

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE  
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

*Surveillance des toxicités cardiovasculaires de la  
radiothérapie chez les patients suivis pour cancer  
broncho-pulmonaire*

*Mémoire de fin d'études*

*Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie*

*Session: Septembre 2021*

Présenté par :

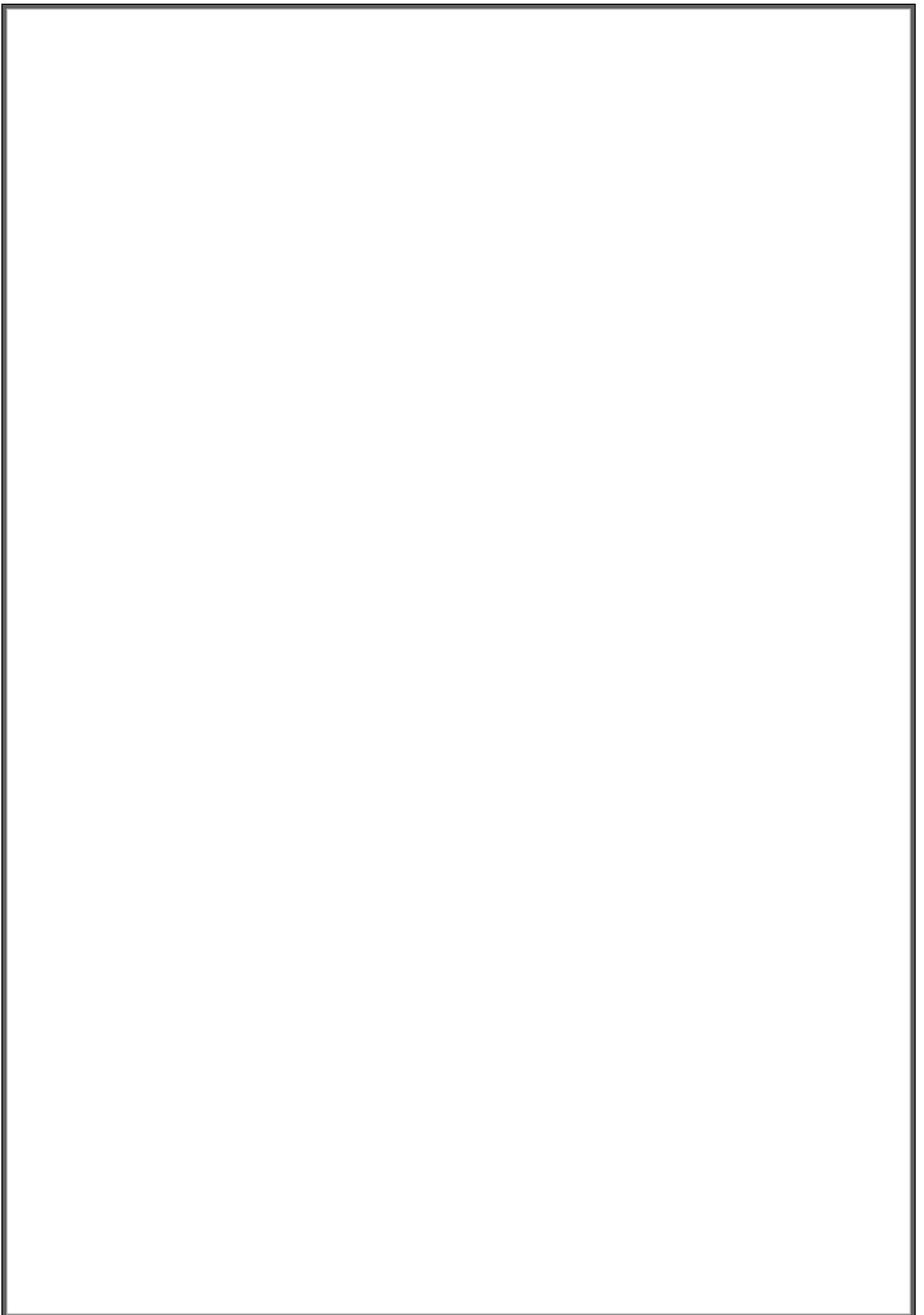
- **JAAFAR Aridj Sirine**
- **ABDELLAOUI Widad**
- **MEHIRI Ratiba Reguia**

Promoteur :

- **Pr BACHIR CHERIF.A**, Professeur en Médecine Interne, Chef de Service de Médecine Interne et de Cardiologie, Hôpital Frantz Fanon CHU Blida

Devant le jury :

- **Présidente : Pr BENAZIZ.O**, Professeur en Pharmacie Galénique, Chef de Département de Pharmacie, Université SAAD DAHLEB Blida 1
- **Examinatrice : Dr BENNOUAR.S**, Maître Assistante Hospitalo-universitaire en Biochimie Laboratoire Central, Hôpital Frantz Fanon CHU Blida
- **Examineur : Pr TALEB.A**, Maître de Conférence Grade A, Hôpital Frantz Fanon CHU Blida



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE  
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

*Surveillance des toxicités cardiovasculaires de la  
radiothérapie chez les patients suivis pour cancer  
broncho-pulmonaire*

*Mémoire de fin d'études*

*Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie*

*Session: Septembre 2021*

Présenté par :

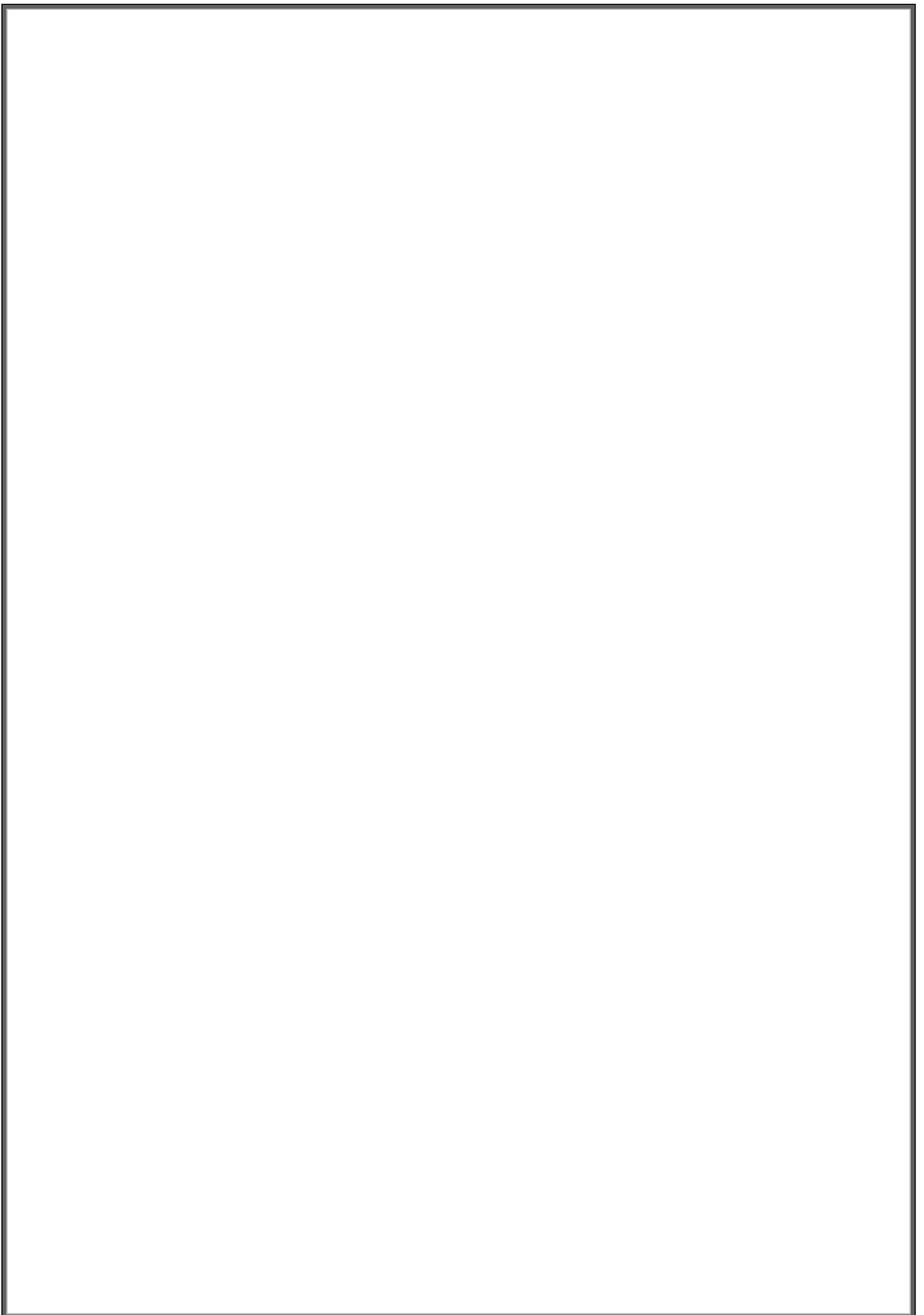
- **JAAFAR Aridj Sirine**
- **ABDELLAOUI Widad**
- **MEHIRI Ratiba Reguia**

Promoteur :

- **Pr BACHIR CHERIF.A**, Professeur en Médecine Interne, Chef de Service de Médecine Interne et de Cardiologie, Hôpital Frantz Fanon CHU Blida

Devant le jury :

- **Présidente : Pr BENAZIZ.O**, Professeur en Pharmacie Galénique, Chef de Département de Pharmacie, Université SAAD DAHLEB Blida 1
- **Examinatrice : Dr BENNOUAR.S**, Maître Assistante Hospitalo-universitaire en Biochimie Laboratoire Central, Hôpital Frantz Fanon CHU Blida
- **Examinateur : Pr TALEB.A**, Maître de Conférence Grade A, Hôpital Frantz Fanon CHU Blida



## **REMERCIEMENT**

*Tout d'abord nous aimerions rendre grâce à Allah, pour nous avoir guidé et honoré par la lumière de la compréhension, pour nous avoir fait goûter la connaissance des sciences et nous avoir donné le courage et la volonté de mener à bien ce modeste travail.*

*Nous tenons dans un deuxième temps à exprimer toute notre reconnaissance à notre promoteur de mémoire, professeur **A BACHIR CHERIF**. Nous la remercions de nous avoir encadré, orienté, et conseillé.*

*Au Professeure **O BENAZIZ**, nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence du jury, veuillez croire chère professeure à notre respectueuse considération.*

*Aux membres du jury **Dr S BENNOUAR** et **Pr TALEB** d'avoir bien voulu évaluer et examiner notre travail, veuillez croire en l'expression de notre vive reconnaissance et de notre respectueuse gratitude.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nos plus chaleureux et sincères remerciements **Pr AYAD** chef de service de la radiothérapie, sans laquelle ce travail tout entier n'aurait jamais vu le jour.*

## DÉDICACES

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, L'amour, le respect, la reconnaissance... Aussi, c'est tout simplement que Je dédie ce travail **A MES CHERS PARENTS** Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

*A Mes chères frères et ma petite sœur **IMAD, MOHAMMED** et **AMIRA** Je vous remercie pour votre soutien et Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.*

*A mes chères camarades et amies **WIDAD** et **ARRIDJ**.*

**RATIBA**

*Je remercie dieu de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'ou bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire « الحمد لله ».*

*À celle qui m'a arrosé de tendresse et d'espairs à la source d'amour incessible, à celle qui m'a béni par ces prières, qui doit tout mon respect.... **MA CHERE MAMAN**, Que ce travail soit pour toi le gage de ma profonde reconnaissance et de ma tendre affection.*

*Avec amour et fierté je dédie ce modeste travail à l'être le plus cher au monde pour qui tous les mots ne pourraient rendre le millième de ce qu'il a pu me donner, **MON CHER PAPA**, puisse Dieu tout puissant, te prêter longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.*

*Aucune dédicace ne pourrait traduire ma gratitude, ma profonde reconnaissance, à mon cher frère **NACEREDDINE**. Je dédie également ce travail à mes adorables sœurs **AHLEM**, **HAYET** et la prunelle de mes yeux **ALAA**, puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.*

*À mes âme sœurs et mes amours **EL ROUMAISSA** et **ARRIDJ** c'est grâce à vous si aujourd'hui, j'ai moi aussi trouvé cette force d'avancer et de croire en mes rêves.*

*À ma chère amie et binôme **RATIBA**, pour ses grands efforts, son soutien, sa patience tout au long de ce projet.*

**WIDAD**

إلى أمي ومأمني وأماني بطللة حكايتي وكل أسبابي  
إلى عزّيّ و عزوتي و عزيزي.. أبي  
إلى تفاحة القلب و ريحانة العين جدتي  
إلى عرابتي امي وخالتي حليلة.. دمت مصدر حنان لا ينضب و ضوء لا ينطفئ  
إلى اخوتي نوفل و جلال و اخواتي رؤى زينة و هنيذة شكري لا يجوز ان يوصف في سطور ولا امتناني  
يستحق أن يكتب على ورقة  
إلى من كانتا في الغربية وطن و في الحزن فرحا و في الضيق فرجا الي جناحي الروميساء و وداد  
إلى رفيقة دربي اختي و صديقتي مروى  
إلى من جعلت الحياة تبدو أسهل.. رتيبة  
إليكم جميعا.. من دعا لي سرا من كان سببا يوما في ابتسامتي.. شكرا على كونكم جزءا منه و جزءا مني.

أريج

## RÉSUMÉ

La radiothérapie est une technique utilisée depuis très longtemps pour guérir plusieurs types de cancers avec différentes localisations et qui a marqué sa puissance. Comme elle est un traitement locorégional, la radiothérapie elle peut être utilisée sur la partie thoracique et vu qu'à proximité anatomique du cœur on a mis la possibilité de développer des effets secondaires de type cardiaques chez les cancéreux suivis par des cancers thoraciques et qui ont subi un traitement radio thérapeutiques, Après la discussion de l'historiques médical des patients qui ont été tous avec des cancers de seins ( la majorité des patients avec des cancers pulmonaires ne subissent pas une radiothérapie et passent directement à la chimiothérapie ) on a trouvé un pourcentage négligeables des patients avec des complications cardiaques. On constate alors que la survenue d'une toxicité cardiaque due à la radiothérapie n'est pas possible pour les années qui suivent la prise de traitement radiothérapeutiques alors les complications de type cardiaques sont estimés après 10 ans du date du la prise ce qui rend difficile de donner un résultat et trouver des réponses à nos problématiques c pour cela cette population d'étude doit être suivi dans les prochaines année pour chercher et surveiller une cardiotoxicité de la radiothérapie chez les patients suivis par des cancers thoraciques.

*Mots-clés* : radiothérapie, cardiotoxicité, cancer du poumon, cancers thoraciques.

## **ABSTRACT**

Radiotherapy is a technique that has been used for a long time to cure various types of cancers with different localizations and that has marked its power. As it is a locoregional treatment, radiotherapy can be used on the thoracic part and since it is anatomically close to the heart there is a possibility of developing cardiac side effects in cancer patients with thoracic cancers who have undergone radiotherapy. After discussing the medical history of the patients, all of whom were breast cancer patients (the majority of lung cancer patients do not undergo radiotherapy and go directly to chemotherapy), we found a negligible percentage of patients with cardiac complications. We can see that the occurrence of cardiac toxicity due to radiotherapy is not possible for the years following the taking of radiotherapeutic treatment, whereas cardiac complications are estimated after 10 years from the date of the taking, which makes it difficult to give a result and find answers to our problems. For this reason, this study population must be followed up in the next few years to look for and monitor cardiotoxicity of radiotherapy in patients with thoracic cancers.

*Keywords:* radiotherapy, cardiotoxicity, lung cancer, thoracic cancers.

## ملخص

العلاج الإشعاعي هو تقنية تستخدم لفترة طويلة جدًا لعلاج عدة أنواع من السرطانات في مواقع مختلفة والتي ميزت قوتها. نظرًا لأنه علاج موضعي، يمكن استخدام العلاج الإشعاعي في الجزء الصدري، وبالنظر إلى القرب التشريحي للقلب، فإننا نضع إمكانية حدوث آثار جانبية قلبية لدى مرضى السرطان تليها سرطانات الصدر والذين خضعوا للعلاج الإشعاعي، بعد مناقشة التاريخ الطبي للمرضى الذين أصيبوا جميعًا بسرطان الثدي (معظم مرضى سرطان الرئة لا يخضعون للعلاج الإشعاعي ويذهبون مباشرة إلى العلاج الكيميائي) وجدنا نسبة ضئيلة من المرضى الذين يعانون من مضاعفات في القلب. يُلاحظ بعد ذلك أن حدوث تسمم القلب بسبب العلاج الإشعاعي غير ممكن للسنوات التالية لأخذ العلاج الإشعاعي، لذلك يتم تقدير المضاعفات القلبية بعد 10 سنوات من تاريخ أخذها، مما يجعل من الصعب إعطاء نتيجة. والعثور على إجابات لمشكلاتنا ج لهذه الدراسة يجب اتباعها في السنوات القادمة للبحث عن السمية القلبية للعلاج الإشعاعي ومراقبتها في المرضى المتبوعين بسرطانات الصدر.

*الكلمات المفتاحية: العلاج الإشعاعي، السمية القلبية، سرطان الرئة، سرطان الصدر.*

# TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENT .....	I
DÉDICACES .....	II
RÉSUMÉ .....	V
ABSTRACT.....	VI
ملخص .....	VII
LISTE DES FIGURES.....	XII
LISTE DES TABLEAUX .....	XIV
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	XV
INTRODUCTION.....	2

## LA PARTIE THEORIQUE

### CHAPITRE I : CANCER DU POUMON

I. CANCER DU POUMON.....	5
I.A. CANCER ET CANCÉROGÈNESE .....	5
A.1. <i>Définition du cancer</i> .....	5
A.2. <i>Cancérogenèse</i> .....	5
a. <i>Définition</i> .....	5
b. <i>Les étapes de la cancérogenèse</i> .....	6
I.B. CANCER BRONCHO-PULMONAIRE.....	7
B.1. <i>Définition</i> .....	7
B.2. <i>Rappel anatomo-physiologique sur les poumons</i> .....	8
I.C. ÉPIDÉMIOLOGIE .....	10
I.D. TRAITEMENT.....	13
D.1. <i>La stratégie thérapeutique</i> .....	13
a. <i>Traitement du cancer broncho-pulmonaire à petites cellules (CBPC)</i> .....	13
b. <i>Traitement du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC)</i> .....	14
D.2. <i>Traitement</i> .....	14
a. <i>La chirurgie</i> .....	15
1. <i>Indication</i> .....	15
2. <i>Les différents types d'intervention</i> .....	15

1.1	La lobectomie .....	15
1.2	La pneumonectomie.....	15
1.3	La segmentectomie .....	15
b.	La radiothérapie .....	16
1.	Définition.....	16
2.	Techniques de traitement .....	16
2.1	La radiothérapie conformationnelle en trois dimensions (3D).....	16
2.2	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI).....	17
2.3	Radiothérapie asservie à la respiration.....	18
2.4	Radiothérapie thoracique en conditions stéréotaxiques (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT) .....	20
2.5	Hadronthérapie .....	21
3.	Indication de la radiothérapie dans le cancer du poumon .....	22
3.1	Cancer bronchique à petites cellules (CBPC).....	22
3.2	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) .....	22
c.	Les traitements médicamenteux .....	23
1.	Chimiothérapie conventionnelle ou « cytotoxique » .....	23
1.1	Définition .....	23
1.2	Les médicaments de chimiothérapie conventionnelle.....	23
2.	Thérapies ciblées .....	24
2.1	Inhibiteur du EGFR .....	24
2.2	Antagonistes du VEGF .....	24
2.3	Inhibiteurs de la protéine kinase ALK .....	25
3.	Immunothérapie spécifique.....	25

## CHAPITRE II : LA RADIOTHÉRAPIE

<b>II.</b>	<b>LA RADIOTHÉRAPIE .....</b>	<b>27</b>
II.A.	HISTORIQUE .....	27
II.B.	DÉFINITION.....	27
II.C.	INDICATIONS.....	27
II.D.	MÉCANISME D'ACTION ET MODALITÉS.....	28
D.1.	<i>Radiothérapie Externe</i> .....	28
a.	Les rayons gamma.....	28
b.	Faisceaux des électrons .....	28
c.	La protonthérapie .....	29

D.2.	<i>Curiethérapie</i> .....	29
D.3.	<i>Radiothérapie stéréotaxique</i> .....	29
D.4.	<i>Radiothérapie métabolique</i> .....	29
II.E.	EFFETS SECONDAIRES DE LA RADIOTHÉRAPIE .....	30
E.1.	<i>Effets secondaires généraux de la radiothérapie</i> .....	30
a.	Les effets secondaires de la radiothérapie au cerveau .....	32
b.	Les effets secondaires de la radiothérapie à la tête et au cou .....	33
c.	Effets secondaires de la radiothérapie au thorax .....	33
d.	Les effets secondaires de la radiothérapie à l'abdomen .....	34
e.	Les effets secondaires de la radiothérapie au bassin .....	35
E.2.	<i>Effets secondaires tardifs</i> .....	35

## CHAPITRE III : LA CARDIOTOXICITÉ DE LA RADIOTHÉRAPIE

III.	LA CARDIOTOXICITE DE LA RADIOTHERAPIE .....	37
III.A.	INTRODUCTION .....	37
A.1.	<i>Rappel anatomique sur le cœur</i> .....	37
a.	Enveloppe et paroi.....	37
b.	La paroi.....	37
c.	Cavités du cœur.....	38
d.	Les valves cardiaques .....	38
III.B.	PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CARDIOTOXICITE RADIO-INDUITE ET SON MECANISME D'ACTION.....	39
B.1.	<i>Physiopathologie</i> .....	39
a.	Lésions microvasculaires.....	39
b.	Lésions macro-vasculaires .....	40
B.2.	<i>Manifestation Cliniques</i> .....	40
a.	Péricardites Radio-induites .....	40
b.	Coronaropathies Radio-induites .....	40
c.	Valvulopathies Radio-induites .....	41
d.	Cardiomyopathies Radio-induites .....	41
e.	Troubles de la conduction.....	41
B.3.	<i>Mécanisme d'action maladie cardiaque radio-induite</i> .....	42
a.	Stress oxydatif et dommages macromoléculaires .....	42
b.	Les molécules d'adhérence cellulaire et l'inflammation.....	43
c.	Apoptose cellulaire et sénescence .....	44

III.B. FACTEURS DE RISQUE .....	44
<i>B.1. Facteurs de risque liés aux patients</i> .....	45
<i>B.2. Facteurs de risque liés à la radiothérapie</i> .....	45
III.C. BIOMARQUEURS POUR LA DETECTION PRECOCE DE LA CARDIOTOXICITE .....	46
<i>C.1. Biomarqueurs basés sur l'imagerie cardiaque</i> .....	46
<i>C.2. Biomarqueurs sanguins</i> .....	47
<b>LA PARTIE PRATIQUE</b>	
<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>49</b>
<b>II. OBJECTIF .....</b>	<b>49</b>
<b>III. PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>50</b>
III.A. TYPE ET DURÉE DE L'ÉTUDE .....	50
III.B. POPULATION DE L'ÉTUDE .....	50
<b>IV. MATÉRIEL ET MÉTHODES.....</b>	<b>50</b>
IV.A. MATÉRIEL .....	50
IV.B. MÉTHODES : ETUDES DES DOSSIERS MÉDICAUX .....	51
<b>V. RÉSULTATS.....</b>	<b>51</b>
V.A. RÉPARTITION DES CAS SELON LE SEXE .....	51
V.B. RÉPARTITION DES CAS PAR TRANCHE D'ÂGE.....	52
V.C. RÉPARTITION DES CAS PAR PRISE DE CHIMIOTHÉRAPIE.....	52
V.D. RÉPARTITION DES CAS PAR SITE DU CANCER.....	53
V.E. RÉPARTITION DES CAS SELON LES COMPLICATIONS CARDIAQUES .....	54
<b>VI. DISCUSSION .....</b>	<b>56</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>58</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>60</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>67</b>
<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>69</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>70</b>

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : étapes de la cancérogenèse. <sup>6</sup> .....	6
<b>Figure 2</b> : les poumons dans le corps humain. <sup>9</sup> .....	8
<b>Figure 3</b> : structure des poumons. <sup>9</sup> / <b>Figure 4</b> : A l'intérieur des poumons. <sup>9</sup> .....	9
<b>Figure 5</b> : Taux d'incidence estimés standardisés sur l'âge (Monde) en 2020, cancer du poumon, deux sexes, tous âges confondus d'après le centre international de recherche sur le cancer (IARC) et Global Cancer Observatory (GLOBACON) 2020. <sup>20</sup> .....	11
<b>Figure 6</b> : Taux de mortalité estimés standardisés sur l'âge (Monde) en 2020, cancer du poumon, deux sexes, tous âges confondus d'après le centre international de recherche sur le cancer (IARC) et Global Cancer Observatory (GLOBACON) 2020. <sup>20</sup> .....	12
<b>Figure 7</b> : Visualisation tridimensionnelle des différents faisceaux d'irradiation. <sup>31</sup> .....	17
<b>Figure 8</b> : Principe de la radiothérapie VMAT (gauche) et de la tomothérapie hélicoïdale (droite). <sup>29</sup> .....	18
<b>Figure 9</b> : Exemple d'un système de RAR avec blocage respiratoire volontaire et dispositif de feedback par lunettes vidéo (SDX, Dyn'R, Muret, France). <sup>33</sup> .....	19
<b>Figure 10</b> : Schématisation de la courbe respiratoire visualisée par le patient dans les lunettes vidéo et le manipulateur avec le dispositif SDX lors d'un blocage volontaire inspiratoire. ....	20
<b>Figure 11</b> : Appareils dédiés à la radiothérapie stéréotaxique : le Cyberknife (gauche) et le Gamma-knife (droite ). <sup>29</sup> .....	21
<b>Figure 12</b> : schéma d'une Coupe frontale du cœur montrant les quatre cavités principales et les quatre valves. ....	38
<b>Figure 13</b> : schéma montrant les 3 tunique de l'artère en coupe. ....	39
<b>Figure 14</b> : Répartition des patients selon le sexe au niveau de service radiothérapie du CHU Blida (du 2016 au 2020)......	51

<b>Figure 15 :</b> Répartition des patients selon tranche d'âge du CHU Frantz Fanon Blida (du 2016 au 2020).....	52
<b>Figure 16 :</b> Représentant les pourcentages des patients qui ont pris un traitement combiné.	53
<b>Figure 17 :</b> Répartition Des patients traités par radiothérapie thoracique selon le site de la tumeur.....	54
<b>Figure 18 :</b> Graphique représente le nombre des patients qui ont reçu une radiothérapie et subi une mastectomie par rapport au site irradié. ....	55

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau 1</b> : classification histologique du cancer du poumon. <sup>10</sup> .....	7
<b>Tableau 2</b> : Résumé des traitements de 1ère ligne pour un CBPC selon son stade. <sup>22</sup> .....	13
<b>Tableau 3</b> : Résumé des traitements de 1ère ligne pour un CBNPC selon son stade. <sup>22</sup> .....	14
<b>Tableau 4</b> : nombre des patients au niveau de service radiothérapie du CHU Blida.....	51
<b>Tableau 5</b> : Tableau montrant le nombre des patients qui ont reçu une chimiothérapie. ....	52
<b>Tableau 6</b> : Tableau montrant le nombre des patients de chaque localisation de cancer.....	53
<b>Tableau 7</b> : nombre de patients qui ont reçu et/ou subi une mastectomie et sa corrélation avec la survenue d'une complication cardiaque par rapport au site irradié. ....	55

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

- 3D** : trois dimensions.
- ABC** : Active Breathing Control.
- ADN** : Acide DésoxyriboNucléique.
- ALK** : Anaplastic lymphoma kinase.
- BNP** : Brain natriuretic peptide.
- CBNPC** : cancers bronchiques non à petites cellules.
- CBPC** : cancers bronchiques à petites cellules.
- CDK2** : Cyclin-dependent kinase 2.
- CHU** : Centre Hospitalo-universitaire.
- DIBH** : Deep Inspiration Breath Hold Technique.
- DLCO** : capacité de diffusion du monoxyde de carbone.
- ECG** : électrocardiogramme.
- EGF** : Epidermal Growth Factor.
- EGFR** : Epidermal growth factor receptor.
- FEV** : Forced expiratory volume.
- FEVG** : fraction d'éjection du ventricule gauche.
- GI** : Gastro-intestinal.
- GLOBACON** : Global Cancer Observatory.
- Gy** : Gray.
- HAS** : haute autorité de santé.
- HTA** : hypertension arterial.
- IARC** : centre international de recherche sur le cancer.
- ICAM-1** : Intercellular Adhesion Molecule 1.
- ICFEP** : insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée.
- IL** : Interleukin.
- IRM** : Imagerie par résonance magnétique.
- ITK** : inhibiteurs de la tyrosine kinase.
- I'MAT** : intensity modulated arc therapy.
- MLC** : collimation multi-lames.
- NF- $\kappa$ B** : Nuclear factor kappa B.
- NT** : N-terminal.

**ORL** : oto-rhino-laryngologie.

**PD1** : programmed cell death 1.

**PDL1** : programmed death ligand 1.

**PECAM-1** : Platelet endothelial cell adhesion molecule 1.

**PPS** : programme personnalisé de soins.

**RAR** : radiothérapie asservie à la respiration.

**RCMI** : la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

**RCP** : concertation pluridisciplinaire.

**RCS** : radiochirurgie stéréotaxique.

**RT** : Radiothérapie.

**RT3D** : la radiothérapie conformationnelle en trois dimensions.

**SBRT** : Stereotactic Body Radiation Therapy.

**TDM** : tomodensitométrie.

**TEP** : tomographie par émission de positrons.

**TGF- $\beta$**  : Transforming growth factor beta.

**TK** : Tyrosine kinase.

**VCAM-1** : Vascular cell adhesion protein 1.

**VEGF** : Vascular endothelial growth.

**VEMS** : Volume expiratoire maximal par seconde.

**VMAT** : volumetric modulated arc therapy.

**vWF** : von Willebrand.

# **INTRODUCTION**

# INTRODUCTION

Le cancer bronchopulmonaire (CBP) reste un problème majeur de santé publique, c'est le cancer le plus fréquent au monde depuis plusieurs décennies, avec 1,8 millions de nouveaux cas estimés en 2012, et le plus meurtrier, avec 1,6 millions.<sup>1</sup> Les meilleures stratégies de traitements ne permettent pas plus, à ce jour, que 5-10 % de survie à long terme dans les stades étendus et 15-20 % dans les stades limités Il y a pourtant des avancées.<sup>2</sup>

Pour les cancers diagnostiqués alors qu'ils sont localisés, donc le plus souvent accessibles à un traitement local (chirurgie, radiothérapie en conditions stéréotaxiques). Mais du fait d'une maladie longtemps asymptomatique, la majorité des patients sont d'emblée atteints d'une maladie localement évoluée ou métastatique. Chez ces patients, la radiothérapie, le plus souvent associée à une chimiothérapie, est le traitement de référence. La radiothérapie classique donne des résultats décevants, y compris pour des tumeurs de faible stade.<sup>3</sup>

Les améliorations dans le traitement et le diagnostic précoce des cancers bronchiques 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. 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.<sup>4</sup>

À la lumière de tout ce qui précède, vient le but de notre étude qui est basé sur la surveillance des toxicités cardiovasculaires de la radiothérapie chez les patients suivis pour cancer broncho-pulmonaire.

# **PARTIE THÉORIQUE**

# **CHAPITRE I : CANCER DU POUMON**

# **I. CANCER DU POUMON**

## **I.A. CANCER ET CANCÉROGÈNESE**

### **A.1. Définition du cancer**

Un cancer ou une tumeur cancéreuse correspond à une prolifération anormale de certaines cellules. Elles se divisent de manière incontrôlée et anarchique et vont échapper à toute régulation.<sup>5</sup> Les cellules cancéreuses atteignent souvent les tissus voisins et peuvent se détacher de la tumeur. Ils ont la capacité de migrer à travers les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques, et de former d'autres tumeurs à distance, appelées « métastases ».<sup>6</sup>

Sur le plan médical, le terme « cancer » désigne en fait un groupe de maladies très différentes les unes des autres. C'est pourquoi on ne devrait pas parler du cancer, mais des cancers, au pluriel.<sup>7</sup>

### **A.2. Cancérogenèse**

#### **a. Définition**

Aujourd'hui, le processus de la cancérogenèse semble être beaucoup plus compliqué que l'on croyait voici une décennie. Ce terme recouvre l'ensemble des mécanismes responsables du développement des cancers.<sup>8,9</sup>

La survenue et la progression de la tumeur maligne résultent d'une accumulation d'événements génétiques complexes altérant le fonctionnement de certains gènes contrôlant la prolifération et la division de la cellule normale<sup>5</sup>. Différentes étapes de développement du cancer ont été identifiées : initiation, promotion et progression (figure 1).

## b. Les étapes de la cancérogenèse

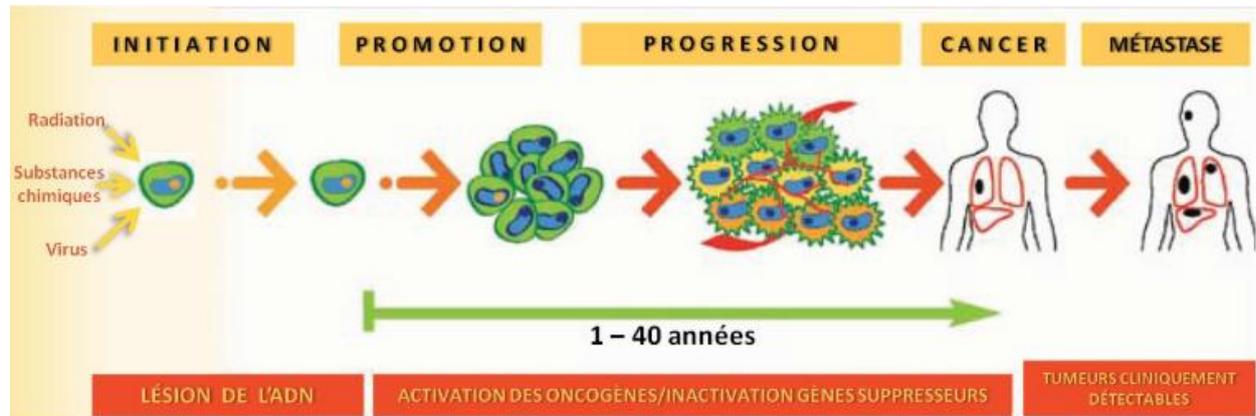


Figure 1 : étapes de la cancérogenèse.<sup>10</sup>

La cancérogenèse débute d'abord par une phase d'**initiation**. C'est un phénomène moléculaire et ponctuel aboutissant à la cellule initiée. Cette étape consiste en la formation de lésions stables et irréversibles de l'ADN qui vont aboutir à l'acquisition par la cellule de caractéristiques anormales.<sup>5,9</sup>

La cellule initialisée n'est pas encore considérée comme une cellule cancéreuse car elle n'a pas encore acquis une autonomie de croissance. La phase de **promotion** qui suit va consister à sélectionner un clone et lui permettre de s'expandre.<sup>5</sup> La plupart des agents de promotion stimulent la prolifération, mais souvent de façon temporaire ou réversible.<sup>11</sup>

Des oncogènes sont activés et des gènes suppresseurs sont inactivés pour amener les cellules en phase de **progression** qui peut durer des années (figure 1). Cette étape consiste en la transformation irréversible de cellules initiées précancéreuses et aboutit à l'émergence clinique de la tumeur. L'invasion vers des sites secondaires est initiée pour en arriver à la formation de métastases.<sup>9,10</sup>

## I.B. CANCER BRONCHO-PULMONAIRE

### B.1. Définition

Un cancer du poumon, également appelé cancer bronchique ou cancer bronchopulmonaire, est une maladie des cellules bronchiques ou, plus rarement, des cellules qui tapissent les alvéoles pulmonaires.<sup>12</sup> Il existe deux principaux types de cancers du poumon en fonction de l'origine des cellules des bronches dont ils sont issus : les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), qui représentent près de 85 % des cancers du poumon ; les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC), qui représentent près de 15 % des cancers du poumon.<sup>13</sup> (tableau 1).

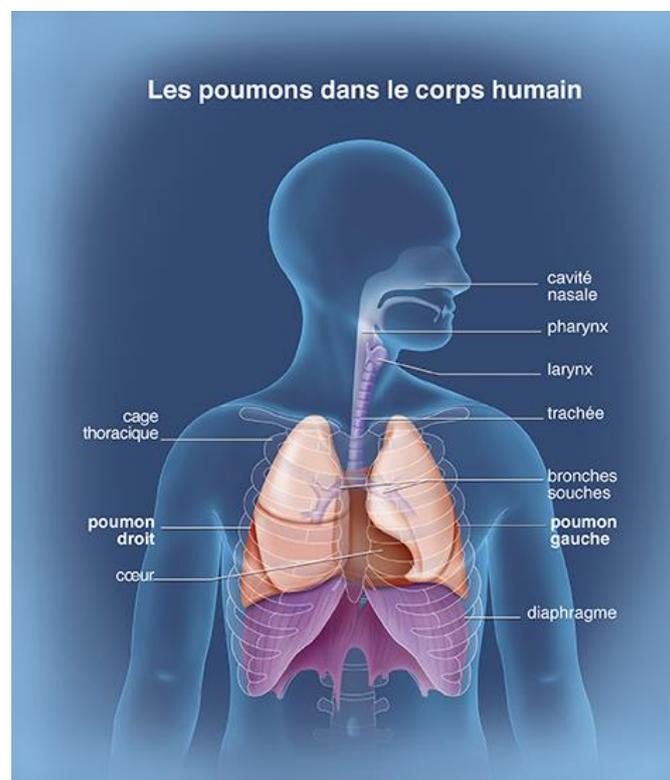
*Tableau 1 : classification histologique du cancer du poumon.*<sup>14</sup>

<b>Tableau 78.1</b> Classification histologique du cancer du poumon*	
<b>Type de cancer</b>	<b>Taux d'incidence ajusté pour l'âge**</b>
À petites cellules	9,4
Non à petites cellules :	
■ à grandes cellules	9,6
■ carcinome épidermoïde	15,3
■ adénocarcinome :	15,3
■ carcinome bronchioloalvéolaire	1,4
■ carcinome adénosquameux	0,8
Autre :	
■ carcinome des glandes bronchiques :	0,6
■ carcinome adénoïde kystique	
■ tumeur mucoépidermoïde (TME)	
■ tumeur carcinoïde :	0,5
■ typique	
■ atypique	
■ sarcome :	0,1
■ carcinosarcome	

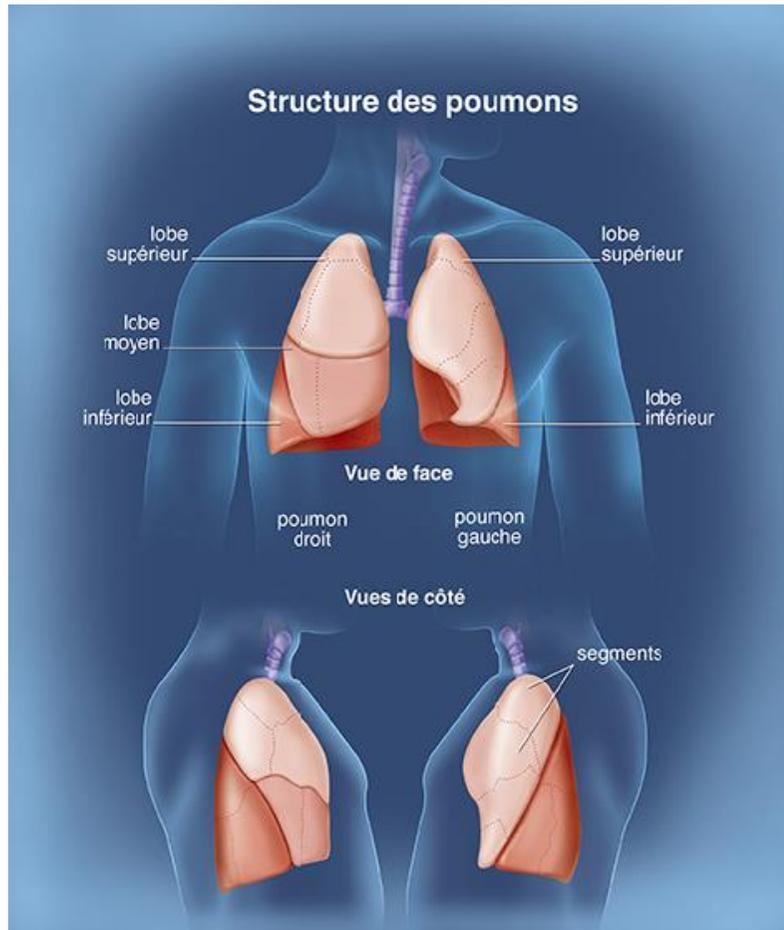
## B.2. Rappel anatomo-physiologique sur les poumons

L'être humain possède deux poumons situés dans la cage thoracique, Ils servent à respirer, c'est-à-dire à inspirer et à expirer l'air, grâce à la contraction active et automatique du diaphragme. Les poumons droit et gauche sont séparés l'un de l'autre par le médiastin, où se trouvent le cœur, les gros vaisseaux sanguins, les bronches, l'œsophage et d'autres organes (figure 2). Les poumons sont divisés en plusieurs lobes, eux-mêmes divisés en plusieurs segments. Le poumon gauche comprend deux lobes et le poumon droit en compte trois <sup>6,15</sup> (figure 3).

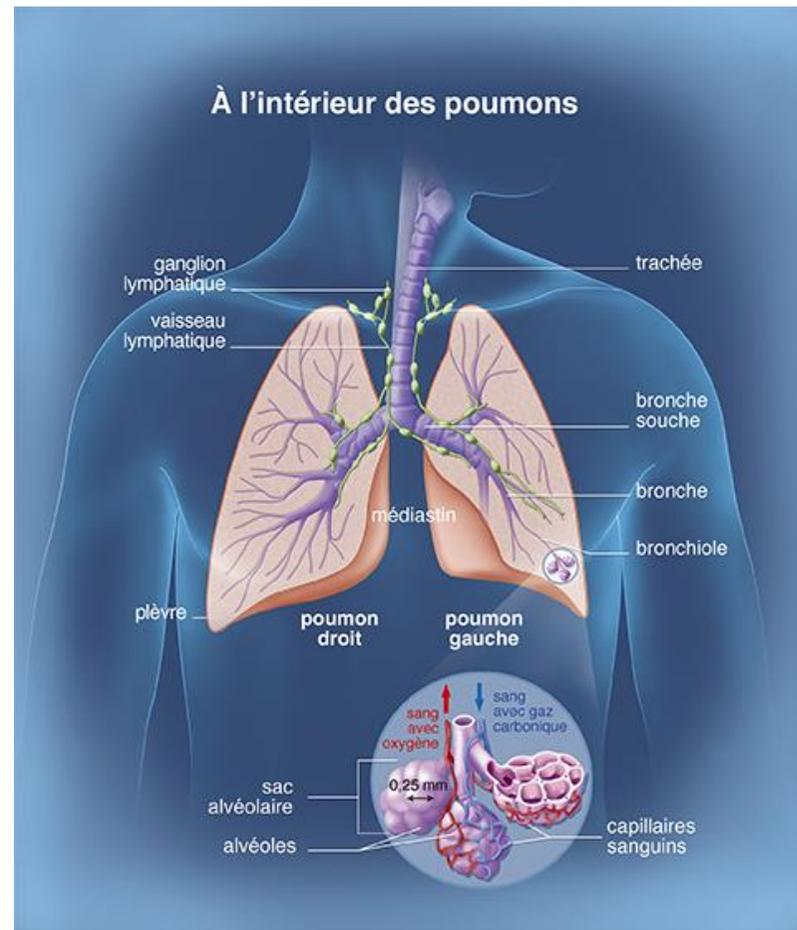
L'air inspiré pénètre par la trachée et s'introduit dans les bronches qui se subdivisent en bronches toujours plus petites puis en bronchioles, débouchant dans les alvéoles. L'oxygène contenu dans l'air inspiré traverse la paroi des alvéoles pour passer dans le sang. Le sang distribue ensuite l'oxygène à toutes les cellules de l'organisme. Dans le même temps, en sens inverse, le gaz carbonique rejeté par toutes les cellules du corps est ramené par le sang jusqu'aux poumons. Il traverse la paroi des alvéoles et passe par les bronches. Il est évacué par la trachée, puis le nez ou la bouche. C'est l'expiration. <sup>12,16</sup> (figure 4).



*Figure 2 : les poumons dans le corps humain.* <sup>13</sup>



*Figure 3 : structure des poumons.*<sup>13</sup>



*Figure 4 : A l'intérieur des poumons.*<sup>13</sup>

## I.C. ÉPIDÉMIOLOGIE

Le cancer est l'une des principales causes de décès dans tous les pays du monde et en 2020, le cancer du poumon est resté la principale cause de décès par cancer, avec environ 1,8 million de décès (18% de l'ensemble des décès par cancer), selon le rapport « Global Cancer Statistics 2020 ».<sup>17</sup>

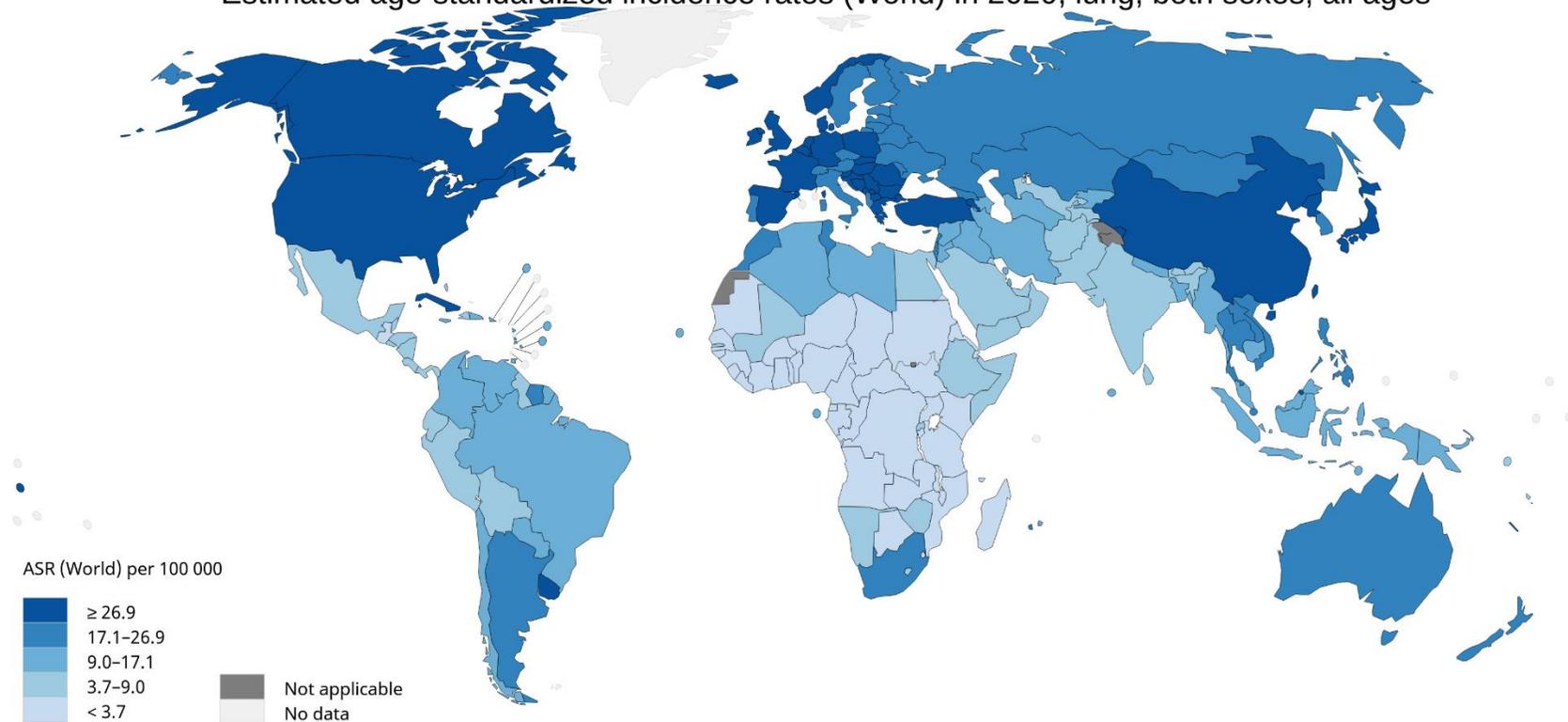
Dans le monde, le cancer du poumon est le cancer le plus diagnostiqué chez les hommes et le troisième chez les femmes. Le taux de survie à 5 ans des cas nouvellement diagnostiqués de cancer du poumon n'est que de 19,4 %, le plus faible de tous les cancers.<sup>18,19</sup>

Dans le monde, 80 à 85 % des cas de cancer du poumon peuvent être attribués au tabagisme. Malgré les progrès majeurs réalisés dans la compréhension et le traitement du cancer, le pronostic du cancer du poumon reste mauvais, avec un taux de survie à 5 ans estimé à seulement 8 % en Afrique du Nord, y compris l'Algérie, et au Moyen-Orient.<sup>20</sup>

Les fumeurs sont jusqu'à 22 fois plus susceptibles de développer un cancer du poumon au cours de leur vie que les non-fumeurs. Cependant, les personnes qui ne consomment pas de tabac mais qui sont exposées à la fumée secondaire à la maison, au travail ou dans d'autres lieux publics courent également un risque accru de développer des maladies pulmonaires, notamment des maladies respiratoires chroniques et le cancer du poumon.<sup>21</sup>

En Algérie, le cancer est devenu une priorité nationale qui a donné lieu à un plan national de lutte contre le cancer 2015-2019.<sup>22</sup> Entre juillet 2016 et juillet 2017, un total de 897 patients ont été inclus. L'incidence globale du cancer du poumon en Algérie est de 3,4 [3,2 ; 3,6] cas pour 100 000 ; l'incidence globale par sexe est de 5,8 [5,4 ; 6,2] pour les hommes et de 1,0 [0,8 ; 1,1] pour les femmes. L'adénocarcinome est le type histologique de cancer le plus fréquent. La plupart des tumeurs sont diagnostiquées au stade IV.<sup>23</sup>

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, lung, both sexes, all ages



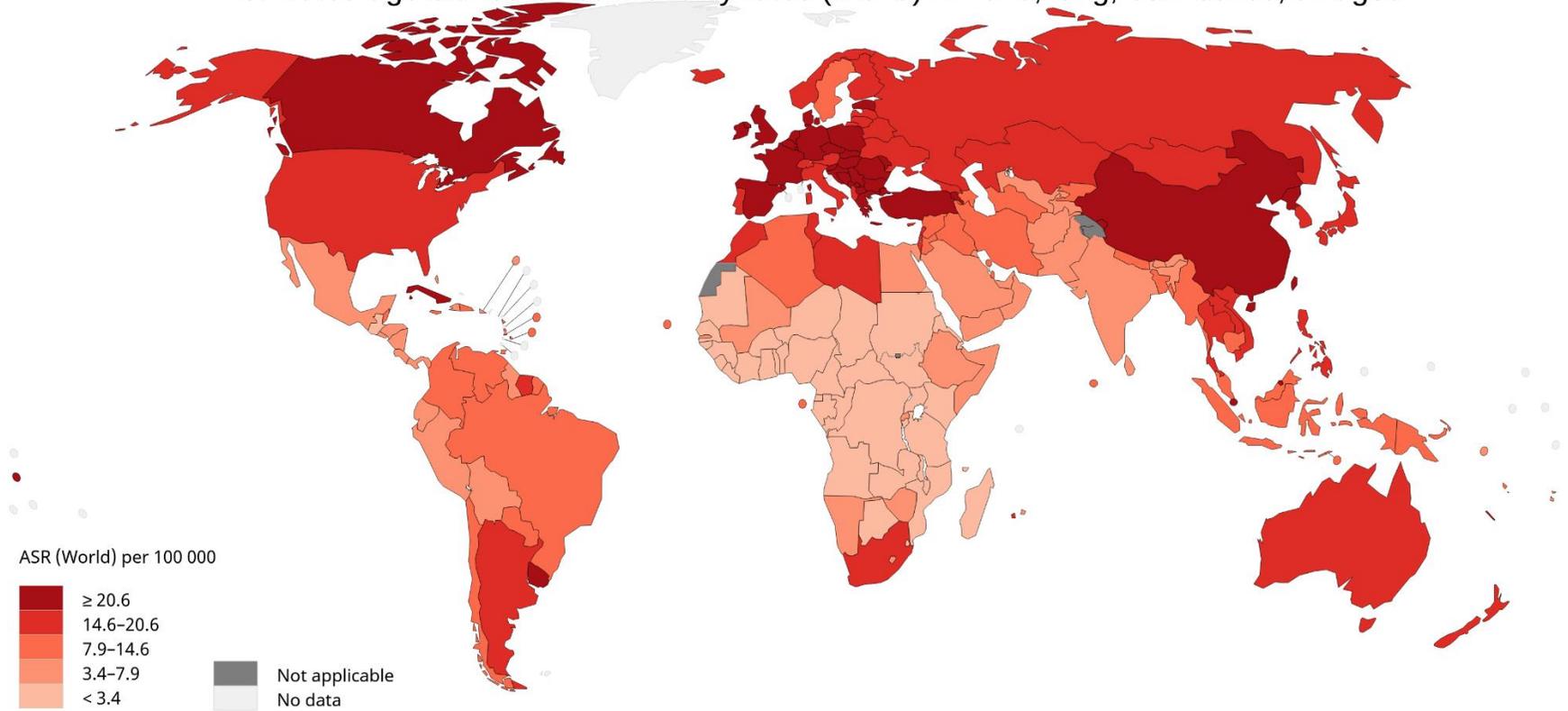
All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2020  
 Graph production: IARC  
 (<http://gco.iarc.fr/today>)  
 World Health Organization



**Figure 5 : Taux d'incidence estimés standardisés sur l'âge (Monde) en 2020, cancer du poumon, deux sexes, tous âges confondus d'après le centre international de recherche sur le cancer (IARC) et Global Cancer Observatory (GLOBACON) 2020.<sup>24</sup>**

Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2020, lung, both sexes, all ages



All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2020  
 Graph production: IARC  
 (<http://gco.iarc.fr/today>)  
 World Health Organization



**Figure 6 : Taux de mortalité estimés standardisés sur l'âge (Monde) en 2020, cancer du poumon, deux sexes, tous âges confondus d'après le centre international de recherche sur le cancer (IARC) et Global Cancer Observatory (GLOBACON) 2020.<sup>24</sup>**

## I.D. TRAITEMENT

### D.1. La stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique est définie en accord avec le patient et en lien avec le médecin traitant sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cet avis est présenté au patient au cours d'une consultation d'annonce et fait l'objet d'un accord mutuel. L'ensemble de ces éléments est consigné dans le programme personnalisé de soins (PPS) remis au patient et adressé au médecin traitant.<sup>25</sup>

La stratégie thérapeutique d'un cancer bronchopulmonaire dépend de l'histologie, de l'extension de la maladie, de l'âge et des comorbidités du patient et des anomalies moléculaires éventuellement présentes (Tableau 2 et 3). Le choix du traitement sera effectué en fonction des objectifs thérapeutiques visés soit : pour traiter le cancer, pour prolonger l'espérance de vie ou pour améliorer la qualité de vie du patient.<sup>26,27</sup>

#### a. Traitement du cancer broncho-pulmonaire à petites cellules (CBPC)

*Tableau 2 : Résumé des traitements de 1ère ligne pour un CBPC selon son stade.*<sup>26</sup>

Stades et principaux traitements	
Stades I à III	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Chimiothérapie conventionnelle<sup>(1)</sup></li><li>■ Radiothérapie</li><li>■ IPC<sup>(2)</sup> en cas de réponse complète après la chimiothérapie conventionnelle (optionnelle en cas de réponse partielle)</li></ul>
Stades IV et III non irradiables	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Chimiothérapie conventionnelle<sup>(1)</sup></li><li>■ IPC<sup>(2)</sup> en option en cas de réponse objective après la chimiothérapie conventionnelle</li></ul>
<small>(1) Sel de platine + étoposide (2) Irradiation prophylactique crânienne</small>	

Le CBPC représentant une urgence thérapeutique, il ne doit pas y avoir de retard pour le traitement. La chirurgie est réservée à des cas très particuliers et exceptionnels.<sup>26</sup>

## b. Traitement du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC)

Les stratégies thérapeutiques du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules en fonction du stade sont rapportées dans le Tableau 2.<sup>25</sup>

*Tableau 3 : Résumé des traitements de 1ère ligne pour un CBNPC selon son stade.*<sup>26</sup>

Stades et principaux traitements	
Stades localisés (I et II)	<b>Stade I, patient opérable</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Chirurgie d'exérèse<sup>(1)</sup></li> <li>■ Option : chimiothérapie conventionnelle<sup>(2)</sup> néoadjuvante et/ou adjuvante</li> </ul>
	<b>Stade II, patient opérable</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Chirurgie d'exérèse</li> <li>■ Chimiothérapie conventionnelle généralement adjuvante, parfois néoadjuvante</li> </ul>
	<b>Stade I ou II, patient inopérable</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Radiothérapie</li> <li>■ Options : chimiothérapie conventionnelle</li> <li>■ ablation thermique pour les tumeurs &lt; 3 cm</li> </ul>
Stades localement avancés (III)	<b>Stade IIIA, patient opérable et tumeur résecable</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Chirurgie d'exérèse</li> <li>■ Chimiothérapie conventionnelle généralement adjuvante, parfois néoadjuvante</li> <li>■ Option : radiothérapie en cas de résection incomplète</li> </ul>
	<b>Stade IIIA tumeur non résecable, stade IIIB, patient inopérable</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Chimioradiothérapie concomitante</li> <li>■ ou chimiothérapie-radiothérapie séquentielle</li> <li>■ Si la radiothérapie est contre-indiquée et si identification d'une mutation EGFR ou d'une translocation ALK : thérapie ciblée<sup>(3)</sup></li> </ul>
Stades métastatiques (IV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Si identification d'une mutation EGFR ou d'une translocation ALK : thérapie ciblée prescrite seule<sup>(3)</sup></li> <li>■ Si absence de mutation EGFR ou d'une translocation ALK : chimiothérapie conventionnelle +/- antiangiogénique</li> <li>■ Si nombre limité de métastases : discussion d'un traitement par chirurgie ou radiothérapie +/- chimiothérapie conventionnelle</li> </ul>
<small>(1) Au minimum : lobectomie + curage ganglionnaire hilair et médiastinal.  (2) Généralement à base de sels de platine.  (3) En cas de mutation activatrice de l'EGFR =&gt; inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant l'EGFR (gefitinib, erlotinib, afatinib)  En cas de translocation ALK =&gt; inhibiteur de tyrosine kinase ciblant ALK (crizotinib)</small>	

## D.2. Traitement

Trois types de traitements sont utilisés en première intention pour traiter les cancers du poumon : **la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux** (chimiothérapie conventionnelle, thérapies ciblées, immunothérapie). Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres.<sup>28</sup>

## **a. La chirurgie**

### **1. Indication**

Le but de la chirurgie du cancer pulmonaire est d'enlever complètement la tumeur. Cette procédure est associée à un curage ganglionnaire, qui consiste à retirer les ganglions lymphatiques, qui drainent la zone où se trouvent les poumons. La chirurgie peut également être utilisée pour traiter certains symptômes de la maladie.<sup>6</sup>

La chirurgie constitue le traitement de référence des stades localisés (I et II) pour les patients dits opérables, Pour les stades localement avancés (III), la nécessité d'une intervention chirurgicale dépend de la possibilité d'exérèse complète de la tumeur. Pour les stades IIIA, lorsque la tumeur peut être complètement retirée et que le patient est opérable, une chirurgie peut être proposée.<sup>29</sup>

### **2. Les différents types d'intervention**

Il existe trois grands types d'intervention : la lobectomie, la pneumonectomie et la segmentectomie. Elles se distinguent par le volume de poumon enlevé.<sup>29</sup>

#### **1.1 La lobectomie**

La lobectomie est une opération chirurgicale qui consiste à enlever le lobe du poumon où siège la tumeur. Elle est, de plus, associée à un curage ganglionnaire (retirement des ganglions lymphatiques qui drainent la zone située à proximité de la tumeur).<sup>12</sup>

Chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules résécables, la lobectomie avec ablation complète de la tumeur reste la procédure chirurgicale standard.<sup>27</sup>

#### **1.2 La pneumonectomie**

Aujourd'hui, la pneumonectomie est une opération peu fréquente. Elle consiste à retirer la totalité du poumon où se trouve la tumeur.<sup>12</sup>

#### **1.3 La segmentectomie**

Les résections segmentaires (ablation d'une petite partie du lobe) sont rarement appliquées dans les cas de cancers car trop souvent associées à des récurrences locales. La segmentectomie est conçue pour les tumeurs de petite taille (2 cm ou moins) sans atteinte des ganglions lymphatiques et facilement accessibles car situées à la périphérie des poumons.<sup>12,30</sup>

## **b. La radiothérapie**

### **1. Définition**

La radiothérapie est une méthode de traitement locorégional des cancers qui utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses en modifiant leur constitution génétique, empêchant ainsi leur croissance. Ces rayonnements sont dirigés avec précision, sous forme de faisceaux, sur la zone à traiter. Ils visent, à travers la peau, soit la tumeur et les ganglions lymphatiques voisins, soit le lit tumoral (c'est-à-dire la région où se trouvait la tumeur avant l'intervention chirurgicale), soit des métastases. Le but de l'irradiation est de détruire toutes les cellules tumorales tout en préservant les tissus périphériques sains.<sup>12,27</sup>

La radiothérapie est souvent associée à une chimiothérapie et/ou à une chirurgie (en pré ou en postopératoire). Dans quelques cas, elle peut être exclusive.<sup>25</sup>

### **2. Techniques de traitement**

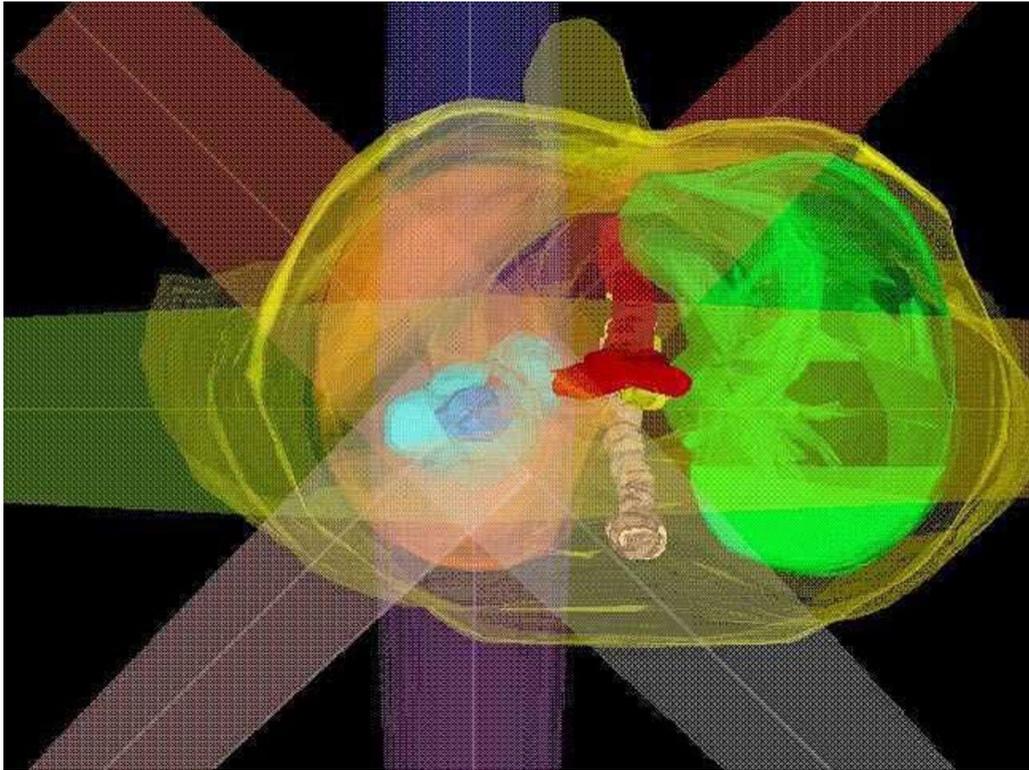
Il existe différentes techniques de radiothérapie : la radiothérapie conformationnelle en trois dimensions (3D) ou avec modulation d'intensité (RCMI), l'irradiation avec asservissement respiratoire (gating), la radiothérapie stéréotaxique et la radiothérapie adaptative.<sup>31</sup>

#### **2.1 La radiothérapie conformationnelle en trois dimensions (3D)**

C'est la méthode la plus utilisée pour traiter les cancers du poumon. Il s'agit d'une radiothérapie externe. Cette technique consiste à faire correspondre le plus précisément possible (autrement dit à conformer) la forme des faisceaux à la forme de la cible afin de protéger les tissus sains<sup>6,32</sup> (figure 7).

Les traitements de la radiothérapie conformationnelle sont réalisés avec plusieurs faisceaux fixes et la forme des champs est personnalisée au volume cible à l'aide d'un système de collimation multi-lames (MLC). Les lames mobiles du collimateur ont une position fixe pour chacun des faisceaux et permettent de protéger au mieux les tissus sains adjacents par réduction des faisceaux en comparaison aux champs carrés utilisés en radiothérapie standard.<sup>33</sup>

La RT3D requiert une évaluation de la fonction respiratoire (VEMS et DLCO) et l'obtention du TEP scan du bilan diagnostique, qui permet de distinguer la tumeur de l'éventuelle atélectasie d'aval et de repérer les adénopathies. Une IRM peut être utile pour les tumeurs de l'apex ou situées dans la gouttière costo-vertébrale.<sup>34</sup>



*Figure 7 : Visualisation tridimensionnelle des différents faisceaux d'irradiation.*<sup>35</sup>

## **2.2 Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI)**

La RCMI est une technique de radiothérapie innovante en plein essor quelle que soit la localisation anatomique considérée. Pour l'instant elle n'est pas reconnue par l'HAS dans son indication thoracique mais est de plus en plus utilisée, en particulier pour les tumeurs proches de la moelle épinière ou du cœur. Il s'agit d'une technique qui s'est développée extrêmement rapidement. Elle nécessite absolument des accélérateurs linéaires de particules avec un collimateur multilames. Ce collimateur permet de moduler le flux de rayonnements en s'interposant entre la source de rayonnement et la tumeur. Deux techniques sont utilisées : l'utilisation de faisceaux stationnaires : Deux modes de traitement existent : « sliding Windows » avec le mouvement des lames pendant l'irradiation ou « step and shoot » avec l'arrêt de l'irradiation pendant le mouvement des lames. Ou l'utilisation d'arthérapie ou de cyclothérapie via des faisceaux tournant autour d'un isocentre sous forme d'arc, ce sont le VMAT (volumetric modulated arc therapy) ou l'IMAT (intensity modulated arc therapy).<sup>33,34,36</sup>

L'arcthérapie volumétrique par modulation d'intensité (ou VMAT en anglais) permet de délivrer des traitements complexes sur un ou plusieurs arcs (ou demi-arcs) durant lequel le bras effectue une rotation continue autour du patient (figure 8). La tomothérapie hélicoïdale permet de délivrer le traitement coupe par coupe avec une rotation de la tête de l'accélérateur simultanée à la translation de la table sur laquelle est positionné le patient. Ces mouvements sont effectués en continu pendant toute l'irradiation.<sup>33</sup> (figure 8)



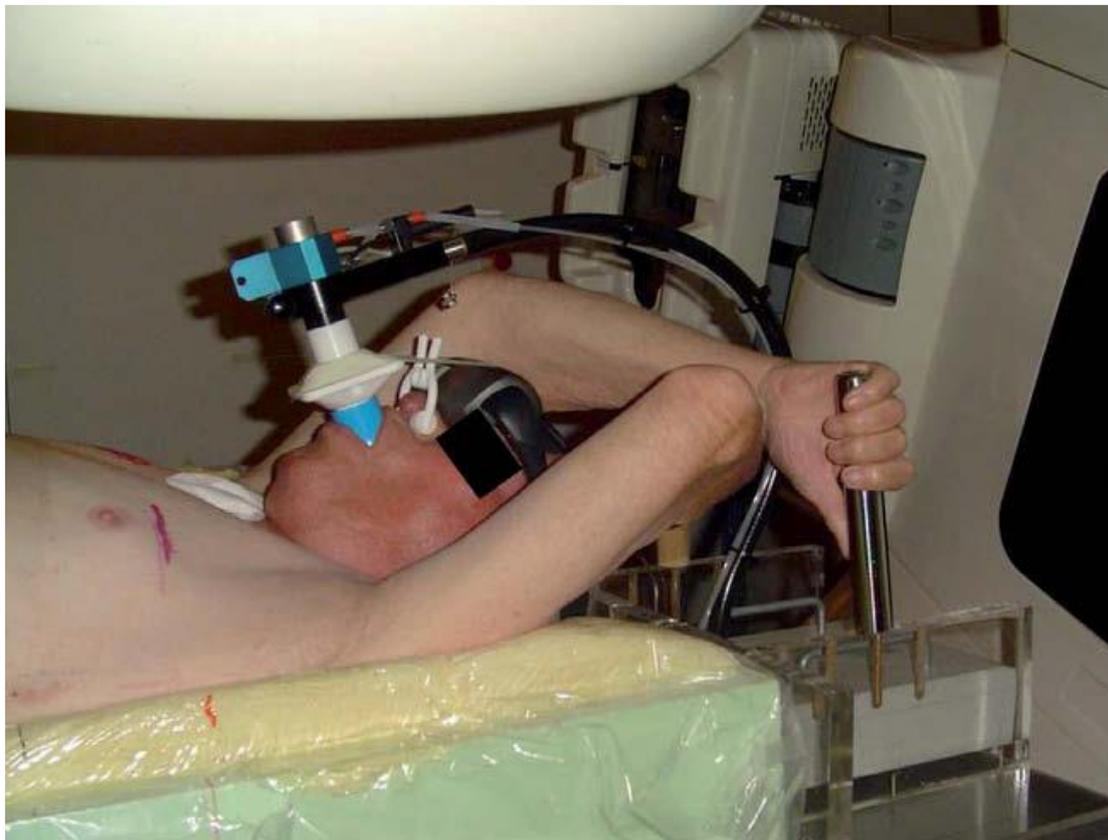
*Figure 8 : Principe de la radiothérapie VMAT (gauche) et de la tomothérapie hélicoïdale (droite).*<sup>33</sup>

### **2.3 Radiothérapie asservie à la respiration**

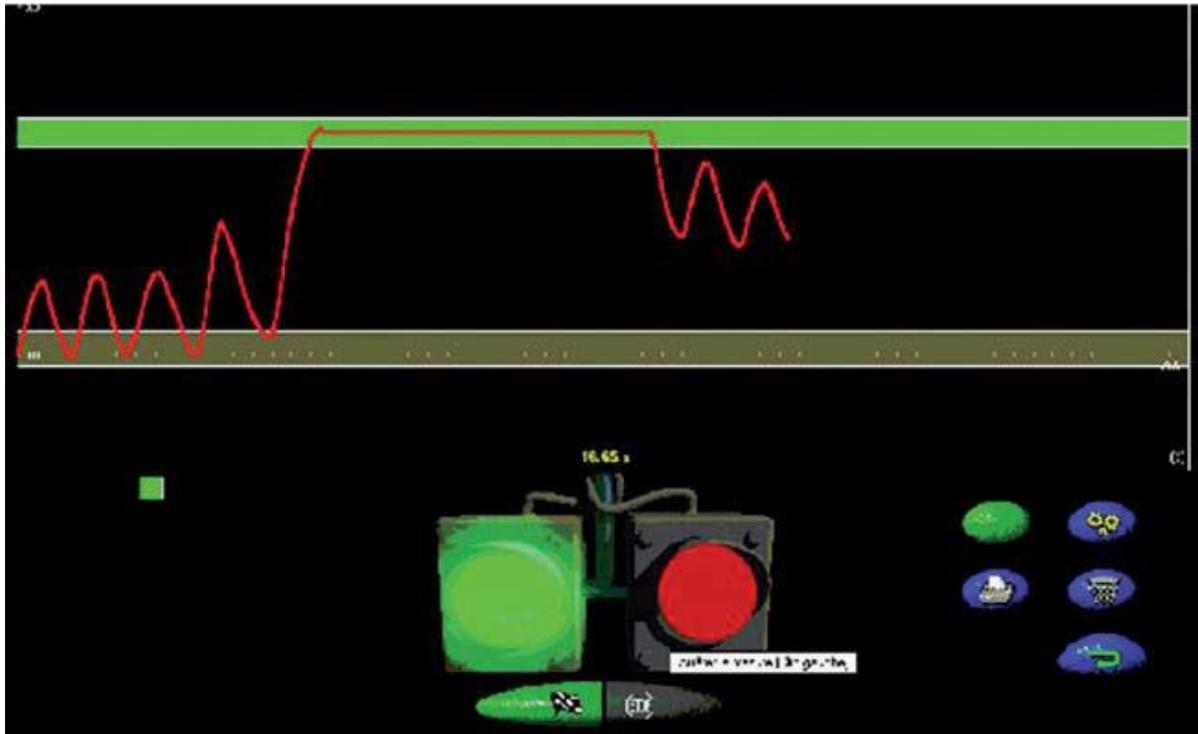
L'irradiation avec asservissement respiratoire représente un progrès important pour le traitement des tumeurs mobiles avec la respiration. Elle permet de mieux adapter les champs d'irradiation à la tumeur, protégeant ainsi certains organes critiques (le poumon, le cœur...). C'est un outil d'optimisation des méthodes thérapeutiques qui complète d'autres technologies innovantes actuellement mises en œuvre en radiothérapie (radiothérapie conformationnelle).<sup>37</sup>

Différentes techniques de la radiothérapie asservie à la respiration existent actuellement. Deux grandes approches peuvent être distinguées : soit un blocage respiratoire (gating), le patient apprend à bloquer sa respiration dans une phase non forcée du cycle respiratoire pendant l'acquisition de l'imagerie pré thérapeutique (le scanner dosimétrique) et l'irradiation, soit le patient respire librement et le déclenchement des différents appareils s'effectue automatiquement est « synchronisé » à un niveau respiratoire donné.<sup>36,37</sup>

Dans la première technique, la respiration du patient est bloquée, habituellement en inspiration, soit par l'occlusion d'une valve (Active Breathing Control ou « ABC »), soit par une apnée volontaire (Deep Inspiration Breath Hold Technique ou « DIBH »). Historiquement, ce sont les premiers systèmes utilisés en routine (figure 9). La technique de blocage respiratoire volontaire la plus utilisée emploie un spiromètre couplé à un écran ou à des lunettes équipées de récepteurs vidéo retransmettant en temps réel, pour le patient lui-même et/ou les techniciens, le niveau respiratoire souhaité et celui effectivement atteint (système SDX commercialisé en France par la société Dyn'R, Muret, France) (figure 10). Cependant, ils nécessitent une implication importante du personnel (surveillance) et la collaboration étroite des patients (efforts respiratoires difficiles). L'autre approche consiste, pendant que le patient respire librement, à suivre en temps réel son rythme ventilatoire grâce à différents types de capteurs et à déclencher le scanner ou l'accélérateur linéaire à un niveau toujours identique, du cycle respiratoire. Cette technique, qui s'adapte au cycle respiratoire propre de chaque personne, permet de traiter beaucoup plus de patients que les systèmes précédents.<sup>37,38</sup>



**Figure 9 : Exemple d'un système de RAR avec blocage respiratoire volontaire et dispositif de feedback par lunettes vidéo (SDX, Dyn'R, Muret, France).<sup>37</sup>**



*Figure 10 : Schématisation de la courbe respiratoire visualisée par le patient dans les lunettes vidéo et le manipulateur avec le dispositif SDX lors d'un blocage volontaire inspiratoire. Le patient visualise l'évolution de son volume pulmonaire au cours du temps (courbe rouge) et son niveau de blocage inspiratoire (zone verte) déterminé au cours d'une séance d'entraînement. Après trois cycles de respiration libre, il est demandé au patient d'atteindre ce niveau et d'y maintenir sa respiration bloquée. Il reprend ensuite sa respiration normale.<sup>37</sup>*

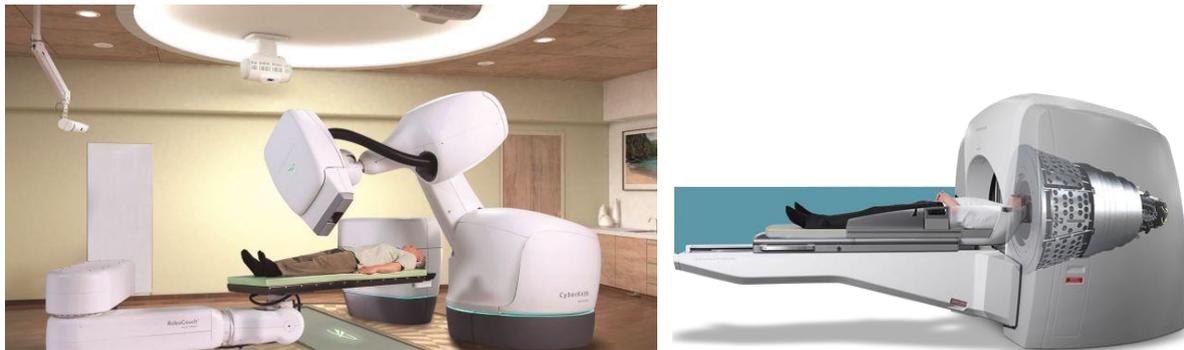
#### **2.4 Radiothérapie thoracique en conditions stéréotaxiques (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT)**

Dans les cancers du poumon, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques s'adresse habituellement à de petites lésions pulmonaires de stade T1N0 ou T2N0 inférieures à 5 cm avec un objectif curatif chez des patients le plus souvent inopérables en raison de maladies associées.<sup>3</sup> Elle a le potentiel d'améliorer le taux de contrôle local avec un taux très limité d'effets secondaires dans les tissus sains environnants.<sup>39</sup>

Le concept de radiothérapie en conditions stéréotaxiques est déjà ancien, développé par Leskell, neurochirurgien suédois, pour les tumeurs cérébrales dans les années 1960. Actuellement, il s'agit d'une technique consistant à délivrer avec une précision millimétrique de fortes doses par séance (> 6 Gy à plus de 30 Gy) sur un mode hypofractionné (de 1 à 10 séances, le plus souvent un jour sur deux) par des photons de hautes énergies, en multipliant

les portes d'entrées d'où la nécessité d'une bonne précision du contournage des volumes cibles et des organes à risques et d'une contention adaptée. Les machines utilisées aujourd'hui pour réaliser ces traitements sont le Cyberknife (Accuray), le Gamma-knife (Elekta) ou un accélérateur linéaire conventionnel avec des collimateurs spécifiques (collimateurs coniques ou mini-MLC).<sup>32-34</sup> (figure 11)

*Figure 11 : Appareils dédiés à la radiothérapie stéréotaxique : le Cyberknife (gauche) et le*



*Gamma-knife (droite ).*<sup>33</sup>

Le traitement par **thermo-ablation** n'est pas une radiothérapie, mais une alternative à la radiothérapie. Il permet de détruire une tumeur grâce à la chaleur (traitement par radiofréquence) ou grâce au froid (cryoablation, encore appelée cryothérapie ou cryochirurgie). Une aiguille ou une sonde est insérée dans la tumeur à travers la peau (traitements percutanés). Un courant électrique générant de la chaleur ou un froid très intense (neige carbonique ou azote liquide à une température allant de moins 40 °C à moins 60 °C) est appliqué dans l'aiguille. Ces traitements sont réalisés par un radiologue interventionnel spécialisé dans les traitements assistés par imagerie médicale, sous anesthésie générale.<sup>12</sup>

## **2.5 Hadronthérapie**

La radiothérapie peut faire appel à des rayonnements particuliers appelés hadrons. Les hadrons actuellement utilisés en clinique sont les protons et les ions carbone. Ces 2 types de particules sont caractérisés par leur précision balistique liée à un dépôt de leur énergie dans les tissus sous la forme d'un pic étroit situé à une profondeur fonction de leur énergie incidente appelé pic de Bragg. Par ailleurs, les ions carbonés ont une efficacité relative biologique élevée, plus importante que celles des photons et des protons et estimée de 1,5 à 3 fois supérieure selon les tissus et les systèmes de délivrance. Sur le plan radiobiologique, cette propriété serait particulièrement intéressante dans les tumeurs hypoxiques radiorésistantes.<sup>34,40</sup>

### **3. Indication de la radiothérapie dans le cancer du poumon**

#### **3.1 Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)**

##### *3.1.1 Cancer pulmonaire à petites cellules au stade limité*

Le traitement de référence est la radiothérapie conformationnelle du thorax combiné à la chimiothérapie conventionnelle. En général, cette radiothérapie a lieu en même temps que la chimiothérapie. Les traitements sont dits concomitants.<sup>12</sup>

Pour les formes limitées au thorax, la chimiothérapie associant au moins deux drogues (Habituellement l'association cis- platine-étoposid) et associée à la radiothérapie externe à dose optimale (60-66 Gy) en étalement fractionnement classique ou bifractionnée (45 Gy) suivies d'une irradiation prophylactique cérébrale à la dose de 25 Gy en 10 fractions de 2,5 Gy si la réponse thoracique est complète ou majeure, est le schéma thérapeutique recommandé.<sup>36</sup>

##### *3.1.2 Cancer pulmonaire à petites cellules au stade étendu*

Il n'y a aucune indication de radiothérapie thoracique pour les stades diffus, le traitement de référence est la chimiothérapie, la radiothérapie peut être réalisée dans ce cas à visée symptomatique et palliative, sauf dans certains cas d'oligométastases ou elle peut être faite à visée « curative ».<sup>3,36</sup>

#### **3.2 Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)**

##### *3.2.1 Stades I et II*

Le traitement standard repose sur la chirurgie. Pour les patients non opérables, ou refusant la chirurgie, une irradiation externe conformationnelle à visée curative avec un fractionnement classique était communément réalisée si l'état respiratoire du patient le permettait. La technique privilégiée est la radiothérapie stéréotaxique. En cas d'impossibilité, une radiothérapie conformationnelle, seule ou associée à une chimiothérapie conventionnelle, est prescrite. Un traitement par thermoablation (radiofréquence, cryoablation) est une autre option possible.<sup>3,12</sup>

##### *3.2.2 Stade IIIA/B*

Le stade IIIA comprend deux groupes : les patients avec une masse médiastinale volumineuse et ceux dont l'invasion médiastinale est modérée. Chez ces derniers, la résection chirurgicale reste une option. Mais la survie après la chirurgie seule est faible. Plusieurs petites études de phase III suggèrent que la chimiothérapie préopératoire améliore la survie à 5 ans. Chez les patients au stade IIIA réséqué, la radiothérapie postopératoire thoracique réduit les récurrences locales, mais n'améliore pas la survie. Comme les patients au stade II, ils devraient recevoir une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine. Chez les patients au stade IIIA/B

atteints d'un CBNPC non résécable, mais avec un bon état général, la chimiothérapie combinée à l'irradiation thoracique constitue le traitement classique. Dans des essais de phase III, on a comparé les effets de ces thérapies lorsqu'elles étaient appliquées de manière simultanée ou séquentielle, et l'on a constaté que la survie était supérieure dans le groupe qui avait été traité par les deux techniques en même temps.<sup>14</sup>

### 3.2.3 *Stade IV (métastatique)*

Les stades IV ne font habituellement pas l'objet d'une radiothérapie. La radiothérapie est parfois utilisée pour traiter des métastases, notamment au niveau du cerveau.<sup>12</sup>

## c. **Les traitements médicamenteux**

Plusieurs types de traitements médicamenteux sont utilisés pour traiter les cancers du poumon après leur diagnostic : des médicaments de chimiothérapie conventionnelle, des thérapies ciblées, ainsi que des molécules d'immunothérapie spécifique.<sup>12</sup>

### 1. **Chimiothérapie conventionnelle ou « cytotoxique »**

#### 1.1 *Définition*

La chimiothérapie peut se définir sommairement comme étant l'usage de certaines substances chimiques pour traiter une maladie. Typiquement, dans le langage courant ce terme se réfère désormais aux traitements chimiques utilisés en oncologie. Il s'agit ainsi d'un traitement général, diffusé systémiquement par voie orale ou intraveineuse dans l'organisme dont le principal mode d'action est d'altérer la multiplication cellulaire.<sup>5,27</sup>

#### 1.2 *Les médicaments de chimiothérapie conventionnelle*

Une association de plusieurs médicaments de chimiothérapie conventionnelle correspond à ce que l'on appelle un schéma ou un protocole de chimiothérapie. Le schéma le plus utilisé pour traiter un cancer du poumon est à base de sel de platine (Le doublet cisplatine- étoposide s'est dégagé à partir des années 1990 comme la solution la plus efficace en termes de ratio bénéfice/tolérance.), administré par perfusion intraveineuse (voie injectable).<sup>2,12</sup>

Dans le **cancer bronchique non à petites cellules**, le sel de platine est habituellement associé à l'un des médicaments de chimiothérapie conventionnelle suivants :

- paclitaxel (voie injectable);
- docetaxel (voie injectable);
- gemcitabine (voie injectable);

- vinorelbine (voie injectable ou capsules molles);
- pémétréxed (voie injectable).

Dans le **cancer bronchique à petites cellules**, le sel de platine est habituellement associé à l'étoposide (voie injectable ou capsules molles).<sup>12</sup>

La chimiothérapie est également utilisée dans les stades précoces avant (néoadjuvant) ou après (adjuvant) la chirurgie. Plusieurs études ont montré le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante dans les carcinomes de stade II ou III. Par contre, la plupart des experts s'entendent pour dire que la chimiothérapie adjuvante devrait se limiter aux patients ayant un bon statut fonctionnel, peu de comorbidité et une période de récupération postopératoire relativement courte (soit inférieur à 8 semaines).<sup>27,30</sup>

## **2. Thérapies ciblées**

Durant la dernière décennie, la prise en charge des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique a connu d'importantes avancées suite à la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques permettant un traitement plus efficace tout en étant moins toxiques pour les patients. Parmi ceux-ci, trois cibles biologiques, soit le récepteur du facteur de croissance épidermique (Epidermal growth factor receptor, EGFR), le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (Vascular endothelial growth factor, VEGF) et la protéine kinase (Anaplastic lymphoma kinase, ALK), font maintenant l'objet d'une prise en charge thérapeutique spécifique.<sup>41</sup>

### **2.1 Inhibiteur du EGFR**

L'EGFR est un récepteur se trouvant dans les cellules épithéliales et a pour but de « contrôler les mécanismes d'apoptose, de prolifération cellulaire, de transformation et d'angiogenèse ». Ainsi en inhibant ce récepteur, toutes les fonctions de l'EGF vont être perturbées. Parmi les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) utilisés dans le traitement du cancer du poumon, on peut noter l'Erlotinib (Tarceva®) et le Gefitinib (Iressa®).<sup>42,43</sup>

### **2.2 Antagonistes du VEGF**

Afin de pouvoir se nourrir et se développer, une tumeur doit former de nouveaux vaisseaux sanguins. Ce phénomène s'appelle l'angiogenèse et est régulé notamment par des facteurs proangiogéniques tels que le VEGF sécrété par la tumeur.<sup>44</sup> Le Bevacizumab (Avastin®) est le premier antiangiogénique développé à titre d'anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le VEGF. Il est actuellement utilisé dans le traitement des

CBNPC non épidermoïdes et des essais cliniques sont en cours pour étudier son efficacité dans les CBPC.<sup>30,45</sup>

### **2.3 Inhibiteurs de la protéine kinase ALK**

La protéine ALK (anaplastic lymphoma receptor) est un récepteur à TK de la superfamille des récepteurs à l'insuline [30]. Ce gène est retrouvé dans 3 à 7 % des CBNPC, surtout chez des patients jeunes atteints d'adénocarcinome. Un tiers des patients présentant un remaniement ALK (ALK+) sont fumeurs ou ex-fumeurs. Le Crizotinib (Xalkori®), un inhibiteur du récepteur de l'ALK 101, a été démontré efficace pour réduire la taille de la tumeur ou stabiliser la progression de la maladie.<sup>27,42</sup>

### **3. Immunothérapie spécifique**

L'immunothérapie, aussi appelée thérapie biologique, biothérapie ou thérapie par modificateurs de la réponse biologique, peut s'avérer une autre alternative chez certains patients atteints d'un CBNPC. La résistance immunitaire adaptative est un processus par lequel le cancer modifie son phénotype pour contrer une réponse immunitaire cytotoxique ou pro-inflammatoire. Ce processus adaptatif est déclenché par la reconnaissance spécifique des cellules cancéreuses par les lymphocytes T, ce qui conduit à la production de cytokines activant le système immunitaire. La croissance tumorale est ainsi associée à une diminution de l'immunogénicité des cellules tumorales, la tumeur développant des mécanismes adaptatifs d'échappement immunitaire.<sup>27,46</sup>

Les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire sont des anticorps monoclonaux qui bloquent les protéines spécifiques des points de contrôle, permettant ainsi aux cellules T du système immunitaire d'attaquer et de détruire les cellules tumorales. Dans la dernière décennie, deux inhibiteurs du point de contrôle immunitaire ciblant le blocage de l'interaction de PD1 « *programmed cell death 1* » avec un de ses ligands, PDL1 « *programmed death ligand 1* » ont été trouvés comme étant efficace contre les CBNPC de stades avancés.<sup>47</sup>

# **CHAPITRE II : LA RADIOTHÉRAPIE**

## **II. LA RADIOTHÉRAPIE**

### **II.A. HISTORIQUE**

C'était en juillet 1896 quand y avait les premières tentatives de l'usage des rayons X (découverts par le physicien allemand Conrad Roentgen en novembre 1898) pour des fins thérapeutiques plus précisément pour la médecine clinique : la radioscopie et la radiographie et soudain les rayons sont plus pour le diagnostic uniquement mais pour le traitement : c'est alors la radiothérapie dont la principale indication c'est les tumeurs cancéreuses.

### **II.B. DÉFINITION**

La radiothérapie est une technique médicale de traitement locorégional à visée curatives des cancers qui repose à la destruction des cellules cancéreuse par radiation émis par la machine situe à proximité du patient.

### **II.C. INDICATIONS**

La radiothérapie permet la guérison des différents cancers, par contrôler la tumeur, augmenter la qualité de vie et préserver les organes avoisinants et utilisée :

⇒ seule (cancer du prostate)

⇒ associé d'une chirurgie (cas de cancer ORL ou de l'utérus)

⇒ associé à la chirurgie et la chimiothérapie (cancer du poumon, de l'œsophage et les sarcomes).

Quand elle est prescrite avant la chirurgie et la chimiothérapie on parle de " traitement néoadjuvant" ou bien après donc on parle de " traitement adjuvant".

⇒ a titre palliatif en cas d'une guérison impossible.

⇒ pour des fins antalgiques (le cas des tumeurs osseuses douloureuses, pour le syndrome de veine cave supérieure (lever l'obstruction veineuse), pour les tumeurs cérébrales (prolonger l'autonomie du patient et prévenir les complications neurologiques, dans le cas des cancers comprimant la moelle épinière (empêcher la progression d'un déficit neurologique).

⇒ efficacité et guérison :

Les chances de guérison dépendent directement à la localisation de cancer et de son stade (la gravité de maladie).

## **II.D. MÉCANISME D'ACTION ET MODALITÉS**

La destruction des cellules sera par ioniser les atomes et par la suite la rupture des chaînes atomique reliant les deux bras d'ADN, en provoquant la dénaturation de ce dernier et provoquant la mort cellulaire. Contrairement à la chimiothérapie, la radiothérapie est un traitement local visant des parties précises donc un meilleur contrôle et là par la suite la préservation des organes sains avoisinants. Le déroulement diffère en fonctions de types dont :

- Radiothérapie externe
- Curiethérapie
- Radiothérapie stéréotaxique
- Radiothérapie métabolique

### **D.1. Radiothérapie Externe**

C'est le traitement le plus fréquemment utilisé, il se déroule en ambulatoire quelque minutes par une session, une fois par jour ...5 jrs/semaine pour 2 à 5 semaines, et qui peut être réalisé par :

- Photons (rayons gamma).
- Électrons.
- Protons.

#### **a. Les rayons gamma**

Ils sont délivrés par un accélérateur linéaire sont les plus utilisés, l'irradiation des tissus sous-adjacents peut être contrôlé par limitation de la dispersion des rayons en bordure de champ grâce aux techniques de conformation.

#### **b. Faisceaux des électrons**

Elle est réservée au tumeurs cutanées et superficiels à cause de sa pénétration tissulaire réduite, la sélection des électrons utilisés et qui sont de différentes énergies sera en fonctions de niveau de pénétration requis donc en fonction de type de cancer.

### **c. La protonthérapie**

Toujours disponible mais limitée , elle a le même principe que les rayons gamma sauf que elle garantit une meilleur préservation des tissus (permettre de moins léser le tissu adjacent) par délimiter une zone précise, elle délivre l'énergie en profondeur à partir de la surface alors que les rayonnements gamma lèsent tous les tissus le long du trajet de faisceau, à cause de sa haute précision elle est particulièrement intéressante pour le traitement des tumeurs de l'œil, de la base de crâne et du rachis.

### **D.2. Curiethérapie**

Elle consiste à implanter des sources radioactives dans le corps du patient ou même dans le foyer tumoral sous contrôle de la TDM ou d'un guidage échographique. Les rayonnements seront diffusés en permanence à partir de cette source en quelques heures ou quelques jours permettant d'administrer des doses plus élevées. Cette technique est réalisée en hospitalisation dans des services spécialisés équipés des chambres ce qui limite la diffusion des radiations.

### **D.3. Radiothérapie stéréotaxique**

Est une forme évaluée de radiothérapie externe, elle utilise des microfaisceaux pour irradier à haute dose de toute petite zone très ciblée dans les 3 dimensions, en dose unique ou bien des doses des multiples doses fractionnée, elle est notamment utilisée pour les tumeurs de cerveau ou pour traiter les métastases du système nerveux central. Ce qui caractérise cette technique c'est la possibilité de tuer complètement la tumeur quand le traitement chirurgical conventionnel est impossible avec effets indésirables réduits, cependant cette technique possède des limites d'usage représentés par la petite taille de la tumeur qui peut traiter aussi la précision du la zone exploitée et le danger potentiel sur les tissus adjacents due à l'usage des fortes doses.

La radiothérapie stéréotaxique peut être utilisées sur peu d'organes car la zone cible doit être immobile aussi que le patient durant la séance.

### **D.4. Radiothérapie métabolique**

Représentés par des isotopes radioactifs systémiques, ce traitement repose à l'ingestion ou l'injection de ses molécules radioactives ces dernières vont émettre des radiations qui peuvent être dirigés vers le cancer des organes possédant les récepteurs spécifiques de l'isotope (avoir des récepteurs d'iode radioactif c'est le cas du cancer de thyroïde) ou bien les récepteurs de vecteur de radio-isotope représentés par les anticorps monoclonaux (iode-131 plus

tositumomab dans les lymphomes malins non-hodgkiniens) les isotopes peuvent aussi pallier les métastases osseuses ( le cas de strontium ou radium radioactifs dans le cancer du prostate )

- **Remarque :** on peut utiliser la chimiothérapie néoadjuvante pour sensibiliser les tissus tumoraux à la radiothérapie ce qui augmente par la suite son efficacité.

## **II.E. EFFETS SECONDAIRES DE LA RADIOTHÉRAPIE**

La radiothérapie cause des dommages aux cellules cancéreuses, mais elle peut aussi endommager les cellules saines qui se trouvent dans la zone de traitement. Les dommages causés aux cellules saines provoquent des effets secondaires. Les effets secondaires dépendent de la partie du corps qui reçoit la radiothérapie. Les divers tissus et cellules du corps tolèrent différemment la radiation. Les cellules les plus affectées sont celles qui se divisent rapidement, comme les cellules de la peau, les cellules qui tapissent la bouche et le tube digestif (tractus gastro-intestinal, ou GI) et les cellules sanguines contenues dans la moelle osseuse.

Des effets secondaires peuvent se manifester n'importe quand pendant la radiothérapie, tout de suite après ou quelques jours voire quelques semaines plus tard. La plupart disparaissent habituellement de quelques semaines à 2 mois après le traitement. Mais il y en a qui risquent de persister puisque les cellules saines prennent du temps à se rétablir de la radiothérapie. Il arrive que des effets secondaires apparaissent des mois ou des années à la suite de la radiothérapie (effets tardifs). Si les doses de radiation sont assez élevées, certaines cellules pourraient ne pas être en mesure de se réparer. Il est donc possible que des effets secondaires durent longtemps ou soient permanents.

En général, les effets secondaires de la radiothérapie dépendent des éléments suivants :

- Type de radiothérapie.
- Partie du corps traitée.
- Quantité (dose) de radiation et modalités d'administration.
- État de santé global.

### **E.1. Effets secondaires généraux de la radiothérapie**

La fatigue est l'un des effets secondaires les plus fréquents de la radiothérapie. Elle apparaît habituellement après quelques semaines de radiothérapie et peut s'intensifier au fil du

traitement. Elle peut être causée par un certain nombre de choses. Lors de la radiothérapie, le corps utilise plus d'énergie pour se guérir. La fatigue est plus fréquente lorsqu'on traite de grandes régions du corps. L'anémie peut apparaître quand la radiothérapie est dirigée vers des régions du corps où il y a de la moelle osseuse, comme le bassin. L'anémie peut engendrer la fatigue. Des troubles de l'alimentation ou du sommeil peuvent accentuer la fatigue. Des changements à votre horaire, comme les déplacements quotidiens à l'hôpital, peuvent aussi causer de la fatigue. La fatigue se dissipe généralement de façon graduelle une fois la radiothérapie terminée, mais certaines personnes continuent de se sentir fatiguées plusieurs semaines ou des mois après ce traitement.

Les problèmes de peau sont fréquents avec la radiothérapie puisque les radiations circulent à travers la peau jusqu'à la région ciblée par le traitement. La peau qui se trouve dans la région irradiée peut devenir rouge, sèche ou bien démanger. Elle peut changer de couleur (plus foncée ou d'aspect bronzé). La plupart des réactions cutanées se manifestent au cours des 2 premières semaines de radiothérapie. Elles se dissipent habituellement quelques semaines après le traitement, mais certains changements cutanés, comme le brunissement de la peau ou la formation de tissu cicatriciel, peuvent être permanents. Il y a des gens chez qui aucune réaction cutanée ne se produit.

La perte de poils ou de cheveux (alopécie) ou leur amincissement ne se produit que dans la région traitée par radiothérapie. L'étendue de la perte et de la repousse varie d'une personne à l'autre et dépend de la dose de radiation administrée. La perte de poils ou de cheveux peut débuter après 2 à 3 semaines de radiothérapie. De petites doses de radiation engendrent habituellement une perte temporaire, tandis que la perte permanente est plus fréquente quand les doses sont élevées. Lorsque les poils ou les cheveux repoussent, généralement de 3 à 6 mois après la radiothérapie, leur couleur ou leur texture peut être différente et ils peuvent être plus fins ou repousser en plaques.

La perte d'appétit peut apparaître au cours des premières semaines de radiothérapie et se prolonger après le traitement. Des effets secondaires comme une douleur dans la bouche, la sécheresse buccale, la difficulté à avaler ou les nausées et vomissements peuvent causer une perte d'appétit. Une radiothérapie à la tête et au cou peut causer temporairement des changements du goût ou de l'odorat, susceptibles de rendre les aliments moins appétissants. Certaines personnes ne sont plus du tout intéressées par la nourriture et ne mangent plus, même

si elles savent qu'elles doivent le faire. Bien s'alimenter pendant et après la radiothérapie est important pour qu'une personne se remette du traitement.

Les nausées et vomissements peuvent être un effet secondaire fréquent de la radiothérapie externe, en particulier si la zone de traitement comprend l'estomac et l'abdomen. Ils peuvent aussi se produire comme effet secondaire général peu importe la zone traitée. Ces symptômes qu'on appelle mal des rayons disparaissent habituellement quelques semaines après la radiothérapie.

Il y a une baisse du nombre de cellules sanguines parce que la radiation affecte les cellules sanguines fabriquées dans la moelle osseuse. Cet effet secondaire est plus fréquent quand on administre une chimiothérapie en même temps qu'une radiothérapie ou si la zone de traitement comprend les os du bassin, où de nombreuses cellules sanguines sont fabriquées.

### **a. Les effets secondaires de la radiothérapie au cerveau**

La radiochirurgie stéréotaxique (RCS) dirige une forte dose de radiation vers une petite région du cerveau. Les effets secondaires dépendent de la région où la radiothérapie est administrée. Il arrive que tout le cerveau soit traité par radiothérapie, bien que les doses soient alors souvent moins élevées. L'administration de fortes doses de radiothérapie au cerveau est plus susceptible de causer des problèmes à long terme. Chez l'enfant, plus il est jeune, plus les cellules saines sont endommagées :

- Perte de poils et de cheveux.
- Enflure du cerveau (hypertension intracrânienne).
- Crises d'épilepsie.
- Maux d'oreille ou difficulté à entendre si l'oreille se trouve dans la zone de traitement.
- Maux de tête.
- Nausées et vomissements.
- Perte d'appétit.
- Troubles cognitifs, comme des problèmes de mémoire et de la parole.
- Fatigue extrême (parfois appelée syndrome de somnolence).
- Lésions des nerfs si la radiothérapie cause des dommages aux nerfs crâniens provoquant ainsi des changements de la vision, des troubles de l'ouïe ou une faiblesse du visage, de la langue, du cou ou de l'épaule.

- Troubles hormonaux – de faibles taux d’hormones peuvent être un effet tardif de la radiothérapie à l’hypothalamus, à l’hypophyse ou à la glande thyroïde.

## **b. Les effets secondaires de la radiothérapie à la tête et au cou**

La radiothérapie peut irriter les muqueuses qui tapissent la bouche, la gorge et la partie supérieure de l’œsophage. Elle peut aussi affecter d’autres structures dans la zone de traitement :

- Problèmes de peau.
- Perte de poils et de cheveux.
- Douleur dans la bouche.
- Sécheresse buccale.
- Changements du goût.
- Difficulté à avaler.
- Maux d’oreille ou difficulté à entendre si l’oreille se trouve dans la zone de traitement.
- Changements de la voix, comme une voix enrouée, si le larynx se trouve dans la zone de traitement.
- Changements de la vision si la radiothérapie endommage des vaisseaux sanguins de l’œil ou le nerf optique.
- Sécheresse oculaire et perte de vision si la zone de traitement comprend les yeux.
- Raideur de la mâchoire (trismus) si la zone de traitement comprend la mâchoire.
- Perte d’appétit.
- Problèmes dentaires, comme la carie.
- Nausées et vomissements.
- Troubles hormonaux – de faibles taux d’hormones peuvent être un effet tardif de la radiothérapie à l’hypothalamus, à l’hypophyse ou à la glande thyroïde.
- Lésions des nerfs si la radiothérapie cause des dommages aux nerfs crâniens provoquant ainsi des changements de la vision, des troubles de l’ouïe ou une faiblesse du visage, de la langue, du cou ou de l’épaule.
- Mort des os (ostéoradionécrose).

## **c. Effets secondaires de la radiothérapie au thorax**

La radiothérapie administrée pour traiter un lymphome ou un cancer du poumon, de l’œsophage, de la moelle épinière ou du sein est souvent dirigée vers des structures contenues

dans le thorax. Une radiothérapie de la partie supérieure du thorax peut irriter la gorge et l'œsophage :

- Problèmes de peau.
- Perte de poils.
- Maux de gorge.
- Difficulté à avaler.
- Brûlures d'estomac.
- Voix enrouée si le larynx se trouve dans la zone de traitement.
- Nausées et vomissements si la zone de traitement est située près de l'estomac.
- Changements du goût.
- Perte d'appétit.
- Toux
- Poumon radique.
- Sensibilité ou enflure du sein.
- Tissu cicatriciel dans les poumons (fibrose pulmonaire).
- Troubles cardiaques comme des battements du cœur irréguliers, une insuffisance cardiaque congestive ou une maladie coronarienne.

#### **d. Les effets secondaires de la radiothérapie à l'abdomen**

Une radiothérapie administrée à la partie supérieure de l'abdomen peut irriter l'œsophage et l'estomac. Une radiothérapie administrée à la partie inférieure de l'abdomen est plus susceptible d'irriter l'intestin grêle et le gros intestin. Les gens risquent davantage d'éprouver des effets secondaires si on traite une grande partie de leur abdomen :

- Problèmes de peau.
- Perte de poils.
- Nausées et vomissements.
- Difficulté à digérer.
- Ballonnements ou gaz.
- Perte d'appétit.
- Diarrhée.
- Ulcères d'estomac.
- Entérite radique.
- Troubles rénaux.

## **e. Les effets secondaires de la radiothérapie au bassin**

Une radiothérapie administrée au bassin peut irriter le gros intestin et l'intestin grêle et causer des troubles digestifs. Elle peut aussi irriter la vessie et affecter les organes reproducteurs.

- Problèmes de peau.
- Perte de poils.
- Diarrhée.
- Nausées et vomissements.
- Saignement du rectum.
- Inflammation du rectum ou de l'anus.
- Douleur quand on va à la selle.
- Perte du contrôle de l'intestin (incontinence).
- Entérite radique.
- Infection de la vessie (cystite).
- Sensation de brûlure ou douleur quand on urine.
- Sang dans l'urine.
- Besoin pressant d'uriner.
- Perte du contrôle de la vessie (incontinence urinaire).
- Troubles de la fertilité.
- Troubles sexuels chez la femme.
- Troubles sexuels chez l'homme, dont le dysfonctionnement érectile.

## **E.2. Effets secondaires tardifs**

Il arrive que des effets secondaires apparaissent bien après le traitement. Ce sont des effets tardifs. Ils peuvent varier selon l'endroit du corps qui a reçu la radiothérapie. Voici certains effets tardifs possibles :

- Troubles de la fertilité (si vous avez reçu une radiothérapie au bassin).
- Troubles cardiaques (si vous avez reçu une radiothérapie au thorax).
- Troubles pulmonaires (si vous avez reçu une radiothérapie au thorax).
- Changements de la couleur de la peau.
- Troubles mentaux ou émotionnels (si vous avez reçu une radiothérapie à la tête et au cou ou au cerveau).
- Ostéoporose.

# **CHAPITRE III : LA CARDIOTOXICITÉ DE LA RADIOTHÉRAPIE**

## III. LA CARDIOTOXICITE DE LA RADIOTHERAPIE

### III.A. INTRODUCTION

La radiothérapie a un rôle important dans la stratégie thérapeutique du cancer. 50 à 60 % des patients atteints d'un cancer avancé en recourent à cette dernière. Le nombre croissant de survivants du cancer a conduit également à une augmentation de la fréquence des événements indésirables tardifs après une radiothérapie, spécifiquement les risques cardiovasculaires chez le patient qui on recoure à la radiothérapie thoracique en raison de sa position anatomique.

#### A.1. Rappel anatomique sur le cœur

Le cœur est un organe creux et musculaire situé dans la cage thoracique. Localisé entre les deux poumons à l'arrière du sternum, il est en forme de pyramide inversée. Son sommet (ou apex) repose sur le muscle diaphragme et pointe vers le bas, en avant, à gauche. Pas plus gros qu'un poing fermé, il pèse en moyenne 250 à 350 grammes chez l'adulte pour environ 12 cm de longueur.

##### a. Enveloppe et paroi

Le cœur est entouré d'une enveloppe, le **péricarde**. Il est composé de deux feuillets : l'un est accolé au muscle cardiaque, le myocarde, et l'autre fixe de manière stable le cœur aux poumons et au diaphragme.

##### b. La paroi

La paroi du cœur est constituée de trois couches, de l'extérieur à l'intérieur :

- **L'épicarde.**
- **Le myocarde**, il constitue l'essentiel de la masse du cœur.
- **L'endocarde**, qui tapisse les cavités.

L'irrigation du cœur est assurée en surface par le système des artères coronaires qui lui fournissent l'oxygène et les nutriments nécessaires à son bon fonctionnement.

### c. Cavités du cœur

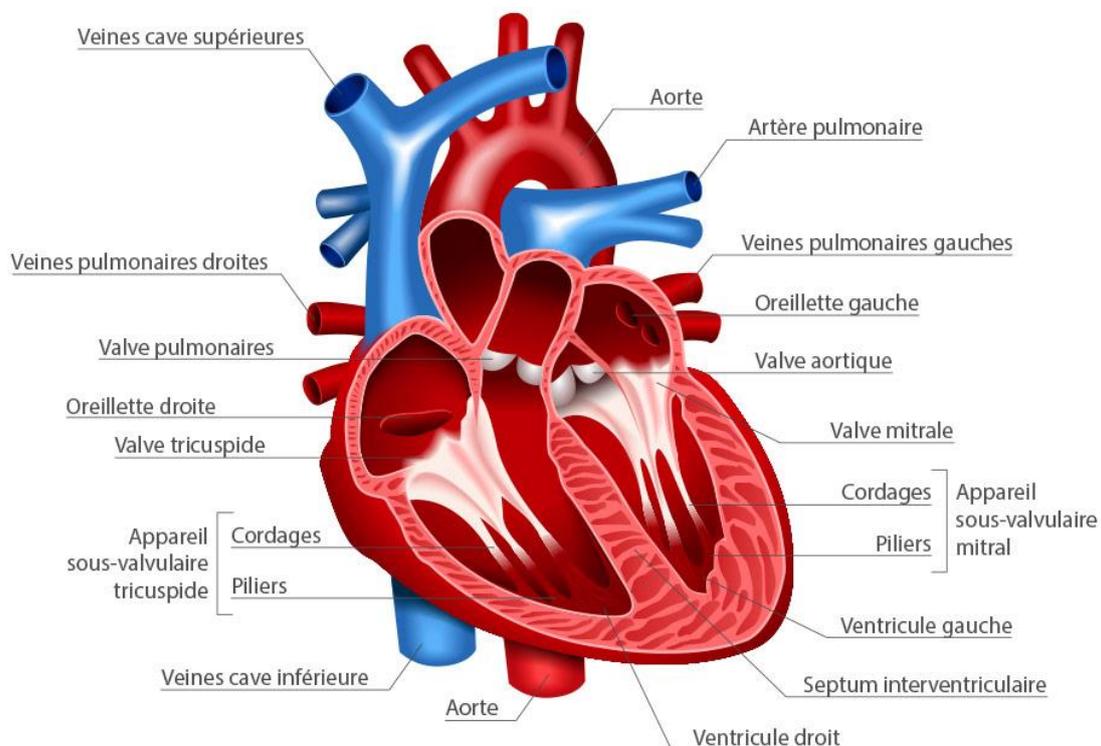
Le cœur est divisé en quatre cavités : deux oreillettes (ou atriums) et deux ventricules. Couplées deux par deux, elles forment le cœur droit et le cœur gauche. Les oreillettes se situent dans la partie supérieure du cœur, ce sont des cavités de réception du sang veineux.

Dans la partie inférieure du cœur, les ventricules constituent le point de départ de la circulation sanguine. En se contractant, les ventricules projettent le sang en dehors du cœur dans différents vaisseaux. Ce sont les véritables pompes du cœur. Leur paroi est plus épaisse que celle des oreillettes et représentent à eux-seuls presque toute la masse du cœur.

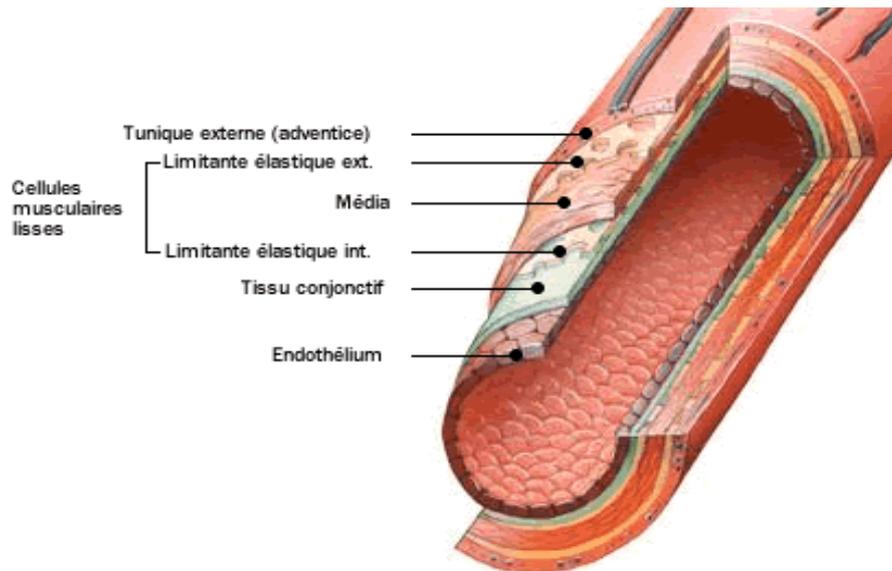
Les oreillettes sont séparées par une cloison appelée septum intra-auriculaire et les ventricules par le septum interventriculaire.

### d. Les valves cardiaques

Dans le cœur, quatre valves confèrent au sang une circulation à sens unique. Chaque oreillette communique avec le ventricule correspondant par l'intermédiaire d'une valve : la valve tricuspide à droite et la valve mitrale à gauche. Les deux autres valves sont situées entre les ventricules et l'artère correspondante : valve aortique et valve pulmonaire. Sorte de « clapets », elles empêchent le reflux du sang lors de son passage entre deux cavités.



*Figure 12 : schéma d'une Coupe frontale du cœur montrant les quatre cavités principales et les quatre valves.*



*Figure 13 : schéma montrant les 3 tunique de l'artère en coupe.*

## **III.B. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CARDIOTOXICITE RADIO-INDUITE ET SON MECANISME D'ACTION**

### **B.1. Physiopathologie**

Tous les tissus cardiaques (péricarde, coronaires, myocarde, valves, tissu conducteur) peuvent être lésés par l'irradiation, et la diversité des tissus intéressés expose à des complications différentes mais de physiopathologie commune. Des modèles animaux et les séries nécropsiques ont montré deux grands types de lésions.

#### **a. Lésions microvasculaires**

Cette atteinte est le mécanisme principal de la toxicité cardiaque induite par la radiothérapie. Lors d'un dommage radique, l'enchaînement des lésions cellulaires aboutit à la production de cytokines et de facteurs de croissance, responsable d'une augmentation de la perméabilité des micro vaisseaux avec exsudat inflammatoire, altération de la synthèse de collagène et atteinte des cellules endothéliales des capillaires. L'épaississement des capillaires aboutit à une ischémie et à une fibrose cicatricielle interstitielle des tissus irradiés. La fibrose se définit par une accumulation anormale de matrice extracellulaire, avec remodelage permanent et évolutif. Les nécroses cellulaires sont rares, car les cellules différenciées comme

les myocytes sont radio-résistantes. Ces altérations aboutissent à un épaississement des tissus, une dystrophie, des calcifications et une perte d'élasticité expliquant en particulier la distension diastolique du ventricule.<sup>48</sup>

### **b. Lésions macro-vasculaires**

Au niveau du réseau artériel coronaire, les dommages inflammatoires post-radiques entraînent une fibrose et un épaississement de l'adventice (la tunique externe de la paroi artérielle), une destruction des cellules musculaires lisses de la média (la tunique intermédiaire d'un vaisseau artériel), la prolifération inflammatoire de l'intima (la tunique la plus interne des artères) avec thrombus endoluminal et des dépôts de fibrinogène. Le processus d'athérosclérose est accéléré et peut aboutir à une sténose coronaire.<sup>48</sup>

## **B.2. Manifestation Cliniques**

L'association des lésions microvasculaires et macrovasculaires est responsable d'une morbidité cardiaque, principalement étudiée dans les populations de patient survivant longtemps après un traitement radiologique sur la région thoracique.

### **a. Péricardites Radio-induites**

Avant les années 1970, la péricardite aiguë était fréquente après radiothérapie, mais rarement aujourd'hui en raison des nouveaux protocoles améliorés de la radiothérapie (doses plus faibles et modernes conçues pour réduire les irradiations cardiaques). Cependant, 7 à 20% des patients peuvent développer une péricardite chronique 10 ans ou plus après la radiothérapie.<sup>49</sup>

Après chimiothérapie et radiothérapie pour le cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, une incidence d'épanchement péricardique de près de 50% est décrite avec le risque existant de tamponnade cardiaque.<sup>50,51</sup> Le patho-mécanisme sous-jacent comprend principalement des processus inflammatoires et des dépôts de fibrine dus à des lésions microvasculaires.<sup>52</sup>

### **b. Coronaropathies Radio-induites**

Les coronaropathies sont la principale cause de mortalité cardiaque postradique. Le risque est significativement augmenté d'un rapport de 2 à 4 ans, après radiothérapie. Ce risque peut persister pendant au moins 20 ans après la RT et augmente avec le temps, et selon la dose de RT.<sup>52</sup>

L'irradiation des artères coronaire peut entraîner des lésions macrovasculaires et microvasculaires. Les lésions macrovasculaires se manifestent souvent par des sténoses affectant les ostiums coronaires ou les segments proximaux des artère coronaires. L'histologie montre une fibrose diffuse de toutes les couches de la paroi artérielle, avec une perte de cellules musculaires lisses dans la médias et quelques dépôts lipidiques. Les lésions microvasculaires affectent les cellules endothéliales des capillaires myocardiques et peuvent conduire à une fibrose myocardique.<sup>49</sup>

### **c. Valvulopathies Radio-induites**

La radiothérapie médiastinale est associée à des anomalies valvulaires significatives allant de 7% à 39% en 10 ans et de 12% à 60% en 20 ans, dont les valvules mitrale et aortique étant les plus touchées. Cela se manifeste généralement par un épaissement et une calcification progressive de la valve, entraînant une restriction valvulaire se présentant comme une sténose ou une régurgitation. Les valvulopathies radio-induites devient généralement symptomatique plus tard que la maladie coronarienne, 1 à 2 décennies après l'exposition aux rayonnements.<sup>53</sup>

### **d. Cardiomyopathies Radio-induites**

Le développement de la cardiomyopathie radio-induite est basé sur une combinaison de modifications structurelles du tissu myocardique et d'un déficit de perfusion résultant de modifications micro et macrovasculaires. Sur le plan clinique, les patients présentent généralement une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (ICFEP).<sup>54</sup>

### **e. Troubles de la conduction**

L'irradiation thoracique peut entraîner une fibrose des voies de conduction et des arythmies. Jusqu'à 75% des survivants à long terme qui ont reçu un traitement radio thérapeutique ont des défauts de conduction à l'électrocardiogramme (ECG).

Les troubles de conduction radio-induits doivent être distingués du cas particulier des patients souffrant de troubles de la conduction avant la radiothérapie. Pour ces derniers appareillés d'un neurostimulateur implantable (Pacemaker), l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a rapporté en 2005 plusieurs risques : « Le rayonnement entraîne une destruction lente des circuits électroniques du stimulateur. Un contrôle renforcé du fonctionnement du stimulateur après le traitement s'impose dans l'année suivante. Une panne peut survenir plusieurs mois après la fin des séances.

- Risque de déprogrammation et/ou d'inhibition du stimulateur.

- Risque de dégâts irréversibles sur le stimulateur cardiaque : risque de panne permanente.
- Risque de perte d'efficacité du système de stimulation, immédiate et à distance de la thérapie. Le dispositif doit être protégé de l'irradiation et ne doit en aucun cas recevoir une dose cumulée supérieure à 5 Gy.<sup>55</sup>

### **B.3. Mécanisme d'action maladie cardiaque radio-induite**

Les données humaines et animales indiquent le rôle important de la lésion vasculaire et du dysfonctionnement endothélial, mais aussi du remodelage myocardique, de la dégénérescence et du dysfonctionnement dans la pathogenèse de maladie cardiaque radio-induite. Le dysfonctionnement endothélial (perte de thromborésistance et expression accrue des molécules d'adhésion et des cytokines) contribue à des environnements pro-fibrotiques et pro-inflammatoires, qui sont des aspects courants des lésions tissulaires induites par l'irradiation.

Le stress oxydatif, l'augmentation des niveaux de molécules d'adhésion endothéliale, l'inflammation vasculaire et la sénescence cellulaire sont toutes des conséquences du processus normal de vieillissement, mais sont observés précocement dans les tissus irradiés, y compris le cœur, suggérant une intensification et une accélération de ces processus moléculaires.<sup>56</sup>

#### **a. Stress oxydatif et dommages macromoléculaires**

Une augmentation immédiate (24 h) de la quantité d'oxydation des protéines et de peroxydation lipidique, observée comme une augmentation de la carbonylation des protéines et des niveaux de malondialdéhyde, a été observée chez les souris après irradiation corporelle totale à 3 Gy. Les deux ont indiqué une augmentation rapide du stress oxydatif correspondant à des lésions tissulaires. Une augmentation persistante du stress oxydatif a été observée dans le tissu cardiaque de rats irradiés dans tout le corps (5 et 7 Gy). Des signes d'augmentation du stress oxydatif, tels que des augmentations des taux de malondialdéhyde et des activités de la xanthine oxydase et de l'adénosine désaminase, et des diminutions significatives des niveaux totaux de nitrate / nitrite et des activités des enzymes antioxydantes (glutathion peroxydase, superoxyde dismutase et catalase) ont tous été observés chez tissu cardiaque irradié.<sup>56</sup>

Les structures membranaires des cardiomyocytes sont abondantes en phospholipides particulièrement sensibles au stress oxydatif. La peroxydation lipidique de la membrane des cardiomyocytes entraîne des dommages structurels et fonctionnels. Le muscle cardiaque est

particulièrement vulnérable à l'activité oxydative des radicaux libres générés par les irradiation en raison de sa faible défense antioxydante. Une fonction contractile et une production d'énergie altérée et une tension au repos élevé.<sup>56</sup>

## **b. Les molécules d'adhérence cellulaire et l'inflammation**

Des études cellulaires montrent que la régulation positive des molécules d'adhésion des cellules endothéliales et des chimiokines est la première étape de l'athérosclérose normale et induite par rayonnement, conduisant à l'attachement des monocytes, à la transmigration et finalement à la formation de cellules spumeuses. Les cellules spumeuses sont des macrophages chargés de graisse contenant du cholestérol lipoprotéine de basse densité LDL (« mauvais » cholestérol) et sont généralement observées dans la formation de plaques d'athérome. En général, l'inflammation et les dommages oxydatifs jouent un rôle dans l'athérosclérose induite par la radiothérapie.

Les niveaux de molécules d'adhésion comme (ICAM-1), (VCAM-1), (PECAM-1) augmentent tous après de fortes doses de rayonnement ionisant, probablement en raison de l'activation du facteur nucléaire kappa-B (NF- $\kappa$ B)<sup>10</sup>. Aussi Les rayonnements entraînent une perte de thromborésistance en réduisant le taux de thrombomoduline et en augmentant le taux de facteur tissulaire pro-inflammatoire. Une libération accrue du facteur von Willebrand (vWF), une glycoprotéine sanguine impliquée dans l'hémostase, a été démontrée dans les cellules endothéliales après une forte irradiation à dose unique in vitro et in vivo. L'augmentation des taux plasmatiques de ce facteur est présumée résulter d'altérations indésirables de l'endothélium et peut contribuer à un risque accru de thrombose.<sup>56</sup>

L'augmentation de plusieurs cytokines, dont l'IL-6 et l'IL-8, ont été observés après une irradiation à haute dose de cellules endothéliales en fonction du temps et de la dose. En outre, il a été démontré que les rayonnements ionisants entraînent une augmentation de la perméabilité des cellules endothéliales et, en présence d'hypercholestérolémie, une accumulation de lipides. Augmentation de l'adhésivité, de la perméabilité et de l'inflammation vasculaire sont des signes caractéristiques du dysfonctionnement endothélial. L'un des modulateurs centraux du dysfonctionnement endothélial induit par les radiations est le facteur de croissance transformant bêta (TGF- $\beta$ ). Elle a été induite après irradiation locale du cœur de rat avec 20 Gy ou cinq fractions de 9Gy. Le TGF- $\beta$ , associé à la signalisation Rho / ROCK, joue un rôle central dans la fibrose radio-induite.<sup>56</sup>

### **c. Apoptose cellulaire et sénescence**

Le myocarde de mammifère contient plusieurs types de cellules, dont les cardiomyocytes constituent la majeure partie de la masse cardiaque. Bien qu'une petite proportion de cardiomyocytes dans le myocarde adulte reste mitotique, la plupart d'entre eux perdent la capacité de subir une division cellulaire peu après la naissance. Dans le cœur adulte, ~ 70% des cellules sont représentées par des non-myocytes, dont la plupart appartiennent au compartiment fibroblastique. L'irradiation du cœur peut induire l'apoptose et la nécrose de toutes les cellules du tissu cardiaque, quel qu'en soit le type, y compris les cardiomyocytes, les fibroblastes cardiaques et le tissu conducteur, mais aussi du système vasculaire cardiaque, constitué de capillaires et de vaisseaux épicaux.<sup>56</sup>

Les cellules endothéliales cardiaques en culture subissent une apoptose après doses de rayonnement élevées et modérées. Cependant, les cellules endothéliales isolées du cœur de souris ont montré une résistance à l'apoptose après irradiation *in vitro*. La majorité des cellules de ces ont subi une sénescence prématurée. Les cellules endothéliales sénescents ne prolifèrent pas mais restent métaboliquement actives. Ils ont une capacité considérablement accrue d'attachement des monocytes et de leur recrutement dans l'intima, deux étapes initiales essentielles du développement de l'athérosclérose.<sup>56</sup> Comparé aux cellules endothéliales normales, les cellules sénescents ont une morphologie altérée, avec une taille typiquement grande qui pourrait être décrite comme un « œuf au plat » au lieu de l'aspect plus normal de « pavé ». De plus, les cellules sénescents présentent une expression et une fonction géniques modifiées. Ils expriment la  $\beta$ -galactosidase associée à la sénescence, montrent une production accrue de ROS et de superoxyde, une régulation négative de CDK2, une accumulation de protéines d'arrêt du cycle cellulaire p16, p21 et p27, des altérations du niveau et de la fonction d'ICAM-1.

## **III.B. FACTEURS DE RISQUE**

Les facteurs de risque qui contribuent à la maladie cardiaque radio-induite peuvent être groupés en deux groupes :

## **B.1. Facteurs de risque liés aux patients**

La détection et la prise en charge des facteurs de risque doit s'intégrer dans la prise en charge globale des patients, en coordination avec les médecins généralistes et les cardiologues.<sup>48</sup>

- ✓ **Âge:** Le risque de complications cardiaques augmente si le patient est jeune au moment de la radiothérapie. Car les tissus immatures étaient plus radiosensibles, mais aussi que ces jeunes patients auraient plus d'altérations génétiques.
- ✓ **Tabac:**
- ✓ **Autres facteurs de risque cardiovasculaire:** (sexe masculin, hypercholestérolémie, surpoids, antécédents familiaux, hypertension artérielle et diabète)
- ✓ **Comorbidités cardiaques**
- ✓ **Radiosensibilité individuelle**
- ✓ **Autres traitements anticancéreux:** Chimiothérapies, Thérapeutiques ciblées, Hormonothérapie

## **B.2. Facteurs de risque liés à la radiothérapie**

- ✓ Dose cardiaque totale
- ✓ Dose cardiaque moyenne
- ✓ Fréquence des traitements de radiation
- ✓ localisation de la tumeur par rapport au Cœur
- ✓ Volume cardiaque exposé
- ✓ Techniques de protection cardiaque

En général, la radiothérapie thoracique supérieure à 30 Gy est considérée comme une dose totale élevée qui entraîne une dose cardiaque moyenne élevée et expose les patients à un risque plus grand au maladie cardiaque radio induite.<sup>57</sup> En plus de la dose totale de RT, la dose cardiaque moyenne et le volume sont également des facteurs de risque indépendants des maladies cardiaque radio induit. Une analyse groupée de 6 essais a révélé que les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, qui ont développé une cardiotoxicité symptomatique, avaient reçu une dose cardiaque moyenne de 20,4 Gy, contre 10,0 Gy reçue par ceux qui n'ont pas développé de cardiotoxicité. Et des doses cardiaques moyennes de <10 Gy, 10-20 Gy et > 20 Gy ont été associées à des risque de manifestation cardiaques en 2 ans de 4%, 7% et 21% respectivement. 4 en outre, la localisation de la tumeur irradiée a des conséquences cliniques importantes.

Aussi, les doses de rayonnement sont fractionnées en doses quotidiennes plus petites de <2 Gy car il a été constaté que des fractions de > 3 Gy sont associées à une cardiotoxicité accrue, en particulier les épanchements péricardiques.<sup>58</sup>

Des techniques de protection cardiaque ont également été développées au fil des ans, du blocage sous-caténaire initial qui était efficace pour limiter la dose de RT cardiaque, aux nouvelles techniques d'évitement cardiaque telles que les retenues inspiratoires profondes et la RT modulée en intensité à l'aide du modificateur de Collimateur multilame (MLC).<sup>58,59</sup>

### **III.C. BIOMARQUEURS POUR LA DETECTION PRECOCE DE LA CARDIOTOXICITE**

#### **C.1. 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. 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.<sup>4</sup>

## **C.2. Biomarqueurs sanguins**

Il n'existe pas aujourd'hui de biomarqueurs spécifiques des lésions cardiaques radio-induites, et selon le type d'atteinte cardiaque (microvasculaire, macro-vasculaire, inflammation tissulaire) les biomarqueurs potentiellement pertinents sont différents. Les biomarqueurs sanguins d'atteintes cardiaques sont néanmoins activement à l'étude comme alternative ou compléments 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. 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.<sup>4</sup>

# **PARTIE PRATIQUE**

## **I. INTRODUCTION**

Notre travail consiste à expliquer la cardiotoxicité par radiothérapie des cancers broncho-pulmonaire. Vu que ce type de cancer n'est pas si fréquent au sein de service de la radiothérapie CHU Frantz Fanon, on a dû généraliser et accroître nos recherches pour inclure tout cancer thoracique.

L'irradiation thoracique dans le cadre d'une radiothérapie réduit le taux de mortalité des patient cancéreux, mais peut avoir des conséquences cardiaques en raison de la position anatomique du cœur.

Est-ce que la radiothérapie provoque des éventuels effets secondaires de type cardiaques ?

Est qu'on peut considérer la radiothérapie comme un traitement dépourvu de toute séquelle de type cardiaque ?

Pour répondre à ces questions nous avons fait une étude à l'unité de radiothérapie CHU **Frantz Fanon BLIDA** dans le but d'améliorer la prise en charge des patients et nos pratiques professionnelles.

## **II. OBJECTIF**

### **Objectif principale :**

Notre travail a pour but de rechercher et décrire la cardiotoxicité radio-induite chez des patients ayant des cancers thoraciques.

## **III. PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE**

### **III.A. Type et durée de l'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique descriptive sur une période de 05 ans, allant du janvier 2016 au mars 2021.

Réalisée au niveau du service de radiothérapie du centre anticancéreux du CHU Frantz Fanon BLIDA en collaboration avec le service de médecine interne et cardiologie.

### **III.B. Population de l'étude**

Les patients suivis par des cancers thoraciques subissant une radiothérapie, seule ou combinée avec une chimiothérapie, On dénombre 22 patients.

## **IV. MATÉRIEL ET MÉTHODES**

### **IV.A. Matériel**

Nous avons établi une fiche de renseignement pour collecter les données des patients (Annexe 1) qui contient les informations suivantes :

- Nom et prénom du patient.
- données démographiques (âge, sexe).
- Antécédents et maladies préexistantes.
- Signes cliniques et biologiques.
- Type de cancer, stade du cancer, site de la tumeur.
- le traitement : chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
- Dosage par séance, nombre de séance

## IV.B. Méthodes : Etudes des dossiers médicaux

Nous avons analysé les dossiers des archives du service de la radiothérapie avec l'aide du Pr. Ayad (chef de service de radiothérapie). Cette collecte des données a englobé tous les dossiers médicaux des patients avec des cancers thoraciques ayant reçu des doses de radiothérapie allant de l'année 2016 suivi jusqu'à l'année 2021.

On a assemblé les informations nécessaires dans une fiche de renseignement démontrées dans l'Annexe 1. Par la suite on les a organisées sur le programme Excel qui nous a permis de lire et d'analyser les résultats.

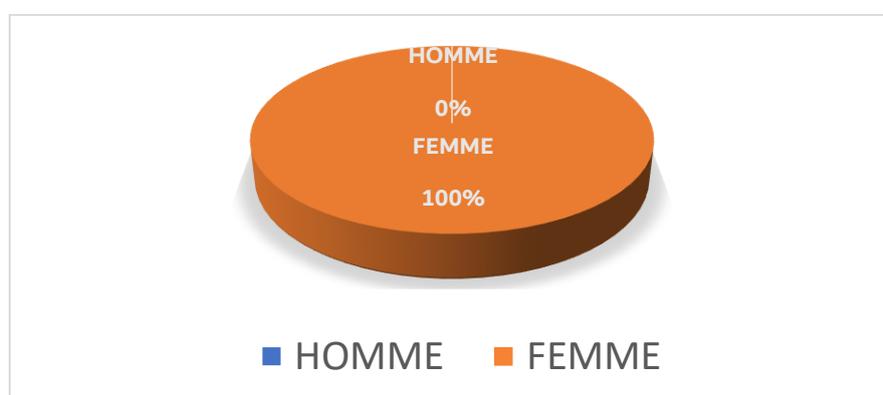
## V. RÉSULTATS

### V.A. Répartition des cas selon le sexe

D'après les résultats obtenus on note l'absence du sexe masculin qui est due au la prédominance du cancer du sein par rapport aux autres cancers thoraciques trouvés au niveau de service de radiothérapie.

*Tableau 4 : nombre des patients au niveau de service radiothérapie du CHU Blida.*

HOMME	FEMME
0	23



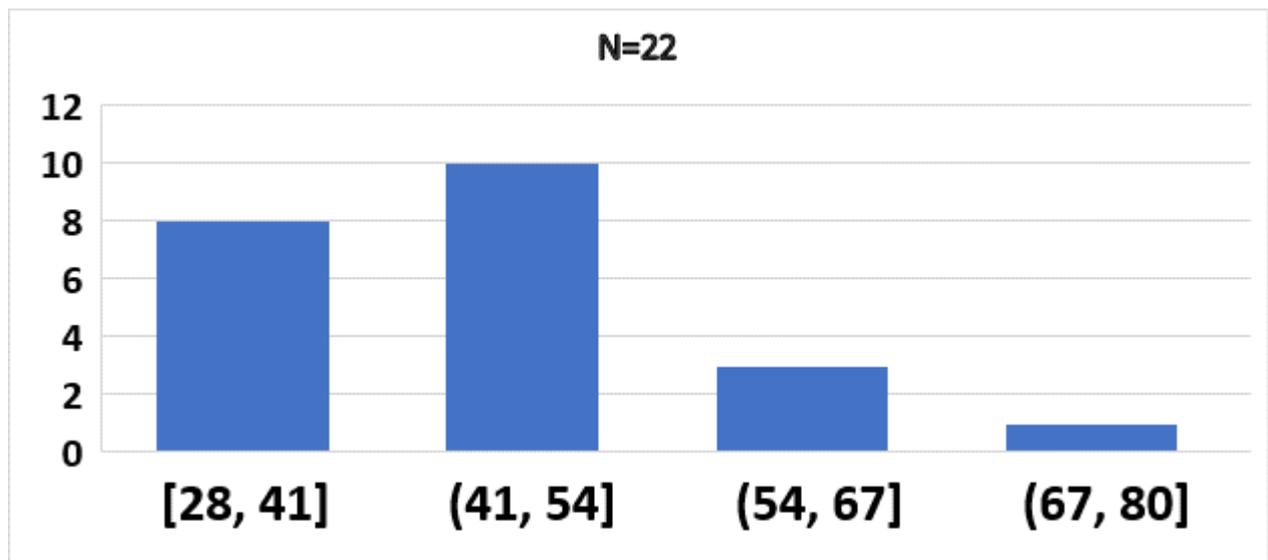
*Figure 14 : Répartition des patients selon le sexe au niveau de service radiothérapie du CHU Blida (du 2016 au 2020).*

## V.B. Répartition des cas par tranche d'âge

Les patientes dont l'âge appartient à l'intervalle [41– 54 ans] sont les plus touchées par le cancer du sein.

La moyenne d'âge : 47 ans

Les extrêmes de l'âge vont de 28 ans à 70 ans.



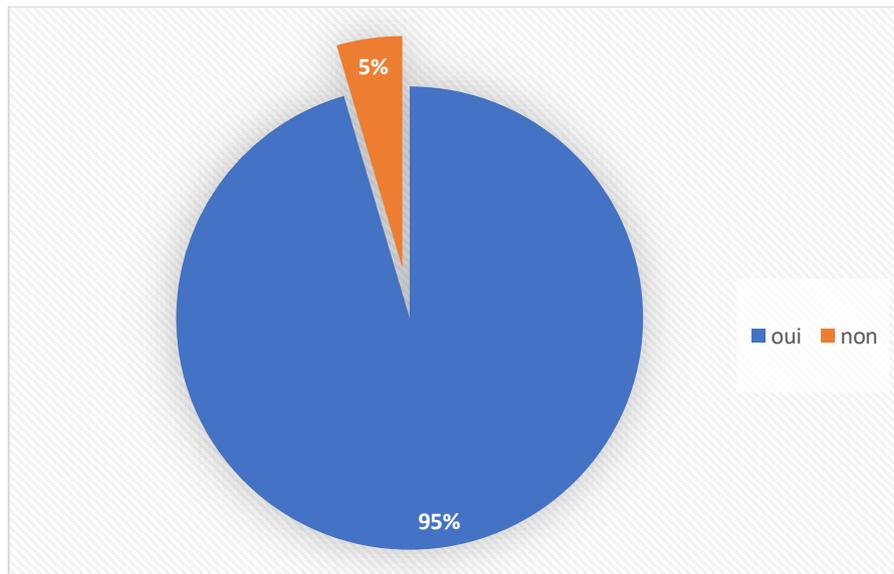
*Figure 15 : Répartition des patients selon tranche d'âge du CHU Frantz Fanon Blida (du 2016 au 2020).*

## V.C. Répartition des cas par prise de chimiothérapie

On remarque que 95% des patients ont pris un traitement combiné, la radiothérapie avec la chimiothérapie.

*Tableau 5 : Tableau montrant le nombre des patients qui ont reçu une chimiothérapie.*

Traitement par chimiothérapie	Nombre de patients
Oui	21
Non	1



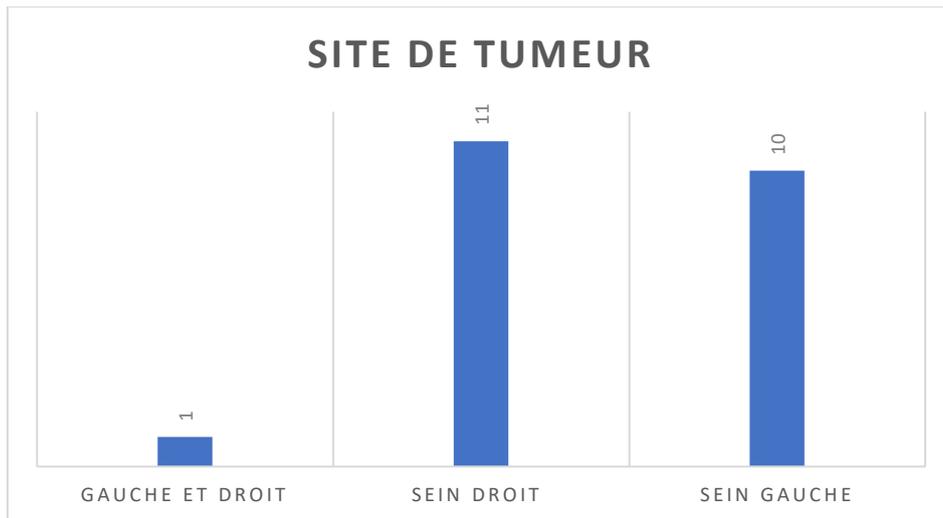
*Figure 16 : Représentant les pourcentages des patients qui ont pris un traitement combiné.*

## **V.D. Répartition des cas par site du cancer**

D'après notre étude qui a été établie sur 22 patientes on a constaté que plus de la moitié de patients avez eu des tumeurs au niveau de leur sein droit par contre 10 patientes avez eu des tumeurs au niveau de leur sein gauche, tandis qu'une seule patiente a eu des tumeurs au niveau de ses deux seins.

*Tableau 6 : Tableau montrant le nombre des patients de chaque localisation de cancer.*

Site de tumeur	Count of site de tumoral
Gauche et droit	1
Sein droit	11
Sein gauche	10



**Figure 17 : Répartition Des patients traités par radiothérapie thoracique selon le site de la tumeur.**

## **V.E. Répartition des cas selon les complications cardiaques**

On déduit d'après les résultats montrés dans le (tableau 1) que 2 patientes parmi 22 (9%) ont développée des complications cardiaques après avoir subi leur traitement de radiothérapie et qui se représentent en :

- Une hypertension artérielle.
- Et pour l'autre patiente c'était la chute de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG)

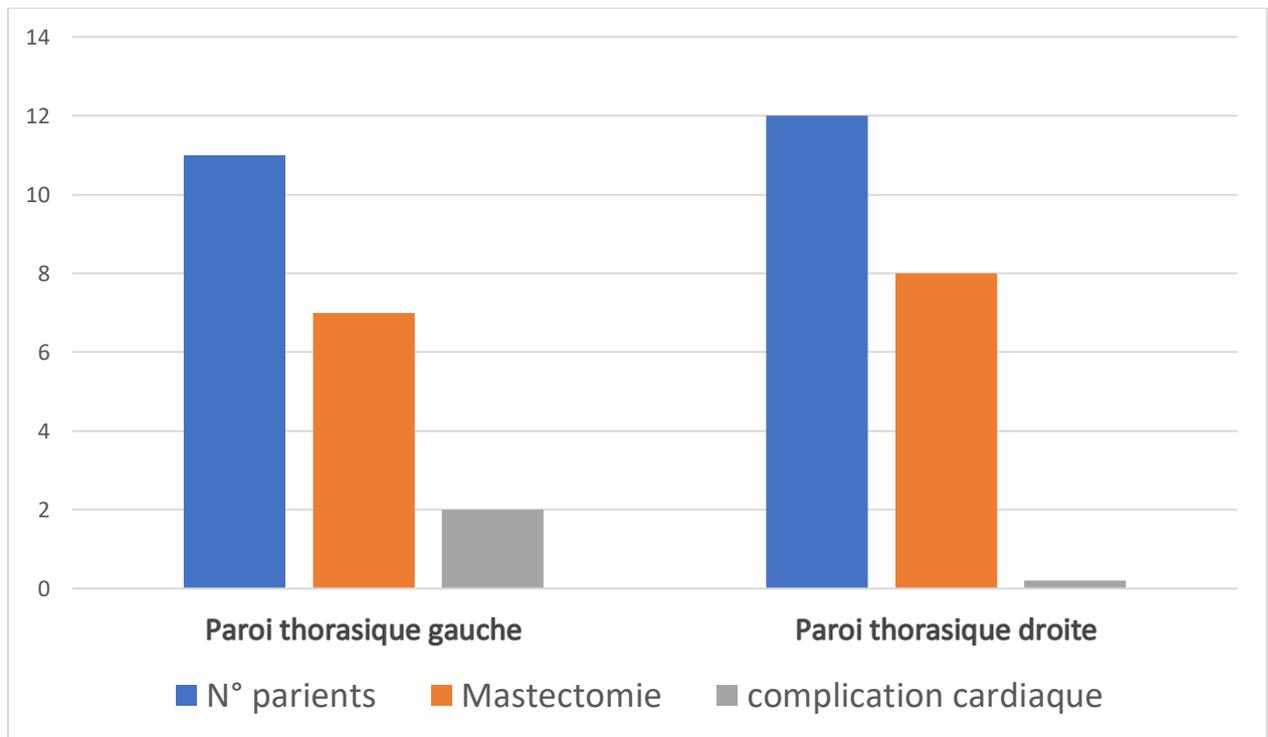
On note que les 2 complications sont exclusivement chez les cas qui ont subi l'irradiation au niveau de la paroi thoracique gauche. Cependant on n'a rien signalé pour ceux qui ont subi l'irradiation au niveau de la paroi thoracique droite.

On note aussi que 68% des patientes ont subi une mastectomie.

(NB : la dose totale qui a été administrée à chaque une des patientes ne dépassé pas 50Gy)

**Tableau 7 : nombre de patients qui ont reçu et/ou subi une mastectomie et sa corrélation avec la survenue d'une complication cardiaque par rapport au site irradié.**

Site irradié	N° patients	Dose totale	Mastectomie	Complication cardiaque
Paroi thoracique gauche	11	46,48,50Gy	7	2 (-HTA, -chute de FEV par 20 points)
Paroi thoracique droite	12	46,50Gy	8	0
<b>Totale</b>	<b>22</b>		<b>15(68%)</b>	<b>2 (9%)</b>



**Figure 18 : Graphique représente le nombre des patients qui ont reçu une radiothérapie et subi une mastectomie par rapport au site irradié.**

## VI. DISCUSSION

Notre étude a été effectuée au niveau du service de Radiothérapie au CHU FANON DE BLIDA, c'est une étude rétrospective allant du 2016 au 2021.

L'objectif principal était l'étude et la surveillance de la cardiotoxicité et la probabilité de développer des atteintes de type cardiaques après une radiothérapie chez les patients avec des cancers thoraciques.

Dans notre étude le seul sexe était le sexe féminin du fait que le type de cancer discuté dans la pratique qui est le cancer du sein (23/23). Notre résultat est similaire à plusieurs études comme celle réalisé par Taylor, C et al et qui a montrée l'existence du sexe féminin seulement (40781 femmes).<sup>60</sup>

L'âge moyen retrouvé est égal à 47 ans avec les extrêmes allant de 28 ans à 80 ans et **63.63% (14\20)** des patientes atteintes de cancer du sein sont âgées de plus de 40 ans.

Dans notre population d'étude, les atteintes cardiaques après une radiothérapie thoracique représentent 9% du total des cas. Ces complications sont 100% chez les cas qui ont fait des sessions des radiothérapies au niveau de site gauche de la paroi thoracique, cette complication est relative à la position anatomique du sein gauche, ce qui s'accordent avec ceux de la littérature.<sup>61,62</sup>

Ce pendant le manque d'informations et les résultats incomplets sont due aux nombres des patients (qui sont sous une radiothérapie ou qui ont déjà subi une radiothérapie thoracique) très réduit dans le service de La radiothérapie CHU Frantz Fanon et aussi au fait que les complications de type cardiaques sont estimées après 10 ans de la date de l'exposition a la radiothérapie thoracique. Ce qui rend difficile de donner un résultat et trouver des réponses à nos problématiques, c'est pour cela cette population d'étude doit être suivi dans les prochaines année pour chercher et surveiller une cardiotoxicité de la radiothérapie chez les patients suivis par des cancers thoraciques.

# CONCLUSION

## CONCLUSION

La fréquence des complications cardiaques postradiques rapportée dans les publications les plus anciennes ne semble plus d'actualité avec les techniques actuelles. Cependant, la toxicité à long terme est probablement sous-évaluée cliniquement, d'autant plus que la surveillance dans les centres de traitement s'arrête à dix ans. Les événements cardiaques postradiques ne sont donc pas tous recensés.

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.

# **REFERENCES**

# **BIBLIOGRAPHIQUES**

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Azzeddine, R. *et al.* Le cancer bronchopulmonaire chez la femme. *Rev. des Mal. Respir. Actual.* **12**, 118–119 (2020).
2. Pujol, J. L. Cancer bronchique à petites cellules: biologie, diagnostic et algorithmes de traitements. *Rev. des Mal. Respir. Actual.* **8**, 341–350 (2016).
3. Giraud, P., Lacornerie, T. & Mornex, F. Radiothérapie des cancers primitifs du poumon. *Cancer/Radiotherapie* **20**, S147–S156 (2016).
4. Jacob, S. Cardiotoxicité de la Radiothérapie. *Inst. Radioprot. Sûreté Nucléaire.*
5. Gilles Aulagner Jean-Louis Cazin François Lemare Samuel Lima. *Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie. elsevier masson* (2020). doi:10.1016/c2018-0-00681-7.
6. Institut National du Cancer. Les traitements des cancers du poumon - Guide patients. (2017).
7. Le ou les cancers ? - Qu'est-ce qu'un cancer ? *institut national du cancer*  
<https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Le-ou-les-cancers>.
8. Tubiana, M. Généralités sur la cancérogenèse. *Comptes Rendus - Biol.* **331**, 114–125 (2008).
9. Erik Dominique VAN BEEK. MECANISME DE LA SUPPRESSION DU CANCER PAR LE POLYETHYLENE GLYCOL. (l'Université Paul-Sabatier de Toulouse, 2001).
10. Tessa J. Barrett, David I. Pattison, Stephen E. Leonard Kate S. Carroll Michael J. Davies, C. L. H. Impact du statut de différenciation des cellules promyélocyaires HL-60 sur l'efficacité anticancéreuse et antiinflammatoire de l'EGCG. *Free Radical Biology & Medicine* vol. 52 (Université de Montréal, 2012).
11. Monier, R. Nouveautés en cancérogenèse. *Comptes Rendus - Biologies* vol. 331 101–103 (2008).
12. Institut National du Cancer. *Les traitements des cancers du poumon - Guide patients.* (2017).

13. Cancer, I. N. du. Les poumons - Cancer du poumon. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-poumons> (2018).
14. Socinski, M. A. Cancer du poumon. *Médecine interne de Netter* 609–616 (2011) doi:10.1016/b978-2-294-70951-7.00078-5.
15. Aung, H. H. *et al. An Overview of the Anatomy and Physiology of the Lung. Nanotechnology-Based Targeted Drug Delivery Systems for Lung Cancer* (Elsevier Inc., 2019). doi:10.1016/b978-0-12-815720-6.00001-0.
16. Anatomie et physiologie - Centre de transplantation d'organes - CHUV. <https://www.chuv.ch/fr/transplantation/cto-home/patients-et-familles/poumon/anatomie-et-physiologie>.
17. H, S. *et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA. Cancer J. Clin.* **71**, 209–249 (2021).
18. WHO | WHO report on the global tobacco epidemic 2017. *WHO* (2019).
19. ALQudah, M. A. *et al. Epidemiology and histopathological classification of lung cancer: A study from Jordan, retrospective observational study. Ann. Med. Surg.* **65**, 102330 (2021).
20. Salim, E. I., Jazieh, A. R. & Moore, M. A. Lung cancer incidence in the Arab league countries: Risk factors and control. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* **12**, 17–34 (2011).
21. World Cancer Day: know the facts – tobacco and alcohol both cause cancer. (2021).
22. ministrey of health, M. zitoun. Plan national CANCER 2015 - 2019. (2014).
23. Bounedjar, A. *et al. Incidence of lung cancer in males and females in Algeria: The lung cancer registry in Algeria (LuCaReAl). Cancer Epidemiol.* **69**, (2020).
24. Cancer Today. [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=15&type=1&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=10&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1&projection=natural-earth&color\\_palette=default&map\\_scale=quantile&map\\_nb\\_colors=5&continent=0&s](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=15&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&s)

how\_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D.

25. Guide du Parcours de Soins. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancers broncho-pulmonaires. GUIDE DU PARCOURS DE SOINS. *Haute autorité de sante* 1–47 (2013).
26. Institut National du Cancer. Cancers Broncho-Pulmonaires - Du diagnostic au suivi. 24 (2016).
27. Coats, V. Composition corporelle et atteinte musculaire chez les patients atteint d'un cancer du poumon : Mécanismes, impacts fonctionnels et réversibilité. (2019).
28. Institut National de Cancer. Cancer du poumon : quels traitements ? - Cancer du poumon. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Quels-traitements> (2018).
29. Cancer du poumon : indications de la chirurgie - Chirurgie. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Chirurgie/Indications> (2018).
30. Bousquet, E. Rôle de la GTPase RhoB dans l'oncogenèse pulmonaire. (l'Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2010).
31. Radiothérapie du cancer du poumon : les techniques de traitement - Radiothérapie. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Radiotherapie/Les-techniques-de-traitement> (2018).
32. BEILLA, S. Modélisation Monte-Carlo d'un accélérateur linéaire pour la prise en compte des densités pulmonaires dans le calcul de la dose absorbée en Radiothérapie Stéréotaxique. (l'Université Toulouse 3 Paul Sabatier, 2016).
33. Colnot, J. Risques de complications associés à la radiothérapie externe: étude comparative des doses délivrées aux tissus sains par les techniques avancées de radiothérapie. (Université Paris-Saclay, 2019).
34. Durdux, C., Bibault, J. E. & Jaffré, F. Principles and main technical aspects of thoracic radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Rev. des Mal. Respir. Actual.* **10**, 303–313 (2018).
35. David Bême. La radiothérapie du 21e siècle est arrivée ! - Doctissimo.

<https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/cancer/articles/9072-radiotherapie-conformationnelle.htm> (2010).

36. Antoni, D. & Mornex, F. Cancer du poumon: « Les » radiothérapies. *Rev. des Mal. Respir. Actual.* **8**, 332–340 (2016).
37. Giraud, P. Radiothérapie thoracique conformationnelle: Asservissement à la respiration. *Rev. des Mal. Respir. Actual.* **2**, 188–192 (2010).
38. Giraud, P. *et al.* Nouveautés techniques pour une radiothérapie thoracique moderne des carcinomes bronchiques non à petites cellules. *Rev. Pneumol. Clin.* **60**, 22–28 (2004).
39. Kaiss, H. & Mornex, F. Stereotactic radiotherapy of stage I non-small cell lung cancer. State of the art in 2019 and recommendations: Stereotaxy as an alternative to surgery? *Cancer/Radiotherapie* **23**, 720–731 (2019).
40. Thariat, J. *et al.* Hadrontherapy interactions in molecular and cellular biology. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, (2020).
41. Boumedien, F. Cancer du poumon non à petites cellules: Thérapies actuelles et perspectives moléculaires. *Pharmactuel* **47**, (2014).
42. Leduc, C. & Besse, B. Targeted therapies in non-small cell lung cancer in 2014. *Rev. Mal. Respir.* **32**, 182–192 (2015).
43. Karin, C. & Micaela, A. Les effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du poumon. (2016).
44. Aggarwal, C., Somaiah, N., Simon, G. R., Cooperative, E. & Group, O. Antiangiogenic agents in the management of non-small cell lung cancer. 247–263 (2012).
45. Korpanty, G., Smyth, E., Sullivan, L. A., Brekken, R. A. & Carney, D. N. Antiangiogenic therapy in lung cancer: Focus on vascular endothelial growth factor pathway. *Exp. Biol. Med.* **235**, 3–9 (2010).
46. Levy, A. *et al.* Role of immunotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *Cancer/Radiotherapie* **24**, 67–72 (2020).
47. Cho, J. H. Immunotherapy for non-small-cell lung cancer: Current status and future obstacles. *Immune Netw.* **17**, 378–391 (2017).

48. Mège, A., Ziouèche, A., Pourel, N. & Chauvet, B. Toxicité cardiaque de la radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie* vol. 15 495–503 (2011).
49. Groarke, J. D. *et al.* Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: The role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* **35**, 612–623 (2014).
50. Ning, M. S. *et al.* Incidence and Predictors of Pericardial Effusion After Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **99**, 70–79 (2017).
51. Simone, C. B. New era in radiation oncology for lung cancer: Recognizing the importance of cardiac irradiation. *Journal of Clinical Oncology* vol. 35 1381–1383 (2017).
52. Taunk, N. K., Haffty, B. G., Kostis, J. B. & Goyal, S. Radiation-induced heart disease: Pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front. Oncol.* **5**, 1–9 (2015).
53. Desai, M. Y., Jellis, C. L., Kotecha, R., Johnston, D. R. & Griffin, B. P. Radiation-Associated Cardiac Disease: A Practical Approach to Diagnosis and Management. *JACC Cardiovasc. Imaging* **11**, 1132–1149 (2018).
54. Mrotzek, S. M., Rassaf, T. & Totzeck, M. Cardiovascular Damage Associated With Chest Irradiation. *Front. Cardiovasc. Med.* **7**, 1–7 (2020).
55. AFSSAPS. Interactions entre dispositifs médicaux implantables actifs et dispositifs médicaux. (2005).
56. Tapio, S. Pathology and biology of radiation-induced cardiac disease. *J. Radiat. Res.* **57**, 439–448 (2016).
57. Hancock, S. L., Hoppe, R. T. & Tucker, M. A. Factors Affecting Late Mortality From Heart Disease After Treatment of Hodgkin’s Disease. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **270**, 1949–1955 (1993).
58. Koutroumpakis, E. *et al.* Modern Radiotherapy and Risk of Cardiotoxicity. *Chemotherapy* **65**, 65–76 (2020).
59. Simonetto, C. *et al.* Does deep inspiration breath-hold prolong life? Individual risk estimates of ischaemic heart disease after breast cancer radiotherapy. *Radiother.*

- Oncol.* **131**, 202–207 (2019).
60. Taylor, C. *et al.* Estimating the Risks of Breast cancer radiotherapy: Evidence from modern radiation doses to the lungs and Heart and From previous randomized trials. *J. Clin. Oncol.* **35**, 1641–1649 (2017).
  61. Hooning, M. J. *et al.* Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **99**, 365–375 (2007).
  62. Gagliardi, G. *et al.* Radiation Dose-Volume Effects in the Heart. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **76**, 77–85 (2010).

# **ANNEXE**

# ANNEXES

## Annexe 1 : Fiche utilisée pour la collecte des données pour les patients traités par la radiothérapie thoracique.

Fiche Patient	
Patient avec un cancer broncho-pulmonaire qui on reçue un traitement radio-thérapeutique	
Nom :	_____
Prénom :	_____
Facteur de risque lie au patients	
■ Âge du patient :	_____ ans
■ Sexe :	<input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme
■ Poids :	_____ kg
■ Taille :	_____ m
■ Tabagisme	<input type="checkbox"/> actuel <input type="checkbox"/> ancien <input type="checkbox"/> jamais
■ Antécédents et maladies pre-existants	
Hypertension artérielle	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Diabète	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Hyoercholestérolémie	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
ATCD d'angor	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
FRD athérosclérose	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Péricardite	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Insuffisance cardiaque	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Facteur de risque lié a la radiothérapie	
■ Traitements du cancer broncho-pulmonaire	
DÉJÀ REÇUS :	EN COURS :
Chimiothérapie _____ <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Chimiothérapie _____ <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Hormonothérapie _____ <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui s'agit-il d'une :
Radiothérapie _____ <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Chimiothérapie orale _____ <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Chirurgie _____ <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Chimiothérapie intra veineuse _____ <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	Hormonothérapie _____ <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	Radiothérapie _____ <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	Chirurgie _____ <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Date du début de la radiothérapie	_____ / _____ / _____
Date de la fin de la radiothérapie	_____ / _____ / _____
Nombre de seance	_____
Duré de la seance	_____ min
Dose par séance	_____ Gy
Dose totale	_____ Gy
Zone irradié	_____

■ **site de la tumeur au niveau du poumon**

- lobe supérieur droit     lobe supérieur gauche  
 lobe moyen droit  
 lobe inférieur droit     lobe inférieur gauche

■ **Type et Stade du cancer :**

**cancer du poumon non à petites cellules**                      Stade : \_\_\_\_\_

**cancer du poumon à petites cellules**                      Stade : \_\_\_\_\_

Cancer loco-régional .....  Oui     Non

Cancer métastatique .....  Oui     Non

**Manifestation clinique cardiaque après radiothérapie**

	OUI	NON
Infarctus du myocarde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuffisance cardiaque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pericardite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cardiomyopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valvulopathies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Coronaropathies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## RÉSUMÉ

La radiothérapie est une technique utilisée depuis très longtemps pour guérir plusieurs types de cancers avec différentes localisations et qui a marqué sa puissance. Comme elle est un traitement locorégional, la radiothérapie elle peut être utilisée sur la partie thoracique et vu qu'à proximité anatomique du cœur on a mis la possibilité de développer des effets secondaires de type cardiaques chez les cancéreux suivis par des cancers thoraciques et qui ont subi un traitement radio thérapeutiques, Après la discussion de l'historiques médical des patients qui ont été tous avec des cancers de seins ( la majorité des patients avec des cancers pulmonaires ne subissent pas une radiothérapie et passent directement à la chimiothérapie ) on a trouvé un pourcentage négligeables des patients avec des complications cardiaques. On constate alors que la survenue d'une toxicité cardiaque due à la radiothérapie n'est pas possible pour les années qui suivent la prise de traitement radiothérapeutiques alors les complications de type cardiaques sont estimés après 10 ans du date du la prise ce qui rend difficile de donner un résultat et trouver des réponses à nos problématiques c pour cela cette population d'étude doit être suivi dans les prochaines année pour chercher et surveiller une cardiotoxicité de la radiothérapie chez les patients suivis par des cancers thoraciques.

*Mots-clés* : radiothérapie, cardiotoxicité, cancer du poumon, cancers thoraciques.

## **ABSTRACT**

Radiotherapy is a technique that has been used for a long time to cure various types of cancers with different localizations and that has marked its power. As it is a locoregional treatment, radiotherapy can be used on the thoracic part and since it is anatomically close to the heart there is a possibility of developing cardiac side effects in cancer patients with thoracic cancers who have undergone radiotherapy. After discussing the medical history of the patients, all of whom were breast cancer patients (the majority of lung cancer patients do not undergo radiotherapy and go directly to chemotherapy), we found a negligible percentage of patients with cardiac complications. We can see that the occurrence of cardiac toxicity due to radiotherapy is not possible for the years following the taking of radiotherapeutic treatment, whereas cardiac complications are estimated after 10 years from the date of the taking, which makes it difficult to give a result and find answers to our problems. For this reason, this study population must be followed up in the next few years to look for and monitor cardiotoxicity of radiotherapy in patients with thoracic cancers.

*Keywords:* radiotherapy, cardiotoxicity, lung cancer, thoracic cancers.

- **JAAFAR ARIDJ SIRINE:** [sirinana2021@gmail.com](mailto:sirinana2021@gmail.com)
- **MEHIRI RATIBA REGUIA:** [ratiba02@gmail.com](mailto:ratiba02@gmail.com)
- **ABDELLAOUI WIDAD:** [widie.158@gmail.com](mailto:widie.158@gmail.com)