



## Cardiotoxicité de la Radiothérapie

*Sophie Jacob, Laboratoire d'Epidémiologie, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), Paris  
sophie.jacob@irsn.fr*

**L**es améliorations dans le traitement et le diagnostic précoce des cancers ont contribué à une meilleure survie pour de nombreux patients.

Néanmoins, parmi les traitements, la radiothérapie au niveau thoracique comporte un risque d'effets secondaires, notamment une cardiotoxicité pouvant conduire à une morbidité et une mortalité cardiaque accrues.

Cet article est une synthèse sur les effets cardiovasculaires liés à l'exposition du cœur aux radiations lors des radiothérapies.

## II Introduction

L'irradiation thoracique dans le cadre d'une radiothérapie peut avoir des conséquences cardiaques en raison de la position anatomique du cœur.

Les situations cliniques les plus habituelles, s'accompagnant de complications cardiaques post-radiques sont celles pour lesquelles l'espérance de vie du patient est particulièrement élevée car ces complications sont le plus souvent tardives. Ainsi l'irradiation dans le cadre des cancers du sein et des lymphomes hodgkiniens sont les plus à risque de complications et les mieux étudiées.

À échéance de 10-15 ans, il a en effet été montré que l'exposition du cœur à la radiothérapie, accroît l'incidence de l'insuffisance cardiaque, des coronaropathies, des infarctus du myocarde et, plus généralement des décès cardiovasculaires. A plus court terme, certaines études récentes ont souligné que d'importants changements fonctionnels cardiovasculaires, identifiés comme des anomalies cardiaques infracliniques, à la signification mal comprise, pouvaient apparaître dans les premiers mois ou années après la radiothérapie chez des patients asymptomatiques.

Les maladies cardiovasculaires représentent une des principales causes de morbidité et mortalité dans les pays développés.

En raison de ce taux de base élevé, une augmentation même faible du risque de maladie cardiovasculaire peut avoir un impact important sur la morbi/mortalité, montrant l'enjeu de la recherche sur la cardiotoxicité radio-induite après radiothérapie.

NOVEMBRE / DECEMBRE 2016

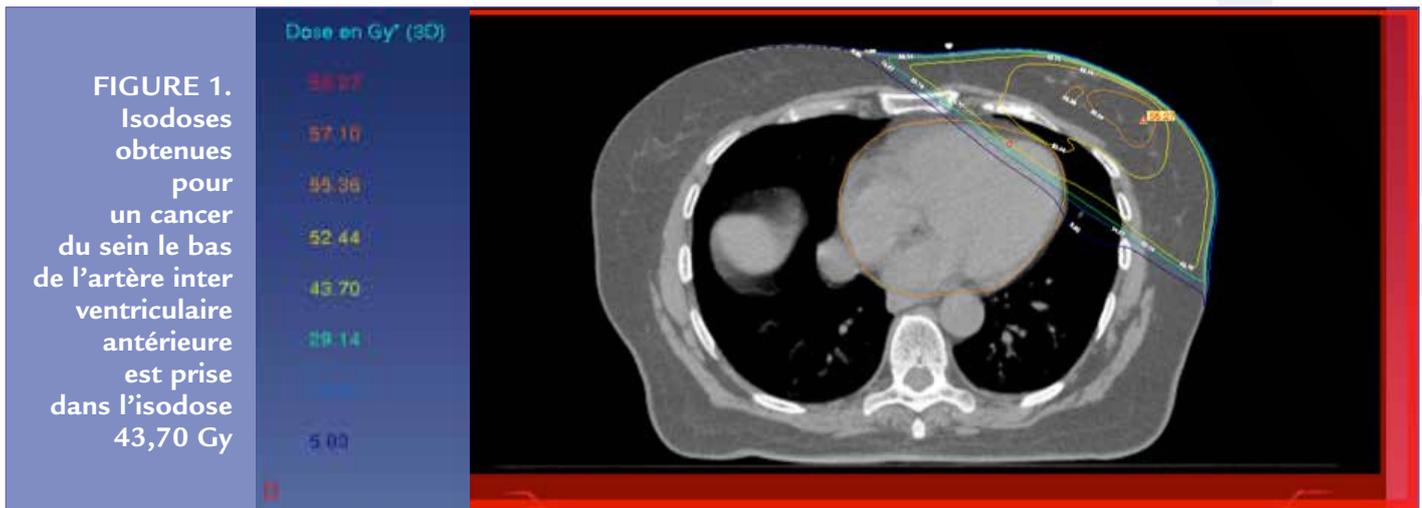
## III Irradiation cardiaque et radiothérapie thoraciques

Au cours d'une radiothérapie au niveau thoracique, le cœur peut être partiellement irradié. Si cette irradiation est bien inférieure aux doses délivrées à l'organe cible (par exemple 50 Grays (Gy) pour le cancer du sein), les doses moyennes reçues par le cœur peuvent néanmoins varier de quelques centiGrays à plusieurs Grays.

Des progrès considérables ont été faits ces dernières décennies pour limiter les doses aux organes sains voisins de la zone irradiée : les doses ont été divisées par un facteur proche de 5 entre les années 70 et les années 2000. Les techniques de radiothérapie de conformation, le blocage de la respiration ou l'asservissement de l'irradiation à la respiration, peuvent permettre, dans un certain nombre de cas au moins, d'épargner le cœur lors du traitement d'un cancer du sein par exemple. Néanmoins certaines régions du cœur, notamment au niveau de l'apex du ventricule gauche ou de l'artère inter-ventriculaire antérieure, peuvent recevoir encore aujourd'hui des doses élevées (Figure 1).

Le risque d'évènement cardiaque étant fonction de la dose reçue et du volume cardiaque irradié, dans le cadre des règles de radioprotection, certaines contraintes de doses doivent être respectées.

Les Recommandations **QUANTEC** - *Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic*, précisent que lors de la radiothérapie, moins de 10% du cœur doit recevoir plus de 25 Grays. Néanmoins, aucune recommandation de doses n'existe en fonction de sous structures cardiaques (ventricules, coronaires, ...) alors que dans certains cas



**FIGURE 1.**  
Isodoses obtenues pour un cancer du sein le bas de l'artère inter ventriculaire antérieure est prise dans l'isodose 43,70 Gy

les niveaux de doses peuvent, encore aujourd'hui, être suffisamment élevés pour entraîner des lésions radio-induites.

## Différentes formes de toxicité cardiaque radio-induite

Tous les tissus cardiaques (péricarde, coronaires, myocarde, valves, tissu conducteur) peuvent être lésés par l'irradiation, impliquant des complications différentes. L'évaluation de la gravité de l'ensemble de la toxicité cardiaque peut se faire selon la classification **CTCAE v4.0 Common Terminology Criteria for Adverse Events** qui est résumée dans le *Tableau 1*. Il s'agit d'une terminologie descriptive pouvant être utilisée pour la déclaration des événements indésirables. Une échelle de grade (ou sévérité) est fournie pour chaque terme.

### Péricardite

La péricardite est la toxicité cardiaque la plus commune au cours des irradiations thoraciques. Pouvant atteindre jusqu'à 20-40 % des patients traités jusqu'aux années 80, elle ne concerne aujourd'hui qu'environ 5% des cas. Elle est généralement asymptomatique et sans gravité et survient le plus souvent au cours des premiers mois, ou la première année. L'évolution est le plus souvent favorable mais certaines péricardites aiguës peuvent se compliquer en péricardite constrictive ou en tamponnade.

### Myocardites

Les myocardites sont souvent asymptomatiques. Elles se manifestent par une altération de la fonction diastolique liée à une diminution de la compliance cardiaque. Chez des patients ayant eu recours à une radiothérapie thoracique, des anomalies de la fraction d'éjection ventriculaire droite (FEVD) ou de la fraction

d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) sont observées plus de 2 ans après exposition chez environ 20% des cas, voire davantage, mais l'impact prédictif d'une variation de la FEVG sur les séquelles tardives n'est pas bien connu.

### Atteintes coronariennes

L'atteinte coronaire (5-10%) est responsable de complications tardives variées, au moins 5 ans après la radiothérapie (infarctus, valvulopathies, troubles de la conduction), ceci d'autant plus chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire ou irradiés jeunes.

### Valvulopathies

L'incidence des valvulopathies serait de l'ordre de 20 %. Le délai de survenue des valvulopathies est en moyenne de 10 ans dans sa forme asymptomatique et 15 ans dans sa forme symptomatique.

### Troubles de conduction

Les troubles conductifs affecteraient environ 5 % des patients. Les cardiopathies rythmiques ou les troubles de la conduction apparaissent généralement entre six mois et dix ans après irradiation.

## Études épidémiologiques des complications cardiaques majeures

Il est aujourd'hui reconnu que les patients traités par radiothérapie pour un lymphome de Hodgkin jusqu'aux années 90 présentent un risque de mortalité cardiovasculaire à long terme entre 2 et 7 fois supérieur à la population générale<sup>[1]</sup>.

*Une équipe néerlandaise* a analysé rétrospectivement une série de plus de 1400 patients traités entre 1965 et 1995 et a

NOVEMBRE / DECEMBRE 2016

**TABLEAU N°1. Critères de toxicité cardiaque selon la terminologie Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0**

Effets secondaires	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<b>Péricardite</b>	Asymptomatique, ECG ou examen clinique compatible avec une péricardite (ex : frottement)	Symptomatique (ex : douleur thoracique)	Péricardite avec conséquences physiologiques (ex : constriction péricardique)	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : tamponnade péricardique)	Décès
<b>Myocardite</b>	Asymptomatique avec anomalies biologiques (ex : BNP ou à l'imagerie)	Symptomatique lors d'un effort léger ou modéré	Sévère ; symptomatique au repos ou lors d'une activité ou effort léger ; nécessitant un traitement	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : traitement IV ou support hémodynamique mécanique)	Décès
<b>Insuffisance cardiaque</b>	Asymptomatique avec anomalies biologiques (ex : BNP ou à l'imagerie)	Symptomatique lors d'un effort léger ou modéré	Sévère ; symptomatique au repos ou lors d'une activité ou effort léger ; nécessitant un traitement	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : traitement IV ou support hémodynamique mécanique)	Décès
<b>Syndrome coronaire aigu</b>	-	Symptomatique, angor progressif ; enzymes cardiaques normales ; hémodynamique stable	Symptomatique, angor instable et/ou infarctus du myocarde aigu ; enzymes cardiaques anormales, hémodynamique stable	Mise en jeu du pronostic vital ; symptomatique, angor instable et/ou infarctus du myocarde aigu ; enzymes cardiaques anormales, hémodynamique instable	Décès
<b>Valvulopathie</b>	Epaississement valvulaire asymptomatique avec ou sans régurgitation valvulaire ou sténose à l'imagerie	Asymptomatique ; régurgitation ou sténose modérée à l'imagerie	Symptomatique ; régurgitation ou sténose sévère à l'imagerie ; symptômes contrôlés par un traitement médical	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : emplacement valvulaire, valvuloplastie)	Décès
<b>Trouble du rythme ou de la conduction</b>	Asymptomatique, ne nécessitant aucun traitement	Prise en charge médicale non urgente	Nécessitant un traitement médical	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge urgente	Décès

montré après un suivi médian de 18 ans, une augmentation significative de l'incidence pour : infarctus du myocarde (RR=2,4, IC95% [1,1 - 5,2]), angor (RR=4,9 [2,0-12,0]), valvulopathies (RR=7,0 [2,6-18,5]) ou insuffisance cardiaque congestive (RR=7,4 [2,6-18,5]). Cette étude a par ailleurs montré que les patients traités avant l'âge de 20 ans présentaient un risque accru par rapport aux plus âgés et que l'interaction de la radiothérapie avec une chimiothérapie par anthracyclines augmentait le risque

de valvulopathies et d'insuffisance cardiaque congestive. Ces résultats étaient confirmés pour la mortalité cardiovasculaire dans **une étude franco-britannique** portant chez des enfants traités avant 1986 (RR=5,0 [1,2 - 21,4]). Cette étude montrait également une augmentation du risque en fonction de la dose d'irradiation absorbée par le cœur. L'irradiation du cœur dans le cadre des radiothérapies pour le cancer du sein a également été associée à des complications cardiaques majeures à long terme à partir de

## Biomarqueurs pour la détection précoce de la cardiotoxicité

### Biomarqueurs basés sur l'imagerie cardiaque

Bien avant l'apparition d'événements cardiaques cliniquement significatifs, apparaissant plusieurs années après la radiothérapie, des changements infracliniques détectés par des méthodes d'imagerie cardiaque, peuvent survenir dans les semaines, les mois ou les premières années après la radiothérapie.

Dans le domaine du suivi des lésions post radiothérapie du sein, la mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche a clairement montré ses limites pour une détection précoce de lésions infracliniques. Toutefois, en s'appuyant sur la technique de **l'échographie cardiaque 2D strain (speckle tracking)**, permettant une mesure précise de la fonction myocardique régionale, ainsi que le diagnostic de l'étendue des troubles de la relaxation et des troubles de la cinétique, étape initiale d'atteintes cardiaques chez des patientes asymptomatiques traitées par radiothérapie du sein, quelques études ont pu montrer une diminution de l'indice de strain ou strain rate de l'ordre de 5% à 10% au cours des 18 mois suivant la radiothérapie du sein. Si les conséquences en termes d'événement clinique restent à déterminer, ce type de technique permet toutefois une surveillance précoce et précise d'éventuelles complications à venir. Ces résultats vont d'ailleurs dans le sens des recommandations européennes dans l'évaluation de complications cardiovasculaires après radiothérapie chez l'adulte [5].

Des études sur des patients traités pour des lymphomes de Hodgkin ont eu recours au coroscaner pour montrer l'impact de l'irradiation au niveau des artères coronaires et plus généralement le coroscaner a été utilisé pour le suivi de patients, montrant qu'avec un suivi de 2 ans les mesures de plaques d'athérome au niveau des segments coronaires étaient significativement augmentées, de l'ordre de 15% après radiothérapie. Le recours à l'IRM pourrait également offrir des possibilités dans le dépistage précoce de lésions cardiaques infracliniques, sans risque d'irradiation supplémentaire. Toutes ces solutions d'imagerie sont néanmoins coûteuses et méritent d'être évaluées en termes de bénéfices cliniques pour les patients afin d'optimiser leur prise en charge.

### Biomarqueurs sanguins

Il n'existe pas aujourd'hui de biomarqueurs spécifiques des lésions cardiaques radio-induites, et selon le type

séries de patientes traitées jusqu'aux années 90. La méta-analyse de référence de **l'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)**, publiée en 2005 à partir des données de plus de 30 000 femmes diagnostiquées entre 1976 et 1991, chiffre à 1,27 l'excès de mortalité cardiovasculaire à 15 ans, chez les femmes ayant subi une radiothérapie adjuvante pour cancer du sein par rapport aux femmes non traitées par radiothérapie [2].

**Une étude portant sur 35 000 patientes** traitées par radiothérapie du sein en Suède et au Danemark entre 1976 et 2006 a mis en évidence que l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire était également influencée par la latéralité de la tumeur du sein. Dans cette population la dose moyenne absorbée par le cœur pour le groupe des patientes traitées à droite était de 2.7 Gy, contre 6.3 Gy pour le groupe traité à gauche. Le ratio gauche versus droit était significatif pour l'infarctus du myocarde (1.22 [1.06-1.42]), l'angor (1.25 [1.05-1.49]), la péricardite (1.61 [1.06-2.43]) et les valvulopathies (1.54 [1.11-2.13]) [1].

A partir de cette large population **une étude cas-témoins basée sur les événements coronariens majeurs** (infarctus du myocarde, revascularisation coronaire, ou de décès par maladie ischémique) chez 2168 femmes ayant subi une radiothérapie pour un cancer du sein entre 1958 et 2001 (963 femmes avec événement coronaire majeur et 1205 contrôles) avec pour chacune de ces patientes une reconstruction individuelle relativement précise de la dose de radiation absorbée par le cœur [3]. Cette analyse a montré que le risque de mortalité était lié à la dose moyenne au cœur, avec une augmentation du risque de 7,4% [2.8 - 14.5] par Gy.

Plus précisément, **dans le cadre d'études rétrospectives basées sur des registres de patients** ayant eu recours à des coronarographies, il a pu être observé un lien entre irradiation et localisation des sténoses : des sténoses siégeaient régulièrement sur l'artère interventriculaire antérieure, zone particulièrement irradiée au cours des radiothérapies du sein [4]. Ces études ont révélé l'importance de la prise en compte simultanée de la localisation des doses de radiations au niveau des structures du cœur combiné aux effets localisés, notamment au niveau des artères coronaires. Ajoutons que s'il a été montré par ces études que la radiothérapie pouvait entraîner une augmentation du risque de pathologie cardiovasculaire, d'autres facteurs de risque peuvent interagir : l'âge du patient ou la prise d'agents chimiothérapeutiques comme déjà évoqué, mais également, l'hypertension, le diabète, et le tabagisme, mais aussi des antécédents de cardiopathies ischémiques.

d'atteinte cardiaque (microvasculaire, macrovasculaire, inflammation tissulaire) les biomarqueurs potentiellement pertinents sont différents. Les biomarqueurs sanguins d'atteintes cardiaques sont néanmoins activement à l'étude comme alternative ou complément possibles à l'imagerie cardiaque pour le diagnostic et la prédiction de la cardiotoxicité. C'est notamment le cas pour la protéine C Réactive, la troponine I, le NT-Pro BNP, mais également des cytokines inflammatoires [6]. Ces biomarqueurs ont l'avantage d'être des mesures reproductibles qui sont souvent facilement réalisables. De plus, les biomarqueurs sanguins donnent un aperçu des processus biologiques en jeu et peuvent contribuer à une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents de la cardiotoxicité radio-induite.

## II Perspectives de recherche

La plupart des résultats publiés se sont basés sur des études avec des protocoles de radiothérapie aujourd'hui dépassés. Des travaux sont donc aujourd'hui nécessaires pour évaluer l'impact des stratégies modernes de radiothérapie qui entraînent des doses au cœur différentes et globalement inférieures aux doses reçues par le passé. Sans attendre une dizaine d'années pour voir apparaître les signes cliniques de maladies cardiovasculaires radio-induites, **la détection précoce des lésions cardiaques est cruciale** d'autant plus qu'elle pourrait faciliter la mise en place de mesures thérapeutiques préventives. De plus, pour faire mieux en matière de prédiction, des études cliniques prospectives, basées sur des dosimétries du cœur en 3D sont nécessaires. Dans des tumeurs déjà relativement étudiées, comme le cancer du sein, ces études devront s'intéresser aux doses délivrées très localement, par exemple au niveau des artères coronaires.

En résumé, une approche basée sur des études épidémiologiques cliniques et moléculaires, qui intègre l'imagerie cardiaque non-invasive et la mesure de multiples biomarqueurs circulants, combinées à une dosimétrie cardiaque précise en 3D et des modèles mathématiques pour l'évaluation et la prédiction des risques peut apporter de nouvelles connaissances dans la compréhension et la prédiction précoce ou tardive des changements cardiovasculaires radio-induits après radiothérapie.

Dans ce contexte, en 2015, l'IRSN en collaboration avec la Clinique Pasteur de Toulouse, le CHU de Toulouse Rangueil et l'INSERM UMR 1027, a lancé une étude prospective – **Étude BACCARAT**, qui analysera

à partir d'une cohorte de patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein, les modifications cardiovasculaires précoces survenant au cours de 2 premières années après traitement [7].

## II Conclusion

La cardiotoxicité de certains traitements du cancer, tels que la radiothérapie, est un problème aujourd'hui reconnu faisant l'objet d'une spécialité : la cardio-oncologie. Améliorer les pratiques pour la surveillance cardiaque des patients traités par radiothérapie est fondamental et passe par une collaboration entre oncologues, radiothérapeutes et cardiologues. Il est important de développer la recherche dans ce domaine pour apporter les connaissances permettant la mise en œuvre de stratégies de prévention primaire, de dépistage et de traitement chez les patients ayant reçu un traitement par radiothérapie, susceptibles de développer une cardiotoxicité à plus ou moins long terme.

*L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.*

## RÉFÉRENCES

1. Stewart FA, Seemann I, Hoving S, Russell NS: Understanding radiation-induced cardiovascular damage and strategies for intervention. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013, 25(10):617-624.
2. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S et al: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005, 366(9503):2087-2106.
3. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B et al: Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *The New England journal of medicine* 2013, 368(11):987-998.
4. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjogren I, Lagerqvist B, Blomqvist C: Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012, 30(4):380-386.
5. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, Cosyns B, Coucke P, Dulgheru R, Edvardsen T et al: Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European heart journal cardiovascular Imaging* 2013, 14(8):721-740.
6. Tian S, Hirshfield KM, Jabbour SK, Toppmeyer D, Haffty BG, Khan AJ, Goyal S: Serum biomarkers for the detection of cardiac toxicity after chemotherapy and radiation therapy in breast cancer patients. *Frontiers in oncology* 2014, 4:277.
7. Jacob S, Pathak A, Franck D, Latorzeff I, Jimenez G, Fondard O, Lapeyre M, Colombier D, Bruguier E, Lairez O et al: Early detection and prediction of cardiotoxicity after radiation therapy for breast cancer: the BACCARAT prospective cohort study. *Radiat Oncol* 2016, 11(1):54.