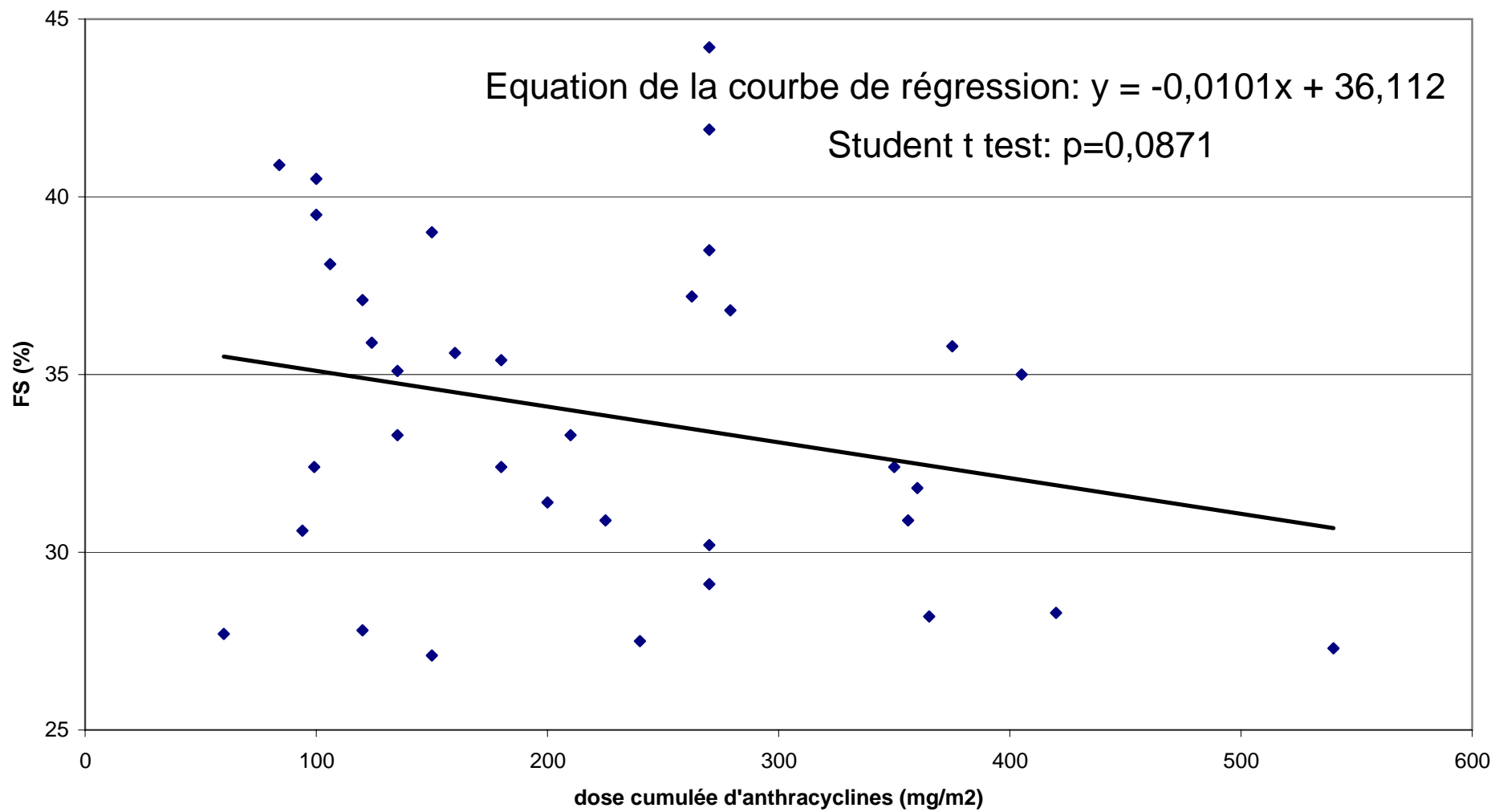
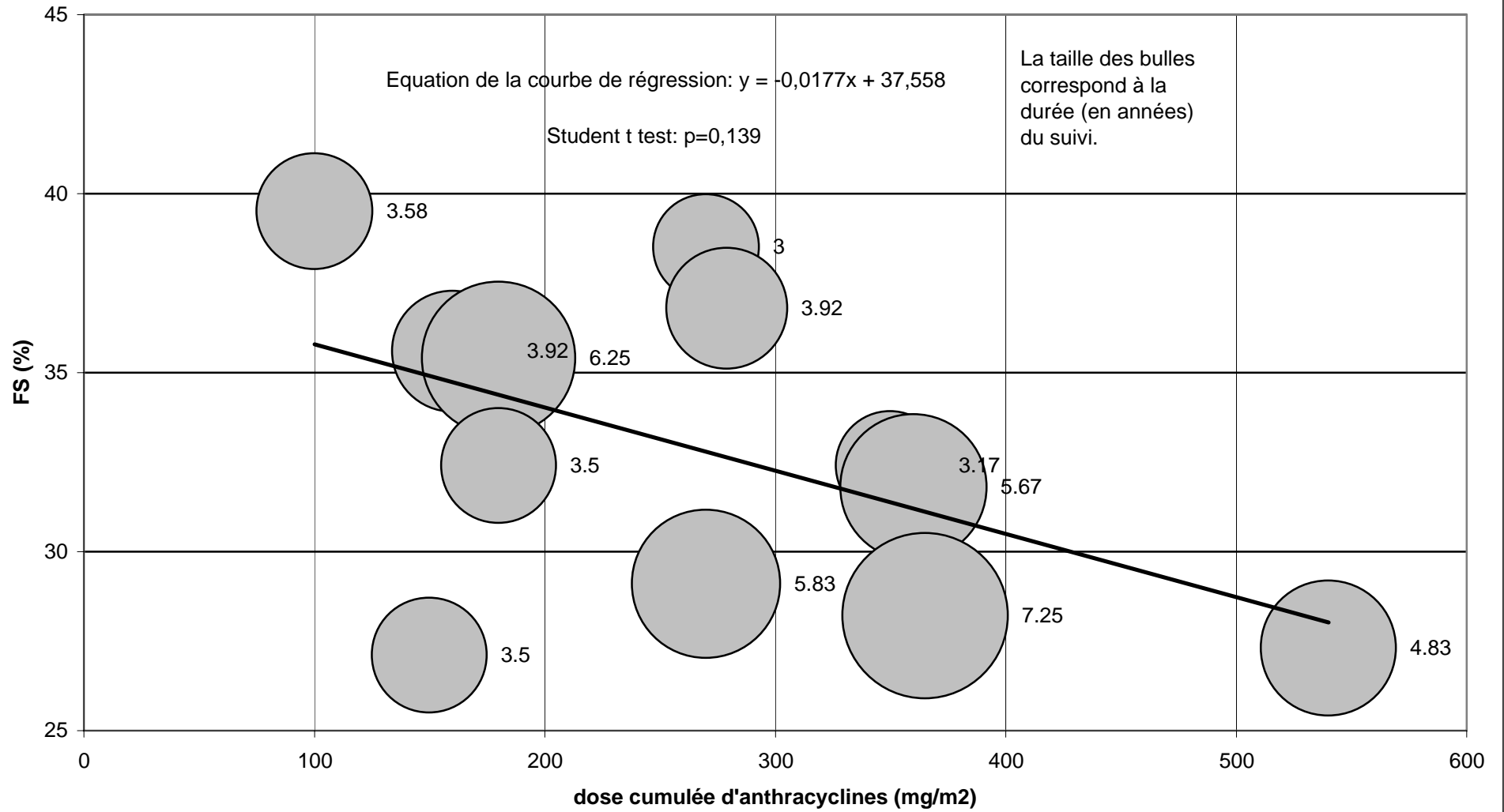


Figure 12: Evolution de la FS(%) en fonction de la dose cumulée d'anthracyclines et du temps.



9. Bibliographie

1. Pein F, Vassal G, Sakiroglu C, Tournade MF, Lemerle J.
Aspects pédiatriques de la toxicité cardiaque des anthracyclines et implications pratiques pour sa prévention.
Archives Pédiatriques. 1995 ; 2(10) : 988-999.
2. Hortobágyi GN.
Anthracyclines in the treatment of cancer.
Drugs. 1997 ; 54(suppl.4) : 1-7.
3. Young RC, Ozols RF, Myers CE.
The anthracycline antineoplastic drugs.
New England Journal of Medicine. 1981 ; 305 : 139-153
4. Doroshow JH.
Doxorubicin-induced cardiac toxicity.
New England Journal of Medicine. 1991 ; 324 : 843-845.
5. Yeung ST, Yoong C, Spink J, Galbraith A, Smith PJ.
Functional myocardial impairment in children treated with anthracyclines for cancer.
Lancet. 1991 ; 337 : 816-818.
6. Bricker JT, Green DM, D'Angio G.
Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer.
Wiley-Liss Inc. ;1993 ; New York.
7. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, Orav EJ, Gelber RD, Colan SD.
Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer.
8. Ali MK, Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, Graff KL.
Late doxorubicin-associated cardiotoxicity in children ; the possible role of intercurrent viral infection.
Cancer. 1994 ; 74 : 182-188.
9. Cuthbertsen DD, Epstein ST, Lipshultz SE, Goorin AM, Epstein ML, Krischer JP.
Anthracycline cardiotoxicity in children with cancer.
Circulation. 1994 ; 90 : 4(2) : I-50(abstract).
10. Larsen RL, Jakacki RI, Vetter VL, Meadows AD, Silber JH, Barber G.
Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults.
American Journal of Cardiology. 1992 ; 70 : 73-77.

11. Bigras JL, McCrindle BW, Shibuya K, Smallhorn JF.
Abnormal ultrasonic tissue characterization of the myocardium in children receiving doxorubicin for cancer therapy.
Echography. 1998 february. Volume 15.
12. Bu'lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP.
Early identification of anthracycline cardiomyopathy : possibilities and implications.
Archives of Disease in Childhood. 1996 ; 75 : 416-422.
13. Bu'lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP.
Left ventricular diastolic function after anthracyclines chemotherapy in childhood : relation with systolic function, symptoms and pathophysiology.
British Heart Journal. 1995 ; 73 : 340-350.
14. Bu'lock FA, Mott MG, Martin RP.
Left ventricular diastolic function in children measured by Doppler echography : normal values and relation with growth.
British Heart Journal. 1995 ; 73 : 334-339.
15. Jakacki RI, Larsen RL, Barber G, Heyman S, Fridman M, Silber JH.
Comparison of cardiac function tests after anthracycline therapy in childhood.
Cancer. 1993 ; 72 : 739-745.
16. Patel CR, Nieder ML, Levine MM.
Evaluation of myocardial function with stress echography in children following anthracycline chemotherapy.
Circulation. 1994 ; 90 : 4(2) : I-50(abstract).
17. Lung D, Hilger F, Binswanger J, Andelfinger G, Hartmann W.
Late effects of anthracycline therapy in childhood in relation to the function of the heart at rest and under physical stress.
European Journal of Pediatrics. 1995 ; 154 : 340-345.
18. De Wolf D, Suys B, Maurus R, Benoit Y, Verhaaren H, Matthijs D, Otten J.
Dobutamine stress echocardiography in the evaluation of late anthracycline cardiotoxicity in childhood cancer survivors.
Pediatric Research. 1996 ; 39 : 504-512.
19. Mott MG.
Neoplasia in Childhood : 25 years of progress.
Annals of Oncology. 1995 ; 6(suppl.1) : S3-S9.
20. Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, Sondheimer HM, Schwartz RG, Shaffer EM, Sandor G, Benson L, Williams R.
Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy : report of the Cardiology Committee of the Children's Cancer Study Group.

- Pediatrics*. 1992 ; 89 : 942-949.
21. Lipshultz SE, Sanders SP, Goorin AM, Krischer JP, Sallan SE, Colan SD.
Monitoring for anthracycline cardiotoxicity.
Pediatrics. 1994 ; 93 : 433-437.
22. Sandor GS, Popov R, De Souza E, Morris S, Johnston B.
Rate-corrected mean velocity of fiber shortening stress at peak systole as a load-independent measure of contractility.
American Journal of Cardiology. 1992 ; 69 : 403-407.
23. Von Hoff DD, Layard M, Basa P.
Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure.
Ann Intern Med. 1979 ; 91 : 710-717.
24. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP.
Late cardiac effects of doxorubicin therapy for LLA in childhood.
New England Journal of Medicine. 1991 ; 324 : 808-815.
25. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CTC, Heller G, Murphy ML.
Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy.
JAMA. 1991 ; 266 : 1672-1677.
26. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan C.
Cardiac failure and dysrhythmias 6-19 years after anthracycline therapy.
Medical and Pediatric Oncology. 1995 ; 24 : 352-361.
27. Hale JP, Lewis IJ.
Anthracyclines : cardiotoxicity and its prevention.
Archives of Disease in Childhood. 1994 ; 71(5) : 457-462.
28. Speyer J, Wasserheit C.
Strategies for reduction of anthracyclines cardiac toxicity.
Seminars in Oncology. 1998 ; 25(5) : 525-537.
29. Bu'lock FA, Gabriel HM, Oakhill A, Mott MG, Martin RP.
Cardioprotection by ICRF-187 against high dose anthracycline toxicity in children with malignant disease.
British Heart Journal. 1993 ; 70 : 185-188.
30. Lipshultz SE.
Dexrazoxane for protection against cardiotoxic effects of anthracyclines in children.
Journal of Clinical Oncology. 1996 ; 14(2) : 328-331.

Remerciements

Des remerciements chaleureux aux petits patients qui, malgré les difficultés rencontrées dans leur lutte quotidienne liée à leur pathologie, se sont si gentiment prêtés à cette étude, de même que leurs familles. Je suis de tout cœur avec eux.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à la finition de cette thèse, aussi bien pour leurs compétences professionnelles que pour leur disponibilité et amabilité. Je citerais tout d'abord Mme Marie-Françoise Dufour, secrétaire à l'Unité de Cardiopédiatrie, Mme Marie-Hélène Decruy, infirmière technicienne en salle d'échocardiographie, Mme Marguet Chantale, secrétaire à l'Unité d'Onco-hématologie, le Dr Pierre Wacker, médecin associé en Onco-hématologie, la Drsse Ingrid Oberhänsli, médecin adjoint en Cardiopédiatrie, et tout particulièrement le Professeur Beat Friedli.

... ai miei genitori, Emanuele e Amalia,

... a mia sorella, Elena,

... al mio amico Reza,

... a Olivier.

A voi dono tutto l'amore.