

> Pour autant, certaines zones du cœur reçoivent encore des doses non négligeables et la toxicité cardiaque de ces nouvelles radiothérapies reste mal connue. Ces irradiations partielles sont susceptibles d'entraîner des anomalies cardiaques non ressenties par la patiente, qualifiées « infracliniques », qui pourraient être à l'origine des maladies cardiovasculaires radio-induites.

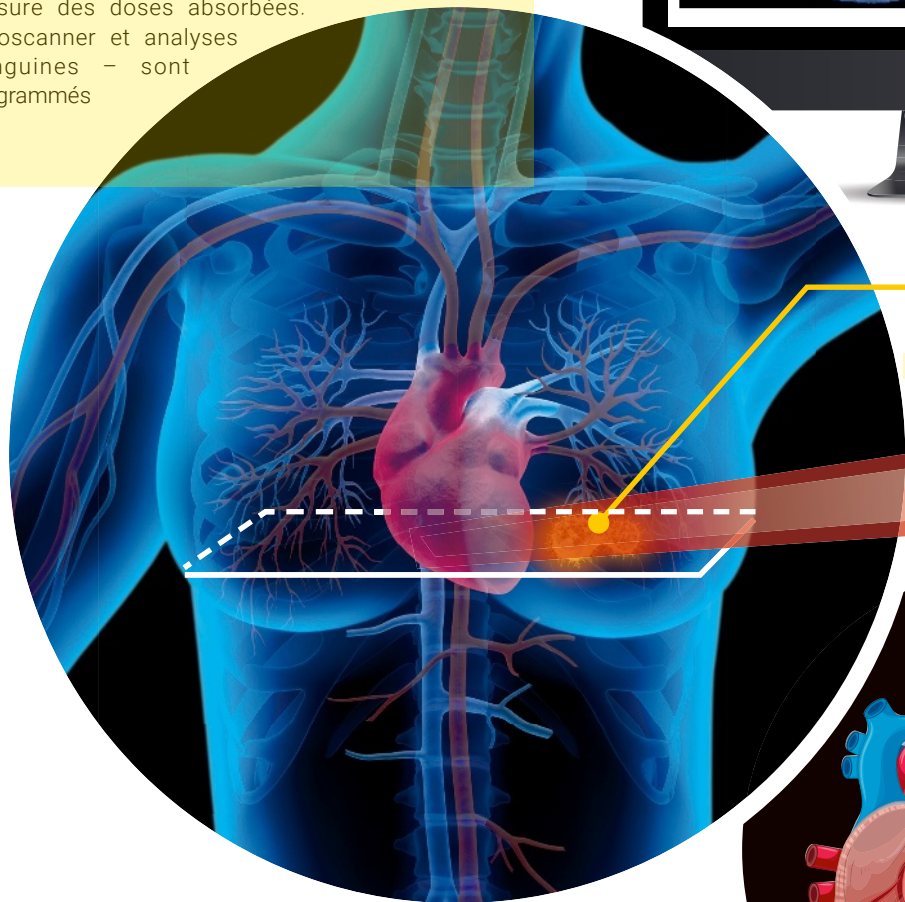
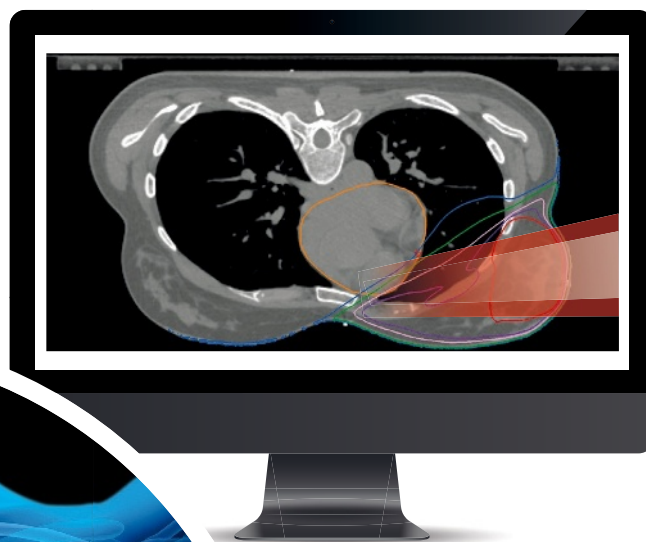
Peut-on détecter ces signes précoces pour anticiper la survenue des complications cinq, dix, quinze, vingt ans plus tard ? Quelles sont les lésions cardiaques à rechercher et comment ? Peut-on les relier directement à la dose locale reçue ?

C'est à toutes ces questions que cherche à répondre le projet Baccarat, piloté par Sophie Jacob, de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire en collaboration avec la clinique Pasteur de Toulouse, le CHU Toulouse Rangueil, l'équipe Épidémiologie cardiovasculaire de l'Inserm à Toulouse et avec le soutien de la Fédération française de cardiologie.

Le projet consiste à suivre durant deux ans une cohorte de femmes, recrutées parmi les patientes de la clinique Pasteur. Il s'agit cette fois d'une étude prospective dont le protocole prévoit pour chaque participante un bilan cardiaque initial avant la radiothérapie, un autre six mois plus tard et un troisième vingt-quatre mois après la radiothérapie. L'ensemble des examens – échographie, mesure des doses absorbées, coroscanner et analyses sanguines – sont programmés

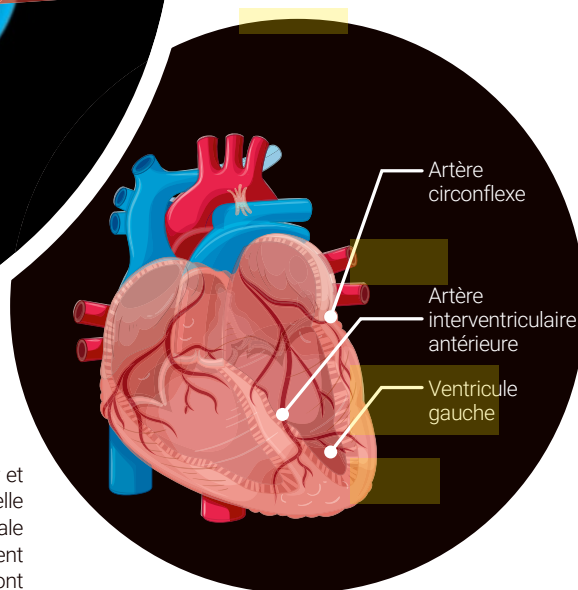
pour explorer plusieurs axes d'investigation : la détection d'effets précoces fonctionnels et structuraux, la recherche de biomarqueurs sanguins et l'analyse de la relation entre les doses absorbées et la survenue de ces effets précoces.

Le recrutement des premières patientes a démarré en 2015 et s'est achevé en 2017. La cohorte rassemble une centaine de femmes âgées de 40 à 75 ans atteintes d'un cancer du sein, toutes soignées par radiothérapie, sans chimiothérapie pour écarter les effets liés à ce type de traitement. Dans une approche prospective



Tumeur

Radiation



LES EFFETS COLLATÉRAUX DE LA RADIOTHÉRAPIE DU SEIN

La radiothérapie du cancer du sein consiste à envoyer des faisceaux de radiation sur et autour de la tumeur pour éliminer les cellules cancéreuses. La position du cœur est telle qu'il peut en absorber aussi. Les images réalisées au scanner (ici, une coupe horizontale du buste au niveau de la tumeur) combinées aux mesures des doses absorbées montrent que le ventricule gauche et plus particulièrement l'artère interventriculaire antérieure sont les structures cardiaques les plus exposées.

d'étude d'anomalies infracliniques assez fréquentes mais dont une faible proportion seulement se traduira par une complication à long terme, cette taille de cohorte est suffisante pour mettre en évidence des effets statistiquement significatifs.

L'équipe dirigée par Sophie Jacob s'est d'abord concentrée sur la mesure des doses absorbées par les différentes zones du cœur lors de la radiothérapie. En effet, cette cartographie restait mal connue. Et jusqu'ici, faute de données précises, les évaluations de la cardiotoxicité radio-induite se fondaient uniquement sur la dose moyenne reçue par le cœur.

DOSIMÉTRIE INÉDITE

Dans ce nouveau cadre expérimental, les chercheurs ont utilisé une méthode innovante, développée par leur collègue David Broggio du service de dosimétrie de l'IRSN, jamais encore appliquée à l'échelle d'un groupe aussi important. Le principe est de combiner les informations du premier scanner cardiaque – coroscaner réalisé avant le traitement et qui fournit une description très précise des artères coronaires – avec celles du scanner qui sert à guider la radiothérapie, moins précis mais qui indique en chaque point, du cœur notamment, la dose absorbée.

Et cela pour chaque patiente ! Le groupe examiné comptait 104 femmes, dont 89 soignées pour un cancer du sein gauche et 15 pour un cancer du sein droit, ayant suivi un protocole de radiothérapie qui consistait à délivrer une dose globale de 50 grays au niveau de la tumeur, fractionné sur 5 semaines à raison de 25 séances de 2 grays.

Les résultats de ce travail considérable montrent que la dose moyenne absorbée par le cœur ne reflète pas l'hétérogénéité de l'irradiation cardiaque. « Prenons l'exemple d'une patiente traitée pour un cancer du sein gauche dont le cœur reçoit une dose moyenne de 3 grays. La mesure ciblée sur le ventricule gauche indique, elle, 6 à 7 grays. Quand on se focalise plus précisément encore sur les artères coronaires, notamment sur l'artère interventriculaire antérieure la plus proche du faisceau de rayons, la dose atteint 15 à 16 grays. Et à la pointe du cœur, l'apex, cette artère coronaire, peut recevoir des doses proches de 40 grays », décrit Sophie Jacob.

Globalement, 55 % des patientes ayant reçu une dose moyenne inférieure à 3 grays, peuvent avoir été exposées localement à une dose de plus de 40 grays sur cette artère. Ce premier résultat très important incite donc déjà à tenir compte de cette répartition hétérogène et des structures cardiaques les plus exposées plutôt que de s'en tenir à la dose moyenne considérée jusqu'ici comme référence.

Cette cartographie dosimétrique réalisée, l'équipe de Baccarat a ensuite cherché à détecter les effets cardiaques infracliniques en lien avec les doses reçues. Deux types d'effets précoces, susceptibles de provoquer un accident cardiovasculaire grave à long terme, sont à rechercher. Des altérations de la fonctionnalité du myocarde, comme la diminution de la contractilité au niveau du ventricule gauche, bien connue des cardiologues mais dont le lien avec la radiothérapie n'était pas établi. Et des altérations plus structurelles des artères coronaires, en particulier de l'artère interventriculaire antérieure dont l'occlusion peut nécroser une partie du myocarde et endommager sévèrement le ventricule gauche.

Valentin Walker, qui a réalisé sa thèse d'épidémiologie à l'IRSN, s'est intéressé au premier type d'effet, *a priori* le plus rapide à apparaître. La capacité du ventricule gauche à se contracter se mesure à partir d'échographies cardiaques spécifiques. Et l'on considère qu'une réduction de plus de 10 % de la contractilité est un indicateur significatif d'un dysfonctionnement infraclinique. Pour cette étude, il a suivi un groupe de 79 patientes de la cohorte. Résultat,

l'échographie réalisée six mois plus tard, comparée à l'échographie initiale avant radiothérapie, révèle bien une dégradation qui coïncide avec les doses absorbées : une diminution de la contractilité supérieure à 10 % est plus fréquente chez les patientes dont la dose absorbée par le ventricule gauche est plus élevée. Elle a été observée chez 48 % des patientes traitées au niveau du sein gauche et, statistiquement, le risque de présenter une telle diminution augmente de 14 % par gray absorbé. Il restera à vérifier sur l'échographie suivante si cette altération détectée six mois après le traitement perdure deux ans plus tard. Et, le cas échéant, à suivre son évolution. Les résultats attendus prochainement devraient aussi servir à identifier les patientes les plus à risque, nécessitant un suivi cardiologique à long terme.

Quant au deuxième type d'effet infraclinique recherché, l'impact sur les artères coronaires, il est un peu plus lent à percevoir. Aucune des patientes n'avait d'antécédent de maladie cardiaque sévère. On cherche donc à détecter le tout début du développement de plaques d'athéromes, couche qui se forme sur la paroi interne de l'artère et l'obture peu à peu. Seule l'analyse de l'ensemble des coroscanners réalisés deux ans après le traitement permettra de conclure.

BIOMARQUEURS SANGUINS

Enfin, l'étude de la piste des biomarqueurs sanguins, plus exploratoire, est en cours en collaboration avec Fabien Milliat et Georges Tarlet du Laboratoire de radiobiologie des expositions médicales de l'IRSN. L'objectif est de comprendre les mécanismes biologiques qui sous-tendent le développement potentiel de ces effets secondaires. Et de suivre pour cela l'évolution de marqueurs qui reflètent une réaction en phase aiguë (dans les jours qui suivent la radiothérapie) ou plus tardive (dans les mois qui suivent la radiothérapie) après l'irradiation : marqueurs du processus inflammatoire, de dysfonction endothéliale, du système de coagulation ou de fibrose.

À terme, l'ensemble des résultats permettra de proposer de nouvelles pistes de recommandations pour, d'une part, améliorer les techniques de radiothérapie du cancer du sein en prenant mieux en compte l'irradiation cardiaque et, *in fine* limiter l'irradiation des artères coronaires, et d'autre part, développer le suivi et la prise en charge précoce des patientes présentant des signes infracliniques d'altération cardiaque.

Mais, d'ores et déjà, une première mesure paraît assez simple à mettre en œuvre avec les techniques actuelles : elle consisterait à optimiser l'exposition du ventricule gauche lors de la radiothérapie, grâce à un contourage spécifique, pour limiter autant que possible la dose absorbée localement. Ceci permettrait de réduire le risque de dysfonction infraclinique cardiaque. ■

RÉFÉRENCES

- > Clarke M. et al., *Lancet*, 366(9503), 2087-106, 2005 ; Darby S.C. et al., *Lancet Oncol.* 6(8), 557-65, 2005.
- > Darby S.C. et al., *New Eng J. Med*, 368(11), 987-98. 2013.
- > Jacob S. et al., *Radiation Oncology*, DOI 10.1186/s13014-016-0627-5, 2016.
- > Jacob S. et al., *Radiation Oncology*, doi.org/10.1186/s13014-019-1234-z, 2019.
- > Walker V. et al., *Radiation Oncology* doi.org/10.1186/s13014-019-1408-8, 2019.

*Le gray (Gy) mesure la dose absorbée, c'est-à-dire la quantité d'énergie cédée par les particules radioactives à la matière exposée, par unité de masse. 1 gray correspond à 1 joule cédé par kilogramme de matière.