

Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 21 octobre 2020

Par Anaïs GROULIER

Né(e) le **28 mars 1990** à BAYONNE (64)

Etude de la corrélation entre l'apparition d'évènements cardiovasculaires tardifs et la dose délivrée au cœur et aux coronaires chez les patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein gauche

Thèse dirigée par le Dr Hélène ORLIAC

Examineurs :

M. le Professeur Pierre CLAVERE	Président
Mme le Docteur Hélène ORLIAC	Directrice
M. le Professeur Victor ABOYANS	Juge
Mme le Docteur Elise DELUCHE	Juge
M. le Professeur Jacques MONTEIL	Juge
M. le Professeur Patrice VIROT	Invité



Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le **21 octobre 2020**

Par Anaïs GROULIER

Né(e) le **28 mars 1990** à BAYONNE (64)

Etude de la corrélation entre l'apparition d'évènements cardiovasculaires tardifs et la dose délivrée au cœur et aux coronaires chez les patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein gauche

Thèse dirigée par le Dr Hélène ORLIAC

Examineurs :

M. le Professeur Pierre CLAVERE	Président
Mme le Docteur Hélène ORLIAC	Directrice
M. le Professeur Victor ABOYANS	Juge
Mme le Docteur Elise DELUCHE	Juge
M. le Professeur Jacques MONTEIL	Juge
M. le Professeur Patrice VIROT	Invité



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 7 septembre 2020

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE

OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES A MI-TEMPS

SALLE Laurence	ENDOCRINOLOGIE (du 01-09-2020 au 31-08-2021)
-----------------------	---

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)
---------------------------	--

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan	(du 01-09-2019 au 31-08-2022)
LAUCHET Nadège	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)
PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule	(du 01-09-2018 au 31-12-2020)
SEVE Léa	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul	du 01-09-2017 au 31-08-2021
ALDIGIER Jean-Claude	du 01.09.2018 au 31.08.2020
BESSEDE Jean-Pierre	du 01-09-2018 au 31-08-2020

BUCHON Daniel	du 01-09-2019 au 31-08-2021
MERLE Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2020
MOREAU Jean-Jacques	du 01-09-2019 au 31-08-2021
TREVES Richard	du 01-09-2020 au 31-08-2021
TUBIANA-MATHIEU Nicole	du 01-09-2018 au 31-08-2021
VALLAT Jean-Michel	du 01.09.2019 au 31.08.2022
VIROT Patrice	du 01.09.2018 au 31.08.2021

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 12 juin 2020

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

AUDITEAU Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER)
DAURIAT Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
DERBAL Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
DOUCHEZ Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
GUYOT Anne	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HERMINEAUD Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HUMMEL Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LEFEBVRE Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PIHAN Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
RIVAILLE Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE
SANSON Amandine	ANESTHESIE REANIMATION
TCHU HOI NGNO Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARMENDARIZ-BARRIGA Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBLANC Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BAÏSSE Arthur	REANIMATION POLYVALENTE

BEEHARRY Adil	CARDIOLOGIE
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BRISSET Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
CHASSANG-BRUZEAU Anne-Hélène	RADIOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CISSE Fatou	PSYCHIATRIE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESVAUX Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
DUVAL Marion	NEPHROLOGIE
EL OUAFI Zhour	NEPHROLOGIE
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
FROGET Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GHANEM Khaled	ORL
GILBERT Guillaume	REANIMATION POLYVALENTE
GUTTIEREZ Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
HANGARD Pauline	PEDIATRIE
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
HESSAS-EBELY Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LEGROS Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE

MEUNIER Amélie	ORL
MICLE Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
MOWENDABEKA Audrey	PEDIATRIE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
PELETTE Romain	CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE
PEYRAMAURE Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
PLAS Camille	MEDECINE INTERNE B
QUILBE Sébastien	OPHTALMOLOGIE
SIMONNEAU Yannick	PNEUMOLOGIE
SURGE Jules	NEUROLOGIE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERLEY Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT
VIDAL Thomas	OPHTALMOLOGIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

BERTRAND Adeline

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

Néant

Dédicaces

Je dédicace ce travail à ma famille. A mes parents, mon frère et mes grands-parents.

Mon Papa adoré, cette thèse est pour toi.

Merci infiniment pour m'avoir tant soutenue depuis toujours et notamment pendant ces douze dernières années d'études de médecine.

Tu as été auprès de moi, lors de ces affreuses P1 où tu t'es replongé dans les bouquins d'anatomie pour me faire réciter. Pour m'encourager pendant les stages, les révisions, les concours, les gardes. Juste en étant là pour moi, malgré les kilomètres toujours plus grands qui nous éloignaient, tu as su être là et répondre à mes questions.

Merci pour tes multiples offrandes de New England devant ma porte, sur mon bureau. Les sujets qui pouvaient m'intéresser soulignés.

J'ai fait médecine grâce à toi. Car ta passion et ton immense bonté envers tes malades m'ont donné envie à mon tour de faire ce si beau métier. Sans que jamais tu ne m'y pousses.

Je t'admire tant. Bien que jamais je n'atteindrai ton degré de dévouement et d'abnégation. Et pourtant, malgré ces heures passées au travail tu as toujours su faire de ne nous ta priorité. Tu resteras toujours mon modèle, autant pour ta science et ton savoir immense que pour ton art médical et ton aura auprès de tes patients, du personnel médical et de tes collègues. Tu es un vrai docteur du cœur. Ta bonté n'a d'égal que ton humilité.

Tu as voulu me protéger et avais peur que je me lance dans ce domaine d'oncologie mais je suis forte, nourrie de votre amour, et te promets que lorsque je serai docteur à mon tour, je tacherai de protéger de mes rayonnements le cœur de mes patients, et le mien aussi.

Ps : non, mon père n'a rien écrit ma thèse. Chacun la sienne ^^

Ma Maman,

Si tu savais ô combien je te suis reconnaissante. Tu es mon roc. Mon modèle de force. Pouvoir compter sur toi m'apporte cette stabilité essentielle dont j'ai tant besoin pour avancer. Nos racines sont si solides grâce à toi et traversent vingt mille lieues sous les mers pour nous réunir Pierre-Art et moi jusqu'aux œillets. Jusqu'à toi.

Merci de m'avoir chouchoutée pendant mes journées-vacances-boulot de thèse certes, mais aussi durant toutes ces années d'études.

Merci pour ton éternel optimisme.

Merci pour toutes ces belles valeurs que tu m'as transmises.

Car comme tu le dis si bien « On a la vie qu'on se donne », quand on peut agir dessus. J'espère poursuivre ma voie, pour toujours m'améliorer, et m'entourer de belles personnes en ne gardant que le meilleur, et en allant de l'avant.

Merci pour tout ton amour.

Pierre-Arthur,

C'est en ces temps covidien que je réalise d'autant plus à quel point tu es loin.

Je suis heureuse que nous parvenions à rester proches. J'ai tant besoin de toi, toi mon grand-frère dont je suis si fière.

Car oui, je suis tellement fière de toi. De ton parcours. De ta force tranquille. De ta persévérance et ta patience. Toi qui as mené à bout une thèse dont je ne parviendrai jamais à retenir le nom. Une thèse de science, de géologie, aux multiples articles. Tu es un grand Docteur des pierres rares mon Pierre-Art. Tu es plus brillant que les gemmes que tu découvres sur tes chemins d'aventures. Tu as eu la force de t'exiler si loin, parfois même au milieu du rien. Mais partout tu n'y as vu qu'épopée et beauté, lumière, calme et odyssee. Toujours positif même dans les pires conditions, tu mérites ton bonheur et je te le souhaite immense au pays des loups petit loup.

Ps : Merci d'avoir choisi une aussi formidable fiancée, et merci à Florence d'assumer cet Indiana Johns que tu fais, aux rebondissements capillaires parfois plus longs que son fouet.

Merci à toi Mamie et à toi Papi.

Merci pour tous vos gestes d'amour. Tous ces paniers victuailles pour tenir bon lors des départs des dimanches soirs. Je sais à quel point vous auriez aimé être présents pour la soutenance, mais nous aurons l'occasion de nous retrouver juste après. Je sais que vos pensées ne nous quittent pas. Je pense si fort à vous et regrette de ne pouvoir soulager tes peines ma Mamie comme je m'évertue de le faire avec mes patients. Je voudrais t'ôter tes maux, ne serait-ce qu'avec mes mots.

Merci pour tout votre soutien.

Je vous aime.

Remerciements

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Au Professeur Pierre CLAVERE

Professeur des Universités de Radiothérapie, Praticien Hospitalier

Chef de service de Radiothérapie, CHU de Limoges

Vous me faites l'honneur de juger et présider cette thèse et je vous en remercie.

Je vous remercie également de m'avoir soutenue tout au long de mon internat dans ma formation en oncologie radiothérapie au sein du service du CHU de Limoges, dans mes démarches pour mes multiples interCHU. Merci de nous avoir soutenus, mes cointernes et moi-même pour nous former au sein des cours régionaux, nationaux et aux congrès. Merci également de m'avoir initiée à la curiethérapie à haut débit les vendredis après-midi.

Merci pour ce beau sujet que vous m'avez donné et laissé libre de modeler à ma façon.

Ce sujet qui m'a tenu à cœur.

Merci enfin de m'avoir proposé le poste de clinicat sur Limoges. Ce n'est pas sans serrement au cœur que je quitte l'équipe pour m'envoler vers d'autres horizons.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Au Professeur Victor ABOYANS
Professeur des Universités de Cardiologie, Praticien hospitalier
Chef de service de Cardiologie, CHU de Limoges

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.
Je vous remercie de m'honorer en ayant accordé de votre temps.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Au Professeur Jacques MONTEIL
Professeur des Universités de Médecine nucléaire, Praticien hospitalier
Chef de service de Médecine nucléaire, CHU de Limoges

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.
Je vous remercie de m'honorer de votre présence et du temps que vous m'avez accordé.
J'en suis très touchée.
Merci.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A NOTRE JUGE

Au Docteur Elise DELUCHE

Maître de conférence des Universités d'Oncologie, Praticien hospitalier,
CHU de Limoges

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de ce travail.

Je te remercie pour ton entrain et ton efficacité dans l'organisation des cours entre internes d'oncologie. Pour toute ton implication essentielle au sein du service qui je suis sûre continuera de prospérer grâce à toute votre fantastique équipe d'oncologie et radiothérapie.

Tu me fais l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.

A NOTRE MAITRE ET INVITE

Au Professeur Patrice VIROT
Professeur émérite des Universités de Cardiologie
CHU de Limoges

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.
Je vous remercie de m'honorer en m'ayant aidée pour ces modifications de jury dans
l'urgence tout en gardant votre patiente et votre gentillesse.

Merci.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A NOTRE JUGE ET DIRECTRICE DE THESE

Au Docteur Hélène ORLIAC

Praticien hospitalier en Radiothérapie, CHU de Limoges

Merci à toi Hélène, qui m'a dirigée pendant cette thèse et ce de façon très rapprochée et efficace depuis le début et tout particulièrement pendant la dernière ligne droite. J'ai énormément apprécié travailler avec toi. Tu t'es montrée extrêmement disponible et de très bons conseils. Ton calme, ta façon de relativiser et de me zenifier tout en étant carrée et organisée, m'ont portée pendant ces moments de stress. Merci pour tes précieux conseils, tes tutos dosi, tes corrections si justes, tes encouragements.

Merci d'avoir été un modèle pendant tout mon cursus. Tu m'as depuis le début guidée, dès ma première visite du service de radiothérapie avec toi, puis tout au long des différents stages, venant corriger mes dossiers ORL tard le soir après ton stage en med nuc lors de mon second stage de radiothérapie, lors de tes consultations en tant que chef de clinique me laissant faire les consultations d'annonce de nouveaux patients, me tirant toujours vers le haut.

Merci aussi d'avoir été là pendant les cours de la SFJRO, où lorsque j'étais novice tu m'expliquais en parallèle les notions encore obscures de radiothérapie.

Et même hors des cours notamment à Nancy où tu m'as de nombreuses fois sauvée comme lors de mon oubli de dentifrice, ou m'échangeant mes chaussures en fin de soirée pour épargner mes pieds meurtris.

Merci de m'avoir accueillie chez toi lorsque je me suis retrouvée en détresse pour un déménagement non prévu.

Et de nouveau pour des vacances-thèses-missions-accès-aux-dossiers-recueil-de-données et toujours pendant des rebondissements chaotiques personnels.

Je garde de bons souvenirs à refaire nos vies et le monde autour de tes bons verres de vin tout en me reboostant pour cette thèse qui a été un parcours du combattant notamment sur le recueil de données, c'était pas donné.

Merci d'avoir été là.

Merci pour tout Hélène.

Merci.

Tu me fais l'honneur d'avoir accepté de diriger et juger ce travail.

Arnaud.

Déjà je ne te remercie pas car voilà bientôt un an que tu m'as détruite. Cela n'a pas été d'une grande aide pour avancer cette thèse au moment où je débutais juste un interCHU prenant et loin de mon recueil de données.

Malgré ton changement d'avis, plus mouvant que le vent austral, je sais que nos chemins doivent se séparer. Ou du moins diverger. Voguer chacun vers nos destins qui, j'en suis sûre, nous réservent des fonds et des monts de merveilles.

Je te pardonne.

Alors Merci.

Merci pour ces sept années passées à tes côtés, à découvrir la Médecine, le Monde, ses beautés et sa mise en danger.

A trimer ensemble pendant ces trois années d'ECN, à se déchirer pour choisir notre destinée d'internes, et à batailler pour nos thèses.

Merci pour ton aide pendant sa préparation, sa rédaction.

Merci aussi pour tous ces merveilleux souvenirs, qui feront à jamais partie de moi.

Je te souhaite de t'épanouir en tant que chirurgien. Tu seras un très bon MOuhRL. Si si.

Je te souhaite d'être heureux. Et je sais que tu y arriveras. La vie n'attend que toi ; et si tu lui souris, alors la lumière y percera pour éclairer sur les tombants à la faune foisonnante, les plus beaux des coraux.

Je sais que tu trouveras palme à ton pied.

Je serai toujours là pour toi.

Parce que c'est quand même l'un des plus gros CHECK ✓ de ma TOUX DOUX Liste de l'année. Voire de ma vie.

BIARRITZ

Anna, t'avoir rencontrée ou plutôt re rencontrée, c'est le Bonheur ; comme tu le dis si bien. Entre Bordeaux, Limoges, Anglet et les Antilles, nos chemins se lient et jamais ne se perdront. Ton amitié est la chose la plus précieuse que je garderai de Limoges. Nous avons partagé nos épreuves mais aussi nos joies au cours de cet internat, et je nous souhaite de continuer ensemble nos aventures par-delà les mers et les montagnes. Merci mon Annamou pour ton soutien infailible.

Merci à vous les filles, Agnès, Pascale, Anne So et Marina. On se suit depuis la maternelle, le collège et olalalalaaa !!!! On a traversé tant d'aventures ensemble !!!
Merci d'avoir toujours été là dans les pires et les meilleurs moments.
A nos 30 ans, à nos nombreuses prochaines années de pieds cassés et de bonheur.

A toi Clem, avec qui on s'est soutenues depuis cette fameuse P1.
A toi que j'ai retrouvée bien que trop peu de temps en Martinique dans ta nouvelle vie de pharmacopée exotique. Le rhum vaincra le COVID.
Merci pour ces heures de révision, ces séances de sport, ces Peppone et ces voyages.
Je te souhaite tellement de bonheur dans cette belle aventure martiniquaise !

A la Bandou, merci à vous tous. Depuis ces douze ans, et même bien avant, il s'en est passé des choses... Mais alors qu'est-ce qu'il s'en est passé ! Et tout particulièrement cette année ! Je me demande ce que nous réserve encore 2020.. .
Qu'est-ce qu'on grandi !! Qu'est-ce qu'on vieillit !
A nos années lycées

BORDEAUX

A la Roby Team avec Laurène, Clem, Chloé, Romain, Guillaume et Yann. J'espère qu'on parviendra à garder ce lien par-delà les années.
Merci pour tous ces supers souvenirs, d'externat, de New York (HEY MAAN), de ferret, de fêtes de Bayonne.

A tous mes autres coexternes bien trop nombreux mais qui ont marqués ces années de jeunesse.
Et oui. Parce mine de pas grand-chose, maintenant on va pour de vrai finir par être docteurs.

LIMOGES

Merci à toi Sophie, pour ta redoutable efficacité de l'espace pour m'avoir calculé les stats encore et encore en un temps record pendant le rush mémorable. Merci aussi de t'être occupée des demandes et de m'avoir débloquent tant bien que mal mes accès distanciels pendant les interCHU.

A toi Tiffany alias Tiff alias Gritchen, ma coloc toulousaine limougeaude :
Parce qu'avant d'être coloc j'ai été ta « JUNioR ».
Merci à toi et à Fofo. Je n'aurais pu rêver mieux pour partager ces 6 mois à Toulouse dans notre cocoon du 15ième étage où les levers de soleil sur la Garonne n'avaient comme rivaux que leurs couchers par-delà les montagnes.
Qu'aurais-je fait sans toi au milieu de ce chamboulement de déménagements multiples mélodramatiques où la chaleur de tes soupes a séché mes larmes, où les griffures de Fofo m'ont fait de jolies cicatrices tomraideriennes et me sentir plus vivante que jamais.
Merci à toi pour tes leçons Zotero. Pour tes conseils.
Pour ces soirées Netflix.
Merci d'avoir été là.
Merci à ton four de nous avoir si bien cuit nos gâteaux d'Anniversaire pour nos 30 ans confinés. Sur notre balcon au soleil toulousain dont tu avais l'accent chantant.
Merci à ta nespresso à ton frigo à ton lit. Merci à ta Mamie quoi^^ et MERCI à ton Papa et à toute ta famille pour leur aide.
Tu me manques et Fofo aussi. (Sache par contre qu'elle ne manque pas à mon tapis Kilim).

Maxichou de Clem et Clem :
Merci de tout mon coeur Max pour m'avoir sauvée pour cette thèse (VRAIMENT) en étant l'homme de la situation pour débloquent tous mes soucis et pas des moindres, informatiques. Egalement recommandé par le service informatique himself du CHU (CHUT) en ayant résolu les caprices appleliens liés au VPN et d'accès lointains, tu as vu la liste de tes apôtres s'allonger. Sache que je te serai éternellement reconnaissante car ces loooongs mois bloquée sans accès à mes dossiers de recueil devenaient insupportables d'impuissance. Tu m'as sauvée ! En domptant mon ordi, en le réinitialisant toutçatoutça, bref MERCI.
Merci également à toi Clémentine, pour ta bienveillance, ta délicatesse et ton soutien.
De merveilleux souvenirs de vacances et week-ends avec vous à renouveler pour sûr !!
Et ce pour de longues années :)

Merci à Amandine et Léo. Il me tarde de rencontrer bébéchou ;)

A mes cointernes :

Gladys, merci pour tous tes conseils, le temps que tu as passé à m'apprendre les prémices de la radiothérapie. C'était un vrai plaisir d'être ta cointerne et ton amie. Je te souhaite tout le bonheur possible avec ta petite famille.

Freddy, entre cointernes, amis et colocs, quelle belle personne tu es ! Merci d'avoir été présent pour moi.

Clem, c'était un plaisir de travailler avec toi et de partager tous ces moments ! Je te souhaite de beaux moments avec ta famille à venir !

Sophie, ou Dr « Jeil » pour le commun des mortels qui veut vraiment finir comme tel, merci pour ton soutien pendant notre stage commun. Quel entrain, quel humour et quelle efficacité ! Tu es la MacGyver des médecins, spéculum ORL multifonction en main.

Elodie, petite junior est devenue grande !! De supers souvenirs de SFJRO ! Merci pour toute ta bonne humeur.

Rebecca : Holà Quetzal ? (Toujours autant vexée qu'elle ne soit pas de moi..) Dès le premier semestre briviste où tu étais à la tête de radio Braïve et par la suite lors du deuxième semestre de l'enfer, on s'est soutenus avec Baptiste et Julien, et on est ressortis grandis ! De grandioses souvenirs du Costa Rica. Merci à toi !

A Alex, pour tes conseils lors de mes stages, ton sérieux et ton humour.

A Raphaël, toi qui a partagé la même galère dans cette course contre la montre de la thèse. A notre premier stage en oncologie.

A Fabien, pour ces stages ensemble.

A Audrey pour ce DU fait ensemble.

A tout le service de radiothérapie.

Au Professeur Clavère encore.

A Nadira Saïdi, merci pour vos conseils, votre transmission en sénologie, gynécologie et digestif. En espérant que cette thèse vous plaise.

A Djamel Aouad.

A toute l'équipe de physique, physiciens et dosimétristes : à Laurie, Caroline, Delphine, Brice, Romain, Adil, Florence, Céline..

A toutes et tous les manips radio !!!! Les temps doivent être durs dans le service sans les bonjourbisous journaliers par restriction Covid...courage à vous !

A l'équipe de choc de secrétaires : Corinne, Christine, Béatrice, Brigitte...

Aux ASH qui venaient éclairer les soirées tardives de contourage.

A toi Patricia, la seule et l'unique IDE du service de radiothérapie, qui a été un peu notre maman, qui m'a suivie du début de mon internat jusqu'à la fin. Merci d'avoir chouchouté nos patients, soigné, relaxé, encouragé.

Je souhaite t'élire Mascotte du service.

Oui oui.

Au service d'oncologie.

Au Professeur Tubiana pour ses cours et les débats de théorie arc-en-ciel, à Valérie Lebrun-Ly, à Laurence Venat et Frédéric Thuillier, à Julia. A pioupiou, aux secrétaires, infirmiers, aides-soignantes et ASH.

Au service de Soins palliatifs.

Merci du fond du cœur pour votre accueil parmi vous, votre gentillesse, et votre temps à m'apprendre encore et toujours plus l'art de la médecine.

Merci au Dr Grouille, au Dr Sardin, au Dr Bourziex, à Paul Antoine Quesnel (félicitations pour le BOUM professionnel et personnel !). Vous m'avez tous beaucoup apporté chacun à votre façon.

Merci à l'équipe mobile et au service d'hospitalisation, aux fantastiques infirmières, aides-soignants, ASH et secrétaires. Vous m'avez portée, et emplie de joie pendant tout ce semestre.

Ce stage restera gravé dans mon cœur.

Merci d'avoir subi avec le sourire mes arrivées limite limite à l'heure tout en bruit de pas courants et sueur.

Merci pour cette si jolie paire de boucles d'oreilles.

Merci.

Aux services de l'hôpital de Brive.

Merci à vous tous en oncologie et en radiothérapie. Pour mes premiers pas en tant qu'interne et lors de mon 6^{ème} semestre.

Merci à Margaux.

Merci à tous mes petits externes qui m'ont tant touchée par leur précieuse aide, leur soutien et leurs mots de fin.

Mes colocs limougeaudois :

Mathieu, un si grand merci, grâce à toi et à ta coloc, j'ai trouvé un chez moi où me sentir bien en limousin. Le beau rivage porte si bien son nom !

Emilie merci à toi pour ta joie et ta bonne humeur communicative ! A ces moments en paddle où à skis ! A très vite de vous revoir !!!!

A Céline de droite et Céline de gauche suivant leurs portes,

A Jérôme et ses petits plats toujours plus originaux qui nous narguaient

A Freddy agaaaain.

A Cyril et sa patience pour mon handicap administratif. Merci.

MARTINIQUE

À Michel et Anne-Marie Metery. Quelle si belle rencontre ! C'est une joie et un honneur de vous connaître et d'avoir pu partager ces moments avec vous. Merci pour ces plongées riches en émotions et de nous plonger dans vos souvenirs épiques dignes du plus grand film d'aventure ! J'espère vous revoir bientôt.

A mes cointernes martiniquais :

Morgane, merci à toi pour ce semestre ! Tu as été et resteras mon mentor. De m'avoir pris sous ton aile pour que tu m'apprennes à voler grâce aux miennes. Ta force tout en délicatesse m'a tant inspirée. Merci pour tous ces innombrables conseils. Merci pour ta bienveillance. Je te souhaite tant de bonheur !

Justine : à nos « RCP » en mode « Réunions Cocktails Plage » quelques vendredis soir. A ces moments ensemble. A ton courage face aux galères comme tu sais les avoir. A bientôt en métropole !

Irfane : en espérant continuer à se croiser aux congrès, aux mariages, ou en plongée.

Khady : merci pour tes conseils, ce fut un réel plaisir de travailler avec toi.

A mes colocs de Mornes Pitault et aux « voisins » du Diamant :

Raph et Constances : merci pour votre amitié, pour ce semestre en Martinique. Pour toutes ces randos, pizzas ou ti punch. Constance je compte sur toi pour améliorer encore tes efforts en protection solaire ! Surtout que depuis que tu as épousé ton soleil il va falloir maintenir le SFP 50 ans !

A Léandre,
A Antoine, Alexia, Maxime, Robin, Sarah, Arthur, Mélodie et Olivier.

Au service de radiothérapie de Clarac à Fort-de-France :

Merci au Dr Escarmant, au Dr Vinh Hung, au Dr BOUGAS, à l'équipe de physique et aux manips et secrétaires.

Merci de m'avoir accueillie parmi vous pour ce semestre en Martinique.

TOULOUSE

A mes cointernes Toulousains :

Parce que malgré un début mélodramatique et un plan blanc de pandémie virale historique, ce semestre a été l'un des plus joyeux de mon internat. Grâce à vous. Et la distanciation sociale au sein de l'hôpital a été inversement proportionnelle à la distanciation amicale.

A toi Céline.

Merci pour tout. C'est KArrément génial de t'avoir rencontrée. A nos KAfē les lundis curie, Bon allez pour le plaisir je te remets mon petit mot façon Cleo :

Waouuu Ô grand chef Toutenphoton !!!!! Quel élévation Râ-dique vous nous faites là !!! Je vous envoie par delà les âges et les contrées toutes mes plus pharaoniques félicitations pour votre ô combien précieux papyrus. Ce parchemin restera momifié à jamais dans nos mémoires. Encore Bravo chère déesse doctoresse. Puisse votre sagesse m'inspirer à mon tour pour vous rejoindre et poursuivre notre « double trouble baby ». Félicitations Dr. Binôme.

Merci du fond du cœur Céline d'avoir été du début à la fin de semestre une co interne extraordinaire. Tu en es devenue mon amie et espère continuer les joutes verbales encore de nombreuses années. Va falloir se revoir vite car qui va capter tous mes jeux de mots et en rire autant que toi !?!? Parce que bon.

Je suis arrivée en trouvant un Binôme. Je suis repartie en quittant une amie.

A Claudia : merci pour toute la joie que tu dégages, si communicative !!

Merci d'avoir été là pendant ce semestre riche en émotions ! Encore félicitations pour ta thèse ! Vivement que l'on fête ça ensemble !! Enfin qu'on le nofête quoi.

A Mathilde : merci de nous avoir tenus en émoi avec tes aventures riches en rebondissements : thèse pré confinée, voyage d'annif contrarié, mariage mouvementé... bref, malgré tout ça tu as su râler de bonne humeur et nous faire relativiser ;)

A Marion : pour ces bonnes adresses de restos toulousains, le confinement ayant contrarié la checklist, je garde de bons souvenirs de délicieux italiens avec toi ! Et que même sans cinéma, on le vivait via tes courses poursuites entre policiers et tes changements d'identité. Manquait que le pop corn.

Eva. Euh enfin Maëva : alalaaa grande petite junior qui nous a épatés face à ton calme. Merci pour cette Charlotte aux fraises !

Jacques : merci pour ton éternelle enthousiasme et tes cours de coiffure radio hair happy !

Gauthier : merci trinôme et pour ces souvenirs mémorables de musiques qui ont rendu ce confinement dans ce bureau d'internes plus que soutenable !
« TOULOUULOUIII LILOULILOUIIIII »

Auranne : merci à toi de m'avoir accueillie permis les toulousains, et ce dès ce fameux ESMO barcelonais riche en fous rires et souvenirs bananaaa. Merci d'avoir été et d'être toujours là. Pour les déménagements, les peines et les rigolades. Vivement que tu viennes me voir ! Parce que t'es une Super Banamie.

Benoit : merci pour ces souvenirs gastronomiques et pas que ! Et félicitations tu as été élu meilleur pique-nique au ski et meilleur pâtissier !! Maintenant. Bon Covid oblige il n'y aura pas de remise de prix.
Sorry.

Samy : ce semestre n'aurait pas été le même sans toi.
Merci. D'avoir été mon soleil pendant cette éclipse. De m'avoir ramenée à la joie de vivre et de m'avoir tant fait rire. Je garderai précieusement ces souvenirs, comme ce confinement historique, et cette chasse aux œufs volants tout autant historique et tous tes éclats de rire. Alors garde la banane parce que ça te va sacrément bien.

Au service de radiothérapie de l'Oncopôle.

Merci au Professeur Elisabeth Moyal, au Professeur Anne Laprie, Anne Ducassou, à Anouchka Modesto, à Vincent Esteyrie.
A toute l'équipe de manip, de physiciens et de secrétaires.
Merci de m'avoir accueillie parmi vous pendant ce semestre à Toulouse.

NICE

Merci au Professeur Jean-Michel Hannoun-Levi, de m'avoir accueillie avec bienveillance au sein de son équipe.

Merci à toi Jérôme, de m'avoir encadrée pendant ce semestre. J'admire ton efficacité, ta totipotence et ta gentillesse. Je tâcherai de toujours veiller à ne pas faire de tronc cérébral de photoniste. Parce ce que bon, c'est « Wunderbar !!! » ou ça ne l'est pas.

Merci à Shakeel, aux Romains, à Dany, à Déborah, à Karen, à Marie Eve et Pierre-Yves.

A toute l'équipe de physique, de manip et de secrétaires. A Hélène.

A mes cointernes : Lucile, Delphine, Nina, Estelle, Hamza, Jerem, Nico M, Nico B et Yohann.

A Jonathan, Angélique, Maud, Victoria et Léa.

Merci de pour votre accueil, je suis plus qu'enthousiaste de rejoindre votre équipe et poursuivre la ligue des justiciers contre le cancer !

Aux rochers noisette pour leur bienveillance et leur précieuse relecture. A leurs galets si bien polis par la mer.

A William et sa patiente pour mes multiples impressions, j'espère avoir fait bonne impression.

Parce que la côte d'Azur, ce n'est pas la côte Basque, mais c'est azurément bien.

LE NET & CO

Merci à mon ordi. Parce que même si t'as eu des soucis, tu t'en es sorti.

Merci à Excel, qui n'a pourtant pas fait d'hypertension. Ni d'hypernatrémie.

Merci à Word. Je n'ai pas de mot.
Sauf que the Word is mine.

Merci à PubMed, Zotero, et Google.

Merci à la fille qui fait coucou sur sci hub. Malgré son t shirt, elle m'a toujours déboussolée. Je ne connaîtrai peut être jamais ses intentions envers moi. J'essaierai de rester sur cette note positive comme quoi elle me saluait. M'encourageait. Mais au fond de moi le doute persistera. Il me semblait que son timide sourire en coin n'était autre qu'un rictus moqueur face à ma gaucherie dans ce dark web de la science. Peut être simplement qu'elle me disait « bye, you'll never do it » enfin « пока ты никогда не сделаешь этого ». We never know.

A mes patients,

*Qui m'ont pour beaucoup tant apporté.
A vos chocolats, et vos sourires. A vos mercis.*

Merci

À toi, petit galet de Méditerranée.

J'ai mis trente années à te trouver. Puis-je avoir l'éternité pour t'aimer.

Et un monde libre pour y vivre.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

I. INTRODUCTION.....	37
I.1. Radiothérapie dans le cancer du sein et impact sur l'exposition cardiaque :	37
I.2. Mécanismes radiobiologiques :	38
I.3. Rationnel de l'étude :	39
II. MATERIEL ET METHODE.....	41
II.1. Etude de la population :	41
II.2. Critères d'éligibilité :	42
II.3. Radiothérapie :	42
II.4. Analyses statistiques :	43
III. RESULTATS	44
III.1. Caractéristiques des patientes et des traitements :	44
III.2. Données dosimétriques :	46
III.3. Analyse des facteurs favorisant les ECV :	49
III.4. Analyse de la survie globale en fonction de l'apparition d'ECV :	55
III.5. Exemples de cas cliniques :	56
IV. DISCUSSION	61
IV.1. Synthèse des résultats de l'étude :	61
IV.2. Critique des résultats :	62
IV.3. Moyens techniques permettant de minimiser l'irradiation cardiaque :	63
IV.4. Minimiser le risque d'ECV après RT par le contrôle des FDRCV :	67
IV.5. Bénéfice-risque de l'adjonction de traitements cardiotoxiques :	68
Conclusion	69
Références bibliographiques.....	70
Serment d'Hippocrate	74

Table des illustrations

Figure 1 : Effet de la dose délivrée (D2%) à l'artère circonflexe sur le taux de survenue d'évènements cardio-vasculaires chez les patientes présentant des FDRCV initiaux : HTA	52
Figure 2 : Effet de la dose délivrée (D2%) à l'artère circonflexe sur le taux de survenue d'évènements cardio-vasculaires chez les patientes présentant des FDRCV initiaux : Dyslipidémie	52
Figure 3 : Courbe de survie selon l'apparition ou non d'un ECV	55
Figure 4 : exemple de balistique de faisceaux d'irradiation tangentiels chez Mme C	56
Figure 5 : Dosimétrie de Mme C. avec coupe sagittale montrant les isodoses englobant l'IVA	57
Figure 6 : Dosimétrie de Mme C. avec coupe sagittale montrant les isodoses englobant l'IVA	57
Figure 7 : exemple de balistique de Mme M. avec faisceau traitant la CMI	59
Figure 8 : exemple de dosimétrie de Mme M. avec isodoses englobant l'IVA et la CX	59
Figure 9 : Histogramme Dose-Volume (HDV) de Mme M.	60
Figure 10 : Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (en haut) versus radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (en bas)	64
Figure 11 : Coupe axiale représentant les 3 différentes techniques pour l'irradiation du sein gauche seul : RC-3D, RCMI et protonthérapie	65
Figure 12 : Différences dosimétriques de l'irradiation du sein gauche avec épargne du cœur et de l'IVA (en vert) entre les photons, les protons (uniform scanning (US) et le pencil beam scanning (PBS))	66

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population N=87	45
Tableau 2 : tableau descriptif du taux de survenue de chaque type d'évènement cardiovasculaire.	46
Tableau 3 : Moyennes des doses prescrites en Gy sur les différents volumes cibles : CTV sein, CTV lit tumoral, CTV paroi, CTV ganglions sus-claviculaires et CTV chaine mammaire interne (CMI) ± DS, la dose minimale et la dose maximale.	47
Tableau 4 : Doses moyennes, minimales et maximales en Gray sur Dmoy Cœur, Dmax Cœur, D2% Cœur, Dmoy IVA, Dmax IVA, D2% IVA, Dmoy CD, Dmax CD, D2% CD, Dmoy CX, Dmax CX et D2% CX.	48
Tableau 5 : Moyenne des doses moyennes au cœur (Dmoy Cœur) chez les patientes ayant présenté ou non un évènement cardiovasculaire (ECV).....	49
Tableau 6 : Relation entre la survenue d'évènements cardiovasculaires et les facteurs de risques cardio-vasculaires et/ou traitement cardio-toxique.	50
Tableau 7 : Résultats dosimétriques aux différents OAR cardiaques en fonction de l'apparition d'ECV.....	51
Tableau 8 : Répartition des patientes ayant eu ou non un évènement cardiovasculaire (ECV) selon qu'elles aient reçu une Dose moyenne au cœur (Dmoy) < ou ≥ 5 Gy ($p=0,2390$)	53
Tableau 9 : Taux d'apparition d'ECV chez les patientes avec des FRCV pré-existants (HTA, dyslipidémie, diabète de type 2 et calcifications coronariennes scanographique) en fonction de la dose moyenne délivrée au cœur : dose seuil de 5 Gray (Gy).....	54

I. INTRODUCTION

I.1. Radiothérapie dans le cancer du sein et impact sur l'exposition cardiaque :

Le cancer du sein est le cancer plus répandu en France et représente la première cause de décès par cancer chez la femme (1). C'est également la deuxième cause de décès chez la femme après les maladies cardiovasculaires (1).

La radiothérapie (RT) est l'un des piliers du traitement du cancer du sein. Il a été démontré que la radiothérapie adjuvante apportait un bénéfice pour réduire les récurrences locales et les décès liés au cancer du sein (2,3).

Cependant, comme avec tout traitement, il existe une balance bénéfice-risque qui doit être en permanence améliorée. Il a été suspecté que la RT sur le sein gauche peut entraîner des toxicités cardiovasculaires notables (4). Dans des études précoces, il a été observé que la mortalité cardiaque était plus importante chez les patientes atteintes d'un cancer mammaire gauche comparativement au droit (5,6).

Une meta analyse du Early Breast Cancer Trialists' Collaborative (EBCTCG) publiée dans le Lancet en 2011 a étudié le taux de mortalité de plus de 30 000 patientes atteintes de cancer du sein 15 ans après le traitement. La mortalité cardiovasculaire était augmentée de 27% chez les patientes traitées par chirurgie puis radiothérapie adjuvante comparée à celles n'ayant eu que la chirurgie (2).

Dans les publications de Darby et al., il a été mis en relation une majoration des événements coronariens avec l'augmentation de la dose moyenne au cœur (Dmoy Coeur). Ce risque était augmenté de façon linéaire de 7,4% en plus par Gray (Gy) délivré avec une dose moyenne au cœur de 4,9 Gy. Ces effets sont visibles dès les cinq premières années suivant la radiothérapie et se poursuivent jusqu'à trente ans après (7).

D'autres études traitant du cancer mammaire et pulmonaire l'ont confirmé par la suite, retrouvant une augmentation de ce risque entre 4 et 16 % par Gray délivré (8,9).

I.2. Mécanismes radiobiologiques :

Il est admis que ces effets délétères cardiaques sont dus à des lésions radiques. Les rayonnements ionisants peuvent entraîner des dommages au niveau macrovasculaire, microvasculaire, sur l'endothélium valvulaire, ainsi que sur les myocytes. Ces rayonnements ont des effets directs comme les excitations et ionisations mais aussi indirects, avec la création de radicaux libres. Les cibles peuvent être l'ADN dans le noyau mais aussi dans le cytoplasme (10). Ce dernier était souvent considéré comme moins important, mais de récentes études ont montré son importance. Des lésions mitochondriales dont des mutations génétiques, du stress oxydatif, des altérations de facteurs de transcription et d'apoptose, peuvent jouer un rôle sur l'altération des cellules cardiaques (11).

Les rayonnements ionisants entraînent des dommages de l'ADN jouant sur les systèmes de réparation et de mort cellulaire (12). De nombreux types de morts cellulaires existent comme l'apoptose, la catastrophe mitotique, la nécrose, la sénescence, l'autophagie ou encore l'entose (12) (DU Radiobiologie Institut Gustave Roussy, Dr S.Rivera).

S'ensuit un recrutement des cellules circulantes, une réponse inflammatoire avec activation de l'endothélium et une activation du système de coagulation. On assiste alors à des phénomènes d'angiogenèse, de différenciation myofibroblastique et de remodelage matriciel et vasculaire (13).

Ce processus cicatriciel complexe fait intervenir de nombreuses cytokines, chimiokines et facteurs de croissance conduisant finalement à des lésions chroniques, comme la fibrose radique (14). Elle est due à un dépôt de collagène dans et autour des cardiomyocytes (15–17). Les radiations activent le transforming growth factor-beta (TGF- β). Celui-ci a un rôle dans la cicatrisation normale mais lors de l'irradiation, il devient suractivé et entraîne une augmentation de la différenciation myofibroblastique, de la synthèse de matrice extracellulaire (MEC) avec du collagène fibrillaire, des protéoglycanes et de la fibronectine ainsi qu'une diminution de la dégradation de la MEC (18).

L'irradiation entraîne aussi une orientation de l'endothélium vers un phénotype procoagulant, prothrombotique, antifibrinolytique et pro-inflammatoire. Les

modifications de l'endothélium sont responsables d'une athéromatose accélérée (13,19).

Ces effets radiobiologiques peuvent être responsables à long terme d'ischémie myocardique, de péricardite, de valvulopathie et de trouble de conduction (20).

I.3. Rationnel de l'étude :

Les différentes études ayant montré des effets secondaires tardifs au niveau cardiaque sont pour la plupart faites sur des cohortes traitées avec d'anciennes techniques de radiothérapie et des doses considérables au cœur. Les avancées techniques en RT depuis les années 70 jusqu'aux années 90 et 2000 comme la RT conformationnelle tridimensionnelle (RC-3D) avec des scanners de repérage ont pu réduire drastiquement la dose délivrée au cœur (21–23). Il a ainsi été noté une amélioration de ce sur-risque cardiaque chez les patientes sans facteur de risque cardiovasculaire (24).

De plus, la RT s'associe souvent à d'autres traitements néo-adjuvants ou adjuvants tels que la poly-chimiothérapie dont les anthracyclines, et le 5 Fluorouracile, les thérapies ciblées comme l'Herceptin® (Trastuzumab) et l'hormonothérapie (25,26). Ces traitements sont également connus pour être la cause de toxicités cardiovasculaires (27).

En RT, la validation du plan de traitement repose majoritairement sur la dose moyenne au cœur (Dmoy Coeur) (28).

Cependant, l'analyse dosimétrique d'un organe compartimenté tel que le cœur ne peut être évaluée par la seule Dmoy au cœur qui ne reflète pas les fortes hétérogénéités de doses sur les différentes sous parties du cœur (8,29).

La distribution anatomique des faisceaux de RT dépend des volumes d'irradiation, des doses prescrites et des variations morphologiques des patientes. L'artère interventriculaire antérieure (IVA) est la coronaire la plus exposée dans les champs d'irradiation tangentiels (21). Plusieurs études se sont penchées sur les différentes substructures cardiaques y compris l'IVA, en étudiant leurs relations avec

l'apparition d'évènements cardio-vasculaires (ECV). Elles ont démontré que la Dmoy au cœur pourrait être insuffisante lorsque cette mesure est utilisée en tant que seule contrainte dosimétrique.(30–32). Néanmoins, peu d'études se sont intéressées à l'impact de la RT sur d'autres vaisseaux tels que l'artère circonflexe (CX) et l'artère coronaire droite (CD).

Nous avons réalisé une étude observationnelle, descriptive, rétrospective et monocentrique, à partir de dossiers de patientes traitées pour un cancer du sein gauche entre 2009 et 2010 afin d'avoir un recul de 10 ans.

L'objectif principal de notre étude est la recherche de relation entre l'apparition d'ECV en fonction de la dose de RT reçue au cœur, à l'IVA, à la CX et la CD.

Nous avons également cherché à observer l'impact des FDRCV et des traitements systémiques cardiotoxiques sur l'apparition d'ECV chez les patientes traitées par RT.

L'objectif secondaire est l'analyse de la survie globale en fonction de la survenue d'ECV.

II. MATERIEL ET METHODE

II.1. Etude de la population :

La population se composait de 87 femmes traitées par radiothérapie externe conformationnelle 3D au Centre Universitaire de Limoges entre Janvier 2009 et Juin 2010. Toutes étaient atteintes d'un cancer du sein gauche diagnostiqué histologiquement par une biopsie. Les données des patientes ont été recueillies via les dossiers informatiques hospitaliers et complétées par l'appel systématique des médecins traitants ou des patientes le cas échéant.

Les différentes caractéristiques des tumeurs ont concerné le type histologique, la présence de récepteurs hormonaux (RH), le récepteur pour les facteurs de croissance épidermiques humains (HER2), le grade, l'indice de prolifération Ki67 et la localisation de la tumeur dans le sein.

Les différents traitements ont été reportés tels que le type de chirurgie, les chimiothérapies néo adjuvantes ou adjuvantes ainsi que les thérapies ciblées comme le Trastuzumab et l'hormonothérapie.

Les facteurs de risques cardiovasculaires relevés étaient : le tabagisme, hypertension artérielle (HTA), le surpoids (IMC \geq 25), le diabète de type 2, les dyslipidémies, l'âge \geq 50 ans ainsi que la présence de calcifications coronariennes sur le scanner de repérage dosimétrique.

Les événements cardiovasculaires recherchés étaient l'infarctus du myocarde (IDM), la pose de stent ou de pontage coronarien, l'angor, l'insuffisance cardiaque, les valvulopathies, les arythmies et les péricardites.

II.2. Critères d'éligibilité :

Les critères d'inclusion regroupaient le sexe féminin, le diagnostic de cancer du sein par confirmation histologique, la latéralité gauche. Les patientes devaient avoir plus de 18 ans sans limite d'âge supérieur. Tous les types de chirurgies étaient acceptés : tumorectomie ou mastectomie avec ou sans curage ganglionnaire. De plus, il n'y a pas eu de restriction sur les différents champs d'irradiation : sein avec ou sans surimpression sur le lit tumoral, paroi, aire ganglionnaire sus claviculaire et chaîne mammaire interne (CMI) si nécessaire.

II.3. Radiothérapie :

Le traitement de radiothérapie s'est déroulé dans le service du CHU de Limoges avec des photons en technique conformationnelle tridimensionnelle (RC-3D) après réalisation d'un scanner de repérage dosimétrique et délimitations des volumes cibles et organes à risque.

L'acquisition des coupes scannographiques dosimétriques est réalisée sans injection de produit de contraste iodé avec une épaisseur de coupes de 3mm, sur un scanner de modèle Philips Big Bore. La délimitation est effectuée sur le logiciel Isogray et le TPS sur la version isogray 4.2. Le traitement des patients se fait sur un accélérateur Varian Clinac iX ou Siemens Oncor avec une énergie de 6 Mv à 18 Mv en photons X.

Nous avons ressorti les dossiers et plans de traitement et redélimité le cœur pour plus d'homogénéité, puis créé les nouveaux volumes d'intérêt comme l'IVA, la CX et la CD selon des atlas de recommandations de délimitation (33,34). Le diamètre des coronaires choisi était de 4 millimètres.

La balistique n'a pas été modifiée mais les calculs dosimétriques ont été relancés afin de recueillir les valeurs suivantes : Dmoy Coeur, dose maximale au cœur (Dmax Coeur), dose que reçoit 2% du volume du cœur (D2%Coeur), dose moyenne

sur l'IVA (Dmoy IVA), dose maximale sur l'IVA (Dmax IVA), dose que reçoit 2% du volume de l'IVA (D2%IVA), dose moyenne sur la CX (Dmoy CX), dose maximale sur CX (Dmax CX), dose que reçoit 2% du volume de CX (D2% CX), dose moyenne sur la CD (Dmoy CD), dose maximale sur CD (Dmax CD), dose que reçoit 2% du volume de CD (D2% CD).

II.4. Analyses statistiques :

L'ensemble des données recueillies a été saisi dans un tableur Excel et analysé grâce au logiciel d'analyse statistique Statview® (SAS Institute V5.0) et R software (3.5.1). Concernant la description des variables, les variables quantitatives sont exprimées en nombre, médiane, minimum et maximum ou moyenne et écart-type. Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage.

Pour l'étude des relations entre les différentes variables, les tests suivants ont été utilisés : le test t de Student ou le test de Mann-Whitney pour la comparaison des variables continues et le test de contingence du Chi2 pour les variables qualitatives.

L'analyse de la survie sans progression et la survie globale ont été réalisées par la méthode de Kaplan Meyer et les comparaisons entre les groupes au moyen de tests du Logrank.

Le seuil de significativité retenu pour l'ensemble des analyses a été fixé à 5%.

III. RESULTATS

III.1. Caractéristiques des patientes et des traitements :

L'effectif de départ était de 87 patientes. Cinq patientes ont été perdues de vue. Pour 2 patientes, les dossiers dosimétriques n'ont pu être désarchivés.

L'âge moyen des patientes était de 58 ans au début de la radiothérapie. Plus de 92% d'entre elles avaient plus de 50 ans.

Au niveau histologique, 79,1% des tumeurs étaient des carcinomes canaux infiltrants (CCI), 60,9% étaient situées dans le quadrant-supéro externe (QSE).

La majorité des patientes (81,6%) ont eu comme chirurgie une tumorectomie.

Parmi les patientes, 92% ont reçu un traitement anticancéreux cardiotoxique et 36,8% au moins 2.

Enfin, 93% des patientes présentaient au moins un FRCV et 67,8% au moins 2 FRCV.

(Cf. Tableau 1)

Age (ans) début RTH, médiane (min-max)	58 (35-88)	Traitement cardiotoxique, n (%)	
Age(ans) au diagnostic, n (%)		≥ 1 traitement cardiotoxique	80 (92)
≥50	79 (92,9)	≥ 2 traitements cardiotoxiques	32 (36,8)
		Chimiothérapie néo-adjuvante	14 (16,1)
Histologie, n (%)		Chimiothérapie adjuvante	41 (47,2)
Carcinome intra canalaire (CIC)	22 (25,3)	Herceptin® (Trastuzumab)	8 (9,2)
Carcinome canalaire infiltrant (CCI)	68 (79,1)	Hormonothérapie adjuvante	62 (72,1)
Carcinome colloïde	3 (3,6)		
Carcinome lobulaire	10 (11,5)	Facteurs de risque cardiovasculaire, n (%)	
Ki 67 (%) médiane (DS)	10 (20,6)	≥ 1 Facteur de risque cardiovasculaire	81 (93)
		≥ 2 Facteurs de risque cardiovasculaires	59 (67,8)
		≥ 3 Facteurs de risque cardiovasculaires	36 (41,9)
Récepteurs, n (%)		Age au moment de la radiothérapie ≥ 50 ans	66 (77,6)
Récepteurs hormonaux (RH+)	65 (74,7)	Age au moment de l'étude ≥ 50 ans	79 (92,9)
HER2	7(8,2)	Tabagisme	16 (19,8)
		HTA	38 (46,9)
Localisation, n (%)		Surpoids (IMC ≥ 25)	43 (52,4)
Quadrant supéro-externe (QSE)	53 (60,9)	Alcoolisme chronique	1 (1,3)
Quadrant inféro-externe (QIE)	18 (20,7)	Diabète de type 2	10 (12,3)
Quadrant supéro-interne (QSI)	18 (20,7)	Dyslipidémie	32 (39,5)
Quadrant inféro-interne (QII)	11 (12,6)	Calcifications coronariennes scannographiques	10 (11,5)
Rétro aréolaire	10 (11,9)		
		Récidive	
Grade des CIC, n (%)		Nombre, n (%)	16 (19,8)
Grade 1	17 (20,7)	Délais (mois), moyenne (DS)	50 (41,6)
Grade 2	32 (39)		
Grade 3	29 (35,4)		
Type de chirurgie, n (%)			
Mastectomie	15(17,2)		
Tumorectomie	71 (81,6)		

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population N=87

Sur les 10 ans de suivi, 20 patientes ont eu un ECV soit 25,6%. La majorité des ECV étaient des arythmies au nombre de 11 (13,8%). Il y a eu 3 (3,7%) infarctus du myocarde et 5 (6,3%) patientes ont présenté de l'angor. Quatre (4,9%) patientes ont développé une valvulopathie (cf tableau 2). Il n'a pas été diagnostiqué de péricardite.

	Nombre (%)
Évènements cardiovasculaires	20 (25,6)
IDM	3 (3,7)
Stent/pontage	4 (4,9)
Angor	5 (6,3)
Valvulopathie	4 (4,9)
Arythmie (post RT)	11 (13,8)
Pace maker	4 (4,9)
Insuffisance cardiaque	3 (3,7)

Tableau 2 : tableau descriptif du taux de survenue de chaque type d'évènement cardiovasculaire.

III.2. Données dosimétriques :

Le tableau 3 présente les différentes doses prescrites. La quasi-totalité des traitements de radiothérapie a été réalisée en normofractionné sauf pour une patiente qui a reçu un traitement hypofractionné de 32.5 Gy en 5 fractions de 6.5 Gy sur la paroi et 25 Gy en 5 fractions de 5 Gy sur l'aire ganglionnaire sus claviculaire.

	Nombre	Moyenne ± DS	Minimum	Maximum
Dose sein (Gy)	67	50 ± 0,5	48	54
Dose lit tumoral (Gy)	59	60,1 ± 0,5	60	64
Dose paroi (Gy)	14	48,8 ± 4,7	32,5	50
Dose ganglions sus-claviculaire (Gy)	25	45,2 ± 4,2	25	46
Dose CMI (Gy)	31	46 ± 0	46	46

Tableau 3 : Moyennes des doses prescrites en Gy sur les différents volumes cibles : CTV sein, CTV lit tumoral, CTV paroi, CTV ganglions sus-claviculaires et CTV chaine mammaire interne (CMI) ± DS, la dose minimale et la dose maximale.

Le tableau 4 présente les résultats dosimétriques obtenus à partir des volumes nouvellement délinés.

La moyenne de le Dmoy Cœur était de 5,3 Gy ± 3,6.

La moyenne de la Dmax Cœur était de 46,7 Gy ± 11,9 et la D2% de 29,6 Gy (±13,8).

L'IVA recevait en moyenne 13,1 Gy ± 8 en dose moyenne, 34,4 Gy ± 16,8 en dose maximale et 30,9 Gy ± 17,4 sur la D2%.

La circonflexe CX recevait en moyenne 4,1 Gy ± 4,8 en dose moyenne, 8,8 Gy ± 11,2 en dose maximale et 7,1 Gy ± 7,7 sur la D2%.

La coronaire droite CD recevait en moyenne 3 Gy ± 4,3 dose moyenne, 7,5 Gy ± 9,7 en dose maximale et 6,7 Gy ± 9 sur la D2%.

	Moyenne ± DS	Minimum	Maximum
Dmoy Coeur	5,3 ± 3,6	0,8	16,1
Dmax Coeur	46,7 ± 11,9	0,4	63
D2% Coeur	29,6 ± 13,8	3,4	55,9
Dmoy IVA	13,1 ± 8	2	31,9
Dmax IVA	34,4 ± 16,8	3,8	62,7
D2% IVA	30,9 ± 17,4	1,3	62,2
Dmoy CD	3 ± 4,3	0,5	25,4
Dmax CD	7,5 ± 9,7	0,8	40,4
D2% CD	6,7 ± 9	0,7	37,6
Dmoy CX	4,1 ± 4,8	0,5	17,9
Dmax CX	8,8 ± 11,2	0,6	61
D2% CX	7,1 ± 7,7	0,6	34,6

Tableau 4 : Doses moyennes, minimales et maximales en Gray sur Dmoy Cœur, Dmax Cœur, D2% Cœur, Dmoy IVA, Dmax IVA, D2% IVA, Dmoy CD, Dmax CD, D2% CD, Dmoy CX, Dmax CX et D2% CX.

III.3. Analyse des facteurs favorisant les ECV :

Les patientes ayant présenté un ECV avaient une Dmoy Cœur plus importante que celle indemnes d'ECV (6,5 Gy \pm 3,7 en moyenne versus 4,9 Gy \pm 3,6). Cependant cette majoration de la Dmoy Cœur n'est pas statistiquement significative ($p=0,1079$). (cf tableau 5).

De même, la moyenne de la D2% IVA était plus importante chez les patientes ayant présenté un ECV (33,1 Gy \pm 15,1) que les chez les patientes indemnes (31,2 Gy \pm 18,2) ($p=0,6834$) (cf tableau 5).

	ECV -	ECV +	
Dmoy Cœur moyenne \pm DS	4,9 Gy \pm 3,6	6,5 Gy \pm 3,7	$p=0,1079$
D2% IVA moyenne \pm DS	31,2 Gy \pm 18,2	33,1 Gy \pm 15,1	$p=0,6834$

Tableau 5 : Moyenne des doses moyennes au cœur (Dmoy Cœur) chez les patientes ayant présenté ou non un évènement cardiovasculaire (ECV).

En analysant les sous-groupes de patientes présentant des FRCV, on note que le risque d'ECV augmente chez les patientes ayant une HTA ($p=0,0042$), du diabète ($p=0,0002$), une dyslipidémie ($0,0339$) et des calcifications coronariennes sur le scanner de dosimétrie ($p=0,0151$). Au total le fait d'avoir au moins 2 FRCV majore de façon significative le risque de survenue d'ECV ($p=0,0005$) (cf tableau 6).

Toutes les patientes ayant fait un ECV ont reçu un traitement oncologique cardiotoxique (chimiothérapie, Trastuzumab ou hormonothérapie), mais sans lien statistiquement significatif ($p=0,5674$) (cf tableau 6).

	ECV + (N=20)		ECV + (N=20)
Traitement cardiotoxique non oui	$p=0,5674$ 0 (0%) 20 (100%)	Surpoids IMC ≥ 25 non oui	$p=0,5963$ 7 (37%) 12 (63%)
≥ 2 Traitements cardiotoxiques non oui	$p=0,7878$ 12 (60%) 8 (40%)	Alcoolisme chronique non oui	$p=0,2597$ 19 (95%) 1 (5%)
FRCV non oui	$p=0,5654$ 0 (0%) 20 (100%)	Diabète type 2 non oui	$p=0,0002$ 12 (60%) 8 (40%)
≥ 2 FRCV non oui	$p=0,0005$ 0 (0%) 20 (100%)	Hypercholestérolémie non oui	$p=0,0339$ 8 (40%) 12 (60%)
≥ 3 FRCV non oui	$p=0,0176$ 6 (30%) 14 (70%)	Age ≥ 50 ans non oui	$p=0,3204$ 0 (0%) 20 (100%)
Tabagisme non oui	$p=0,1745$ 14 (70%) 6 (30%)	Calcifications coronariennes non oui	$p=0,0151$ 14 (70%) 6 (30%)
HTA non oui	$p=0,0042$ 5 (25%) 15 (75%)		

Tableau 6 : Relation entre la survenue d'évènements cardiovasculaires et les facteurs de risques cardio-vasculaires et/ou traitement cardio-toxique.

Sur l'analyse statistique des doses reçues aux coronaires, l'augmentation de la D2% CX majore le risque d'ECV chez les patientes présentant une HTA ($p=0,0286$) et une dyslipidémie ($p=0,0116$) (cf tableau 7).

n(%)		Dmoy Cœur	Dmax IVA	D2% IVA	D2% CD	D2% CX
		moy en Gy(SD)	moy en Gy(SD)	moy en Gy(SD)	moy en Gy(SD)	moy en Gy(SD)
HTA		$p=0,2665$	$p=0,8137$	$p=0,6374$	$p=0,3372$	$p=0,0286$
ECV- 21 (60)	14	5,6 (3,2)	40,0 (16,8)	37,5 (16,8)	7,5 (8,4)	6,6 (6,8)
ECV+ (40)		6,7 (3,4)	40,5 (12,3)	36,1 (13,6)	7,0 (7,6)	9,4 (8,3)
Diabète		$p>0,9999$	$p=0,7940$	$p>0,9999$	$p=0,7940$	$p=0,2963$
ECV- 2 (20)	8	6,4 (3,5)	40,1 (13,0)	36,8 (15,0)	6,9 (7,6)	8,3 (9,0)
ECV+ (80)		7,5 (3,9)	41,2 (8,6)	35,8 (11,4)	5,6 (6,6)	12,4 (9,0)
Dyslipidémie		$p=0,3299$	$p=0,5649$	$p=0,3524$	$p=0,3410$	$p=0,0116$
ECV- 17 (59)	12	4,3 (2,3)	35,6 (18,7)	33,8(18,3)	5,2 (6,7)	5,2 (6,2)
ECV+ (41)		6,0 (4,2)	33,6 (12,2)	27,9 (13,7)	7,1 (11,1)	10,2 (8,8)
Calcifications		$p>0,9999$	$p=0,6698$	$p=0,8312$	$p=0,8312$	$p=0,2864$
ECV- 4 (40)	6	5,7 (2,3)	34,5 (20,2)	33,1 (19,0)	5,1 (4,0)	8,4 (7,9)
ECV+ (60)		6,7 (4,2)	40,6 (13,4)	38,1 (13,1)	5,4 (7,0)	11,9 (10,1)

Tableau 7 : Résultats dosimétriques aux différents OAR cardiaques en fonction de l'apparition d'ECV

Chez les patientes hypertendues qui ont présenté un ECV, la D2% CX était en moyenne à 9,4 Gy \pm 8,3 versus 6,6 Gy \pm 6,8 chez celle indemnes d'ECV (cf Figure 1). Il en est de même chez les patientes dyslipidémiques, celles ayant fait un ECV ont une D2% CX plus importante soit 10,2 Gy \pm 8,8 versus 5,2 Gy \pm 6,2 (cf Figure 2).

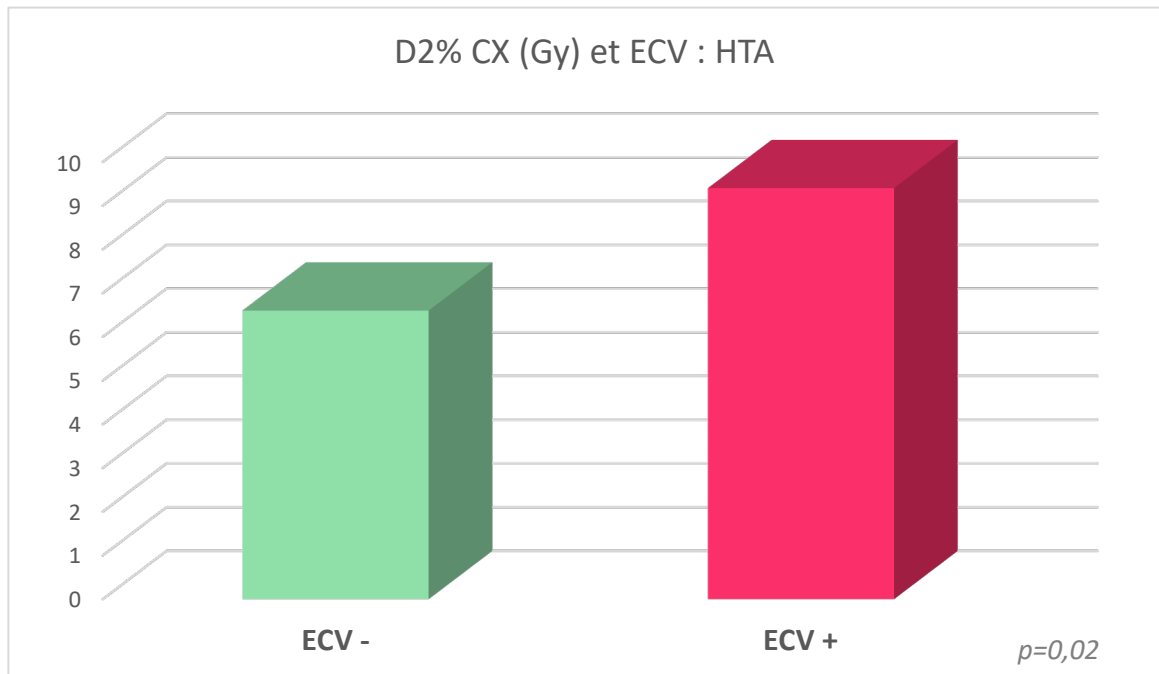


Figure 1 : Effet de la dose délivrée (D2%) à l'artère circonflexe sur le taux de survenue d'évènements cardio-vasculaires chez les patientes présentant des FDRCV initiaux : HTA

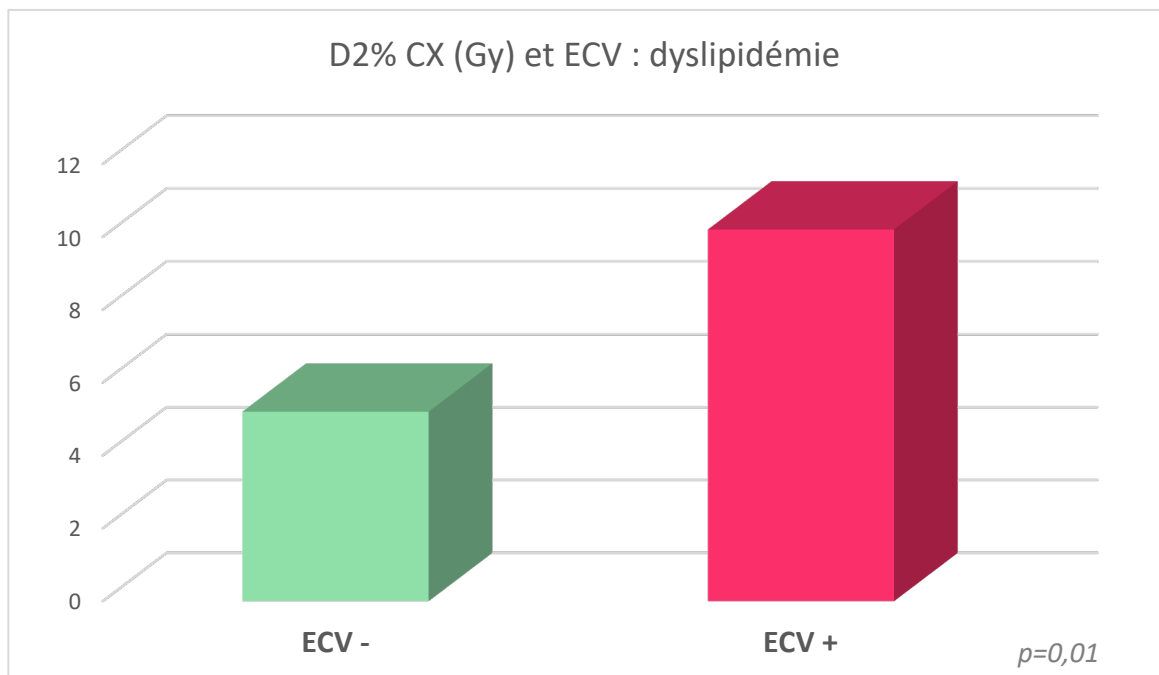


Figure 2 : Effet de la dose délivrée (D2%) à l'artère circonflexe sur le taux de survenue d'évènements cardio-vasculaires chez les patientes présentant des FDRCV initiaux : dyslipidémie

Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif entre la dose seuil de 5 Gy sur la Dmoy cœur et le taux de survenue d'ECV ($p=0,2390$) (cf tableau 8). Parmi les patientes ayant fait un ECV, 53% d'entre elles avait une Dmoy Cœur ≥ 5 Gy.

	Dmoy Cœur < 5 Gy (N=49)	Dmoy Cœur ≥ 5 Gy (N=31)
ECV – (N=56)	37 (66%)	19 (34%)
ECV + (N=19)	9 (47%)	10 (53%)

Tableau 8 : Répartition des patientes ayant eu ou non un évènement cardiovasculaire (ECV) selon qu'elles aient reçu une Dose moyenne au coeur (Dmoy) < ou ≥ 5 Gy ($p=0,2390$)

De même, dans l'analyse en sous-groupe chez les patientes présentant des FDRCV, la dose de 5 Gy ne ressortait pas comme seuil au-delà duquel le risque d'ECV augmentait (cf tableau 9).

	ECV -		ECV +		
	Dmoy Cœur <5 Gy	Dmoy Cœur ≥ 5 Gy	Dmoy Cœur <5 Gy	Dmoy Cœur ≥ 5 Gy	
HTA, n (%)	11 (52)	10 (48)	6 (43)	8 (57)	<i>p=0.7332</i>
Dyslipidémie, n (%)	12 (71)	5 (29)	7 (58)	5 (42)	<i>p=0.6942</i>
Diabète type 2, n (%)	1 (50)	1 (50)	3 (37,5)	5 (62,5)	<i>p>0.9999</i>
Calcifications coronariennes, n (%)	1 (25)	3 (75)	3 (50)	3 (50)	<i>p=0.5714</i>

Tableau 9 : Taux d'apparition d'ECV chez les patientes avec des FRCV pré-existants (HTA, dyslipidémie, diabète de type 2 et calcifications coronariennes scanographique) en fonction de la dose moyenne délivrée au cœur : dose seuil de 5 Gray (Gy).

III.4. Analyse de la survie globale en fonction de l'apparition d'ECV :

Nous avons observé une tendance vers une survie globale inférieure à 10 ans chez les patientes ayant présenté un ECV dans les années suivant la radiothérapie mammaire comparativement à celles indemnes d'ECV, avec un taux de survie à 70% chez celles ayant eu un ECV versus 80%($p=0,23$).

Cependant, cette différence n'était pas statistiquement significative.

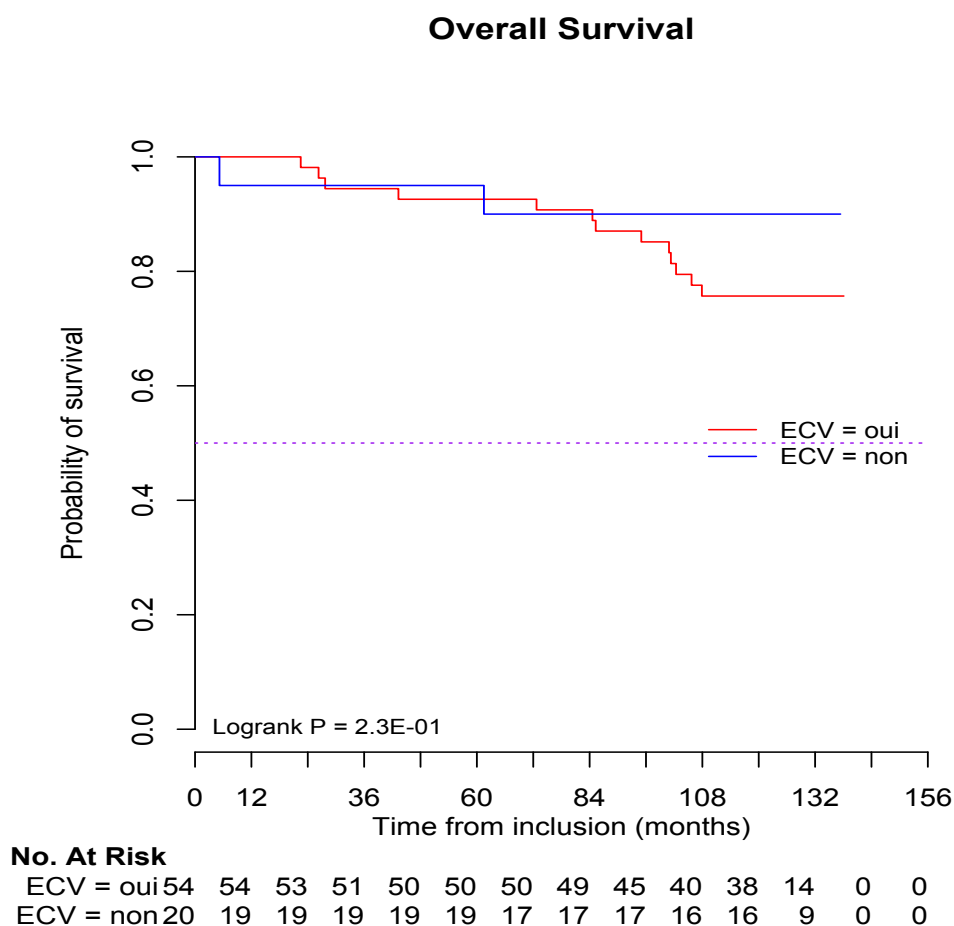


Figure 1 : Courbe de survie selon l'apparition ou non d'un ECV

III.5. Exemples de cas cliniques :

• **Mme C, 68 ans**, traitée par tumorectomie, chimiothérapie puis radiothérapie terminée en janvier 2010 pour un carcinome canalaire infiltrant triple négatif de grade 3, Ki67 à 70%,
Ses FRCV étaient une HTA récente, une hypertriglycémie et un âge > 50 ans.
Elle a présenté en septembre 2019 une douleur retrosternale ayant conduit à réaliser une scintigraphie myocardique et une échocardiographie transthoracique retrouvant une ischémie du segment apical avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) à 66%.

Au niveau dosimétrique, elle a reçu une irradiation de la glande mammaire gauche seule.

- Dmoy Cœur = **3,54** Gy, Dmax Cœur = **57,16** Gy, D2% Cœur = **37,91** Gy
- Dmoy IVA = **20,20** Gy, Dmax IVA = **53,17** Gy, D2% IVA = **50,82** Gy
- Les différentes doses à CX et CD reste ≤ 2 Gy.

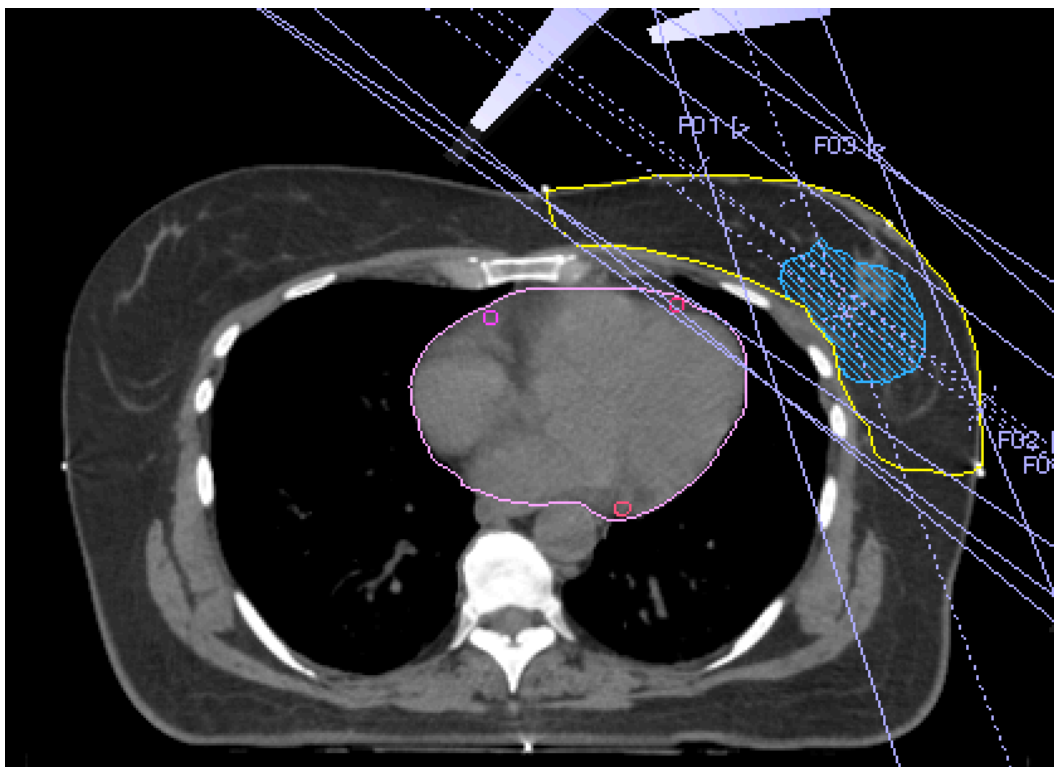


Figure 2 : exemple de balistique de faisceaux d'irradiation tangentiels chez Mme C

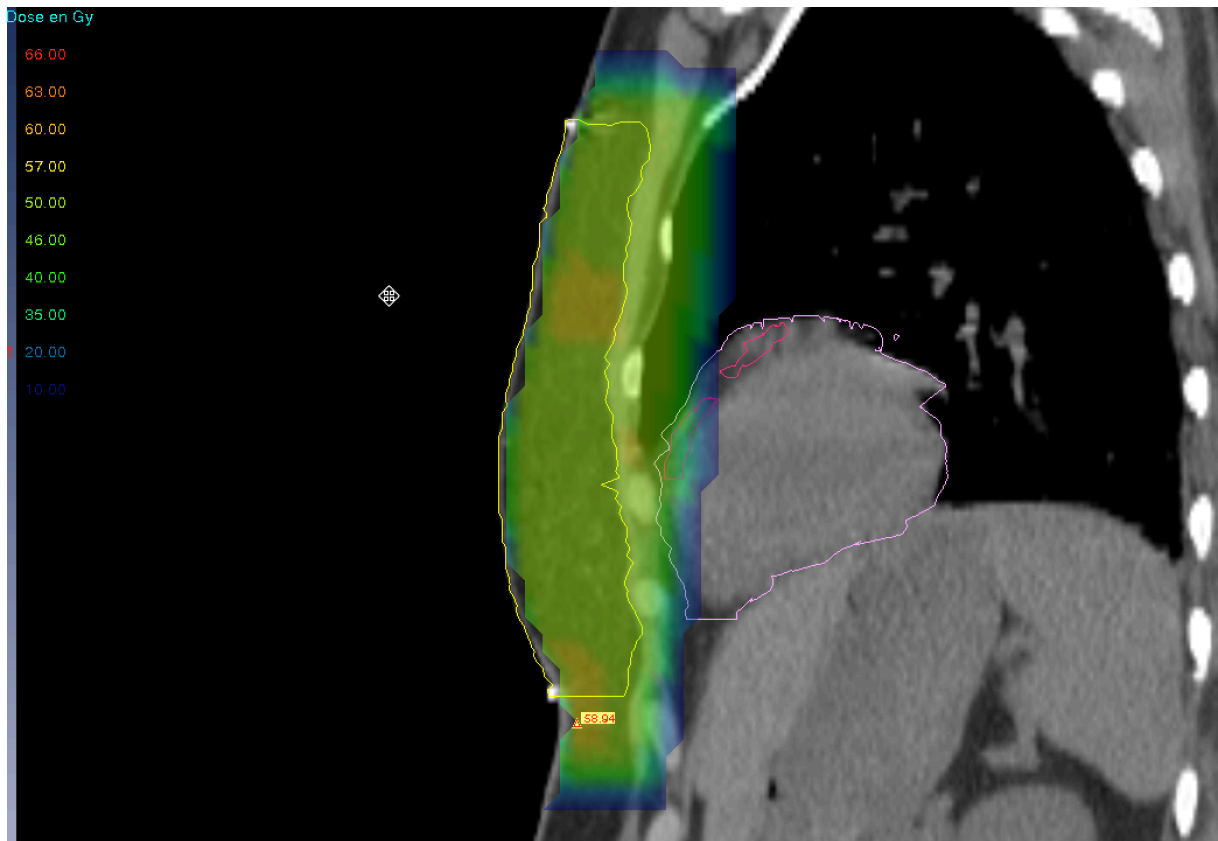


Figure 3 : Dosimétrie de Mme C. avec coupe sagittale montrant les isodoses englobant l'IVA

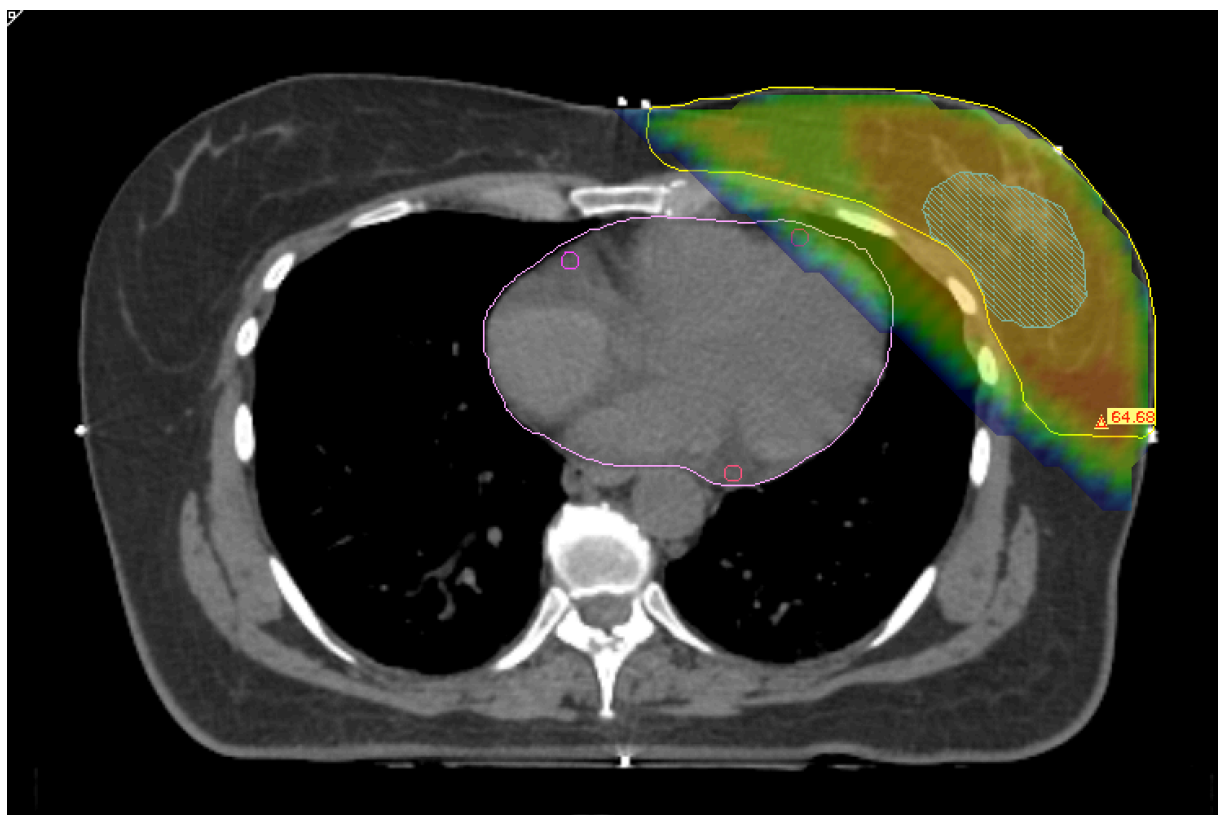


Figure 4 : Dosimétrie de Mme C. avec coupe sagittale montrant les isodoses englobant l'IVA

- **Mme M, 66 ans**, suivie pour un CCI de l'union des quadrants supérieurs du sein Gauche, RH+, HER2- de grade 2 traitée par tumorectomie, puis RT du sein gauche avec surimpression et CMI terminé en mai 2009 puis par 5 ans d'hormonothérapie. Ses FRCV étaient une HTA, diabète cortico-induit pour une spondylarthrite, une dyslipidémie et un âge > 50 ans.

En octobre 2018, devant une symptomatologie d'angor d'effort avec douleur thoracique atypique et dyspnée NYHA stade 2, des explorations sont réalisées :

- L'ECG retrouve un bloc de branche droit.
- L'épreuve d'effort est positive cliniquement et électriquement.
- La scintigraphie myocardique est paradoxalement normale.
- Un coroscanner est initialement demandé mais ne peut pas être réalisé devant une notion d'allergie sévère aux produits de contrastes iodés. Le scanner sans injection retrouve cependant des calcifications avec un score calcique élevé à 543 essentiellement sur l'IVA.

- La coronarographie retrouve des sténoses significatives calcifiées de l'IVA proximale et moyenne traitées par angioplastie avec implantation d'un stent actif, sténose significative de la première diagonale mais non traitée car artère de petit calibre, lésion non significative de la coronaire droite moyenne.

Depuis la patiente se porte bien et à bénéficié d'une chirurgie pour un nodule thyroïdien et un diverticule de Zencker.

Au niveau dosimétrique elle a reçu une irradiation de la glande mammaire gauche à 50 Gy avec un surimpression à 60 Gy sur le lit tumoral et de 46 Gy sur la CMI.

- Dmoy Cœur = **11,75** Gy, Dmax Cœur = **48,74** Gy, D2% Cœur = **40,93** Gy

- Dmoy IVA = **26,41** Gy, Dmax IVA = **42,90** Gy, D2% IVA = **41,36** Gy

- Dmoy CD = **3,49** Gy, Dmax CD = **9,69** Gy, D2% CD = **7,06** Gy

- Dmoy CX = **13,76** Gy, Dmax CX = **16,03** Gy, D2% CX = **15,39** Gy

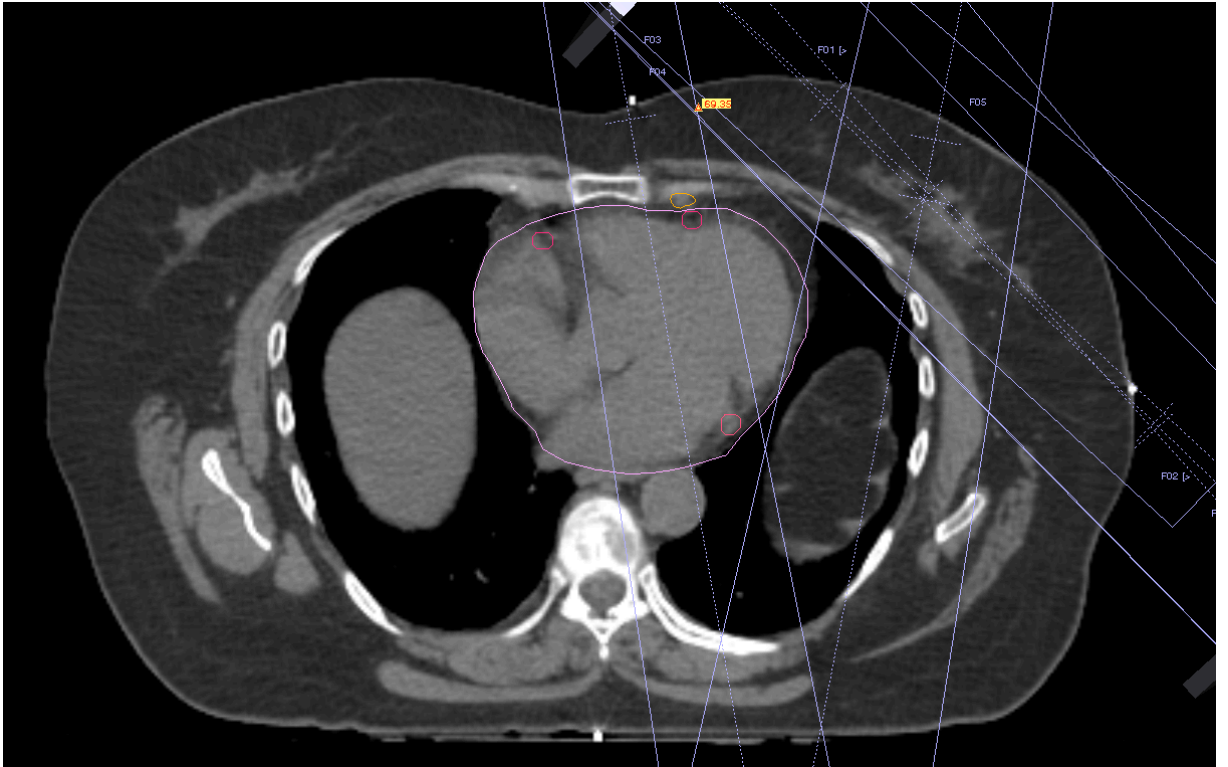


Figure 5 : exemple de balistique de Mme M. avec faisceau traitant la CMI.

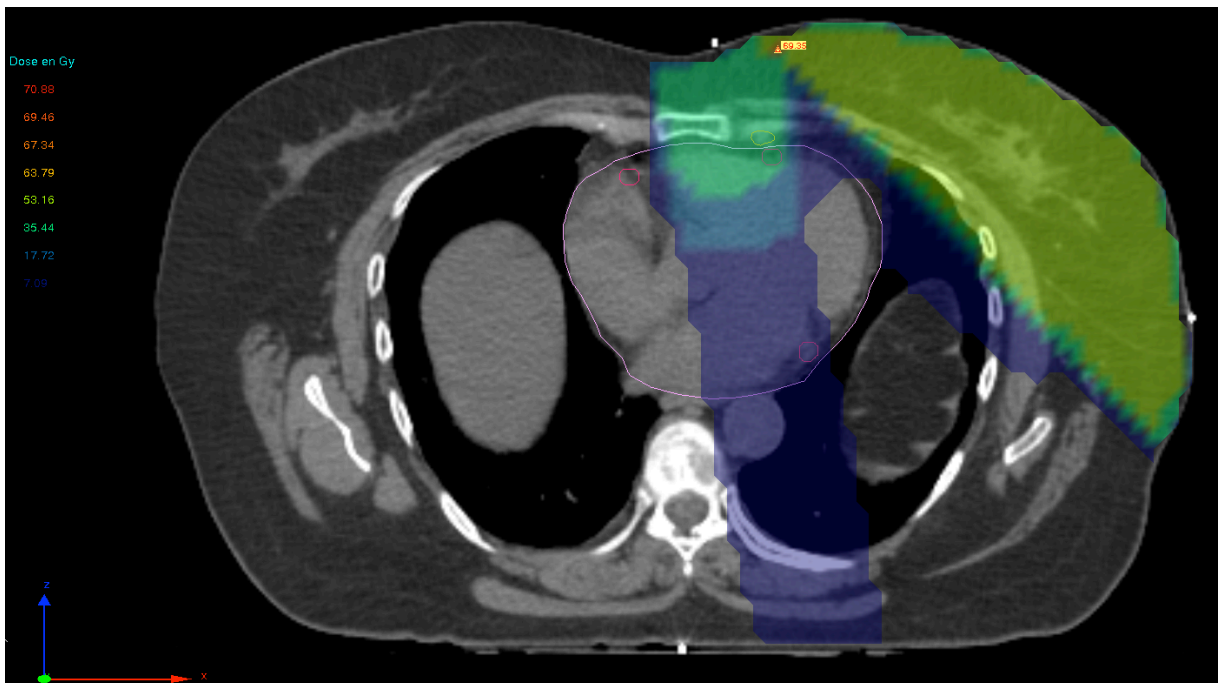


Figure 6 : exemple de dosimétrie de Mme M. avec isodose englobant l'IVA et la CX.

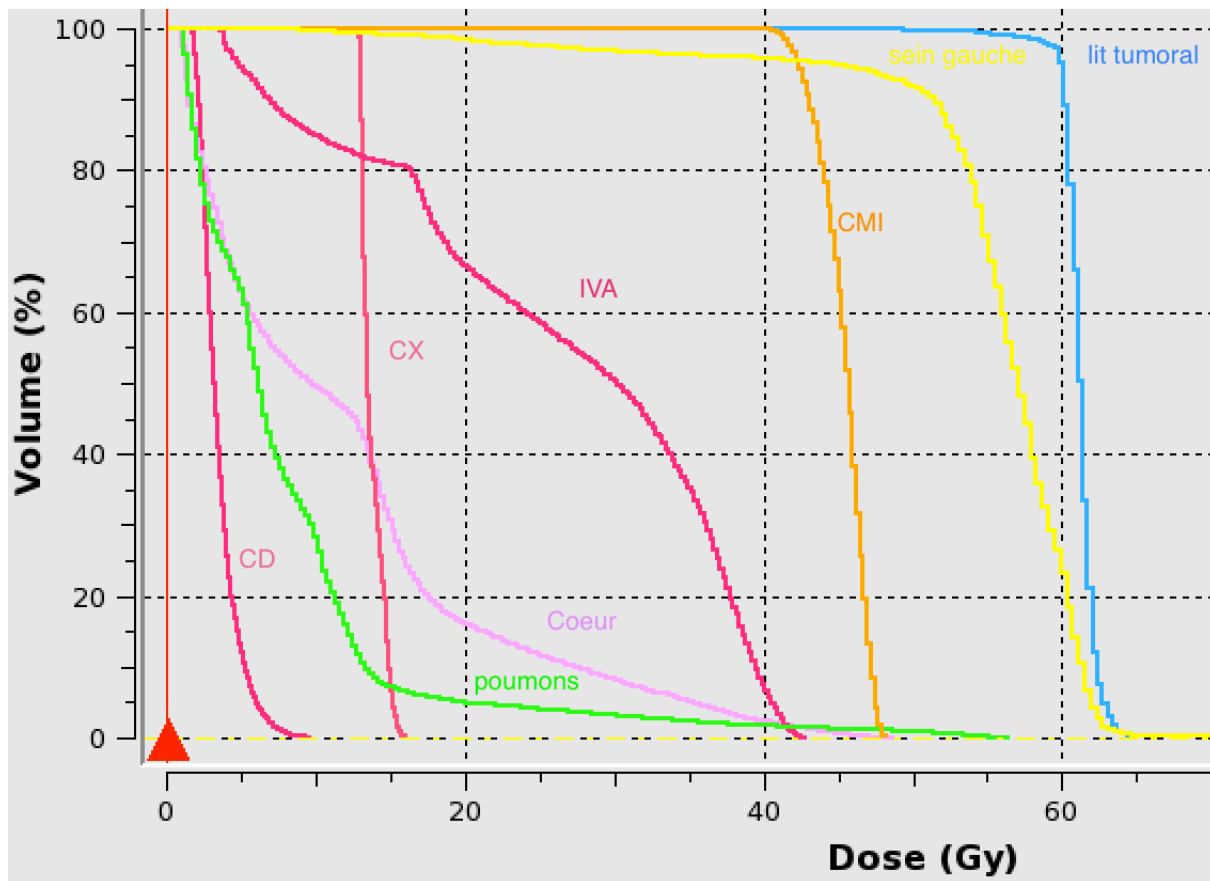


Figure 7 : Histogramme Dose-Volume (HDV) de Mme M.

IV. DISCUSSION

IV.1. Synthèse des résultats de l'étude :

- Le critère de jugement principal n'était pas atteint : l'augmentation de la Dmoy Cœur, qui est la contrainte de dose utilisée de façon recommandée en pratique, ne semble pas corrélée avec une majoration significative de l'incidence des ECV. Cependant, bien que non statistiquement significatif, la Dmoy Cœur semblait plus élevée chez les patientes ayant fait un ECV.

- Il en est de même pour la D2% IVA et la Dmax IVA bien qu'elle soit la coronaire la plus étudiée dans les études car la plus exposée dans les champs d'irradiation (21).

- Le type d'ECV le plus fréquent était l'apparition d'arythmie.

- Dans notre étude, les patientes qui présentaient le plus d'ECV, et ce de façon statistiquement significative, étaient celles qui avaient au moins deux FRCV. De façon indépendante, l'HTA, le diabète de type 2, les dyslipidémies et la présence de calcifications coronariennes sur le scanner de dosimétrie étaient incriminés.

- Toutes les patientes ayant fait un ECV ont reçu un traitement oncologique cardiotoxique (chimiothérapie, Trastuzumab ou hormonothérapie), mais sans lien statistiquement significatif ($p=0,5674$) (cf tableau 6).

- La majoration de la D2% CX semble quant à elle entraîner plus d'ECV chez les patientes présentant déjà un FRCV tel que l'HTA ou une dyslipidémie.

- Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif entre une dose seuil de 5 Gy et l'apparition d'ECV.

- Dans notre population de patientes traitées pour un cancer du sein gauche par radiothérapie, celles qui ont eu un ECV présentaient une tendance à une moindre espérance de vie à 10 ans même si cette donnée n'était pas statistiquement significative.

IV.2. Critique des résultats :

Les coronaires et surtout la CX sont peu délimitées en pratique courante car considérées plus à distance des champs tangentiels (23). Cependant, selon l'anatomie des patientes et l'irradiation de la CMI, la dose reçue par cette coronaire peut se majorer de façon importante. Sa délimitation pourrait être proposée lorsque ces champs d'irradiation sont nécessaires afin d'en tenir compte dans la préparation du plan de traitement.

Bien que les résultats pour l'IVA et la CD soient non significatifs, leur délimitation reste également intéressante. L'IVA étant la plus à risque de se situer dans les champs tangentiels des seins ou parois gauches. La CD pourrait être délimitée lorsque l'anatomie de la patiente la situe dans le champ de la CMI.

Il serait intéressant également d'envisager un volume cible prévisionnel d'organe à risque (PRV : Planning organ at Risk Volume) à partir de la délimitation des coronaires car elles restent un OAR étroit dont les mouvements du cœur peuvent modifier sa position. Certaines études s'y sont intéressé, proposant un PRV de 4 mm pour la CX et 5 mm pour l'IVA et la CD (35).

Le manque de résultats significatifs pourrait en partie s'expliquer par la faible puissance due au manque d'effectif. De plus, le recul de 10 ans bien que souvent suffisant dans la plupart des études, est peut-être encore insuffisant et nécessiterait d'être prolongé encore jusqu'à au moins 15 ans pour détecter ces effets secondaires tardifs (6).

Les ECV ont pour la plupart été diagnostiqués suite à l'apparition d'une symptomatologie. Il n'y a en effet pas eu de recherche systématique avec une consultation cardiologique chez toutes les patientes, ni d'explorations fonctionnelles

telles qu'une échocardiographie ou une coronarographie chez les patientes asymptomatiques. Des études prospectives de grande ampleur ont réalisé ces démarches (36) même si ce genre d'examens (coronarographies) peuvent s'avérer invasifs et discutables chez des patientes asymptomatiques.

IV.3. Moyens techniques permettant de minimiser l'irradiation cardiaque :

Dans notre étude, toutes les patientes ont été traitées en RC-3D sans technique d'asservissement respiratoire.

A ce jour, l'amélioration de la balistique peut se faire par le biais de techniques plus récentes :

- Des techniques d'asservissement respiratoire pour éloigner le cœur de la cage thoracique et de s'affranchir des mouvements respiratoires en ne traitant que lors des inspirations. Vikström et al. (37) ont obtenu une réduction des doses moyennes cardiaques de l'ordre de 50 à 56 % en inspiration bloquée associée à une RC-3D utilisant des faisceaux tangentiels.

- Des techniques de positionnement de traitement comme le décubitus ventral ou encore une technique développée par l'institut Curie, le décubitus latéral, permettent de diminuer les doses délivrées au cœur et au poumon homolatéral, dans le cas d'une irradiation mammaire seule. Utilisée majoritairement pour les patientes ayant des volumes mammaires importants ou des antécédents cardiopulmonaires, elle est associée à des doses moyennes cardiaques satisfaisantes (1,53Gy chez 832 femmes) (38).

- Par la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) en diminuant la dose reçue par l'IVA et les autres coronaires. Cependant cette amélioration est au prix d'augmenter non seulement les faibles doses au reste du cœur, mais également aux poumons et au sein controlatéral. Le volume de cœur

irradié peut aussi être malheureusement augmenté ainsi que la dose moyenne au cœur (cf Figure 10) (39).

La RCMi rotationnelle par tomothérapie hélicoïdale offre une irradiation homogène pour le traitement des volumes de forme complexe avec un gradient de dose élevé entre le PTV (Planning Target Volume) et les OAR permettant de mieux éviter les OAR de contiguïté.

Ces techniques peuvent être réservées en cas d'irradiation ganglionnaire, de difficulté balistique selon l'anatomie des patientes ou d'irradiation mammaire bilatérale.

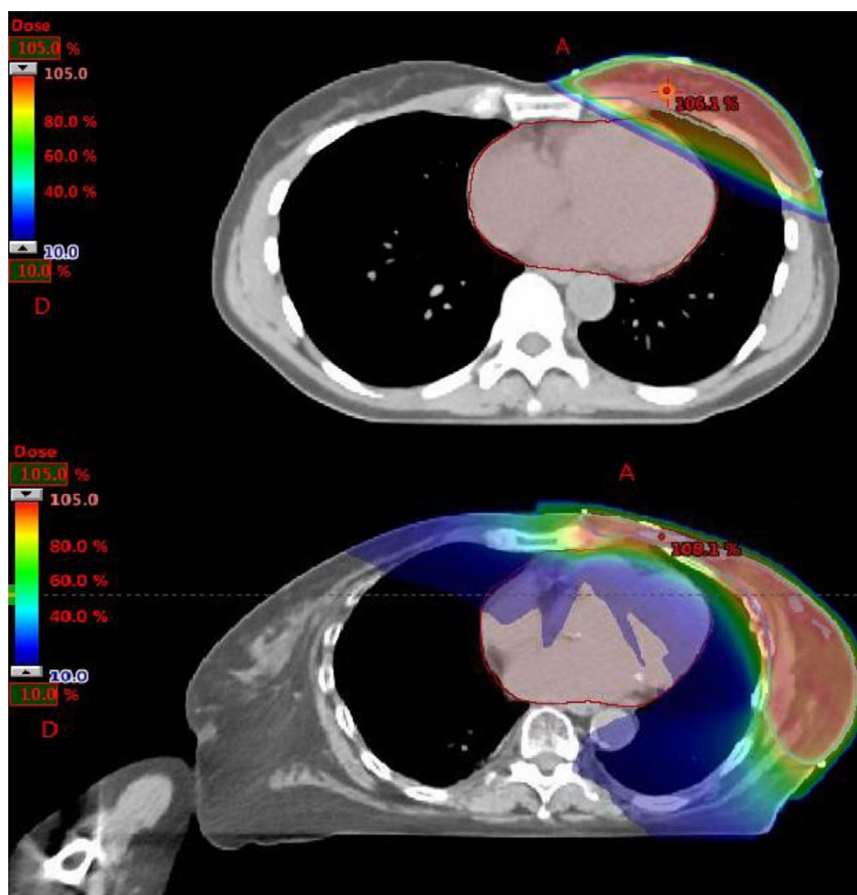


Figure 8 : Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (en haut) versus radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (en bas).

- D'autres techniques sont intéressantes dans le but de réduire la dose au cœur comme des techniques visant à diminuer les volumes d'irradiation. Ainsi l'irradiation partielle mammaire (IPM), peut être réalisée soit par irradiation per-opératoire :

Intrabeam® ou bien Mobetron®, soit post-opératoire par curiethérapie (MammoSite® ou curiethérapie interstitielle) ou radiothérapie externe (40,41).

L'IPM n'est à ce jour pas recommandée en routine car les essais montrent une tendance à l'augmentation du nombre de récurrences locales et ne peut alors être proposée qu'à des patientes sélectionnées (42).

- D'autres type d'irradiation comme la protonthérapie, offrent une décroissance rapide de la dose délivrée grâce à un étalement du pic de Bragg. Ainsi, les propriétés physiques des hadrons comme les protons permettent de déposer la dose de façon très localisée sur la glande mammaire ou la paroi en limitant l'irradiation des OAR environnants.

Ares et al. (43) ont comparé la RC-3D, la RCMI et la protonthérapie avec 3 plans de traitements différents, allant du sein ou paroi gauche à une irradiation locorégionale incluant la CMI. Dans tous les cas, la protonthérapie permettait de réduire la dose moyenne cardiaque (maximale à 3 Gy dans les irradiations locorégionales) sans majoration des volumes cardiaques irradiés à faibles doses (volume maximal recevant 5 Gy estimé à 8 % du coeur) (cf figure 11).

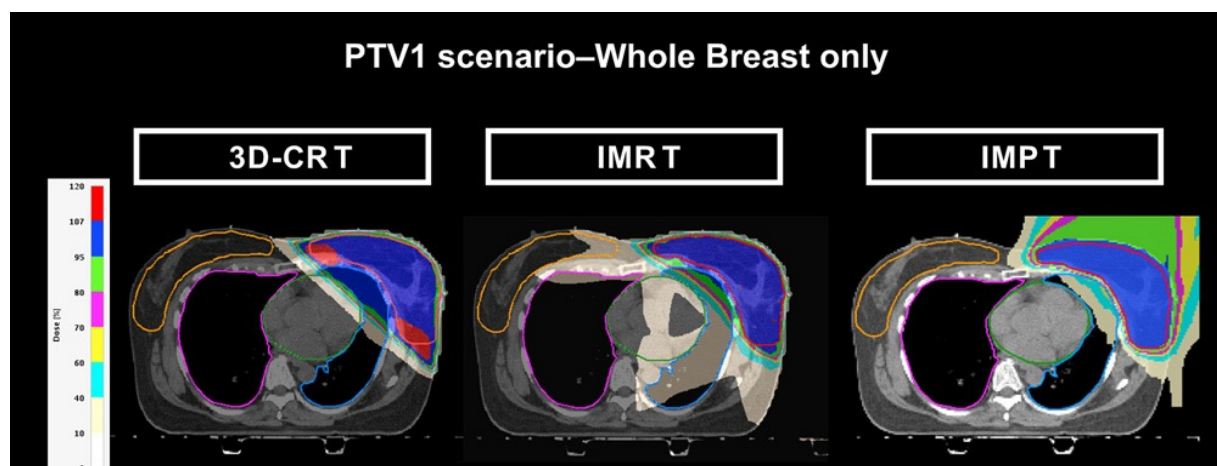


Figure 9 : Coupe axiale représentant les 3 différentes techniques pour l'irradiation du sein gauche seul : RC-3D, RCMI et protonthérapie.

Lin et al. (44) ont comparé protonthérapie et RCMI réalisée en inspiration bloquée dans des irradiations de sein gauche, en regardant notamment l'épargne réalisée sur

l'IVA. La protonthérapie épargnait mieux le cœur et les poumons que la RCMI. La réduction la plus intéressante était obtenue au niveau de l'IVA (dose moyenne : 5,6 Gy versus inférieure à 0,1 Gy et dose maximale à 31,8 Gy versus inférieure à 1 Gy en RCMI versus protonthérapie respectivement) (cf figure 12).

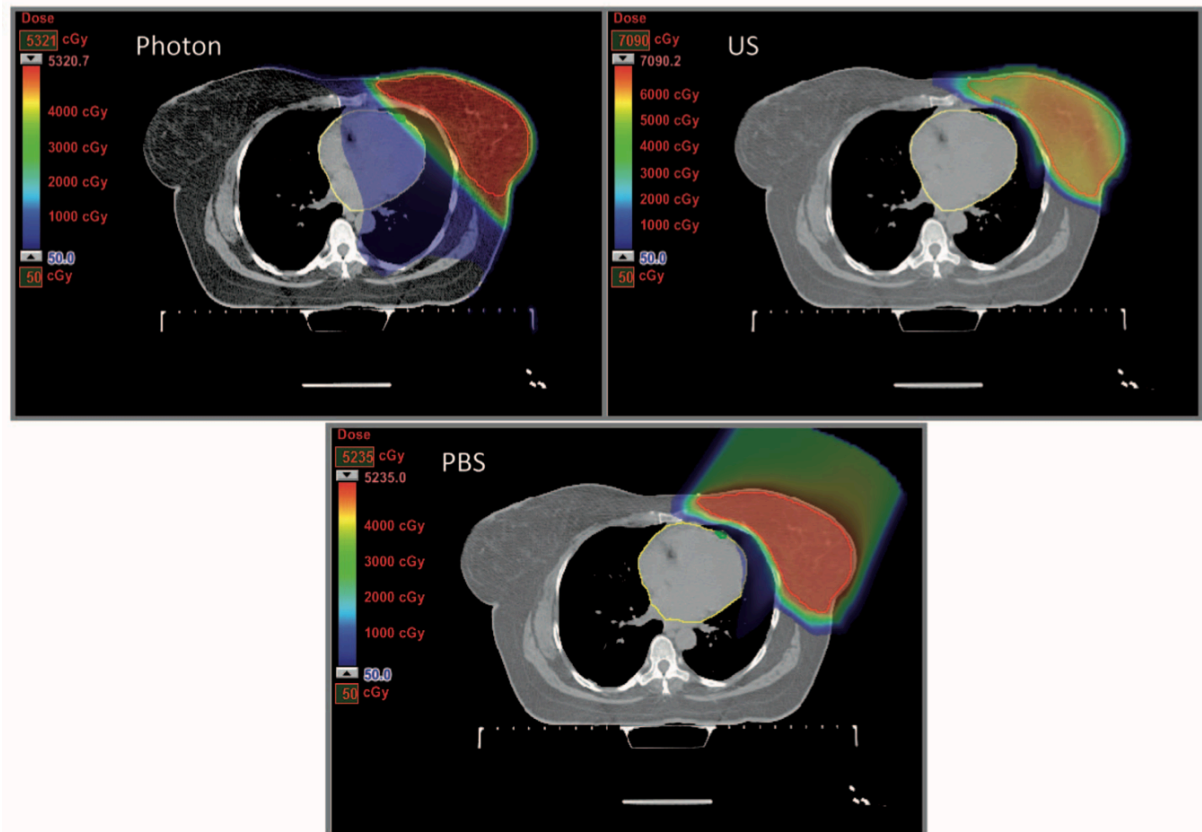


Figure 10 : Différences dosimétriques de l'irradiation du sein gauche avec épargne du cœur et de l'IVA (en vert) entre les photons, les protons (uniform scanning (US) et le pencil beam scanning (PBS)).

Cependant, de plus amples études sont nécessaires et l'accessibilité à la photothérapie ne permet malheureusement pas de traiter un volume de patients aussi important que pour le cancer du sein. Cette technique pourrait être réservée pour les femmes jeunes afin de minimiser le risque cardio vasculaire et de cancer secondaire.

De nos jours, suite aux différentes études traitant des toxicités cardiaques cardio-induites, les doses délivrées au cœur sont plus basses qu'il y a dix ans. De par la

sensibilisation des praticiens à l'épargne cardiaque lors de la réalisation du plan de traitement et de par le panel de choix technique personnalisé en fonction de l'anatomie des patientes.

Cependant, la prise en compte d'autres données tels que les facteurs de risques cardiovasculaires préexistant est une piste encore peu explorée.

IV.4. Minimiser le risque d'ECV après RT par le contrôle des FRCV :

- Lors de la prise en charge d'un ECV, le pronostic reste moins bon chez ces patients atteints de cancer, que ce soit à la phase initiale de la prise en charge ou à long terme (45)

- Le contrôle des FRCV semble être un élément clé. Des études ont montré que la pratique d'une activité physique régulière permet de réduire le risque d'apparition d'ECV (46). Celle-ci agit sur les différents FRCV comme l'HTA, le diabète, les dyslipidémies et le surpoids.

- Une alimentation saine et variée doit venir compléter la pratique sportive pour lutter contre le surpoids et les dyslipidémies. Et ce d'autant plus que les patientes reçoivent une hormonothérapie adjuvante pendant au moins cinq ans.

- L'aide au sevrage tabagique doit être systématiquement proposée et encouragée lors de chaque consultation de suivi. Ce dernier est en effet l'un des grand pourvoyeur de maladie cardiovasculaire et est de plus en plus répandu dans la population féminine (47).

- Des traitements pourraient également aider à diminuer ce risque comme les anti-inflammatoires ou la Metformine. Cette dernière a déjà été utilisée comme

cardioprotecteur lors d'utilisation d'agent anticancéreux grâce à ses propriétés antioxydantes, anti-fibrotiques et radioprotectives (48–50).

Des études ont montré l'intérêt des statines comme l'Atorvastatine® pour réduire la fibrose radio induite et pourrait être cardioprotectrice en cas d'irradiation ou de chimiothérapie (51–53). En effet, les statines, en plus de leurs propriétés hypocholestérolémiantes, ont un effet thérapeutique bénéfique grâce à un effet anti-inflammatoire, antioxydant, anti-apoptotique et améliorent la fonction endothéliale (54).

Il en est de même pour la Colchicine grâce à ses effets anti inflammatoires (55).

Face au mécanisme de stress oxydatif produit par les rayonnements ionisants, plusieurs antioxydants ont été testés. Par exemple, l'amifostine a montré son efficacité sur un modèle animal, dans le cadre de la prévention de la fibrose cardiaque radio-induite, mais n'est pas employée aujourd'hui (56).

IV.5. Bénéfice-risque de l'adjonction de traitements cardiotoxiques :

A ce jour, l'utilisation de traitements connus pour être cardiotoxiques est admise car elle permet une amélioration significative de la survie sans progression et survie globale des patientes (25,26,57).

Cependant, l'arrêt temporaire de certains traitements en cours de radiothérapie se discute au cas par cas. Notamment pour les traitements ciblant Her2 utilisés en concomitant qui pourraient être à risque de majorer les événements cardiaques (27).

A ce jour, les données sont insuffisantes pour tenir lieu de recommandations (58).

Le choix doit prendre en compte les antécédents cardio-vasculaires des patientes ainsi que la possibilité ou non d'épargner les OAR cardiaques. Pour cela, l'utilisation de techniques de radiothérapies adaptées et la décision entre le bénéfice d'irradier la CMI ou de poursuivre le traitement systémique en fonction du risque de récurrence doivent être estimés par le praticien.

Conclusion

La radiothérapie mammaire adjuvante apporte un bénéfice significatif en termes de contrôle local, de survie sans progression et de survie spécifique. Les complications cardiovasculaires radio-induites surviennent tardivement et sont responsables d'une surmortalité dans les études historiques.

Dans notre étude, le peu d'ECV observés à dix ans est cependant rassurant sur les risques cardiaques secondaires à l'irradiation des cancers du sein gauche. La radiothérapie reste un des piliers thérapeutiques de ce cancer le plus fréquent chez la femme.

Cependant, l'amélioration des définitions de contraintes dosimétriques cardiaques y compris sur les coronaires reste nécessaire.

Il est primordial de poursuivre les efforts d'amélioration balistique au niveau du cœur ainsi que des coronaires en particulier chez les patientes présentant des FRCV car celles-ci semblent plus sensibles à l'augmentation des doses d'irradiation.

La prévention et l'éducation des patientes sur le contrôle des FRCV aux cours des consultations initiales mais aussi de suivi sont essentielles pour diminuer le risque d'ECV. Cet effort sur le sevrage tabagique, la lutte contre le surpoids, les dyslipidémies ainsi que le bon contrôle du diabète et de l'HTA est impératif même à long terme chez nos patientes traitées pour des cancers du sein.

C'est en poursuivant l'amélioration balistique ainsi que le contrôle des facteurs extérieurs en y mettant tout notre cœur, que nous parviendrons à épargner celui de nos patientes et ce, pour de nombreuses années.

Références bibliographiques

1. Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, et al. [Descriptive epidemiology of cancer in metropolitan France: Incidence, survival and prevalence]. *Bull Cancer (Paris)*. août 2019;106(7-8):617-34.
2. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet*. nov 2011;378(9804):1707-16.
3. Berry DA, Fryback DG, Mandelblatt JS, Feuer EJ. Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2005;9.
4. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol*. mars 1994;12(3):447-53.
5. Roychoudhuri R, Robinson D, Putchu V, Cuzick J, Darby S, Møller H. Increased cardiovascular mortality more than fifteen years after radiotherapy for breast cancer: a population-based study. *BMC Cancer*. déc 2007;7(1):9.
6. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol*. août 2005;6(8):557-65.
7. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 14 mars 2013;368(11):987-98.
8. van den Bogaard VAB, Ta BDP, van der Schaaf A, Bouma AB, Middag AMH, Bantema-Joppe EJ, et al. Validation and Modification of a Prediction Model for Acute Cardiac Events in Patients With Breast Cancer Treated With Radiotherapy Based on Three-Dimensional Dose Distributions to Cardiac Substructures. *J Clin Oncol*. 10 avr 2017;35(11):1171-8.
9. Haque W, Verma V, Fakhreddine M, Butler EB, Teh BS, Simone CB. Trends in Cardiac Mortality in Patients With Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol*. févr 2018;100(2):470-7.
10. Ardaillou R. Radiobiologie: Maurice Tubiana. médecine/sciences. déc 2008;24(12):1105-6.
11. Livingston K, Schlaak RA, Puckett LL, Bergom C. The Role of Mitochondrial Dysfunction in Radiation-Induced Heart Disease: From Bench to Bedside. *Front Cardiovasc Med*. 21 févr 2020;7:20.
12. Held KD. Basic Clinical Radiobiology. *Int J Radiat Biol*. nov 2010;86(11):996-996.
13. Guipaud O, Jaillet C, Clément-Colmou K, François A, Supiot S, Milliat F. The importance of the vascular endothelial barrier in the immune-inflammatory response induced by radiotherapy. *Br J Radiol*. 20 avr 2018;20170762.
14. Milliat et al. - 2008 - Rôle de l'endothélium dans les dommages radio-indu.pdf.
15. Baselet B, Rombouts C, Benotmane AM, Baatout S, Aerts A. Cardiovascular diseases related to ionizing radiation: The risk of low-dose exposure (Review). *Int J Mol Med*. déc 2016;38(6):1623-41.
16. Boerma M, Sridharan V, Mao X-W, Nelson GA, Cheema AK, Koturbash I, et al. Effects of ionizing radiation on the heart. *Mutat Res Mutat Res*. oct 2016;770:319-27.
17. Tapio S. Pathology and biology of radiation-induced cardiac disease. *J Radiat Res (Tokyo)*. 1 sept 2016;57(5):439-48.
18. Elston R, Inman GJ. Crosstalk between p53 and TGF- β Signalling. *J Signal Transduct*. 2012;2012:1-10.
19. Milliat F, François A, Tamarat R, Benderitter M. Rôle de l'endothélium dans les dommages

radio-induits aux tissus sains. *Ann Cardiol Angéiologie*. juin 2008;57(3):139-48.

20. Niska JR, Thorpe CS, Allen SM, Daniels TB, Rule WG, Schild SE, et al. Radiation and the heart: systematic review of dosimetry and cardiac endpoints. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2 déc 2018;16(12):931-50.
21. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Darby SC. Cardiac Exposures in Breast Cancer Radiotherapy: 1950s–1990s. *Int J Radiat Oncol*. déc 2007;69(5):1484-95.
22. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Goldman U, Darby SC, Hall P, et al. Cardiac doses from Swedish breast cancer radiotherapy since the 1950s. *Radiother Oncol*. janv 2009;90(1):127-35.
23. Taylor CW, Povall JM, McGale P, Nisbet A, Dodwell D, Smith JT, et al. Cardiac Dose From Tangential Breast Cancer Radiotherapy in the Year 2006. *Int J Radiat Oncol*. oct 2008;72(2):501-7.
24. Weberpals J, Jansen L, Müller OJ, Brenner H. Long-term heart-specific mortality among 347 476 breast cancer patients treated with radiotherapy or chemotherapy: a registry-based cohort study. *Eur Heart J*. 14 nov 2018;39(43):3896-903.
25. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. mai 2005;365(9472):1687-717.
26. Early Breast Cancer Trialists' Coll. Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. The Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2001 [cité 16 sept 2020]. p. CD000487. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000487>
27. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. janv 2017;19(1):9-42.
28. Darby et al. - 2013 - Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radi.pdf.
29. Moignier A, Broggio D, Derreumaux S, El Baf F, Mandin A-M, Girinsky T, et al. Dependence of Coronary 3-Dimensional Dose Maps on Coronary Topologies and Beam Set in Breast Radiation Therapy: A Study Based on CT Angiographies. *Int J Radiat Oncol*. mai 2014;89(1):182-90.
30. Taylor C, McGale P, Brønnum D, Correa C, Cutter D, Duane FK, et al. Cardiac Structure Injury After Radiotherapy for Breast Cancer: Cross-Sectional Study With Individual Patient Data. *J Clin Oncol*. 1 août 2018;36(22):2288-96.
31. Jacob S, Camilleri J, Derreumaux S, Walker V, Lairez O, Lapeyre M, et al. Is mean heart dose a relevant surrogate parameter of left ventricle and coronary arteries exposure during breast cancer radiotherapy: a dosimetric evaluation based on individually-determined radiation dose (BACCARAT study). *Radiat Oncol*. déc 2019;14(1):29.
32. Schönecker S, Heinz C, Söhn M, Haimerl W, Corradini S, Pazos M, et al. Reduction of cardiac and coronary artery doses in irradiation of left-sided breast cancer during inspiration breath hold: A planning study. *Strahlenther Onkol*. nov 2016;192(11):750-8.
33. Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L, et al. Development and Validation of a Heart Atlas to Study Cardiac Exposure to Radiation Following Treatment for Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol*. janv 2011;79(1):10-8.
34. Tang S, Otton J, Holloway L, Delaney GP, Liney G, George A, et al. Quantification of cardiac subvolume dosimetry using a 17 segment model of the left ventricle in breast cancer patients receiving tangential beam radiotherapy. *Radiother Oncol*. mars 2019;132:257-65.
35. Levis M, De Luca V, Fiandra C, Veglia S, Fava A, Gatti M, et al. Plan optimization for mediastinal radiotherapy: Estimation of coronary arteries motion with ECG-gated cardiac imaging and creation of compensatory expansion margins. *Radiother Oncol*. juin 2018;127(3):481-6.
36. Correa CR, Litt HI, Hwang W-T, Ferrari VA, Solin LJ, Harris EE. Coronary Artery Findings

- After Left-Sided Compared With Right-Sided Radiation Treatment for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 20 juill 2007;25(21):3031-7.
37. Schneider U, Ernst M, Hartmann M. The dose-response relationship for cardiovascular disease is not necessarily linear. *Radiat Oncol Lond Engl.* 27 avr 2017;12(1):74.
 38. Bronsart E, Dureau S, Xu HP, Bazire L, Chilles A, Costa E, et al. Whole breast radiotherapy in the lateral isocentric lateral decubitus position: Long-term efficacy and toxicity results. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2017;124(2):214-9.
 39. Kammerer E, Le Guévelou J, Jacob S, Geffrelet J, Danhier S, Saloux E, et al. Complications cardiaques de la radiothérapie mammaire. *Bull Cancer (Paris).* avr 2019;106(4):379-88.
 40. Orecchia R, Leonardo MC. Intraoperative radiation therapy: is it a standard now? *Breast Edinb Scotl.* oct 2011;20 Suppl 3:S111-115.
 41. Orecchia R, Fossati P. Partial breast irradiation: Ready for routine? *The Breast.* 2007;16:89-97.
 42. Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacémi Y, Bollet M, Chauvet B, et al. Radiothérapie du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie.* sept 2016;20:S139-46.
 43. Ares C, Khan S, MacArtain AM, Heuberger J, Goitein G, Gruber G, et al. Postoperative Proton Radiotherapy for Localized and Locoregional Breast Cancer: Potential for Clinically Relevant Improvements? *Int J Radiat Oncol.* mars 2010;76(3):685-97.
 44. Lin LL, Vennarini S, Dimofte A, Ravanelli D, Shillington K, Batra S, et al. Proton beam versus photon beam dose to the heart and left anterior descending artery for left-sided breast cancer. *Acta Oncol.* 9 août 2015;54(7):1032-9.
 45. Sarah KM. Prise en charge et pronostic des patients aux antécédents de cancer présentant un syndrome coronarien aigu ST+ : analyse du registre régional SCALIM. 2018;81.
 46. Chang JS, Shin J, Park E-C, Kim YB. Risk of cardiac disease after adjuvant radiation therapy among breast cancer survivors. *The Breast.* févr 2019;43:48-54.
 47. Olié V, Pasquereau A, Assogba FAG, Arwidson P, Nguyen-Thanh V, Chatignoux E, et al. Changes in tobacco-related morbidity and mortality in French women: worrying trends. *Eur J Public Health.* 01 2020;30(2):380-5.
 48. Yu J-M, Hsieh M-C, Qin L, Zhang J, Wu S-Y. Metformin reduces radiation-induced cardiac toxicity risk in patients having breast cancer. :10.
 49. Saraei P, Asadi I, Kakar MA, Moradi-Kor N. The beneficial effects of metformin on cancer prevention and therapy: a comprehensive review of recent advances. *Cancer Manag Res.* 2019;11:3295-313.
 50. Roshan MH, Shing YK, Pace NP. Metformin as an adjuvant in breast cancer treatment. *SAGE Open Med.* janv 2019;7:205031211986511.
 51. Donis N, Oury C, Moonen M, Lancellotti P. Treating cardiovascular complications of radiotherapy: a role for new pharmacotherapies. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(5):431-42.
 52. Talebpour Amiri F, Hamzeh M, Naeimi RA, Ghasemi A, Hosseinimehr SJ. Radioprotective effect of atorvastatin against ionizing radiation-induced nephrotoxicity in mice. *Int J Radiat Biol.* 1 févr 2018;94(2):106-13.
 53. Seicean S, Seicean A, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 11 déc 2012;60(23):2384-90.
 54. Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins. - Basic research and clinical perspectives -. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* mai 2010;74(5):818-26.
 55. O'Herron T, Lafferty J. Prophylactic use of colchicine in preventing radiation induced coronary artery disease. *Med Hypotheses.* févr 2018;111:58-60.
 56. Kruse JJCM, Strootman EG, Wondergem J. Effects of Amifostine on Radiation-induced

Cardiac Damage. Acta Oncol. janv 2003;42(1):4-9.

57. Early Breast Cancer Trialists' Coll - 2001 - Multi-agent chemotherapy for early breast cancer.pdf.

58. Belkacémi Y, Laharie-Mineur H, Gligorov J, Azria D. Bénéfice et risques potentiels de l'association du trastuzumab à la chimiothérapie et à la radiothérapie dans le cancer du sein non métastatique. Cancer/Radiothérapie. sept 2007;11(5):266-75.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Etude de la corrélation entre l'apparition d'évènements cardiovasculaires tardifs et la dose délivrée au cœur et aux coronaires chez les patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein gauche

La radiothérapie (RT) est l'un des piliers du traitement du cancer du sein. Il est admis que la mortalité cardiaque est plus importante chez les patientes atteintes d'un cancer mammaire gauche après traitement par radiothérapie du fait de l'apparition d'effets secondaires tardifs. La dose moyenne délivrée au cœur est la contrainte standard utilisée en routine, cependant, de plus en plus d'études se penchent sur l'impact de l'irradiation des artères coronaires. Notre étude observationnelle, descriptive, rétrospective et monocentrique a été réalisée à partir de dossiers de patientes traitées pour un cancer du sein gauche avec un recul de 10 ans. L'objectif principal de notre étude est la recherche de relation entre l'apparition d'ECV (évènement cardio-vasculaire) en fonction de la dose de RT reçue au cœur, à l'artère interventriculaire antérieure (IVA), à l'artère circonflexe (CX) et la coronaire droite (CD). Nous avons également cherché à observer l'impact des FDRCV et des traitements systémiques cardiotoxiques sur l'apparition d'ECV chez les patientes traitées par RT. L'objectif secondaire est l'analyse de la survie globale en fonction de la survenue d'ECV.

Nous avons inclus 87 femmes traitées par radiothérapie externe conformationnelle 3D au Centre Universitaire de Limoges entre Janvier 2009 et Juin 2010. Les données des patientes ont été recueillies via les dossiers informatiques hospitaliers et complétées par l'appel systématique des médecins traitants ou des patientes. Les données dosimétriques ont été recueillies après délinéation du cœur, de l'IVA, de la CX et de la CD.

Vingt-cinq % des patientes ont présentées un ECV. La Dmoy Cœur était plus importante chez les patientes ayant présenté un ECV mais cette augmentation n'était pas statistiquement significative ($p=0,1079$) de même pour la D2% IVA ($p=0,6834$). Le risque d'ECV augmentait chez les patientes ayant une HTA ($p=0,0042$), du diabète ($p=0,0002$), une dyslipidémie ($0,0339$) et des calcifications coronariennes ($p=0,0151$). Au total, le fait d'avoir au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV) majorait de façon significative le risque de survenue d'ECV ($p=0,0005$). Toutes les patientes ayant fait un ECV ont reçu un traitement oncologique cardiotoxique ($p=0,5674$). Sur l'analyse statistique, l'augmentation de la D2% CX majorait le risque d'ECV chez les patientes présentant une HTA ($p=0,0286$) ou une dyslipidémie ($p=0,0116$). Nous avons observé une tendance vers une survie globale à 10 ans inférieure chez les patientes ayant présenté un ECV dans les années suivant la radiothérapie comparativement à celles indemnes d'ECV ($p=0,23$).

Pour conclure, Dans notre étude, le peu d'ECV observés à dix ans est rassurant sur les risques cardiaques secondaires à l'irradiation des cancers du sein gauche. Cependant, l'amélioration des définitions de contraintes dosimétriques cardiaques y compris sur les coronaires reste nécessaire. Il est primordial de poursuivre les efforts d'amélioration balistique en particulier chez les patientes présentant des FRCV car celles-ci semblent plus sensibles à l'augmentation des doses d'irradiation. Enfin, le bon contrôle des FRCV est primordial chez ces patientes traitées pour un cancer du sein.

Mots-clés : Mots clefs : Radiothérapie, Cancer mammaire, Dose au cœur, évènements cardio-vasculaires

Study of the correlation between the occurrence of late cardiovascular events and the dose delivered to the heart and coronary arteries in patients treated with radiotherapy for left breast cancer

Radiation Therapy (RT) is one of the pillars of breast cancer treatment. It is accepted that cardiac mortality is higher in patients with left breast cancer after radiotherapy treatment due to the appearance of late side effects. The average dose delivered to the heart is the standard constraint used routinely, however, more and more studies are looking at the impact of coronary artery irradiation. Our observational, descriptive, retrospective and monocentric study was performed on records of patients treated for left breast cancer with a 10-year follow-up. The main objective of our study is to investigate the relationship between the occurrence of CVE (cardiovascular event) as a function of the RT dose received in the heart, the left anterior descending artery (LAD), the circumflex coronary artery (CX) and the right coronary artery (CR).

We also sought to observe the impact of FDRCV and systemic cardiotoxic treatments on the occurrence of ECV in patients treated with RT. The secondary objective is the analysis of overall survival as a function of the occurrence of CVE.

We included 87 women treated with 3D conformal external radiotherapy at the University Centre of Limoges between January 2009 and June 2010. Patient data were collected via hospital computer records and supplemented by the systematic call of general practitioner or patients. Dosimetric data were collected after delineation of the heart, LAD, CX and CR.

Twenty-five percent of patients presented with a VEC. Mean Heart Dmax was greater in patients with VEC, but this increase was not statistically significant ($p=0.1079$), nor was it statistically significant ($p=0.6834$) for LAD Dmax ($p=0.6834$). The risk of VEC was increased in patients with hypertension ($p=0.0042$), diabetes ($p=0.0002$), dyslipidemia (0.0339) and coronary calcifications ($p=0.0151$). In total, having at least 2 cardiovascular risk factors (CVRF) significantly increased the risk of having an CVE ($p=0.0005$). All patients who had a CVE received cardiotoxic oncology treatment ($p=0.5674$). On statistical analysis, the increased D2% CX increased the risk of CVE in patients with hypertension ($p=0.0286$) or dyslipidemia ($p=0.0116$). We observed a trend towards lower overall survival at 10 years in patients with CVE in the years following radiotherapy compared to those without CVE ($p=0.23$).

To conclude, in our study, the low number of CVE observed at 10 years is reassuring about the cardiac risks due to irradiation of left breast cancer. However, improvement in the definition of cardiac dosimetric constraints, including those on the coronary arteries, is still necessary. It is essential to continue efforts to improve ballistics, particularly in patients with FRCV, as they seem to be more sensitive to increased radiation doses. Finally, good control of CVRF is essential in these patients treated for breast cancer.

Keywords : Key Words: Radiotherapy, Breast cancer, Heart dose, Cardiovascular events

