

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.

L'ESSENTIEL

> Entre le V^e et le II^e millénaire avant notre ère, partout en Europe, les paysans néolithiques ont construit des enceintes pour y célébrer un culte solaire.

> Un sanctuaire complexe de plus de 4 000 ans découvert sur les bords de l'Elbe, non loin de Magdebourg, dans le Land de Saxe-Anhalt, en Allemagne,

a de nombreux points communs avec Stonehenge.

> Les fouilles qui s'y poursuivent depuis 2005 ont mis en évidence une utilisation multiséculaire en fonction d'événements solaires comme les solstices ou la nuit de Walpurgis (du 30 avril au 1^{er} mai).

L' ATRICE



KARIN SCHLOTT
archéologue et rédactrice
pour la revue *Spektrum
der Wissenschaft*



En 2016, le service des monuments historiques et de l'archéologie de Saxe-Anhalt a fait reproduire à partir de pas moins de 1 200 poteaux de bois l'enceinte néolithique de Pömmelte.

Un «Stonehenge» allemand

Sur les bords de l'Elbe, en Saxe-Anhalt, des archéologues ont retrouvé les vestiges d'un sanctuaire néolithique, siège de cruels rituels. Et fort similaire à celui de Stonehenge.



Stonehenge fascine. Implanté au bord de la rivière Avon, dans le sud de la Grande-Bretagne, le site consistait vers 2800 avant notre ère seulement en une seule enceinte grossièrement circulaire délimitée par un petit talus doublé d'un fossé; puis, à partir de 2600 avant notre ère, d'énormes mégalithes – les «pierres bleues» – ont été acheminées depuis le pays de Galles pour ériger un cercle de pierre, tandis que des maisons, des tombes, des chemins et d'autres enceintes se sont ajoutés au cours des siècles. Qu'est-ce qui a poussé des gens à construire un sanctuaire aussi gigantesque? Et quel sens avaient ses diverses structures? Implanté sur les bords du fleuve Elbe, en plein centre de l'Allemagne, un complexe néolithique comparable à Stonehenge, et qui lui est contemporain, pourrait aider à résoudre ces énigmes.

La plus importante structure du site allemand est une enceinte en bois et terrassements implantée sur une rive inondable de l'Elbe, sur le lieu-dit de Zackmünde, à Pömmelte, dans l'arrondissement de Salzland. Les curieux qui s'y rendent aujourd'hui ne découvrent pas un chantier de fouille, mais une structure faite de centaines de poteaux de bois entourant un grand espace central circulaire. Cette structure ne rappelle guère les portiques de pierre du Stonehenge actuel érigés pendant l'âge du Bronze vers 2000 avant notre ère. Toutefois, elle évoque le Stonehenge des «pierres bleues», plus ancien, dont l'implantation suit très exactement le plan du sanctuaire de Pömmelte dressé par les archéologues.

Ces derniers ont commencé à fouiller le site entre 2005 et 2008 et y sont à nouveau à l'œuvre depuis 2018. Les découvertes accumulées sont tout aussi spectaculaires que celles de Stonehenge: les chercheurs ont mis au jour les traces d'une agglomération, de sa nécropole et d'une enceinte de poteaux de bois, qui, d'après les datations par le radiocarbone, fut installée vers 2300 avant notre ère et perdura jusqu'au début de l'âge du Bronze ancien (vers 2200 avant notre ère). Toutefois, l'occupation du site de Pömmelte excède largement le Néolithique, puisque la découverte d'une nécropole d'urnes, typique de l'âge du Fer (800 à 500 avant notre ère dans le nord de l'Europe tempérée) montre qu'elle s'étend jusqu'à cette période culturelle.

Les Européens de la fin du Néolithique (5600 à environ 2200 avant notre ère) vivaient alors les changements drastiques entraînés par l'immigration de groupes yamna, une culture du Néolithique final originaire des steppes pontiques (la partie européenne de la grande steppe eurasiennne). Ces semi-nomades avaient migré vers l'Europe tempérée et y avaient établi la culture dite «à céramique cordée», ainsi nommée à cause des impressions de cordelette

sur ses poteries; d'autres migrants venus d'Europe de l'Est, eux aussi d'ascendance yamna, portaient pour leur part la culture campaniforme – nommée aussi «le Campaniforme» – d'après ses poteries en forme de cloche. Ces populations issues des steppes apportaient des innovations, tels le chariot, le cheval et des métallurgies du cuivre et du bronze avancées. Il y a environ 2300 ans avant notre ère, l'Europe tempérée était donc en train de passer du Néolithique à l'âge du Bronze.

D'un diamètre de 115 mètres, l'enceinte de Pömmelte contenait un espace ouvert intérieur d'un diamètre de 47 mètres. Entre ces deux cercles de 115 et de 47 mètres de diamètre, les archéologues ont mis au jour les traces de structures complexes: des entrées menaient vers



Les jours à mi-chemin entre solstices et équinoxes, le soleil se lève dans l'axe des entrées principales



l'intérieur de l'enceinte depuis quatre directions opposées deux à deux; deux d'entre elles donnaient à voir l'intérieur de l'enceinte, de sorte qu'une personne les empruntant pénétrait successivement un anneau de poteaux partiellement entouré de fossés, un cercle de fosses isolées, un cercle en talus de terre, un anneau fossoyé et finalement l'intérieur d'une palissade circulaire; une fois dans la place centrale, elle découvrait encore deux anneaux concentriques de poteaux de bois plantés de manière quelque peu irrégulière (voir la photo page 56).

UN CULTE SOLAIRE

Les constructeurs du complexe de Pömmelte se sont arrangés pour qu'à certaines heures de certains jours – les jours situés exactement au milieu entre solstices et équinoxes (ou équinoxes et solstices) –, le soleil se lève et se couche dans l'axe défini par les entrées principales. Les préhistoriens ont depuis longtemps remarqué la grande importance sociale de ces dates particulières dans les cultures postérieures au Néolithique. «Les Celtes célébraient par exemple la fête de Beltaine le 1^{er} mai, connue