



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Double.

164 128



THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par
Vincent HEIM
le 1^{er} avril 2003

Complications cardiaques de la radiothérapie
Trois observations et revue de la littérature

Examineurs de la thèse :

M. Yves JOILLIERE	Professeur	Président
M. Nicolas SADOUL	Professeur	Juges
M. Jean-Pierre CARTEAUX	Professeur	
Mlle. Marie-Françoise BRAGARD	Docteur en Médecine	





THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par
Vincent HEIM
le 1^{er} avril 2003

Complications cardiaques de la radiothérapie
Trois observations et revue de la littérature

Examineurs de la thèse :

M. Yves JUILIERE	Professeur	Président
M. Nicolas SADOUL	Professeur	Juges
M. Jean-Pierre CARTEAUX	Professeur	
Mlle. Marie-Françoise BRAGARD	Docteur en Médecine	

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Henry COUDANE

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Roger BENICHOX – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –
Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27^{ème} section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique))

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Adrien DUPREZ
Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A Mr. Le Professeur Y. JUILIERE
Professeur de Cardiologie
Président du jury

Que nous avons pu apprécier lors de nos études. Vous nous avez fait l'honneur de diriger notre travail et de présider ce jury. Trouvez ici l'expression de notre plus profond respect.

A nos juges :

Mr le Professeur N. SADOUL
Professeur de Cardiologie

Pour la qualité de vos cours de cardiologie et l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Veuillez accepter nos remerciements.

Mr le Professeur JP. CARTEAUX
Professeur de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire

Pour avoir accepté de juger ce travail. Soyez-en ici remercié.

Mlle le Dr MF. BRAGARD
Cardiologue

Pour avoir encadré notre activité hospitalière, pour vos conseils, et vos enseignements. Recevez toute notre gratitude et notre fidèle amitié.

A mes parents

Qui en su me soutenir et me permettre d'accomplir mes études. Recevez ici la marque de mon immense gratitude et de tout mon amour.

A mes grands-parents

Qui ne sont plus là mais à qui je dédie ce travail.

A ma sœur Laurence, son mari et leurs enfants

A mon frère Frédéric, sa compagne et leur fille

A toute ma famille

A tous mes amis

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

Table des matières

Table des matières	13
Introduction	19
Première partie : Observations cliniques	22
1- Introduction	23
2- Première observation	23
3- Deuxième observation	25
4- Troisième observation	28
Deuxième partie : La radiothérapie	31
1- Introduction	32
2- Notions radiologiques	32
2-1- Définition	32
2-2- Application médicale	33
2-3- Mécanisme d'action des radiations ionisantes	33
2-3-1- La phase physique	33
2-3-1-1- Interaction photon-matière	34
2-3-1-2- Interaction électron-matière	34
2-3-2- La phase physicochimique	36
2-3-2-1- Radiolyse de l'eau cellulaire	36
2-3-2-2- Lésions de l'ADN	36
2-3-3- La phase cellulaire	37
2-3-3-1- Réparation complète	37
2-3-3-2- Réparation fautive	37
2-3-3-3- Mort cellulaire	39
2-3-4- La phase tissulaire	39
2-3-4-1- Effet tissulaire précoce	39
2-3-4-2- Effet tissulaire tardif	39
3- Principaux facteurs influençant l'effet radiologique des radiations ionisantes	40
3-1- La radiosensibilité intrinsèque	40
3-2- L'effet oxygène	40
3-3- Le cycle cellulaire	40
3-4- Les paramètres d'irradiation	42
3-4-1- L'étalement	42
3-4-2- Le fractionnement	42
3-4-3- Le volume total irradié	42
3-4-4- La dose totale reçue	43
3-5- Les paramètres individuels	43
4- Radiothérapie et maladie de Hodgkin	43
4-1- La maladie de Hodgkin	43
4-1-1- Définition	43
4-1-2- Epidémiologie	43
4-1-3- Diagnostic	44
4-1-4- Classification internationale à visée pronostique ..	44
4-1-5- Principe du traitement	44

4-2- Complication de la radiothérapie chez le patient hodgkinien	46
4-2-1- Introduction	46
4-2-2- Les complications cardiaques	46
4-2-3- Les autres complications	50
4-3- Evolution de la radiothérapie concernant la maladie de Hodgkin	51
4-3-1- Introduction	51
4-3-2- Evolution des principales caractéristiques de la technique	51
4-3-2-1- La place de la radiothérapie dans la maladie de Hodgkin	52
4-3-2-2- La source d'énergie	53
4-3-2-3- La dose d'irradiation	53
4-3-2-4- Les incidences	54
4-3-2-5- Le bouclier cardiaque	55
4-3-2-6- La simulation par scanner	55
4-3-2-7- Conclusion	56

Troisième partie : les complications cardiaques de la radiothérapie : revue de la littérature 57

1- Les péricardites radiques	58
1-1- Introduction	58
1-1-1- La péricardite aiguë	58
1-1-2- L'atteinte péricardique tardive	58
1-2- Fréquence de la péricardite radique	58
1-2-1- Observation historique	59
1-2-2- Conséquences	59
1-3- Physiopathologie	60
1-3-1- Altération de la microcirculation	60
1-3-2- Blocage lymphatique	60
1-3-3- Processus immunologique	61
1-4- Les péricardites post radiques aiguës	61
1-4-1 Les péricardites aiguës	61
1-4-1-1- Circonstance de découverte	61
1-4-1-2- L'examen clinique	62
1-4-1-3- Les examens complémentaires	62
1-4-1-4- L'évolution	62
1-4-2- La tamponnade	62
1-4-2-1- La clinique	62
1-4-2-2- Les examens complémentaires	62
1-4-3- Traitement des péricardites aiguës radiques	63
1-4-3-1- La péricardite aiguë	63
1-4-3-2- La tamponnade	63
1-5- Les épanchements péricardiques chroniques	63
1-5-1- Les formes liquidiennes non constrictives	64
1-5-1-1- Introduction	64

1-5-1-2- Diagnostic	64
* la clinique	
* les examens complémentaires	
1-5-1-3- Evolution	65
1-5-2- Les péricardites constrictives	66
1-5-2-1- Introduction	66
1-5-2-2- Formes anatomopathologiques	66
* la forme fibro liquidienne	
* la forme fibreuse pure	
1-5-2-3- Les examens complémentaires	68
1-5-2-4- Pronostic	71
1-5-2-5- Traitement des péricardites chroniques	72
2- Les atteintes coronaires radiques	75
2-1- Introduction	75
2-2- Fréquence	76
2-3- Physiopathologie	76
2-3-1- Fibrose intinale	76
2-3-2- Atteinte des vaisseaux vaso vasorum	77
2-3-3- Potentialisation du processus athérogène ..	77
2-3-4- Libération d'une substance antigénique	78
2-3-5- Spasme coronaire	78
2-3-6- Conclusion	79
2-4- Histologie des lésions	79
2-5- Diagnostic clinique	79
2-5-1- Délai d'apparition	79
2-5-2- Mode de révélation	80
2-5-2-1- Formes symptomatiques	80
2-5-2-2- Formes asymptomatiques	80
2-6- Examens complémentaires	80
2-6-1- Introduction	80
2-6-2- La radiographie pulmonaire	81
2-6-3- La coronarographie	81
2-6-4- La scintigraphie au Thallium ²⁰¹	82
2-7- Diagnostic différentiel	82
2-8- Diagnostic étiologique	83
2-9- Traitement des coronaropathies radiques	83
3- Les myocardites radiques	84
3-1- Introduction	84
3-2- Fréquence	85
3-3- Physiopathologie	85
3-3-1- Introduction	85
3-3-2- Réponse du tissu cardiaque à l'irradiation	85
3-3-3- Conséquence sur la fonction myocardique	86
3-3-3-1 Effets précoces sur la fonction myocardique systolique	86
3-3-3-2- Effets tardifs sur la fonction systolo diastolique	87

3-3-4- Histologie	89
3-3-5- Manifestations cliniques	89
3-3-5-1- Les formes mineures	90
3-3-5-2- Les formes majeures	90
3-3-6- Examens complémentaires	90
3-3-6-1- L'échographie et l'angiographie isotopique ventriculaire	90
3-3-6-2- La scintigraphie myocardique au Thallium ²⁰¹	90
3-3-6-3- La biopsie myocardique ..	90
3-4- Evolution de la myocardique radique	91
4- Les atteintes valvulaires radiques	91
4-1- Introduction	91
4-2- Fréquence	92
4-3- Physicopathologie	93
4-4- Manifestations cliniques	93
4-4-1- Délai d'apparition	93
4-4-2- Localisation	94
4-4-2-1- Au niveau des cavités gauches	94
4-4-2-2- Au niveau des cavités droites	94
4-5- Traitement	95
5- Les anomalies électrocardiographiques et troubles de la conduction ..	95
5-1- Anomalies électrocardiographiques	95
5-2- Les troubles du rythme	96
5-3- Les troubles de la conduction	97
5-4- Dysfonctionnement de pacemaker	99
<i>CONCLUSION</i>	101
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	105

Introduction



L'humanité entra il y a un siècle dans l'ère des radiations ionisantes. Le traitement de certaines affections malignes fut mis en œuvre très tôt (1902), et on acquit bien plus tard l'expérience des effets néfastes.

Les gros progrès effectués dans l'approche pluri disciplinaire des cancers se répercutent sur les survies médianes de plus en plus longues. Comme corollaire apparurent aussi de plus en plus de complications à long terme. En quelque sorte, les patients survécurent suffisamment longtemps à leur maladie maligne pour voir se développer ces complications.

Le risque d'accident cardiaque provoqué par la radiothérapie pose un problème important chez les patients ayant une maladie de Hodgkin, en raison des techniques d'irradiation utilisées et de la survie prolongée des patients.

En 1997, les taux de guérison de la maladie de Hodgkin varient de 70 à 90% en fonction du stade d'extension initial et des divers facteurs de gravité maintenant bien identifiés. Ces résultats gratifiants expliquent que cette maladie est souvent présentée comme un modèle d'efficacité des traitements modernes.

Pour satisfaisant qu'ils soient, ces chiffres interpellent cependant les oncologues. En effet, il ne paraît plus concevable aujourd'hui de se contenter d'un taux élevé de survie à long terme, encore faut-il évaluer la qualité de cette survie.

La radiothérapie moderne est une arme efficace dans le traitement des pathologies tumorales thoraciques. Mais elle peut être suivie de complications cardiaques souvent retardées et parfois redoutables qui rendent caduques la conception ancienne de radio résistance du cœur. Les risques et les effets secondaires de cette thérapeutique ont été réduits et malgré les nombreux progrès réalisés dans le domaine de la radio protection, l'utilisation des sources à haute énergie, de fortes doses et de grands champs impliquent un certain nombre d'inconvénients.

Toutes les tuniques du cœur peuvent être altérées : on observe des atteintes coronariennes, péricardiques, myocardiques, valvulaires ainsi que des troubles du rythme de la conduction.

Le sujet est illustré de trois cas cliniques observés dans le service de cardiologie du CH de Saint-Dié.

Dans un premier temps, après quelques notions radiobiologiques, nous aborderons l'évolution de l'utilisation de la radiothérapie dans le traitement de la maladie de Hodgkin. Puis nous détaillerons les connaissances actuelles concernant les différentes complications cardiaques de la radiothérapie.

Première partie :

Observations cliniques

1- Introduction

Dans ce chapitre, nous présenterons trois observations de complications cardiaques de la radiothérapie concernant des patients aux antécédents de maladie de Hodgkin et diagnostiquée au CHG de Saint-Dié.

2- Première observation

En décembre 2000, Mme S. âgée de 44 ans, est admise dans notre service devant l'apparition d'une dyspnée apparue progressivement depuis quelques jours.

Dans les antécédents de cette patiente, on note une maladie de Hodgkin à l'âge de 11 ans traitée par radio et chimiothérapie à l'hôpital de Villejuif, qui n'a malheureusement pu nous fournir plus d'information concernant cette patiente. On note également une thyroïdectomie partielle gauche en septembre 2000.

A l'admission, la patiente décrit une dyspnée côtée type II de la NYHA. Lors de l'interrogatoire, on ne retrouve ni la notion d'angor, ni celle de facteur de risque cardio vasculaire. La tension artérielle est mesurée à 14/80, on ne retrouve pas de diabète, pas de tabagisme, pas de sédentarité, ni d'antécédent familial. Le bilan lipidique retrouve une cholestérol total à 6,08 mmol/l, des triglycérides à 1,17 mmol/l, une glycémie à 5,2 mmol/l.

A l'examen clinique, la patiente est non amaigrie et non asthénique. Les bruits du cœur sont réguliers, rapides à 120/min et il existe un galop droit. On note l'existence de légers oedèmes des membres inférieurs sans autre signe clinique d'insuffisance cardiaque droite. L'auscultation pulmonaire retrouve des râles crépitants aux bases. Tous les pouls périphériques sont perçus et symétriques.

L'électrocardiogramme de repos montre une tachycardie sinusale, sans trouble de la conduction, ni de la repolarisation. Il n'existe pas d'hypertrophie ventriculaire.

La radiographie pulmonaire ne montre pas de cardiomégalie mais des signes d'œdème pulmonaire.

L'échographie cardiaque trans-thoracique met en évidence plusieurs éléments. Au niveau valvulaire, une insuffisance aortique de grade II-III associée à une insuffisance mitrale de grade II avec épaississement modéré des valves. Le ventricule gauche n'est pas dilaté (40 mmHg en télédiastole) mais présente un septum paradoxal avec une hyperkinésie des autres parois. A droite, on ne retrouvait pas de dilatation mais il existait une hypertension artérielle pulmonaire à 60 mmHg. Au niveau péricardique, on notait d'une part, un épanchement circonférentiel avec en postérieur 11 mm en diastole, et 5 mm en systole associé à un important épaississement du péricarde pariétal postérieur (8 mm).

Le scanner thoracique élimine une embolie pulmonaire.

Sur le plan biologique la NFS, le ionogramme sanguin, et le bilan de coagulation sont strictement normaux. On note également l'absence d'anomalie sur le bilan martial, sur le bilan thyroïdien, sur le bilan inflammatoire. Il élimine également une éventuelle collagénose.

L'évolution clinique a été rapidement favorable sous traitement diurétique avec ralentissement de la fréquence cardiaque, disparition du galop, régression des signes radiologiques d'œdème pulmonaire et régression partielle de l'épanchement péricardique ainsi que du mouvement septal paradoxal. Le poids de sortie est de 71 kilos contre 74,6 à l'admission.

La coronarographie réalisée quelques jours plus tard retrouve une sténose ostiale de la coronaire droite et une sténose ostiale serrée du tronc coronaire gauche. Au cathétérisme les pressions pulmonaires sont de 53/21 mmHg et la pression capillaire moyenne de 24 mmHg. Une scintigraphie pulmonaire de ventilation perfusion est en faveur d'embols périphériques.

Mme S. a donc été opérée le 27 décembre 2000 d'un double remplacement valvulaire aortique (Carbomedics n°21) et mitral (Saint Jude n°27) associé à un pontage coronaire (saphène – coronaire droite).

L'intervention a été particulièrement difficile compte tenu de l'épicardite post radique, du type de lésion valvulaire (sclérose) associée à des anneaux valvulaires de très petites tailles, nécessitant une plastie d'élargissement aortique. La durée de la CEC a été de 3h55 avec clampage aortique de 2h50.

Les suites opératoires ont été difficiles, marquées par une hémorragie sans nécessité de reprise chirurgicale et par une instabilité hémodynamique en rapport avec une dysfonction diastolique importante, qui a été sans doute majorée du fait de l'œdème myocardique de reperfusion. Les échographies cardiaques trans-thoraciques successives retrouvent un ventricule gauche avec une fraction d'éjection estimée à 60% sous support inotrope par Dobutrex et Adrénaline à fortes doses, et un bon fonctionnement des prothèses valvulaires. La survenue d'une thrombopénie à 66 000/ml puis à 54 000/ml a motivé l'arrêt de l'héparinothérapie intra veineuse le 30 décembre 2000 et sa substitution par Orgaran. Les tests biologiques à la recherche de la responsabilité de l'Héparine dans cette thrombopénie se sont avérés négatifs ; cependant, la remontée progressive de la numération plaquettaire à 153 000/ml a été en faveur d'une thrombopénie induite par l'Héparine.

Le 9 janvier 2001, toujours dans le cadre d'une instabilité hémodynamique relative, Mme S. a présenté un syndrome hémorragique ayant nécessité trois reprises chirurgicales en 24 heures. Il s'agissait d'un saignement diffus très probablement d'origine biologique, aggravé par une dysfonction hépatique. Malgré les reprises chirurgicales, la patiente a extériorisé plus de 8 litres de saignement en 24 heures. La situation hémodynamique, malgré une compensation massive des pertes sanguines, s'est rapidement détériorée pour aboutir à une défaillance poly viscérale fatale le 11 janvier 2001.

3- Deuxième observation

En juin 1986, Mr H., âgé de 51 ans est hospitalisé dans le service de Cardiologie en raison d'une douleur angineuse prolongée.

Les antécédents de ce patient sont marqués par une maladie de Hodgkin diagnostiquée en décembre 1973 à partir d'une biopsie d'une masse pluri ganglionnaire basi cervicale droite. Le stade histologique selon la calcification de LUKES est favorable puisqu'il s'agit d'une forme lymphohistiocytaire.

Le bilan d'évolutivité clinique (recherche d'une fièvre supérieure à 8 jours sans cause évidente, amaigrissement supérieur à 10%, sueurs nocturnes), biologique (signe biologique d'inflammation essentiellement apprécié par la VS) et d'extension (confère classification de ANN-ARBOR) est satisfaisant hormis la présence à la lymphographie de ganglions lombo aortiques droits formant un paquet avec semble-t-il une image lacunaire. Le simple doute de cet examen a imposé une laparotomie exploratrice avec biopsie ganglionnaire et splénectomie, seule manière d'affirmer l'existence ou non d'une maladie de Hodgkin stade 3 (atteinte ganglionnaire de par et d'autre du diaphragme).

Fin décembre 1973, la laparotomie, la splénectomie et l'exploration de la cavité abdominale n'ont pas montré d'atteinte Hodgkinienne. Le stade de la maladie de Hodgkin de Mr H. était donc I.A (un seul territoire ganglionnaire atteint sans signes généraux) pour lequel Mr H. a bénéficié d'une irradiation sus diaphragmatique en mantelet (4500 rads au niveau du médiastin et des aires ganglionnaires sus claviculaires, 3500 rads au niveau axillaire) entre le 10 janvier 1974 et le 14 février 1974. suivie d'une polychimiothérapie débutée en avril 1974 (cure annuelle du protocole MOPP et cure bi mensuelle par VELBE).

En décembre 1978, 5 ans après le début de la chimiothérapie, la surveillance clinique et biologique confirmait la rémission complète et signalait la fin du traitement d'entretien.

En juillet 1981, lors d'un contrôle trimestriel, la radiographie thoracique mettait en évidence une fibrose médiastinale et bi apicale vraisemblablement post radiothérapique.

En août 1986, 13 ans après radiothérapie et début de la chimiothérapie, Mr H. présente une dysesthésie et hypoesthésie du membre inférieur droit, pour laquelle la seule anomalie

électrophysiologique est une augmentation considérable de la latence du potentiel évoqué sensitif du membre inférieur droit, évocatrice d'une atteinte cordonale postérieure et dont l'étiologie retenue est très probablement une myélopathie post radique. En effet, en 1974, le traitement par radiothérapie s'effectuait par champs séparé au cobalt comportant un risque de surdosage médullaire au niveau de la jonction entre les champs médiastinaux et sus claviculaire, c'est à dire à une hauteur D5D6.

En juin 1986, Mr H. est donc hospitalisé dans le service de cardiologie devant la survenue d'une douleur angineuse prolongée. A l'interrogatoire, il n'existe pas de facteur de risque cardio vasculaire : pas de diabète, pas d'hypertension artérielle, pas de tabagisme ou d'antécédent familial.

A l'examen clinique, l'auscultation cardiaque retrouve des bruits du cœur réguliers, il n'existe pas de souffle cardiaque, ni de signe d'insuffisance cardiaque droite ou gauche. L'auscultation pulmonaire est libre. Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

L'électrocardiogramme d'entrée met en évidence une nécrose latérale haute, sans trouble du rythme associé.

La radiographie pulmonaire est sans particularité.

Sur le plan biologique le bilan lipidique retrouve un cholestérol total à 6,2 mmol/l, des triglycérides à 1,3 mmol/l et une glycémie à 5,3 mmol/l.

L'échographie cardiaque trans-thoracique montre une hypokinésie du territoire latéral, les cavités ventriculaires restent de taille normale. La fraction d'éjection du ventricule gauche est estimée à 50%. Il n'existe pas de valvulopathie.

L'enregistrement Holter sur 24 heures n'a pas montré d'anomalie.

Une épreuve d'effort sous maximale (80% de la FMT) a été réalisée et s'est avérée négative sur le plan clinique et électrique.

En juillet 1986, la coronarographie révèle une obstruction d'une grosse bissectrice et une sténose d'une 2^{ème} marginale. Il existe de plus un aspect de sténose en bout de sonde au niveau de la coronaire droite.

En octobre 1988 malgré un traitement médical renforcé, Mr H. continue de présenter un angor d'effort et de repos. L'épreuve d'effort est positive dès 90 Watts.

La coronarographie de contrôle réalisée en novembre 1988 révèle une IVA athéromateuse avec une sténose moyennement serrée dans sa portion proximale et une première diagonale infiltrée sur tout son trajet. Il existe de plus une coronaire droite athéromateuse et des artères latérales sténosées. La ventriculographie met en évidence une hypokinésie antérieure avec akinésie latérale et apicale. Une indication de pontage est posée.

Mr H. a donc été opéré le 25 janvier 1989 d'un quadruple pontage IVA – coronaire droite, latérale et diagonale. La CEC a duré 2H20. En post opératoire Mr H. a présenté un syndrome hémorragique nécessitant une reprise au bloc opératoire pour hémostase chirurgicale. Lors de cette intervention Mr H. a présenté une nécrose myocardique transmurale au niveau des territoires septal et latéral étendu responsable d'un choc cardiogénique fatal.

3 – Troisième observation

Les antécédents de Mr L. sont marqués par une maladie de Hodgkin découverte en 1974 et traitée dans le service d'hématologie du CHU de Nancy par l'association chimiothérapie, radiothérapie thoracique et splénectomie. Le dossier médical de Mr L. concernant cette période a été détruit. Mr L. ne présente pas d'autre facteur de risque cardio vasculaire.

En novembre 1996, âgé de 50 ans, Mr L. présente un malaise syncopal après avoir gravi au pas de course une pente extrêmement pointue associé quelques minutes plus tard à des douleurs thoraciques. Transporté en urgence au CHG de Saint-Dié, l'électrocardiogramme indique un infarctus dans le territoire inférieur qui s'étend au ventricule droit et se complique d'un bloc auriculo

ventriculaire complet en phase aigue. Lysé à la 4^{ième} heure l'état clinique de Mr L. s'est rapidement amélioré, le pic des CPK est de 1 672 UI.

L'échographie du post infarctus retrouve une hypokinésie latérale, des cavités droites dilatées. La fraction d'éjection du ventricule gauche est estimée à 45-50%. Les potentiels tardifs sont négatifs, le Holter est normal, l'épreuve d'effort réalisé sous bêtabloquants est négative cliniquement et électriquement.

L'évolution étant simple, sans angor résiduel, l'indication d'une coronarographie a été retenue. Celle-ci met en évidence une sténose ostiale de la coronaire droite, le première segment étant pathologique sans sténose significative, une sténose modérée du tronc circonflexe se situant au niveau de la bifurcation marginale. Une angioplastie suivie de la mise en place d'un Stent a été réalisée au niveau du premier segment de la coronaire droite.

En janvier 1997, en cours de rééducation cardiaque, Mr L. se plaint d'une dyspnée avec douleurs thoraciques atypiques, sans malaise. L'électrocardiogramme de contrôle ne montre pas de modification en dehors des séquelles de nécrose inférieure. Par contre, l'échographie montre la présence d'un épanchement péricardique, qui a totalement disparu sous AINS (Aspirine).

Début février 1997, alors qu'il n'existe plus de douleur thoracique, Mr L.. signale la persistance d'une dyspnée à l'effort. Le test d'effort pratiqué sur bicyclette ergométrique montre une faible capacité fonctionnelle (2mn50 à 90 Watts) sans signe clinique ou électrique d'évolutivité coronarienne. Il n'existe pas de trouble du rythme associé et le profil tensionnel est satisfaisant avec une tension à 21/10 au maximum de l'effort. La fréquence maximale atteinte est de 122/min, soit 71% de la FMT du fait d'un traitement bêtabloquant. Celui-ci a été arrêté et un traitement par IEC a été débuté. Le test d'effort réalisé trois semaines plus tard montre une amélioration nette des capacités fonctionnelles (2mn06 à 120 Watts), avec un profil tensionnel qui reste normal.

En mai 1997, une scintigraphie myocardique au Thallium est réalisée et montre à l'effort une lacune de perfusion sur environ 10% du ventricule gauche dans le territoire postéro latéral,

avec redistribution complète lors de la réinjection du thallium après 4 heures de repos. Le contrôle coronarographique retrouve un bon résultat de l'angioplastie coronaire droite, une sténose à 50% sur la circonflexe moyenne. En ventriculographie, on retrouve une bonne contraction ventriculaire gauche globale.

L'indication d'angioplastie sur la circonflexe moyenne, compte tenu du caractère asymptomatique du patient, du caractère peu significatif de la sténose et de l'ischémie peu étendue, totalement réversible au repos sur l'examen scintigraphique n'a pas été retenu.

En janvier 2002, Mr L. bénéficie d'un contrôle cardiovasculaire, dans le cadre d'un bilan préopératoire, l'intervention concernant une pathologie nerveuse au niveau de la main gauche, secondaire à une myélopathie radique. L'examen clinique est normal, Mr L. ne présente pas de signe fonctionnel. L'électrocardiogramme montre un rythme sinusal régulier. Il n'existe plus de séquelle électrique de la nécrose et la repolarisation est normale. A l'échographie le ventricule gauche est de taille normale. Il existe une akinésie inférieure mais la fraction d'éjection est globalement conservée (70%). Il existe des calcifications aortiques mais on ne note pas de progression du rétrécissement aortique (gradient moyen à 13 mmHg). La PAP systolique est estimée à 35 mmHg. Il n'existe pas de thrombus, ni d'épanchement péricardique. Le test d'effort réalisé sur cyclo-ergomètre a été sous maximal (76% de la FMT), négatif cliniquement et électriquement (120 Watts ont été maintenus 30 secondes). Le profil tensionnel a été normal.

Le dernier contrôle cardiovasculaire réalisé début janvier 2003 ne montre pas de dégradation de la fonction ventriculaire gauche, ni de progression des valvulopathies ou de réévolution de la maladie coronarienne.

Deuxième partie :

La Radiothérapie

1- Introduction

C'est en 1895 que W.C. ROENTGEN découvre les rayons X. Dès 1896, plusieurs médecins tentent d'utiliser ces nouveaux rayonnements pour traiter des tumeurs malignes, mais ce n'est que vers les années 1920-1930 que la radiothérapie, en tant que discipline de traitement anti cancéreux, va réellement se structurer.

La fin du XXième siècle a vu se développer une double révolution en radiothérapie :

- **une révolution technologique** (avec la mise à la disposition des oncologues radiothérapeutes d'appareillages de plus en plus performants, en particulier les accélérateurs linéaires).
- **et une révolution biologique** (avec la compréhension de plus en plus précise des mécanismes d'action des rayonnements ionisants).

La radiothérapie parfois utilisée seule, s'intègre de plus en plus souvent dans des protocoles thérapeutiques multi disciplinaires, impliquant avec elle la chirurgie et/ou chimiothérapie anti cancéreuse.

Actuellement, plus de la moitié des malades cancéreux (soit environ 140 000 personnes par an en France) bénéficient d'une radiothérapie à un moment ou à un autre de l'histoire de leur maladie, que ce soit à visée curative ou palliative. La moitié des patients guéris de leur cancer le doivent, en totalité ou en partie, à la radiothérapie.

2- Notions radiobiologiques

2-1- Définition

les radiations ionisantes sont des radiations capables de créer des ionisations dans la matière qu'elles traversent par «arrachement» d'électrons ou d'atomes des molécules du milieu.

les Photons «grains» d'énergie sans masse, se déplaçant à la vitesse de la lumière et transporté par une onde électromagnétique. On distingue :

- les photons gamma (γ) : produits lors de la désintégration des atomes radioactifs naturels ou artificiels (en radiothérapie ; Co^{60} pour les appareils de télécobalt, Ir^{192} Cs^{137} pour la curithérapie).

- les photons X : produits lors des interactions électrons-matière. En radiothérapie il s'agit de photons produits par les tubes à rayon X ou par les accélérateurs linéaires à usage médical

- à énergie égale, photons gamma ou X ont des propriétés biologiques identiques : seul les distingue leur mode de production.

Les électrons : particule élémentaire de matière chargée négativement. Sa masse est environ 2 000 fois plus petite que celles des particules constituant le noyau de l'atome (neutrons et protons). En radiothérapie, on utilise essentiellement des électrons produits par les accélérateurs linéaires (dans une gamme d'énergie allant de 4 à 32 MeV).

Gray (Gy) : unité de dose en radiothérapie. Il s'agit d'une unité de dose absorbée, correspondant à une absorption d'énergie d'un joule par kilo (1 Gray = 1.J.Kilo⁻¹).

2-2- Application médicale

Les radiations ionisantes ont des applications multiples en médecine et en biologie. Nous nous concentrerons ici sur l'impact biologique des rayonnements utilisés en radiothérapie. Cette discipline qui cherche à détruire, le plus sélectivement possible, les cellules tumorales, utilise essentiellement : - des photons (gamma ou X)

- des électrons.

Pour la radiothérapie, l'énergie de ces particules varie, au maximum, de quelques dizaines de KeV (kiloélectronvolt) à quelques dizaines de MeV (mégaélectronvolt).

2-3- Mécanisme d'action des radiations ionisantes :

2-3-1- la phase physique :

Elle correspond aux événements physiques initiaux (ionisation, excitation) déclenchés par l'interaction des rayonnements incidents avec les atomes des molécules cellulaires.

2-3-1-1- Interaction photon matière

Dans la gamme d'énergie des photons utilisés en radiothérapie, deux effets prédominent largement :

- l'effet COMPTON, l'énergie d'un photon incident est transmise à un électron (arraché à une couche périphérique d'un atome) et à un photon dit «diffusé » (figure 1).

- L'effet PHOTOELECTRIQUE : l'intégralité de l'énergie du photon incident est transférée à un électron arraché à une couche (interne d'un atome). Le réarrangement électronique qui s'en suit entraîne l'émission soit d'un photon dit «de fluorescence», soit d'un électron Auger (figure 1).

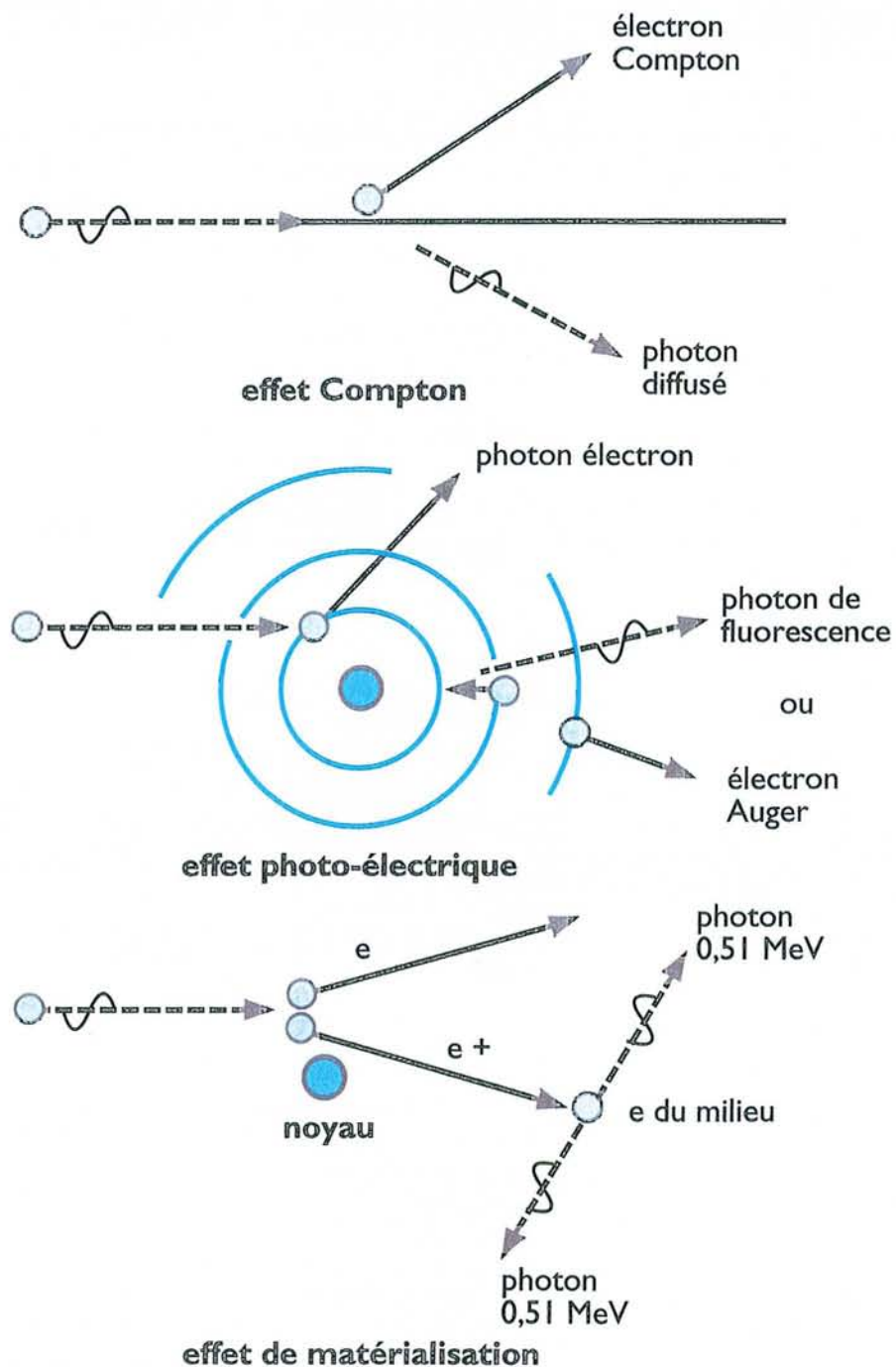
Un troisième effet devient possible à partir d'une énergie (pour le photon incident) de 1,02 MeV, la MATERIALISATION : au voisinage d'un champs électrique intense (en pratique ici à proximité d'un noyau), un photon incident d'une énergie égale à au moins 1,02 MeV «peut se matérialiser» en deux électrons de signe opposé et d'énergie 0,51 MeV : un positon et un négaton. Le positon, élément instable réagit rapidement avec un négaton du milieu en s'annihilant et en libérant deux photons d'annihilation de 0,51 MeV (figure 1). Le négaton épuise son énergie dans la matière.

2-3-1-2- Interaction électron-matière

En radiothérapie, il peut s'agir ici (figure 1) :

- soit des électrons «primaires» produits directement par les appareils de traitement (accélérateurs linéaires).
- Soit des électrons «secondaires» produits au cours d'interaction photons-matière (cf. chapitre précédent).

PRINCIPALES INTERACTIONS PHOTON-MATIÈRE



D'après Mazon J.-J., Locoche T., Manguis A., Techniques d'irradiation des cancers, éditions Vigot, Paris, 1994

Illustration : Michel Bui

Figure 1

Deux types de phénomènes prédominent ici :

- des interactions électrons-électrons appelées collision, entraînant un transfert d'énergie qui s'épuise progressivement dans la matière.
- Des interactions électrons-noyaux (phénomène de freinage) : l'électron (chargé négativement) est «freiné» lors d'un passage à proximité d'un noyau (chargé positivement qui l'attire). L'énergie perdue lors du freinage de l'électron est à l'origine de la production de photons X dit de «freinage».

2-3-2- La phase physico chimique

Elle débute dans la première seconde qui suit la radiation. La stabilité des molécules ionisées produites lors de la phase précédente est à l'origine d'une série de réactions chimiques qui ont pour conséquence la rupture de liaison de covalence et la fragmentation de molécules aboutissant à la création de radicaux libres hautement réactifs. Ces radicaux libres vont réagir entre eux avec les molécules du milieu, responsables de ruptures et de pontages moléculaires.

2-3-2-1- Radiolyse de l'eau cellulaire

Dans ce contexte la radiolyse de l'eau cellulaire joue un rôle majeur. L'ionisation d'une molécule d'eau conduit en effet à deux radicaux libres hautement réactifs : $\text{HO}^\bullet$ (oxydant) et $\text{H}^\bullet$ (réducteur) ainsi qu'à la libération d'un électron dit aqueux. On estime habituellement qu'environ 2/3 des effets des radiations ionisantes sont liés à l'action des radicaux libres libérés par radiolyse de l'eau.

2-3-2-2- les lésions de l'ADN

Les lésions induites au niveau de l'ADN sont les principales responsables de l'effet biologique de l'irradiation. Les lésions de l'ADN peuvent être directes, liées à l'interaction d'un électron ionisant avec la molécule d'ADN, ou, comme on l'a vu, le plus souvent indirect, par l'intermédiaire des radicaux libres, créés par la radiolyse de l'eau (figure 2).

Il s'agit de rupture double ou simple brin, de modification des bases ou des nucléotides, de pontages entre les bases et les brins d'ADN, ou entre l'ADN et d'autres protéines cellulaires.

2-3-3- La phase cellulaire (figure 3)

Elle se situe dans les heures suivant l'irradiation et l'importance des lésions cellulaires dépend de la capacité de la cellule à réparer les altérations de l'ADN.

2-3-3-1- Réparation complète :

Les lésions radioinduites, même les plus sérieuses (lésions double brin), sont susceptibles d'être réparées. Les systèmes enzymatiques de réparation de l'ADN, fondés principalement sur l'association endonucléase-polymérase-ligase sont hautement performants.

Ces lésions dites sublétales peuvent être réparées complètement, permettant une restitution «ad integrum» du génome de la cellule irradiée, et la poursuite normale de la vie et de la division cellulaire.

2-3-3-2- Réparation fautive :

Malgré les performances des enzymes de réparation de l'ADN, celles-ci peuvent laisser persister des erreurs en constituant un ADN «fautif». Certaines de ces altérations (correspondant à des mutations) n'empêchent pas la cellule de vivre et de se multiplier. Dans leur grande majorité, ces mutations sont récessives et, portant sur un seul chromosome, n'ont aucun impact biologique.

Le danger théorique viendrait des mutations dominantes, qui sont rares. Par ailleurs, des mutations survenant ultérieurement, qu'elle que soit leur cause, peuvent, en s'ajoutant à la mutation radio induite initiale entraîner la cellule vers un processus de cancérisation secondaire. Des études récentes suggèrent fortement l'induction par les radiations ionisantes d'une instabilité génomique possiblement responsable de certaines mutations secondaires.

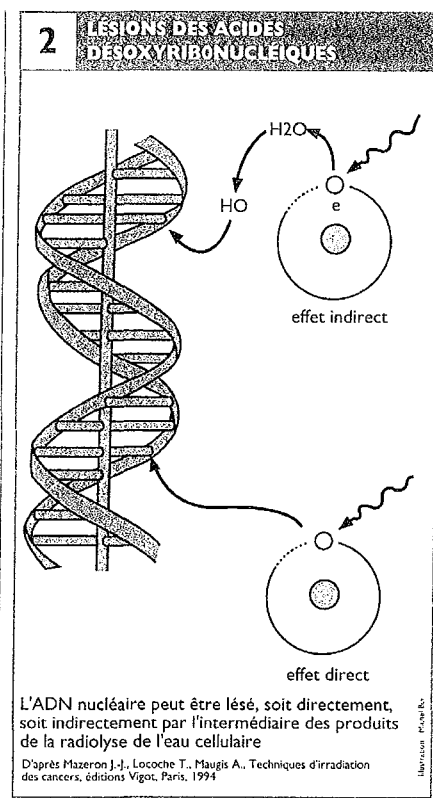


Figure 2

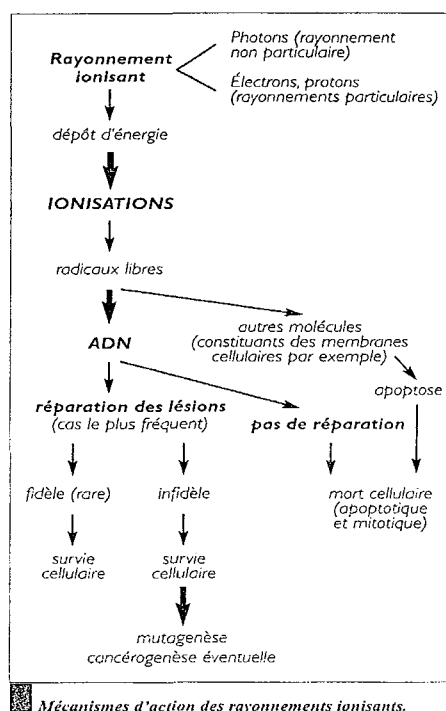


Figure 3

2-3-3-3- Mort cellulaire :

En radiothérapie, c'est la mort cellulaire tumorale qui est le but recherché (tout en tentant d'éviter la mort des cellules normales). Elle peut survenir selon deux mécanismes différents : la mort cellulaire mitotique et la mort cellulaire programmée (apoptose). La part respective de ces deux mécanismes est très variable selon le type cellulaire.

2-3-4- La phase tissulaire :

Les altérations tissulaires sont la conséquence des lésions cellulaires. Elles surviennent de quelques jours (effet tissulaire précoce) à quelques années (effet tissulaire tardif) après une irradiation. On distingue habituellement les effets tissulaires précoces et les effets tardifs.

2-3-4-1- effet tissulaire précoce :

Les tissus les plus sensibles à l'irradiation sont les tissus à renouvellement rapide où les divisions cellulaires sont plus nombreuses (épithélium par exemple). L'irradiation d'un tel tissu entraîne un déficit cellulaire portant sur les cellules en prolifération (cellules souches). Le reste du tissu est peu modifié dans un premier temps. Lorsque les cellules différenciées sont éliminées (sénescence, desquamation), les cellules souches ne sont plus assez nombreuses pour renouveler le capital cellulaire et les réactions apparaissent. Les réactions aiguës perdurent le temps nécessaire pour que les cellules souches puissent assurer le renouvellement de la population cellulaire.

2-3-4-2 effet tissulaire tardif :

Au contraire, l'effet des rayonnements sur les tissus à renouvellement lent, où les cellules sont quiescentes pour la plupart (tissu cérébral par exemple), ne se voit que quelques mois ou années après l'irradiation et correspondent aux effets tardifs. Ces lésions sont en général non régressives du fait de l'absence de renouvellement cellulaire.

En pratique, les organes sont généralement constitués de plusieurs types de tissu et peuvent être le siège de réactions aiguës puis de réactions tardives.

3- principaux facteurs influençant l'effet radiologique des radiations ionisantes :

3-1- La radiosensibilité intrinsèque :

La radio sensibilité intrinsèque est très variable d'un type de tissu sain à un autre. Elle varie également beaucoup d'un type de tumeur à un autre : par exemple, un lymphome est plus sensible qu'un glioblastome (tableau 1).

3-2- L'effet oxygène :

On sait que depuis le début du siècle que les cellules en hypoxie sont 2,5 fois à 3 fois plus résistantes aux radiations ionisantes que leurs homologues bien oxygénés. L'hypoxie n'existe pratiquement pas dans les tissus normaux. Par contre, au sein des tissus tumoraux, les anomalies de la revascularisation entraîne souvent de larges plages de cellules hypoxiques (voir nécrotique). Ces cellules, plus radiosensibles, peuvent être la cause de la limitation de l'efficacité de la radiothérapie dans certains cas de figure. Le fractionnement de l'irradiation détruit progressivement la cellule bien oxygénée et «rapprochant» le contingent hypoxique des capillaires, joue probablement un rôle positif (figure 4).

3-3- Le cycle cellulaire :

Le cycle cellulaire se décompose en quatre phases classiques : G₁-S (synthèse) G₂-M (mitose). La radiosensibilité est différente selon ces phases : elle est maximale en G₂ et en M, minimale durant la phase S. Des tentatives de synchronisation cellulaire par diverses drogues, en particulier certains antimitotiques tentent d'exploiter en clinique cette différence de radiosensibilité, différentes des phases du cycle.

TABLEAU	
Dose d'irradiation tolérée par les tissus sains	
Organes sains	Dose tolérée (fractionnement classique en Gy)
Moelle osseuse	1-5
Gonades	5-6
Cristallin	10
Rein (en totalité)	20
Poumon (en totalité)	20
Cœur (en totalité)	30
Moelle épinière	45-50
Encéphale (en totalité)	40
Nerfs périphériques	50-60
Peau (variable selon la surface)	50-70
Os	50-70

Tableau 1

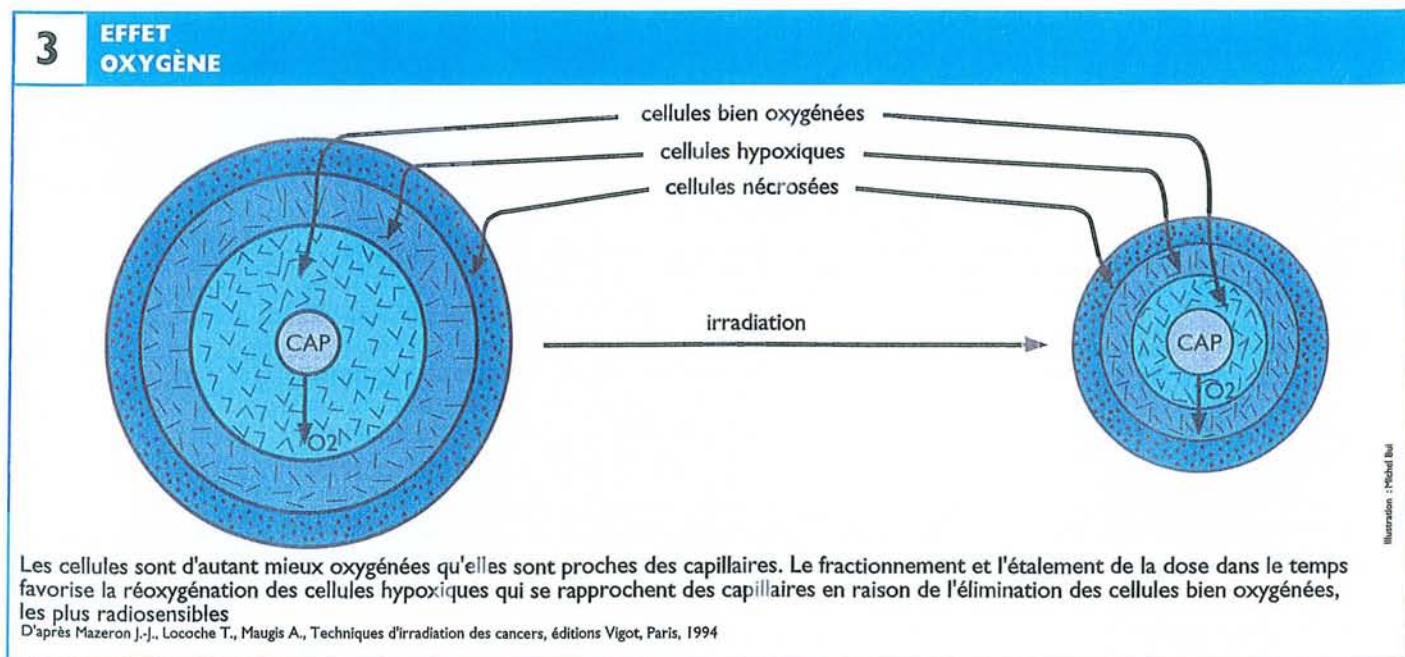


Figure 4

3-4- Les paramètres d'irradiation :

3-4-1- L'étalement :

L'étalement correspond à la durée totale de l'irradiation. L'augmentation de l'étalement laisse le temps au tissu à renouvellement rapide de se «repeupler» et réduit ainsi les réactions aiguës. La plupart des tumeurs se comportent aussi comme des tissus à renouvellement rapide et un étalement trop important permet également aux cellules tumorales de se multiplier. Il faut donc éviter dans la mesure du possible d'augmenter l'étalement de la radiothérapie.

3-4-2- Le fractionnement :

Il correspond aux nombres de fractions des séances d'irradiation. L'irradiation à visée curative ne peut être délivrée en une seule séances sous peine de réactions aiguës et tardives graves, potentiellement mortelles. La dose est fractionnée en un nombre variable de séances, espacées d'au moins six heures (24 heures en général). Ce laps de temps permet aux cellules saines de réparer la plupart des lésions. Ainsi, les fractionnements protègent plutôt les tissus à renouvellement lent sur de plus grandes capacités de réparation.

Actuellement, les doses quotidiennes reconnues optimales se situent entre 1,8 et 2 Gy. De nombreuses études ont montré que l'augmentation de la dose par fraction au delà de 2,5 à 3 Gy (à dose totale constante) s'accompagnait d'une incidence et d'une sévérité des complications tardives.

De faibles doses par fraction et à un intervalle suffisant entre les séances ont ainsi permis de réduire de façon significative la fréquence et la sévérité des complications tardives de la radiothérapie. (28)

3-4-3- Le volume total irradié :

Il est composé du tissu cible tumoral entouré d'une inévitable proportion du tissu sain, que les techniques d'irradiation actuelles tentent à restreindre au maximum.

Le facteur volume est un paramètre capital connu depuis longtemps pour moduler les réactions aiguës de la radiothérapie, et plus récemment, directement mis en cause pour les réactions tardives. Comme nous l'avons déjà dit, la tolérance d'une partie d'un organe sain irradié est en général supérieure à celle de l'organe irradié en totalité : ce concept est à l'origine d'investigations expérimentales et cliniques dans le domaine de la radiothérapie de précision.

3-4-4- La dose totale reçue :

La dose totale administrée doit être déterminée de façon précise : il faut en une seule cure de radiothérapie délivrer la dose tuméricide tout en épargnant au maximum les tissus sains. Le tableau 1 détermine la dose d'irradiation tolérée par les tissus sains.

3-5- Les paramètres individuels :

Certains facteurs augmentent la probabilité d'apparition de ces réactions : antécédents de chirurgie, administration de certains médicaments cytotoxiques, diabète et hypertension ainsi que certaines maladies affectant la vascularisation des tissus. Quelques maladies génétiques récessives (par exemple l'ataxie-télangiectasie) comportent des anomalies de réparation de l'ADN responsables d'une très grande sensibilité aux rayonnement ionisants.

4- Radiothérapie et maladie de Hodgkin :

4-1- La maladie de Hodgkin

4-1-1 Définition :

La maladie de Hodgkin est aujourd'hui considérée comme un lymphome de type particulier, caractérisé par la prolifération de grandes cellules appelées cellules de Reed-Sternberg au sein d'un tissu lymphoïde réactionnel d'architecture caractéristique.

4-1-2- Epidémiologie :

C'est une maladie plus fréquente chez l'homme (2 à 5 cas pour 100 000 habitants par an) que chez la femme (2 cas pour 100 000 habitants par an). Son incidence paraît globalement stable ou en légère diminution dans les 20 dernières années. Elle peut être

observée à tous les âges de la vie, mais avec un pic de survenue pendant la troisième décennie, et une incidence à nouveau en augmentation chez les personnes de plus de 70 ans.

4-1-3- Diagnostic :

La présentation clinique la plus habituelle de la maladie de Hodgkin est celle d'une adénopathie cervicale ou sus claviculaire.

La biopsie ganglionnaire, indispensable au diagnostic, permet de distinguer la maladie de Hodgkin des autres lymphomes. Les deux formes histologiques classiques sont la forme scléro nodulaire et la forme à cellularité mixte.

4-1-4- Classification internationale à visée pronostique :

L'interrogatoire recherche la présence éventuelle de signes généraux tandis que l'examen clinique et l'examen tomodensitométrique du thorax, de l'abdomen et du pelvis précisent les atteintes ganglionnaires ou extra ganglionnaires. Un bilan biologique et une biopsie médullaire complètent ce bilan d'extension.

La classification d'ANN ARBOR (tableau 2 et 3) sépare le stade localisé I et II sus diaphragmatique des stades étendus et évolutifs (stade IIIB et IV), les autres présentations (I et II sous diaphragmatique d'une part, stade IIIA d'autre part) étant nettement plus rare.

4-1-5- Principes du traitement :

L'association d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie permet d'obtenir une rémission complète prolongée à 5 ans de 80 à 95% dans les formes localisées et 40 à 60% des formes étendues.

La radiothérapie est délivrée par les appareils à haute énergie (Cobalt et surtout accélérateurs linéaires), selon la technique des champs élargis, c'est à dire l'irradiation dans un même champs des aires ganglionnaires atteintes et de celles adjacentes (irradiation sus diaphragmatique en mantelet, sous diaphragmatique en Y inversé avec l'aire splénique ou barre lombo aortique avec la rate). (figure 5)

TABLEAU I

Stade d'extension clinique selon la classification d'Ann Arbor	
Stade	Définition
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I) ou d'une seule structure lymphoïde (rate, thymus, anneau de Waldeyer) ou d'une seule localisation dans un territoire extra-ganglionnaire (IIE) contigu.
II	Atteinte de deux aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme (II), éventuellement associée à une atteinte extra-ganglionnaire de contiguïté (IIE).
III	Atteinte ganglionnaire située de part et d'autre du diaphragme (III), accompagnée éventuellement d'une atteinte splénique (IIIS) (cf. note infra).
IV	Atteinte d'une ou plusieurs localisations extra-ganglionnaires, avec ou sans atteinte ganglionnaire
A/B	Absence (A) ou présence d'au moins un (B) signe général : – fièvre (au moins 38° C pendant 8 jours consécutifs sans infection documentée); – sueurs nocturnes; – perte de poids inexpliquée d'au moins 10 % du poids au cours des 6 mois précédents.
E	Envahissement d'une structure extralymphatique correspondant : – soit à la seule atteinte de la maladie (IE); – soit à une extension de contiguïté d'une atteinte ganglionnaire (IIE ou IIIE).
X	Désigne la présence d'une masse tumorale importante (ganglion de diamètre de plus 10 cm ou rapport médiastino-thoracique supérieur à un tiers).
Les stades III sont séparés en : – stade III 1 : atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions cœliaques ou du tronc porte; – stade III 2 : atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte du stade III 1.	

Tableau 2

TABLEAU II

Classification pronostique des stades localisés sus-diaphragmatiques (I et II)
• Stades sus-diaphragmatiques favorables Stades cliniques I ou II et âge < 50 ans et A + VS < 50 mm ou B + VS < 30 mm et atteinte de moins de 4 sites ganglionnaires et rapport M/T < 0,35
• Stades sus-diaphragmatiques défavorables Stade cliniques I ou II et ou âge > 50 ans ou A + VS > 50 mm ou B + VS > 30 mm ou atteinte de 4 (ou plus) sites ganglionnaires ou rapport M/T > 0,35
Note : A et B désignent l'absence ou la présence de signes généraux, VS la vitesse de sédimentation à la première heure, M/T le rapport médiastino-thoracique.

Tableau 3

Mais le risque de complications tardives liées à la radiothérapie a apporté une amélioration des techniques de l'irradiation et a conduit à utiliser cette thérapeutique de manière limitée.

4-2- Complications de la radiothérapie chez le patient hodgkinien :

4-2-1- Introduction :

Ce n'est que récemment, avec la possibilité d'analyser de large cohorte de patients avec plus de 20 à 25 ans de recul, qu'il a été possible d'évaluer l'impact de la toxicité tardive des thérapeutiques de la maladie de Hodgkin sur la survie à long terme. Il avait été remarqué dans les années 80 que la courbe de survie des patients atteints de la maladie de Hodgkin ne devenait pas parallèle à celle de la population générale, et ceci, même après 15 à 20 ans. Ceci signifiait qu'il existait chez ces patients une surmortalité, qui ne pouvait apparemment pas être rapportée aux rechutes de la maladie (tout à fait exceptionnelle après ces délais).

En fait les études menées sur de grandes cohortes de plusieurs milliers de patients (british national lymphoma investigation, base de données internationales, ...) ont montré que cet excès de mortalité était principalement lié à deux causes : les infarctus du myocarde et les seconds cancers, deux complications pour lesquelles la radiothérapie, associée à d'autres paramètres (âge, chimiothérapie, tabagisme, ...) joue indéniablement un rôle.

4-2-2- Les complications cardiaques :

Le cœur, de par sa position anatomique, est concerné dans la plupart des schémas thérapeutiques incluant une radiothérapie médiastinale et/ou thoracique. Le fait que la radiothérapie ait été reconnue coupable d'atteinte cardiaque suscitait à son endroit de nombreuses polémiques. En effet, le cœur a longtemps été considéré comme un organe radio résistant (jusque dans les années 60).

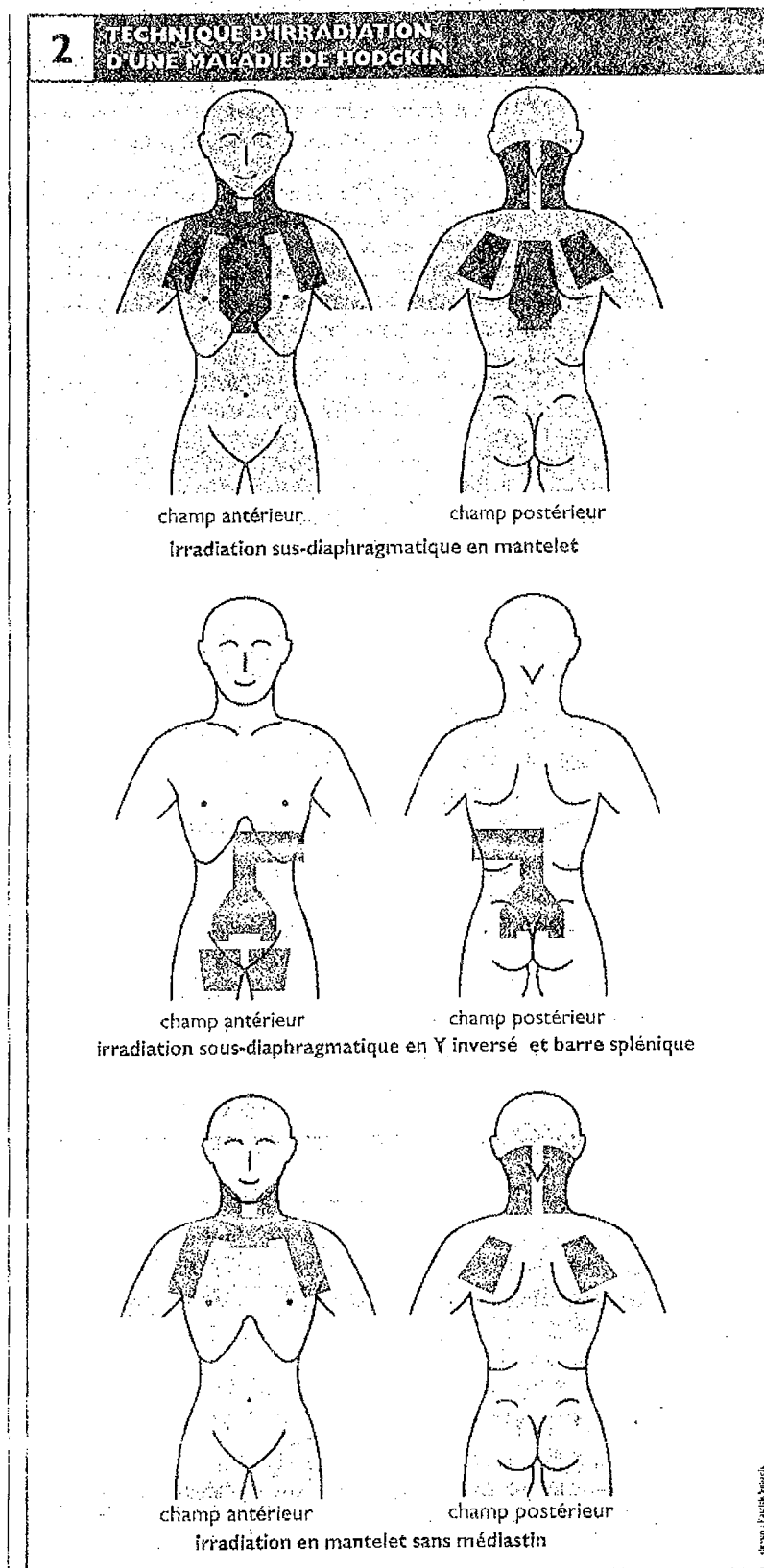


Figure 5

Le fait que la radiothérapie soit un facteur de risque voire même puisse induire plus ou moins directement des complications cardiaques est maintenant bien établi par de nombreuses études. Ces études ont permis d'identifier certains paramètres thérapeutiques responsables de ces complications. On verra que ces résultats ont conduit à des modifications significatives de la stratégie thérapeutique par radiothérapie dans la maladie de Hodgkin.

Il n'y a pas de consensus en ce qui concerne l'incidence des complications. La très grande variabilité des collectifs étudiés, des méthodes d'investigation, des habitudes du traitement étant en cours à diverses époques, de la durée du suivi, du type d'événement observé (morbidité ou mortalité) ainsi que les interprétations parfois subjectives des divers auteurs font que les chiffres avancés diffèrent passablement. On pourrait néanmoins dire que les complications cardiaques représentent la deuxième cause de décès chez les patients ayant suivi une radiothérapie médiastinale, après les effets liés à la progression de la maladie néoplasique. La morbidité est plus difficile à connaître mais est très certainement plus fréquente encore.

Toutes les tuniques du cœur peuvent être intéressées entraînant des complications diverses :

- les atteintes aiguës (péricardite aiguë)
- la péricardite chronique constrictive
- la myocardite
- les atteintes coronariennes
- les valvulopathies
- les troubles de la conduction

Nous analyserons plus loin ces diverses complications. On peut déjà préciser qu'en matière de toxicité cardiaque, les problèmes se sont déplacés ; alors que les péricardites, grâce aux améliorations techniques introduites des années 70 se faisaient de plus en plus rares, on prenait

conscience dans les années 80 d'une augmentation du risque d'infarctus du myocarde après irradiation médiastinale.

Plusieurs facteurs influencent le développement des lésions cardiaques radioinduites :

- **l'âge du patient** : Il est classique de considérer qu'il existe une relation inversement proportionnelle à l'âge du patient (13). La toxicité de l'irradiation est d'autant plus marquée que les tissus sont dans une phase de prolifération rapide. Ceci expliquerait la plus grande fréquence de complications chez les jeunes atteints de maladie de Hodgkin. DANA et HALL (31) dans leur étude de 24 péricardites post radiques sur 579 maladies de Hodgkin irradiées trouvent une répartition par tranche d'âge uniforme sauf avant l'âge de 15 ans où leur fréquence est alors double.
- **la morphologie du sujet** : l'étude des courbes iso dose selon DANA et HALL montre que la dose délivrée à la partie antérieure du péricarde est d'autant plus élevée que le médiastin est plus épais (31)
- **selon le volume de la tumeur médiastinale** : la question des adénopathies médiastinales et de leur pronostic a fait établir «un index médiastin» calculé en divisant le plus grand diamètre médiastinal transverse par le diamètre thoracique en D5-D6. C'est dans la catégorie des patients ayant un index supérieur à 0,35 que se recrutent les taux les plus élevés de péricardite.

La tentative de chimiothérapie initiale en vue de réduire le volume tumoral et donc les doses de rayonnement délivré n'ont pas baissé significativement le nombre de péricardite. LE BOURJOIS pense qu'il y a une atteinte péricardite spécifique par continuité dans les formes tumorales médiastinales massives et que la stérilisation par chimiothérapie laisse un péricarde fragilisé cicatriciel que de faibles doses de rayonnements suffisent à léser (66).

- **la chimiothérapie associée** : une étude statistique prospective menée sur 83 patients adultes ayant subi une radiothérapie médiastinale en mantelet pour maladie de Hodgkin montre que la chimiothérapie associée potentialise la toxicité de la radiothérapie. L'effet potentialisateur des lésions cardiaques radioinduites a essentiellement été mise en évidence avec les anthracyclines (notamment l'adriamycine), mais aussi avec la vinblastine (alcaloïde de la pervenche), le chlorambucil (moutarde azotée). Pour ce qui est des anthracyclines, on a pu montrer pour l'adriamycine, que sa potentialisation des effets iatrogènes avec la radiothérapie se fait sur un mode additif plutôt que synergique. De plus, la cardiotoxicité des anthracyclines s'avère dose et âge dépendante : elle touche plus volontiers les jeunes enfants et les personnes âgées. Aussi évite-t-on dans les schémas classiques d'utilisation de dépasser une dose cumulée de 550 mg par m² chez l'adulte, à fortiori si la chimiothérapie doit s'associer à une radiothérapie (certains auteurs recommandent dans ce cas de ne pas dépasser la critique de 450 mg/m²).
- **le rôle de la réirradiation** : l'implication d'une deuxième cure de radiothérapie sur le médiastin constitue un risque important pour le cœur estimé à 40% pour STEWART (101).

Dans la série de STANDFORD (318 malades irradiés), 4 complications graves (pancardite sévère) ont été obtenues pour un total de 25 malades irradiés de façon répétée (50 à 98 Grays).

4-2-3- les autres complications :

Pour mémoire, nous rappellerons que la radiothérapie peut également se compliquer de lésions cutanées (sclérose), pulmonaire (fibrose), neurologique (myélite radique), digestive (grêle radique), hématologique (leucémie aiguë secondaire), gonadique (ménopause précoce

chez la femme, stérilité chez l'homme), osseuse (ostéonécrose et ostéoporose, trouble de la croissance chez l'enfant), ORL (xérostomie, hypothyroïdie). Il existe également un risque de tumeur solide secondaire (cancer broncho pulmonaire, cancer du sein, cancer de la thyroïde, cancer digestif, tumeur osseuse, mélanome, cancer des glandes salivaires, cancer de la plèvre et de la sphère génital chez la femme).

4-3- Evolution de la radiothérapie concernant la maladie de Hodgkin

4-3-1- Introduction

La toxicité de la radiothérapie, et également des diverses stratégies thérapeutiques d'association, a été régulièrement évaluée. Ceci a permis de prendre conscience de certaines complications très tardives, d'identifier les facteurs en cause et de prendre des mesures pour réduire et si possible faire disparaître les risques tardifs.

De fait, tout en gardant comme exigence de ne pas transiger sur son efficacité indéniable concernant la maladie de Hodgkin, la radiothérapie a été considérablement modifiée ces dernières années dans sa technique et dans son positionnement dans la stratégie thérapeutique. Il convient maintenant de citer rapidement les points importants qui ont marqué cette évolution. Tableau 4

4-3-2- Evolution des principales caractéristiques de la technique :

Le tableau 4 résume les principales caractéristiques de la technique, ainsi que les adaptations au cours du temps. Comme on peut le remarquer, toutes ces modifications tentent à diminuer les doses délivrées au cœur. (23)

	Autrefois	Actuellement
Appareil	CO ⁶⁰ faible énergie	Accélérateur linéaire
Doses	> 45 Gy	30-35 Gy
Fractions	2,5 à 3 Gy	1,8 à 2 Gy
Champs	Antérieur	Antérieur et postérieur
Bouclier cardiaque	Absent	Présent

4-3-2-1- La place de la radiothérapie dans la maladie de Hodgkin :

La radiothérapie a été le premier traitement curateur de la maladie de Hodgkin. L'amélioration des techniques d'irradiation dès les années 50 a permis une augmentation des taux de guérison. Les mêmes connaissances des complications tardives des traitements a pour corollaire une réduction globale de la place de la radiothérapie. La chimiothérapie est nécessaire dès le début du traitement pour tous les stades de la maladie. Les places respectives de la chimiothérapie et de la radiothérapie ont évolué différemment selon les groupes pronostiques (98).

- Pour les stades localisés sus diaphragmatiques du groupe favorable, le traitement standard est désormais une chimiothérapie suivie d'une irradiation localisée. Grâce à l'association chimiothérapie et radiothérapie, une première étape a été la réduction des volumes irradiés, limités au territoire initialement envahi. Une seconde étape qui vient d'être franchie est l'abandon de l'irradiation exclusive de ces formes de bon pronostic. Dans ces formes de bon pronostic, la possibilité de traiter la forme favorable par la seule chimiothérapie est en cours d'évaluation (essai OERTC – GELA – FNCLC).

- Pour les stades I II sus diaphragmatique du groupe défavorable, l'association radio et chimiothérapie reste le traitement de référence.

- Dans les stades III B-4, la chimiothérapie exclusive est historiquement la stratégie de référence.

Le rôle de la radiothérapie complémentaire après chimiothérapie a été longtemps controversée. Le bénéfice en terme de survie globale d'une irradiation étendue ou localisée sur les masses ganglionnaires initialement volumineuses n'ont pas été démontrées.

La tendance évolue en faveur de la chimiothérapie exclusive dont les résultats s'avèrent au moins équivalents à ceux de l'association chimio-radiothérapie, dès lors qu'une rémission complète est obtenue après la chimiothérapie. Les indications s'orientent à une irradiation

plus sélective, limitée aux atteintes ganglionnaires initiales très volumineuses et aux masses résiduelles après chimiothérapie. Les effets secondaires à long terme de la radiothérapie sont désormais pris en compte dans la stratégie thérapeutique, quel que soit le stade initial.

4-3-2-2- La source d'énergie

Aux générateurs de rayons X de 200 Kv utilisés jusqu'en 1955, qui présentaient un rendement assez médiocre (30% de l'énergie initiale persistant à 10 cm de profondeur) et épargnait assez relativement les tissus profonds, ce qui limitait ainsi la possibilité d'obtenir des doses tuméricides satisfaisantes, sont venus de substituer des générateurs de haute énergie.

- **le télécobalt 60** : il fournit par des bombes au cobalt des photons gamma avec des énergies de 1,2 MeV à 2 MeV.

- **les accélérateurs linéaires (LINACS)** : ils émettent des photons de 4 à 8 MeV pour les petits, 18 à 30 MeV pour les plus importants.

Ces techniques modernes ont permis un bond dans la précision et la sélectivité avec :

- **un meilleur rendement en profondeur** : 50% à 10 cm pour la bombe au cobalt, 75% à 10 cm pour les accélérateurs linéaires. Par conséquent, ces rayonnements de haute énergie diminuent le surdosage relatif du péricarde antérieur surtout lorsque l'épaisseur thoracique dépasse 20 cm ce qui est le cas de la plupart des hommes adultes.

- **focalisation plus précise des rayons sur la tumeur** : les limites du champs sont beaucoup plus précises, autrement dit il y a moins de «pénombre» avec les accélérateurs linéaires qu'avec une machine à cobalt par exemple. Ceci est particulièrement intéressant en cas de champs jointifs.

- **une uniformité de la dose délivrée aux différents tissus exposés à la même irradiation**, alors que pour les rayons X de 200 kV, le surdosage de l'os par rapport aux autres tissus entraînait des risques de nécrose osseuse.

4-3-2-3- La dose d'irradiation :

Les doses admises aujourd'hui sont moins importantes qu'il y a deux ou trois décennies. En cas d'irradiation exclusive, la dose délivrée est de 40 Gray sur les territoires envahis et de 30 à 36 Grays en cas d'irradiation prophylactique. Après chimiothérapie, la dose délivrée sur les territoires initialement envahis est de 40 Grays en cas de régression incomplète, 36 Grays si la rémission est complète.

La dose est délivrée à raison de 9 à 10 Grays par semaine en 5 séances. Les doses par fraction recommandées sont de 1,8 à 2 Grays. La dose par séance ne doit pas dépasser 2 Grays.

4-3-2-4- les incidences :

Jusqu'à la fin des années 70, on traitait les lymphomes médiastinaux par une irradiation selon la technique en mantelet par un simple champ antérieur. On visait ainsi à épargner au maximum la moelle antérieure. On a même tenté (26) d'appliquer cette méthode de champ unique avec les accélérateurs linéaires, produisant des rayonnements plus pénétrants. Le rendement en profondeur maximal d'un rayonnement de haute énergie (10 à 20 MeV) se situe aux environs de 3 cm (c'est à dire 3 cm sous la peau du patient). On comprend sans peine que les structures antérieures du cœur, situées précisément à cette profondeur, soient ainsi plus irradiées encore que le volume cible (les adénopathies médiastinales, plus profondes, plus loin de la source).

L'utilisation de deux champs opposés (antérieur et postérieur), avec une dose administrée de manière équitablement répartie entre les deux, permet d'épargner d'avantage les organes situés sur le passage des rayons. On obtient en outre une meilleure homogénéité de la dose sur toute l'épaisseur.

Le cœur ne reçoit ainsi directement plus que la moitié de la dose, en fait celle administrée par le champ antérieur. Il reçoit aussi un faible pourcentage de la dose d'incidence postérieure. Grâce à l'observation relativement rapide des complications cardiaques

survenues après traitement par champ antérieur unique (26) l'usage de la double incidence s'est rapidement répandu au début des années 80. Elle demeure la seule technique admise de nos jours. Les appareils modernes sont adaptés à cette exigence (rotation de la source autour du patient couché). Chacun des deux champs est utilisé chaque jour plutôt qu'en alternance (diminution de la dose par fraction).

4-3-2-5- Le bouclier cardiaque

Depuis 1972, on protège le cœur du rayonnement d'incidence antérieure. On utilise une brique de plomb ou, si l'appareil est pourvu d'un système d'ouverture asymétrique, on réduit le champs dans sa position inférieure (sans toutefois en déplacer le centre géométrique). Cette mesure est prise dès que la dose de 30 Grays est atteinte.

On dispose maintenant d'un temps de suivi suffisamment long pour affirmer que cette précaution est efficace pour la prévention d'un bon nombre d'atteintes cardiaques. Le risque relatif de décès de cause cardiaque passerait de 5,3 sans bouclier à 1,4 (54). Il faut cependant rappeler que l'incidence des lésions coronariennes n'est que peu infléchie, le segment proximal de celle-ci n'étant pas protégé par le bouclier.

4-3-2-6- La simulation par scanner

Cette technique permet une plus grande précision dans la visée du volume cible ainsi que dans le respect des organes à protéger. On part d'une coupe de scanner du patient sur laquelle on délimite le volume cible (le volume devant recevoir 100% du rayonnement administré).

L'ordinateur est capable de fournir une représentation graphique des courbes d'isodoses (toujours sur cette coupe transverse), en fonction de la position des champs et de l'énergie choisie. On peut ainsi, en jouant sur la taille des champs, leur angle d'incidence, les briques de plomb, optimiser au maximum la précision du traitement. Tous les centres sont maintenant équipés de cette technique et son usage est largement répandu.

A noter également que le scanner informatisé, l'IRM et le 3D revêtent dans cette perspective un intérêt considérable.

4-3-2-7- Conclusion

Le principe de sélectivité (approche curative de la zone tumorale ou du lit tumoral et respect voire protection des structures avoisinantes) a toujours été l'objectif primordial de toute irradiation.

On peut raisonnablement penser que l'introduction des accélérateurs linéaires, l'adaptation du fractionnement de l'irradiation, ainsi que les réductions drastiques des volumes irradiés et des doses d'irradiation rendues possible par l'association maintenant systématique à la chimiothérapie, ont d'ores et déjà permis de réduire de façon très significative la toxicité tardive des traitements de la maladie de Hodgkin.

Troisième partie :

les complications de la radiothérapie :

revue de la littérature

1- les péricardites radiques :

1-1- Introduction

Une réaction liquidienne péricardique mineure et asymptomatique est assez fréquente lors d'irradiation du médiastin. Le délai d'apparition de la péricardite post radique peut être bref s'il se produit une forte réaction inflammatoire avec nécrose tumorale. L'atteinte péricardique est en général retardée de 4 mois à plusieurs années. Sa fréquence maximale se situe à 12 mois. Pour la péricardite aiguë, le délai de 4 ans paraît la limite au terme duquel on doit évoquer une autre étiologie.

1-1-1- La péricardite aiguë précoce

La péricardite correspond à un phénomène inflammatoire ou plus rarement de la résultante d'une nécrose tumorale lorsqu'il y avait des masses au contact du cœur. On s'accorde à considérer cette entité comme bénigne, ne nécessitant pas de traitement (rarement anti-inflammatoire) et de réduction spontanée en quelques semaines.

Elle n'oblige pas à suspendre l'irradiation lorsqu'elle survient au cours de celle-ci et ne constitue pas un facteur de risque pour le développement futur d'une péricardite constrictive.

Tout autre est la situation pour la péricardite de présentation clinique aiguë, mais survenant après une période de latence de plusieurs années ainsi que pour les formes à rechute. Celles-ci sont à rapprocher de la forme chronique, qu'elles annoncent ou révèlent souvent.

1-1-2-L'atteinte péricardique tardive

Deux éléments sont à mettre en exergue :

- d'une part le caractère tardif : l'intervalle libre peut être de 2 à 20 ans
- d'autre part (mais ceci est lié), la clinique est le plus souvent longtemps silencieuse.

1-2- Fréquence de la péricardite radique

1-2-1- Observation historique

Pendant de longues années, les seules complications tardives connues de la radiothérapie de la maladie de Hodgkin ont été les péricardites radiques. La fréquence de ces péricardites pouvait atteindre 20 à 30% de certaines séries anciennes.

TRICOT en 1954 (107) décrit pour la première fois la péricardite post radiothérapie. En fait la fréquence des péricardites radiques varient selon les auteurs et les moyens d'investigation.

En effet, MARTIN (73) en 1975 et VIALA en 1977 (112) utilisaient pour les études la radiographie (avec recherche de cardiomégalie) comme seul critère diagnostique. L'utilisation systématique de cet examen chez des patients irradiés montrait une incidence des péricardites radiques s'élevant à 29,6% et englobait les péricardites asymptomatiques et symptomatiques.

BROSIUS en 1981 (15) retrouvait un épaissement péricardique dans 15 des 16 autopsies réalisées 55 mois après radiothérapie et dont 10 étaient cliniquement asymptomatiques sur le plan cardiaque.

En 1983, APPELFELD et WIERNICK (5) utilisèrent l'échographie, l'angio scintigraphie et l'épreuve de remplissage et comptabilisaient 23% de péricardite patente et 27% de péricardite latente.

En 1972, LAWSON (65) exige une confirmation histologique de la péricardite radique et retrouvait des incidences nettement plus basses.

1-2-2- Conséquences

Les radiothérapeutes ont progressivement pris conscience que certains paramètres techniques d'irradiation étaient directement en cause dans la survenue de cette complication. De ce fait, comme on l'a déjà démontré, les techniques d'irradiation en mantelet ont été considérablement modifiées.

Ces améliorations ont permis de réduire de façon drastique le risque de péricardite après irradiation en mantelet.

En 1996, on dénombre moins de 5% de péricardites radiques et encore la plupart d'entre-elles ne sont que des épanchements minimes, décelés uniquement par échographies, sans aucune traduction clinique et qui disparaissent en quelques mois et sans séquelle.

1-3- Physiopathologie

Trois hypothèses ont été proposées : elles sont en fait complémentaires

1-3-1- Altération de la micro circulation

Selon STEWART et FAJARDOT (102) après une irradiation unique cardiaque, se produit, entre la 6^{ième} et la 48^{ième} heures, une réaction inflammatoire transitoire avec exsudat de granulocytes et des différents médiateurs de la réaction inflammatoire dans toutes les tuniques du cœur. Cette disparition disparaît en 3 à 5 jours laissant alors la place à un processus de fibrose réactionnelle. Au niveau péricardique, l'augmentation de la perméabilité capillaire entraînera une réaction liquidienne.

1-3-2- Blocage lymphatique

Il peut être du à deux phénomènes :

- BRINKER et FIELD (14) pensent que la sclérose post radique des vaisseaux lymphatiques qui drainent le péricarde gêne la résorption des substances macro moléculaires contenues dans le film séreux péricardique. MILLER en 1970 reproduit des épanchements péricardiques chez le chien par ligature des lymphatiques efférents du cœur.
- CHEBAT (24) et CHOMETTE (25) évoquent la participation d'une médiastinite fibreuse elle-même radio induite : la sclérose des ganglions médiastinaux participent à la constitution d'épanchement péricardique.

Ces deux éléments peuvent déjà être responsables, à ce stade, d'importants épanchements. De plus, il est probable que l'irradiation inhibe les mécanismes locaux de fibrinolyse, d'où une accumulation de fibrine in situ.

1-3-3- Processus immunologique

Les tissus radio lésés jouaient un rôle d'antigène avec un phénomène d'auto immunisation. Selon cette hypothèse, GIARD (45) rapproche la péricardite radique du syndrome de DRESSLER. Il s'appuie sur une observation de cardiomyopathie post radique fébrile avec important syndrome inflammatoire et présence d'anticorps anti nucléaire.

Les constatations de RUCKDESCHEL (96) vont dans le même sens. Il constate une incidence de péricardite radique plus élevée chez des patients atteints de maladie de Hodgkin avec une fonction immunitaire conservée.

1-4- Les péricardites post radique aiguës

1-4-1- Les péricardites aiguës

Elles représentent 20 à 35% des péricardites post radiques et sont parfois contemporaines de l'irradiation mais le plus souvent retardées. Elles succèdent parfois à une baisse brutale de la corticothérapie fréquemment utilisée chez ces patients.

1-4-1-1- Circonstance de découverte

Très souvent ces péricardites sont latentes et asymptomatiques et passent probablement inaperçues dans de nombreux cas. Parfois ce sont les signes généraux et fonctionnels qui attirent l'attention.

- fièvre associée à un syndrome inflammatoire
- dans un certain nombre de cas, douleurs thoraciques pseudo coronarienne majorées à l'inspiration profonde
- on peut également retrouver une polypnée, une toux, une dysphonie en cas d'épanchement abondant

1-4-1-2- L'examen clinique

Il retrouve un frottement péricardique systolo diastolique méso cardiaque.

1-4-1-3- Les examens complémentaires

Nous ne ferons ici que les citer : l'électrocardiogramme, la radiographie pulmonaire, l'échographie cardiaque et la ponction

1-4-1-4- L'évolution

Les complications sont la récurrence, le passage à la chronicité (25% des cas pour DI MATTEO) et la tamponnade.

1-4-2- La tamponnade

Pour APPELFELD (5), elle est fréquente en ce qui concerne les péricardites aiguës précoces (50% des cas). Pour les péricardites aiguës survenant à distance de l'irradiation le risque de tamponnade est faible. Signalons par ailleurs qu'une tamponnade peut révéler l'atteinte péricardique (90).

1-4-2-1- La clinique

Le tableau clinique se caractérise par un état de choc avec insuffisance circulatoire aiguë (collapsus avec hypertension veineuse) traduisant la constitution brutale d'une adiasolie.

1-4-2-2- Les examens complémentaires

-l'électrocardiogramme : il retrouve classiquement une alternance électrique associée à un micro voltage.

- la radiographie pulmonaire : elle peut montrer une ombre cardiaque dilatée avec un cœur immobile en scolie.

- le cathétérisme cardiaque : la prise de pression des cavités droites retrouve une augmentation des pressions dans l'oreillette droite avec élévation de la pression

télédiastolique ventriculaire droite et aspect en dip plateau témoignant de la gêne au remplissage. De plus, il existe une élévation de la pression diastolique dans l'artère pulmonaire qui égale la pression dans la veine cave supérieure.

-l'échographie cardiaque : elle permet d'apprécier l'abondance de l'épanchement, on peut retrouver un mouvement paradoxal du septum, voire des signes de compression des cavités droites.

1-4-3- Traitement des péricardites aiguës radiques

1-4-3-1- La péricardite aiguë radique

Elle est comme les autres facilement améliorée par les anti-inflammatoires, salicylée ou non, que l'on préfère aux corticoïdes pour minimiser les risques de récurrence, encore que ce soit moins évident que pour les péricardites idiopathiques. La forme récurrente peut conduire à la fenestration pleuro péricardique si elle est très exsudative, mais plus logiquement on réalise dans les autres cas une péricardectomie.

1-4-3-2- La tamponnade

Elle impose l'évacuation d'urgence, soit par une ponction suivie d'une corticothérapie sous couvert d'une pénicillinothérapie à fortes doses, soit en utilisant la voie chirurgicale par thoracotomie gauche.

Cette attitude est plus sûre que la ponction, elle permet en même temps l'inventaire histologique complet par inspection du sac péricardique, ainsi qu'une biopsie qui complète la cytbactériologie du liquide. On y associe parfois la fenestration pleuro péricardique, pour éviter les récurrences.

1-5- Les épanchements péricardiques chroniques

Elles représentent la plus commune des complications cardiaques radio induites mais leur fréquence réelle est difficile à estimer du fait du caractère asymptomatique de certains sous groupes.

La plupart de ces péricardites surviennent dans la première année suivant l'irradiation mais elles peuvent apparaître jusqu'à 10 voire même 20 ans après celle-ci.

Les aspects anatomo histologiques peuvent se grouper en trois cadres distincts d'après l'étude de LOIRE et de ses collaborateurs explorant en juin 1996 75 péricardites post radiques assez grave pour justifier un geste chirurgical (71).

On distingue :

- les formes liquidiennes non constrictives
- les péricardites constrictives

1-5-1- Les formes liquidiennes non constrictives

1-5-1-1 Introduction

La péricardite chronique liquidienne est souvent insidieuse, l'épanchement se constitue progressivement et peut devenir très abondant en restant bien toléré. DI MATTEO (35) estime que 20 à 30% des épanchements post radiothérapie passent inaperçus.

1-5-1-2- Le diagnostic

- l'examen clinique il est assez pauvre : les bruits du cœur sont assourdis, il n'y a généralement pas de frottement péricardique et le syndrome inflammatoire est souvent absent.

- Les examens complémentaires

* La radiographie pulmonaire : PIERCE (90) insiste sur l'intérêt du dépistage en retenant comme significative une augmentation du diamètre transversal du cœur supérieur ou égal à 1,5 centimètres par rapport au diamètre mesuré avant la radiothérapie.

Cependant CHEBAT (24) signale que cet examen est trompeur car il peut traduire simplement un cœur étalé sur le diaphragme lui même ascensionné du fait de lésions thoraciques dues à la radiothérapie. Il faut également signaler que ce critère n'est pas valable en cas d'envahissement du médiastinal Hodgkinien initial important (10).

* L'échographie cardiaque : elle confirme l'existence d'un épanchement abondant.

* La péricardioscopie : il s'agit d'une nouvelle méthode d'investigation prometteuse pour le diagnostic et le traitement des épanchements péricardiques chroniques. L'existence d'une symphyse péricardique précoce empêche l'examen qui n'est utile que dans les formes liquidiennes avec un épanchement abondant à l'échographie (76).

Les manœuvres diagnostiques (biopsie, aspiration, inspection) et thérapeutiques (fenestration) peuvent être contrôlées sous contrôle visuel avec un moindre risque de complication cardiaque.

La péricardioscopie minimise la voie d'abord chirurgicale. Elle cumule les bénéfices d'un examen non invasif et les avantages d'une biopsie à thorax ouvert (60). Elle permet aussi une toilette péricardique soigneuse qui vise à éviter une constriction ultérieure ou une récurrence d'épanchement à moyen terme (76). L'examen se termine par la mise en place d'un drain siliconé dans le péricarde. Cette méthode qui n'a pas de morbidité propre mérite d'être réalisée systématiquement en cas de péricardite liquidienne d'étiologie indéterminée.

Elle apporte des informations supplémentaires et possède un intérêt thérapeutique (76). La péricardioscopie est alors une aide précieuse au diagnostic étiologique, de meilleure sensibilité que le drainage chirurgical (76).

1-5-1-3- Evolution des formes liquidiennes non constrictives

Les épanchements péricardiques ne réagissent pas toujours favorablement au repos et au traitement médical (AINS, corticoïdes). Dans environ 25% des cas, l'évolution se prolonge ou bien des rechutes compliquent le sevrage des corticoïdes. D'ailleurs l'efficacité de la corticothérapie est pour le moins controversée (42).

Il est possible d'observer une rétrocession spontanée sans séquelle dans 50% des cas (102) mais elle est lente de 1 à 2 ans (112). PIERCE a constaté un retour à la normale en 2 à 7 mois (90).

Parfois l'épanchement persiste évoluant vers une tamponnade dans 20% des cas, ou encore persiste et évolue progressivement vers la constriction. La fréquence des péricardites constrictives est discutée (10) : rare pour CENNAC (22), fréquente pour GREENWOOD (79).

1-5-2- Les péricardites constrictives

1-5-2-1- Introduction

Les péricardites constrictives sont d'apparition plus tardive que celles des épanchements liquidiens chroniques. Le délai de moyen est de 26,5 mois (5).

Leur fréquence a diminué depuis l'utilisation de champs postérieur et antérieur et le recours à des protections cardiaques sous carénales (diminution du volume cardiaque et de la dose). Les épanchements liquidiens, étaient dus au blocage du drainage péricardique par la fibrose post radique, tout se passe comme si la partie non irradiée du cœur suffisait à drainer l'éventuel épanchement. L'irradiation en totalité du péricarde est donc actuellement réservée au cas où l'envahissement médiastinal est très important (50).

Dans tous les cas, des antécédents de péricardite aiguë ou d'épanchement liquidien chronique sont retrouvés.

Une caractéristique particulière des péricardites post radiques est la rareté des formes calcifiées : un cas dans la série de 27 patients de CACOUB en 1991 (18), aucune dans les 5 observations de OHL (85) en 1983. De même, HANDCOK (52) ne retrouve aucune présence de calcification dans les péricardites chroniques fibro liquidiennes ou constrictives de la maladie de Hodgkin ou de cancer du sein irradié.

1-5-2-2- Formes anatomopathologique

On distingue deux types de péricardite constrictive :

La forme fibro liquidienne

* Fréquence : elle représente 75% des formes constrictives.

* Anatomopathologie : sur le plan anatomopathologique on observe un épaissement fibreux du péricarde pariétal qui devient inextensible et responsable d'une augmentation de la pression intra péricardique. Cet épaissement semble dû à la transformation de l'exsudat fibrineux initial en tissu conjonctif, riche en fibre collagène.

* Clinique : dans tous les cas, la clinique se manifeste par une dysfonction diastolique allant de l'adiastolie discrète au tableau de péricardite constrictive.

* Evolution : l'évolution de ces formes constrictives fibro liquidiennes s'effectue spontanément vers la mort dans un tableau de cachexie progressive et d'insuffisance cardiaque terminale. Après péricardectomie, l'évolution est favorable sauf en cas d'atteinte myocardique associée, le pronostic rejoint alors celui des formes fibreuses pures.

La forme fibreuse pure

* Fréquence : plus rare mais plus sévère que les précédentes, elle représente 25% des formes constrictives, mais il semble que leur fréquence réelle est sous estimée si on s'en tient aux examens cliniques et aux examens complémentaires classiques (22).

* Anatomopathologie : le péricarde est le siège d'une symphyse totale sévère pouvant atteindre 1 cm d'épaisseur. Dans la plupart des cas, la gêne myocardique est liée d'une part à la constriction directe exercée par la fibrose rétractile du péricarde pariétal et d'autre part à l'épaississement du péricarde viscéral qui pénètre dans les couches myocardiques superficielles responsable d'une fibrose endomyocardique expliquant une persistance ou une récurrence de l'adiastolie après péricardectomie.

* Clinique : on retrouve une symptomatologie d'insuffisance cardiaque globale. Le délai d'apparition s'étale de une à plusieurs décennies. Le temps de latence entre l'irradiation et le début des signes péricardiques atteint en moyenne 3,9 ans dans la série de R. LOIRE (71) et l'intervalle symptôme – intervention est de 3 ans.

Si l'installation est le plus souvent insidieuse, des débuts aigus ont été rencontrés 5 fois, le type multirécidivant une fois. Il faut souligner que dans 5 cas la construction s'était constituée après une première intervention exploratrice faite par thoracotomie antéro latérale.

* Evolution : elle se fait spontanément vers la mort plus ou moins rapidement. Après péricardectomie, on observe la persistance ou la récurrence de l'adiastolie témoin de la fibrose myocardique, pratiquement constantes dans ses formes. Il n'en reste pas moins nécessaire de discuter au cas par cas l'indication de la thoracotomie pour exploration péricardique et biopsie devant toute forme constrictive ou récidivante.

1-5-2-3- Les examens complémentaires dans les péricardites constrictives

* L'électrocardiogramme : il montre toujours des ondes T négatives ou biphasiques de faible amplitude, écrasées. De larges ondes P encochées sont fréquentes si le rythme est sinusal, telle celles des rétrécissements mitraux, des myocardiopathies, des cardiomyopathies hypertrophiques idiopathiques ou des atteintes ventriculaires gauches en défaillance cardiaque.

On ne retrouve pas d'aspect d'hypertrophie ventriculaire gauche ou bi ventriculaire. L'axe est en général, normal ou droit dans un nombre surprenant de cas. Le rythme est normal deux fois sur trois. Dans un tiers des cas, c'est une arythmie complète par fibrillation auriculaire, plus rarement un Flutter auriculaire.

* L'échographie cardiaque trans-thoracique : elle rend possible le diagnostic dans 60 à 90% des cas (4, 18, 82,87). Elle permet de faire la distinction entre la péricardite liquidienne où prédomine l'épanchement souvent avec de grandes quantités de liquide (une moyenne de 800 cc mais parfois jusqu'à 3 litres), et la péricardite constrictive où l'épanchement est peu important mais le péricarde est épaissi ou rigide en fournissant des éléments anatomiques et dynamiques témoignant de la compression des cavités droites :

- épaississement du péricarde : le péricarde est anormal si supérieur à 5 mm et pathologique si supérieur à 7 mm (100).
- Ouverture prématurée des valves pulmonaires : seul élément évocateur d'adiastolie.
- Le mouvement paradoxal, décrit par GIBBS, un septum d'épaisseur normal en systole et/ou en diastole semble le meilleur signe échographique des symphyses péricardiques constrictives (71).

La réalisation technique de l'échographie (74) peut être difficile (remaniement post radique des structures de la paroi thoracique). On peut alors avoir recours à l'échographie trans-oesophagienne ou se rabattre sur les autres examens.

* L'échographie trans-oesophagienne : elle permet une excellente évaluation de la localisation et du degré de l'épaississement péricardique en vue du traitement chirurgical. Elle permet aussi un enregistrement d'excellente qualité du flux veineux pulmonaire.

La combinaison des deux notions suivantes permet d'affirmer la constriction péricardique avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 94% :

- flux veineux pulmonaire systolique sur flux veineux pulmonaire diastolique supérieur à 0,65 pendant l'inspiration

- le pourcentage de modification respiratoire des flux diastoliques est supérieur à 40%.

* Le scanner : il ne renseigne pas sur les éléments dynamiques mais apporte une précision anatomique :

- mesure précise de l'épaisseur du péricarde (normale inférieure ou égale à 4 mm).
Le degré d'épaississement n'est pas un facteur à prendre en compte (104). Il n'existe que 29% de concordance avec les épaississements découverts en échographie cardiaque.
- Visualisation d'adénopathie médiastinale
- Epanchement pleural et/ou anomalie pulmonaire.

* L'IRM : elle permet d'évaluer plus précisément le degré d'épaississement du péricarde (18) et la présence d'épanchements pleuraux. Elle est nécessaire pour le diagnostic d'une éventuelle reprise de la maladie néoplasique et elle renseignera les chirurgiens sur l'état des structures sur lesquelles ils devront, le cas échéant, intervenir.

* La ventriculographie isotopique gauche au technétium ⁹⁹ :
cette méthode aide au diagnostic fonctionnel et anatomique par l'étude du remplissage ventriculaire gauche global et segmentaire. Le profil de remplissage observé en ventriculographie semble spécifique et différent de la cardiomyopathie restrictive (43). L'étude segmentaire de la fonction diastolique met en évidence, de façon simple, une diminution de la synchronisme de remplissage en présence d'une constriction. On peut espérer une aide au diagnostic dans les formes localisées.

* Le cathétérisme cardiaque : il doit être réservé (18) aux situations où la décision ne peut être prise sur la base des examens cités plus haut. Les éléments hémodynamiques suggérant une gêne à l'expansion diastolique (Dip-plateau diastolique, égalisation des pressions télédiastoliques droite ou gauche) sont très fréquentes (76%) (82), mais ne sont pas spécifiques et se rencontrent dans toute cardiopathie restrictive.

GROLLIER préconisent cet examen pour le dépistage précoce des atteintes péricardites associées aux péricardites constrictives. Il permet d'apporter un élément pronostic avant l'intervention chirurgicale en précisant le degré de l'atteinte myocardique si elle existe.

1-5-2-4- Pronostic des péricardites constrictives post radique :

Le traitement médical est celui de l'insuffisance cardiaque. Il n'est bien sûr que symptomatique et ne permettra au mieux de repousser l'échéance de l'opération. Certains (4) recommandent le traitement médical le plus longtemps possible mais sans tenir compte du type de péricardite. Ils ne disposent de plus que d'un suivi limité. Ils fondent certainement leur attitude sur les résultats peu encourageants de la chirurgie. L'usage des corticoïdes peut selon certains auteurs (26) freiner l'évolution de la maladie et faire gagner du temps avant la chirurgie.

Les chirurgiens n'aiment guère les péricardites post radiques et les chiffres leur donnent raison (18, 63, 71, 83). Il faut cependant à nouveau distinguer le cas particulier de la péricardite très exsudative avec un péricarde peu épaissi et peu remanié et où l'épanchement est responsable de la constriction. La réalisation dans ces cas là d'une fenêtre pleuro péricardique donne souvent de bons résultats.

Par contre dans le cas où le péricarde, très épaissi, est directement responsable de la restriction cardiaque, le pronostic est très défavorable. Les résultats de la péricardectomie (en règle générale antérieure d'un nerf phrénique à l'autre), pour des péricardites chroniques d'autre origine sont excellents (survie de 94% à 3 ans, 87% à 7 ans) (18). En revanche ceux des mêmes gestes effectués pour des péricardites post radiques sont inquiétants. Dans l'étude de KARMAN et COLL (63), un seul des six patients sélectionné pour l'opération (et qu'il a d'ailleurs refusé) a une survie de 10 ans. Les trois qui avaient pu être opérés sont décédés dans les mois suivants. Dans une autre publication, qui compare les résultats de plusieurs études, les chiffres sont à peine moins

alarmants : survie à long terme après péricardectomie 43%, décès précoce (moins d'un mois après) 22%, décès à moyen terme (moins d'un an) 35% (83).

Ces différences de pronostic entre péricardite chronique d'origine radique et celle d'autre étiologie, ont au moins deux explications :

- d'une part bien sûr, l'opération elle-même est souvent difficile, car le chirurgien doit intervenir sur un terrain très remanié par la radiothérapie (très nombreuses adhérences des structures médiastinales et de la paroi thoracique entre elles).
- d'autre part, ces mauvais résultats sont attribuables aux autres complications de la radiothérapie : sur le poumon (fibrose) mais surtout sur le cœur lui-même. Au premier rang de celle-ci la fibrose myocardique, puis les atteintes coronariennes.

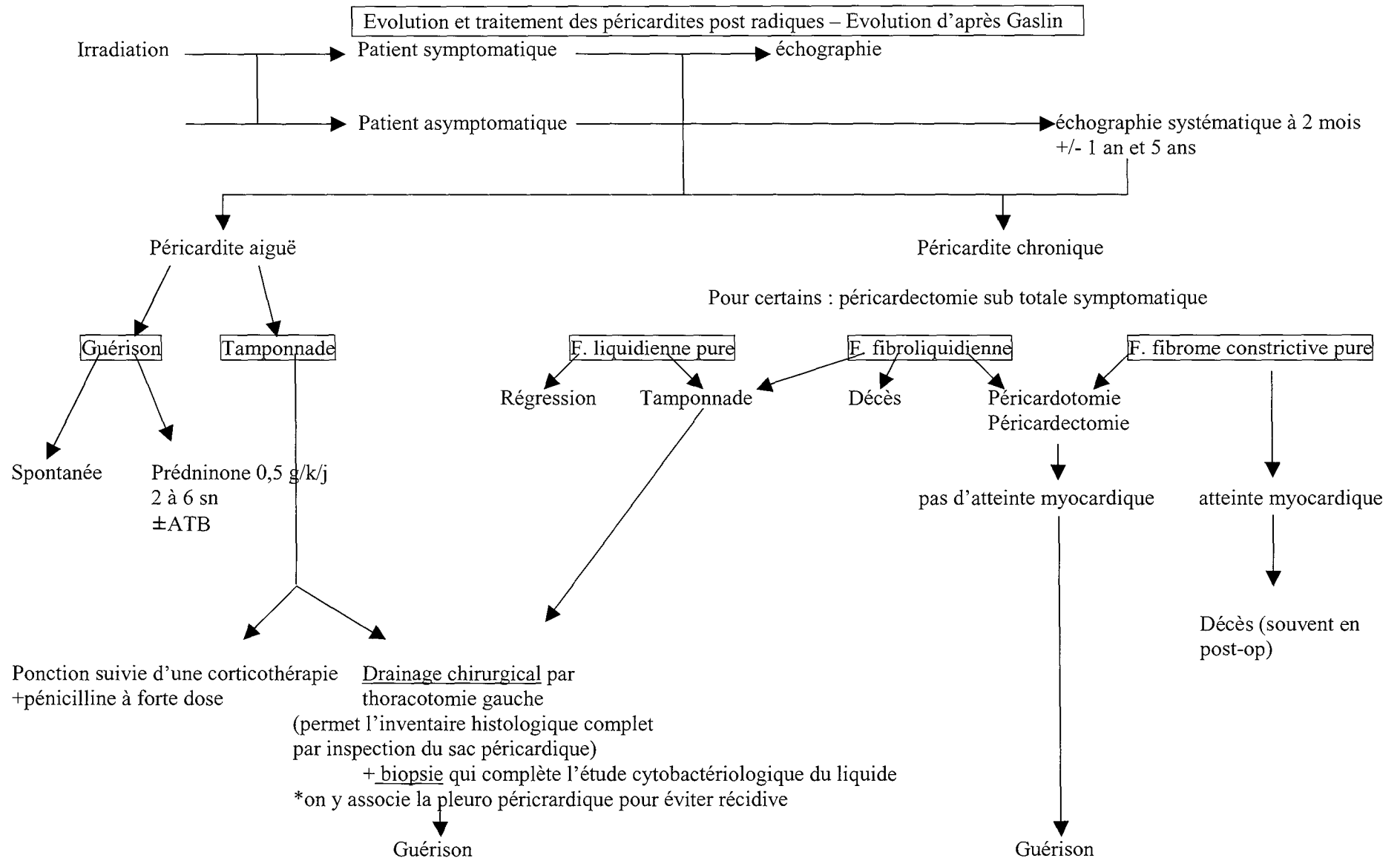
1-5-2-5- Traitement des péricardites chroniques :

L'indication d'un geste chirurgical et le choix thérapeutique (péricardectomie antérieure, simple dérivation par fenêtre pleuro péricardique, voire péritonéopéricardique) dépendront des conditions physiopathologiques de chaque cas, accessibles aujourd'hui grâce à la présentation clinique des différents types de péricardites constrictives décrites et aux données para cliniques (échographie, hémodynamique, ...). Des hésitations sont souvent levées par la mauvaise tolérance hémodynamique qui force la main (71).

*Traitement des péricardites chroniques de forme liquidienne non constrictive : la guérison peut être spontanée mais le plus souvent l'épanchement persiste et évolue progressivement vers la constriction. Le drainage chirurgical est ici encore préférable à la ponction simple car il permet la biopsie et le traitement radical, représenté par CHEBA (24), par une péricardotomie avec fenestration péricardo péritonéale. Pour éviter la récurrence et la constriction, KAGAN (61) propose une péricardotomie précoce. MORTON (81) va même jusqu'à proposer une péricardotomie sub totale systématique en cas d'épanchement chronique, l'intervention devant être d'autant plus précoce après la découverte de l'épanchement que celui-ci est symptomatique. Le résultat

est une substantielle amélioration de la survie à deux ans (70% contre 30% dans le groupe non opéré). Cependant ce geste assez lourd paraît excessif dans les formes peu anciennes (98).

*Traitement des péricardiques constrictives fibro liquidienues et fibreuses pures : elles imposent la péricardectomie. Rappelons que la thoracotomie gauche n'est pas toujours suffisante pour assurer une large péricardectomie et qu'il est parfois réalisé une section transversale du sternum avec thoracotomie bilatérale (88). En cas de fibrose endomyocardique importante, on observe la persistance ou la récurrence de l'adiastolie.



2- Les atteintes coronaires radiques :

2-1- Introduction

L'atteinte coronarienne est une complication rarement décrite après irradiation (48). Si l'attribution à la radiothérapie du rôle de facteurs de risque coronarien a été longue à faire l'unanimité, c'est pour deux raisons. D'une part, le temps de latence est en général plus long encore que pour les autres atteintes cardiaques (40, 79). D'autre part, il s'agit d'une pathologie extrêmement répandue et les patients ayant un passé d'irradiation ne représente qu'un pourcentage négligeable. Ils présentent de plus les mêmes facteurs de risque «habituels» que les autres. Les études intégrant tout ces paramètres sont difficiles à mener.

Le concept repose pourtant sur des évidences. Il y a d'abord la découverte à l'autopsie (15) d'une proportion significativement plus élevée des sténoses coronaires chez les jeunes patients irradiés que chez les patients du groupe témoin de la même tranche d'âge. Ensuite la description d'événements ischémiques mortels chez des jeunes patients sans autre facteur de risque (53, 54, 106) a été faite à plusieurs reprises.

Le risque de développer une coronaropathie radique est d'autant plus grand que le patient irradié est jeune (un âge où la coronaropathie est exceptionnelle dans la population «normale»). Les paramètres techniques paraissent également jouer un rôle majeur.

L'équipe de STANFORD a montré qu'au dessus de la dose de 30 Gray délivrée au médiastin inférieur, on ne retrouvait plus aucune augmentation du risque. On peut donc raisonnablement espérer que les modifications techniques introduites pour réduire le risque de complication cardiaque radique ont d'ores et déjà permis de diminuer de façon significative le risque à long terme d'infarctus du myocarde. Comme on l'a vu, les chimiothérapies anti cancéreuse peuvent potentialiser les radiations ionisantes, et notamment pour ce qui est des cardiopathies ischémiques. Selon FERRARI et Col. (40) les chimiothérapies de type poinçons de fuseau (vincristine, velpe,

vepeside, ...) utilisés dans les leucémies, les lymphomes etc. ... sont responsables d'insuffisance coronarienne aiguë survenant rapidement après leur administration. De même la cardiotoxicité du 5FU se manifeste le plus souvent par une douleur thoracique survenant lors de la seconde perfusion, avec modification électrocardiographique faisant évoquer un spasme coronaire, la douleur cédant en général avec l'arrêt du traitement et l'administration de dérivés nitrés.

2-2- Fréquence :

Ce n'est que dans les années 80 que l'observation de quelques décès par infarctus du myocarde de sujets guéris de leur maladie de Hodgkin a poussé les spécialistes à évaluer ce risque avec précision (29).

Dans la série de l'institut GUSTAVE ROUSSY l'incidence des infarctus du myocarde à 10 ans était de 3,9% chez des patients irradiés sur le médiastin alors qu'aucun n'était décelable chez des patients non irradiés (28).

Les essais de l'EORTC (European-Organisation-for-Research and treatment of cancer) incluant plus de 1 600 patients, d'âge moyen 31ans, traités pour maladie de Hodgkin de 1964 à 1988, ont permis de préciser le risque coronarien. L'incidence des infarctus du myocarde à dix ans était de 2,4%, 4,6% à 15 ans et 5,7% à 20 ans. Il est à souligner dans cette étude que l'infarctus du myocarde représente la seconde cause de décès après les 2^{ième} cancer. Il existe une grande fréquence des infarctus inauguraux et en particulier un risque important de mort subite (29, 56).

Les valeurs de risque relatif varient grandement selon les auteurs et doivent être considérés avec circonspection. Selon plusieurs études, la mortalité par infarctus du myocarde chez ces patients était multipliée par un facteur de deux à dix ... Mais si on en croit certains (54), il peut s'élever jusqu'à 45 si l'irradiation a lieu avant l'âge de 20 ans.

2-3- Physiopathologie :

Plusieurs mécanismes peuvent être retenus.

2-3-1- Fibrose intimale

Les lésions coronaires sont constituées par un épaississement des parois vasculaires avec fibrose intinale, parfois adventielles à laquelle peut s'associer une sclérose hyaline de la média. Pour PUCHEU (92), ces lésions fibreuses se développent en deux à trois mois et seraient liées à l'action directe de l'irradiation sur les tuniques vasculaires et en particulier l'endothélium. ARCHIMDAUD (6) rapporte que ces lésions surviennent habituellement pour des doses supérieures à 40 Gray et remarque que l'effet des radiations sur les artères se traduit par une prolifération fibroblastique de l'intima et de la média et par la perte des lames élastiques.

2-3-2- Atteinte des vaisseaux vasa-vasorum :

Une autre hypothèse met en jeu l'atteinte directe de la vascularisation des vaisseaux vasa-vasorum par les radiations. Plusieurs éléments plaident pour cette hypothèse : STEWART et FAJARDO (102) constatent que dans la période post irradiation précoce, l'atteinte semble porter essentiellement sur le réseau capillaire alors que les vaisseaux coronaires sont intègres. Par ailleurs, RUBIN (95) pense que la lumière des petits vaisseaux est plus facilement occluse par les différents effets de l'irradiation sur l'endothélium que celle des grands vaisseaux. Les petits vaisseaux évolueraient souvent vers la rupture provoquant ainsi l'ischémie pariétale des gros vaisseaux.

2-3-3- Potentialisation du processus athérogène :

En fait ces lésions fibreuses permettant d'évoquer la responsabilité de la radiothérapie sont souvent le plus souvent intriquées avec des lésions athéromateuses. En effet, il semble que l'irradiation potentialise le processus athérogène. AMRONIN (3) en 1964 remarque que des lapins soumis initialement à une radiothérapie puis à un régime athérogène de longue durée présente plus de lésions coronaires que les lapins soumis au régime athérogène seul.

Par ailleurs plusieurs observations autopsiques constatent que l'athérome ne s'est développé que dans la zone irradiée, ce qui laisse fortement présager l'effet favorisant de la radiothérapie sur le processus athéroscléreux. Ici encore, plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer le mécanisme physiopathologique de l'athérosclérose.

- MAC REYNOLDS (72) pense que le processus athéromateux après radiothérapie chez le sujet hypercholestérolémique résulte des lésions radiques de l'endothélium artériel, qui engendrerait des phénomènes d'agrégation plaquettaire et des dépôts de fibrine. Le thrombus mural ainsi formé devient alors le siège d'un processus de multiplication cellulaire et d'infiltration lipidique.

- BENDITT (11) propose une originale hypothèse : les cellules qui forment la plaque d'athérome proviennent d'une seule cellule musculaire lisse mutante, la plaque serait donc comparable à une tumeur bénigne de la paroi artérielle. Il remarque qu'après l'irradiation d'un poulet, il y a apparition dans l'intima d'un petit groupe de cellules musculaires migrant dans la média et présentant une raréfaction des jonctions inter cellulaires. Si l'animal est nourri avec un régime riche en lipides, ses cellules présentent une vacuolisation graisseuses à la différence des cellules du média environnant.

Des études immunologiques basées sur des méthodes enzymologiques ont montré que ces cellules étaient d'origine monoclonale.

2-3-4- Libération d'une substance antigénique

STEWART et FAJARDO (102) évoquent la possibilité d'une agression pariétale des artères due au rayonnement avec libération d'une substance potentiellement antigénique. Il y aurait alors formation d'anticorps anti-artère avec dépôt au niveau des zones atteintes et réaction de lésions auto immunes.

2-3-5- Spasme coronaire

Enfin MILLER (78) évoque la possibilité d'un risque de spasme coronaire accru après radiothérapie. Son hypothèse s'appuie sur l'observation d'un homme de 32 ans qui a développé une angine de poitrine quatre ans après une irradiation médiastinale pour maladie de Hodgkin.

L'étude coronarographique montrait des lésions peu sévères de la coronaire gauche, en revanche, le test au Méthergin était très positif avec occlusion sub totale. MILLER en déduit

que la physiopathologie de l'ischémie coronaire après irradiation myocardique pourrait être la combinaison de lésions des artères coronaires associée à une composante spastique, elle-même résultant des interactions entre agrégats plaquettaires et parois artérielles.

2-3-6- Conclusion

Il est possible que l'ensemble de ces hypothèses coexistent et qu'elles s'expriment plus ou moins selon le patient considéré. Enfin, il convient de tenir compte des facteurs propres à chacun, indépendants de l'irradiation, et qui jouent un rôle habituellement déterminant dans la genèse de la maladie athéromateuse : l'âge, la dyslipidémie, le tabac, la sédentarité et l'hérédité.

2-4- Histologie des lésions

D'après la littérature, on retrouve :

- une fibrose dans 40% des cas
- une fibrose plus athérome dans 30% des cas
- de l'athérome dans 20% des cas
- des coronaires saines dans 10% des cas

Dans l'étude autopsique de BROSIUS (15) concernant seize jeunes patients ayant subi une irradiation médiastinale, l'auteur retrouve un ensemble particulier de lésions coronaires avec :

- très peu de dépôt lipidique mais un rétrécissement fibreux de l'intima
- une prolifération du muscle de la média
- une fibrose adventitielle
- souvent moins de macrophages chargés de lipides que dans la plaque d'athérome classique.

2-5- Diagnostic clinique

2-5-1- Délai d'apparition

Elles se manifestent 4 mois à 28 ans après la dernière séance de radiothérapie, en moyenne 79 mois soit 6 ans et 7 mois après l'irradiation.

2-5-2 Mode de révélation

2-5-2-1- Formes symptomatiques

** L'infarctus du myocarde inaugural :* il s'agit du mode de révélation le plus fréquent. Cette forme représente 50 à 60% des observations recensées par PUCHEU (92).

Le pronostic est habituellement sévère avec une mortalité de 60% car l'infarctus est souvent compliqué d'emblée. Cet infarctus du myocarde inaugural peut être suivi d'un angor résiduel. Signalons enfin la possibilité d'un infarctus latent découvert d'une autopsie.

** l'angor :* il s'agit dans 30% des cas d'un angor d'effort typique apparaissant plusieurs années après l'irradiation (4 ans en moyenne). Mais on peut également observer des angor de repos ainsi que des formes spastiques. La symptomatologie de ces formes induites est superposable au syndrome angineux non induit par la radiothérapie. L'évolution malgré le traitement médical et/ou chirurgical peut s'effectuer vers la nécrose myocardique.

2-5-2-2- Formes asymptomatiques

Elles sont nombreuses mais difficilement quantifiables. Rappelons l'étude de BROSIUS (15) qui pratique l'autopsie de 16 patients de 15 à 33 ans décédés dans les suites d'une radiothérapie thoracique d'une cause à priori non coronaire. Six de ces patients étaient porteurs de sténose coronaire significative supérieure à 75%, parmi les dix autres on retrouvait des sténoses supérieures à 50%.

2-6- Examens complémentaires

2-6-1- Introduction

Comme nous l'avons vu la clinique est superposable à celle que l'on observe dans les coronaropathies non radiques. Les examens complémentaires sont également superposables mais certaines particularités doivent être signalées.

2-6-2- La radiographie pulmonaire

Le cliché thoracique, outre une augmentation du volume cardiaque peut montrer une fibrose pulmonaire associée.

2-6-3- La coronarographie

Les études coronarographiques montrent une prédominance des lésions mono tronculaires à type de sténose proximale en particulier de l'artère inter ventriculaire antérieure (54). Dans une étude de 42 cas où le siège des lésions est précisé on observe :

- une atteinte mono tronculaire dans 45% des cas (19/42)
- une atteinte bi tronculaire dans 21% des cas (9/42)
- une atteinte tri tronculaire dans 19% des cas (8/42)
- une atteinte quadri tronculaire dans 2% des cas (1/42)
- des coronaires saines dans 5% des cas (2/42)

Parmi ces atteintes, l'IVA est atteinte dans 60% des cas (25/42), la coronaire droite dans 48% (20/42), l'artère circonflexe dans 33% (14/42) et le tronc commun de la coronaire gauche dans 7% (3/42).

La possibilité de la normalité de cet examen, ou la mise en évidence de lésions minimales contrastant avec la sévérité des manifestations cliniques peut faire évoquer un mécanisme spastique.

L'atteinte essentiellement proximale des artères coronaires peut s'expliquer par les techniques d'irradiation médiastinale qui exposent beaucoup plus la base du cœur que la pointe en général protégée par un cache plombé, et ceci particulièrement dans les lymphomes avec atteinte médiastinale.

Selon SEBAG – MONTEFIORE, les nouvelles techniques d'irradiation utilisant des rayonnements de haute énergie, réduisent le volume cardiaque irradié, mais le segment antérieur du médiastin reçoit toujours approximativement une dose de 50 Gy. Ce territoire inclut la portion proximale de l'artère inter ventriculaire antérieure, alors que les autres coronaires reçoivent une dose un peu plus faible. Cela explique probablement que l'IVA soit la coronaire la plus souvent touchée par la radiothérapie.

Si certains patients décèdent de l'affection néoplasique initiale, nombreux sont ceux, parmi les patients atteints de coronaropathies post radiques, qui décèdent d'insuffisance ventriculaire gauche. Ceci est dû à l'importance inhabituelle de la nécrose, liée d'une part à la fréquente atteinte proximale de l'IVA, et d'autre part à la pauvreté de la circulation collatérale de suppléance chez des patients jeunes, non athéromateux.

Enfin, signalons sur le plan pratique, l'atteinte concomitante des artères mammaires internes qui interdit leur utilisation pour une éventuelle revascularisation.

2-6-4- Scintigraphie au Thallium ²⁰¹

Plusieurs équipes ont mis en évidence des anomalies à cet examen plusieurs années après une irradiation en mantelet, et ce sans aucune traduction clinique . Ces taux souvent élevés d'anomalie scintigraphique (jusqu'à 85%) (91) doivent être probablement modulés par l'observation récente que les adénopathies hodgkiniennes médiastinales paraissent elles mêmes capables d'entraîner des altérations significatives de la scintigraphie au Thallium et ce avant tout traitement.

2-7- Diagnostic différentiel

Devant des douleurs thoraciques il convient d'éliminer une péricardite aiguë, un envahissement néoplasique du réseau coronaire, du péricarde ou du myocarde, une dissection aortique, une embolie pulmonaire (le risque thrombogène et emboligène étant accru au cours des néoplasies).

2-8- Diagnostic étiologique

Il s'agit donc de déterminer si la coronaropathie présentée par un patient est imputable à l'irradiation thoracique subie par celui-ci. Il faudra donc préciser :

- l'âge : une coronaropathie post radique pourra être fortement suspectée si un sujet de moins de trente ans, sans antécédent ni facteur de risque cardio vasculaire
- la dose totale d'irradiation et la situation des différents champs d'irradiation
- le délai d'apparition de la symptomatologie par rapport à la période de l'irradiation
- la coronarographie peut être évocatrice, notamment lorsqu'elle montre une sténose isolée proximale mono tronculaire survenant sur un réseau coronarien de bonne qualité
- l'investigation la plus probante est le prélèvement biopsique per opératoire pour étude histologique avec recherche d'une fibrose intimale ou adventitielle avec sclérose hyaline de la média

2-9- Traitement des coronaropathies radiques

La conduite du traitement est sensiblement identique à celle des coronaropathies non radiques. Cependant quelques particularités doivent être soulignées :

- la fréquence de l'infarctus inaugural survenant en aval d'une lésion souvent isolée explique que relativement peu de patient ait bénéficié d'un pontage aorto coronarien secondaire
- par contre, un diagnostic précoce de coronaropathie chez des patients jeunes, porteurs le plus souvent de lésions mono tronculaire ou bi tronculaire sévères et

proximales avec un bon lit artériel d'aval permet d'envisager un geste de revascularisation, angioplastie trans luminale ou pontage veineux saphène.

AUDEBERT (7) réalise en 1982 sur 27 patients six pontages qui survivront et notent douze décès par infarctus chez les vingt et un non opérés. En cas d'angor pouvant bénéficier d'un pontage aorto coronaire, l'évolution est favorable dans 90 à 100% des cas (2). L'angioplastie coronaire trans luminale donne également de bons résultats (21).

Sur le plan pratique, signalons que :

- la sternotomie est parfois difficile du fait du remaniement du revêtement cutané
- le pontage mammaire interne ne peut être proposé en raison de la fréquence de l'atteinte radique de cette artère. En cas d'irradiation thoracique, on utilise, alors un pontage veineux saphène
- en l'absence d'indication chirurgicale, on pourra avoir recours aux bêtabloquants ou aux inhibiteurs calciques : ces derniers présentent l'intérêt d'être efficace en cas de mécanisme spastique.
- Les atteintes cardiaques cliniquement associées sont rares. Les patients victimes d'une nécrose myocardique étendue avec insuffisance ventriculaire gauche aiguë ou secondaire, pourront en cas d'échec du traitement médical, et à condition d'être en rémission complète de l'affection néoplasique initiale, bénéficier d'une transplantation cardiaque.

3- Les myocardiques radiques :

3-1- Introduction

Contrastant avec la reconnaissance rapide des péricardiques radiques, le risque myocardique après irradiation du médiastin est longtemps resté méconnu. En effet, l'atteinte post radique du myocarde a été rarement signalée au début, puis de plus en plus. Ce n'est que l'observation

de quelques décès par infarctus du myocarde du sujet jeune guéri de la maladie de Hodgkin qui a poussé les spécialistes à évaluer le risque avec précision (30).

3-2- Fréquence

La fréquence des myocardites est variable selon les auteurs.

- 4% sur 48 malades pour APPELFELD et WIERNICK (5)
- 13% pour VACHERON (108)
- 13% pour F. DELABY (34)

Cette fréquence est souvent sous estimée en raison de la latence clinique et/ou de leur association fréquente à une péricardite. La fréquence des lésions myocardiques est plus fréquente si on se réfère à des séries anatomo-pathologiques :

- 45% de lésions myocardiques après cancer du sein pour GUERIN (50)
- 50% de lésions myocardiques après cancer broncho-pulmonaire (15)

Le risque augmente encore si des anthracyclines sont utilisées de façon séquentielle ou concomitante (46).

3-3- Physiopathologie

3-3-1- Introduction

Leur pathogénie est mal élucidée. Il convient de distinguer les atteintes myocardiques secondaires à une atteinte coronarienne, des atteintes purement musculaires. Le mécanisme suggéré (4, 83) est celui d'une atteinte de la micro circulation par les rayons X avec ischémie diffuse du myocarde.

3-3-2- Réponse du tissu cardiaque à l'irradiation

Les modèles animaux ont permis de comprendre la réponse du tissu cardiaque à l'irradiation. Après une irradiation unique, se produit entre la 6^{ième} et la 48^{ième} heures une

réaction inflammatoire transitoire de toutes les tuniques du cœur. Cette réaction disparaît en 3 à 5 jours laissant alors la place à un processus de fibrose réactionnelle (37, 103).

Au niveau myocardique, après une phase exsudative, des anomalies sévères des capillaires s'installent dues à un œdème des cellules endothéliales provoquant une oblitération de la lumière ou une altération des membranes cellulaires responsables de micro thrombis. Ces anomalies sont maximales vers le 40^{ième} jour et diminuent vers le 70^{ième} jour.

Après le 100^{ième} jour, survient une raréfaction importante des capillaires, comme le montre la diminution du rapport nombre de capillaire sur nombre de myosite. Le renouvellement des cellules endothéliales ne parvenant pas à compenser la destruction des capillaires, survient une ischémie qui sera le lit de la fibrose réactionnelle (40).

3-3-3- Conséquence sur la fonction myocardique

Là encore les effets secondaires des radiations peuvent se décomposer en une phase précoce discrète mais intéressant volontiers la fonction systolique ventriculaire gauche et une phase plus tardive touchant plutôt la fonction diastolique ventriculaire gauche.

3-3-3-1- Effets précoces sur la fonction myocardique systolique :

Jusqu'à présent, les effets des radiations ont été peu étudiés à court terme. On retrouve cependant, chez l'animal, une chute de la fraction d'éjection réversible après six mois.

Chez l'homme, IKAHEIMO et ses collaborateurs ont publié, en 1985, une étude échographique réalisée avant puis 3 et 6 mois après radiothérapie conventionnelle pour néoplasie mammaire chez une vingtaine de femmes ne présentant aucun antécédent cardiovasculaire (58). L'examen pratiqué à la fin des séances d'irradiation mettait en évidence une diminution modérée mais statistiquement significative de la distance point E – septum et de la fraction de raccourcissement (de 35% plus ou moins 0,05 à 32% plus ou moins 0,06), modifications régressives

lors du contrôle effectué six mois plus tard. Les auteurs concluent à une dépression transitoire et le plus souvent asymptomatique de la fonction systolique ventriculaire gauche sur cœur préalablement sain.

Cette observation est confirmée la même année par une étude scintigraphique (32) mesurant les fractions d'éjections isotopiques droite et gauche de 91 patients, avant irradiation thoracique, à un mois puis à deux de celle-ci. L'analyse statistique relevait une diminution transitoire mais significative des deux fractions d'éjections par rapport à celle obtenue dans un groupe contrôle (pour lequel l'aire cardiaque n'est pas irradiée).

Le mécanisme pathologique de cette atteinte myocardique précoce, reste à ce jour mal élucidé. Une hypothèse intéressante avait été avancée, en 1970, par GIARD (45), et ses collaborateurs. Les auteurs rapportaient le cas d'une patiente de 58 ans ayant développé deux mois après cobathérapie externe pour thymome (dose totale reçue : 40 Grays), une insuffisance ventriculaire gauche accompagnée d'un syndrome inflammatoire marqué (VS à 86, 105 mmHg) avec hypergammaglobulinémie polyclonale et sécrétion d'anticorps anti nucléoprotéine. La symptomatologie clinique peu sensible au traitement classique de l'insuffisance cardiaque, s'était amendée sous corticothérapie (30 mg de Prednisone par jour). L'explication proposée était la suivante : les lésions de radio nécrose cellulaire myocardique libèrent dans la circulation, des composés antigéniques qui provoquent secondairement une réaction immunitaire à l'origine d'une véritable myocardite.

3-3-3-2- Effets tardifs sur la fonction myocardique systolique et diastolique

La fréquence de ces myocardiopathies post radiques tardives est diversement appréciée selon les équipes (4 à 13%). Elle semble en fait beaucoup plus élevée si on se réfère à des séries anatomopathologiques (pouvant aller jusqu'à 45% des cas dans les cancers du sein irradié, et jusqu'à 50% des cas dans les cancers broncho pulmonaires irradiés).

L'exploration systématique de la fonction systolique ventriculaire gauche chez des patients asymptomatiques irradiés donnait des résultats contradictoires : les différences observées étaient liées aux techniques d'irradiation utilisées. Ainsi les anciennes méthodes utilisant un seul faisceau incident antérieur sans protection carénaire était responsable d'une réduction significative de la fraction d'éjection isotopique ventriculaire gauche, aussi bien au repos qu'à l'effort, par rapport à la population témoin. Cette diminution s'avérait moins évidente avec des techniques modernes d'irradiation.

BURNS et ses collaborateurs (16) étudient en 1983 les fractions d'éjections isotopiques ventriculaires droite et gauche au repos et à l'effort chez 21 patients ayant bénéficié dans les 7 à 20 ans précédents d'une irradiation médiastinale isolée pour maladie de Hodgkin. Les résultats obtenus étaient comparés à ceux d'un groupe contrôle. Toutes les personnes incluses dans l'étude étaient asymptomatiques sur le plan fonctionnel. La fraction d'éjection isotopique ventriculaire droite s'avérait alors significativement abaissée à l'effort dans le groupe des patients irradiés. Cette différence pouvait s'expliquer par la position relativement antérieure du ventricule droit, exposant celui-ci aux plus fortes doses d'irradiation.

SAVAGE et ses collaborateurs (80) ont publié en 1990 une étude comparant la fraction isotopique ventriculaire gauche de repos, scintigraphie myocardique au Thallium²⁰¹ couplée à une épreuve d'effort chez 16 patients asymptomatiques ayant bénéficié au cours des années précédentes d'une radiothérapie médiastinale pour maladie de Hodgkin répartis en deux groupes :

- l'un ayant reçu une irradiation de tout l'aire cardiaque et d'un poumon (groupe 1)
- l'autre ayant bénéficié d'une protection partielle ventriculaire gauche (groupe 2)

L'étude révélait une diminution statistiquement significative de la fraction d'éjection isotopique ventriculaire gauche de repos dans le groupe 1. Les auteurs concluaient à une réduction infra clinique de la fonction systolique ventriculaire gauche, indépendante de toute

coronaropathie intercurrente puisque l'ensemble des scintigraphies myocardiques d'effort s'avérait négatif.

La fonction diastolique ventriculaire gauche reste jusqu'à présent peu explorée. Une étude échographique menée en Norvège en 1996, sur 116 patients ayant bénéficié d'une radiothérapie médiastinale plus ou moins associée à une chimiothérapie à dose infra cardio toxique dans le cadre d'une maladie de Hodgkin, mettait en évidence, par rapport à un groupe contrôle, une réduction significative du rapport E/A (concernant le flux transmitral) alors que les fonctions systoliques ventriculaires gauches restaient tout à fait préservées (59). L'atteinte myocardique à long terme pourrait ainsi concerner initialement la fonction diastolique ventriculaire gauche puis éventuellement la fonction systolique.

En pratique, il restait difficile de rapporter avec certitude une dysfonction systolo diastolique gauche à une myocardiopathie purement post radique. En effet, il s'y associe dans la plupart des cas, des coronaropathies ou des valvulopathies secondaires à l'irradiation et suffisamment évoluées pour engendrer, à elles seules, un retentissement myocardique.

3-3-4- Histologie

A la nécropsie l'examen du cœur révèle en dehors de l'atteinte péricardique, une atteinte du myocarde caractérisée par :

- des lésions diffuses des micro vaisseaux
- une atrophie des fibres myocardiques
- une fibrose ou fibro élastose, rarement une nécrose focale musculaire

L'endocarde est aussi le siège d'une fibrose mais son atteinte reste plus discrète et parfois asymptomatique. Il est assez fréquent d'observer des calcifications endocardiques à l'échographie ou des foyers de fibrose endocardique lors d'examens autopsiques.

En microscopie électronique, on décrit une accumulation de chromatine en périphérie du noyau, œdème périnucléaire, gonflement des mitochondries, atrophie et rupture des myofibrilles.

3-3-5- Manifestations cliniques :

3-3-5-1- Les formes mineures :

Elles sont les plus fréquentes et s'expriment par des anomalies électrocardiographiques, des troubles du rythme et des troubles conductifs. Nous développerons plus loin ces complications.

3-3-5-2- Les formes majeures

* La forme congestive : elle se caractérise par une insuffisance cardiaque de type systolique avec un aspect échographique de myocardiopathie dilatée. Il peut d'ailleurs être difficile de distinguer ce qui revient à la radiothérapie de ce qui revient à une éventuelle chimiothérapie cardio toxique associée.

*Altération de la fonction myocardique diastolique

l'altération de la compliance ventriculaire gauche aboutit dans les cas avancés à un tableau grave de cardiomyopathie restrictive souvent associée à une péricardite restrictive.

3-3-6 Examens complémentaires

3-3-6-1 L'échographie et l'angiographie isotopique ventriculaire

L'atteinte myocardique peut être détectée dans les formes latentes ou patentes par échographie ou angiographie isotopique ventriculaire droite ou gauche de repos et d'effort.

3-3-6-2- La scintigraphie myocardique Thallium 201

L'éventuelle utilité de cet examen a été soulignée par certains auteurs (94). Une hétérogénéité globale de fixation du traceur radioactif orienterait vers une myocardiopathie sans en spécifier l'origine.

3-3-6-3- La biopsie myocardique

La fibrose myocardique accompagne souvent (4, 83) la péricardite constrictive. Elle en est responsable de la persistance de l'insuffisance cardiaque diastolique après l'opération (87). Il s'agit alors d'une cardiomyopathie restrictive.

Il serait bien sûr très utile de pouvoir évaluer avant chirurgie laquelle des pathologies de la péricardite ou de la myocardite contribue le plus à la cardiopathie restrictive. Ceci permettrait d'éviter certaines péricardectomies. A cette fin, une biopsie myocardique a été recommandée (82). Mais certains auteurs (83) tempèrent cette proposition alléguant le peu de corrélation entre l'image histologique et la répercussion fonctionnelle. Pour d'autres auteurs (4), la péricardectomie conserve sa raison d'être quelque soit le résultat de cette biopsie. Seule l'évolution permettra d'évaluer le degré de la restriction cardiaque attribuable à la fibrose myocardique.

3-4- Evolution de la myocardiopathie radique :

En général, l'évolution est fatale en quelques mois après le diagnostic avec un tableau de défaillance cardiaque globale peu sensible au traitement digitalo diurétique et inotrope positif. Une hypothyroïdie associée, également provoquée par la radiothérapie médiastinale, devra systématiquement être recherchée car elle peut précipiter l'aggravation de la dysfonction myocardique.

GIARD a cependant obtenu la régression d'une cardiomyopathie radique sous corticothérapie évoquant alors l'intervention de mécanisme immunologique (prenant leur point de départ dans la libération d'antigènes myocardique issus de la nécrose cellulaire) dont le processus physiopathologique de cette affection. Il est donc souhaitable de préconiser un traitement d'épreuve par corticothérapie tout en sachant que celle-ci peut aggraver voire induire des troubles de la conduction, ceci pouvant justifier une exploration électrophysiologique avant et pendant la prescription de corticoïdes.

4- Les atteintes valvulaires radiques :

4-1- Introduction

Si les atteintes post radique des autres tuniques cardiaques et des coronaires ont fait l'objet de nombreuses publications et controverses, l'endocarde mural et valvulaire, quant à lui, a suscité moins d'intérêt jusqu'à une date récente. Pourtant, FAJARDO et ses collaborateurs décrivent dès 1970, des modifications de l'endocarde mural après irradiation (37), modifications rappelant celles observées dans les fibro-élastoses congénitales (fibrose focale associée à une multiplication du nombre de fibres élastiques).

4-2- Fréquence

La fréquence exacte des lésions valvulaires et des atteintes endocardiques secondaires à la radiothérapie est impossible à préciser. Les cas décrits sont sporadiques et il convient, là encore, de faire la part de ce qui revient à l'atteinte elle-même et de ce qui revient à l'atteinte musculaire ou coronaire.

Une dose inférieure à 30 Grays ne semble pas induire de lésion valvulaire. Une dose de 31 à 41 Grays provoque 12% d'atteinte valvulaire.

Ces atteintes ne sont certainement pas aussi rares que ne le laisse supposer le peu de cas particulier. BROSIUS (15) retrouve sur son étude autopsique concernant 16 sujets jeunes irradiés, 13 cas d'épaississement fibreux de l'endocarde valvulaire. Il faut noter que l'apparition d'une valvulopathie accompagne quasiment toujours d'autre complication post radiothérapique et ne se retrouve que très rarement au premier plan. Lors de cette même étude, BROSIUS a mis en évidence :

- 15 cas d'épaississement péricardique
- 2 cas d'épaississement fibreux endocardique
- 8 cas d'une fibrose interstitielle myocardique
- des lésions coronaires

Une étude échographique norvégienne menée en 1996 sur 116 patients irradiés pour maladie de Hodgkin, retrouvait une fréquence de régurgitation surtout aortique mais également mitrale significativement plus élevée que celle observée dans un groupe témoin.

Le sexe féminin semble être plus exposé sans que les auteurs puissent expliquer le fait. Par ailleurs, l'adjonction d'une chimiothérapie n'augmenterait pas le risque d'atteinte valvulaire.

4-3- Physiopathologie

L'hypothèse pathogénique commune faisant intervenir, comme mécanisme initiateur, une atteinte post radique de la micro circulation ne s'applique pas au tissu valvulaire, qui est avasculaire. Ce dernier apparaît comme relativement résistant aux effets immédiats d'irradiation ionisante. Néanmoins, avec le temps, les dégâts cellulaires associés au micro traumatisme lié aux modifications incessantes des régimes de pression, vont provoquer un épaississement valvulaire, puis une déformation valvulaire engendrant d'abord une régurgitation puis sténose devenant hémodynamiquement significative au cours du temps.

Mais les lésions constatées peuvent être multifactorielles, secondaires à une atteinte des cordages et des piliers, à une dilatation ventriculaire ou à une ischémie.

Dans la série anatomopathologique de BROSIUS (15) l'examen systématique, pratiqué en moyenne 4,5 ans après irradiation médiastinale mettait en évidence chez 80% des patients, un épaississement fibreux de l'endocarde valvulaire sans traduction clinique antérieure. Cet épaississement semble marquer le stade initial de la valvulopathie. Il concerne essentiellement les valves des cavités gauches alors que l'endocarde mural semble plus atteint au niveau de l'oreillette et du ventricule droit.

A noter, que les radiations peuvent donner lieu à des sténoses sous valvulaires notamment pulmonaires par le biais d'une fibrose ou d'une inflammation de l'endocarde et du myocarde muraux.

4-4- Manifestations cliniques

Les manifestations valvulaires sont plus fréquentes lors de contrôle systématique que cliniquement symptomatique.

4-4-1- Délai d'apparition

Le délai entre radiothérapie et atteinte valvulaire va selon DETRANO (34) de 5 à 11 ans. CARLSON montre dans une série de 35 cas qu'une atteinte valvulaire asymptomatique est en moyenne diagnostiquée 11,5 ans après la première irradiation alors que celle-ci ne devient symptomatique qu'au bout de 16,5 ans.

4-4-2- Localisation

Les manifestations valvulaires post radiques sont essentiellement des valvulopathies fuyantes. Les atteintes mitro aortiques sont plus fréquentes (93%) que les atteintes tricuspidiennes ou pulmonaires.

4-4-2-1- Au niveau des cavités gauches

L'insuffisance mitrale est la plus fréquemment décrite dans la littérature : 15 à 30% selon certaines études.

Le processus fibrosant concerne la continuité mitro aortique, réalisant une atteinte bivalvulaire plus ou moins complexe. Il s'agit le plus souvent d'une véritable maladie valvulaire, associant sténose et régurgitation dans des proportions variables au cours du temps.

Les régurgitations minimales, modérées à moyennes constituent les anomalies les plus fréquemment détectées à la phase précoce puis l'évolution se fait quasiment vers une sténose valvulaire prédominante.

Le mécanisme de l'insuffisance mitrale s'avère généralement mixte :

- restrictif : par restriction du mouvement des feuillets ou fibrose d'un pilier
- fonctionnel : par dilatation annulaire ou modification de la géométrie valvulaire

4-4-2-2- Au niveau des cavités droites

L'insuffisance tricuspide est le plus souvent conséquence d'une dysfonction ventriculaire droite. En effet, les phénomènes de fibrose endomyocardique touchent plus volontiers les cavités droites du fait de l'exposition plus antérieure de celle-ci, tandis que les micro traumatismes générés par le plus important régime de pression auxquels sont soumises les valves des cavités gauches expliquent la prépondérance de leur atteinte.

Néanmoins, KNIGHT (62) a décrit en 1995, une fuite tricuspide organique massive, responsable d'une décompensation cardiaque droite nécessitant une annuloplastie. Quelques cas de sténose infundibulaire pulmonaire sous valvulaire ont été rapportés dans la littérature.

4-5- Traitement :

Il convient tout d'abord de rappeler l'intérêt de l'échographie dans le dépistage systématique et le suivi de telles atteintes valvulaires qui s'avèrent longtemps asymptomatiques.

Une antibiothérapie classique sera à envisager, en cas des besoins, du fait du risque oslérien.

Le traitement est chirurgical quand les atteintes valvulaires sont importantes, que l'état local et général ainsi que l'évolution de la néoplasie le permettent. Ce traitement chirurgical est difficile et risqué : comment on l'a vu, la valvulopathie n'est en général pas isolée mais accompagne toujours d'autres complications cardiaques post radiques. Il faut donc associer le remplacement valvulaire à d'autres gestes chirurgicaux (pontage aorto coronarien, péricardectomie), ou effectuer un double remplacement valvulaire.

CARLSON et ses collaborateurs décrivent en 1991, le premier succès à moyen terme d'une chirurgie combinée comprenant double remplacement mitro aortique par prothèse mécanique à ailettes et mono pontage saphène marginale (19)

5- Anomalies électrocardiographiques et troubles de la conduction

5-1- Anomalies électrocardiographiques

Les anomalies électriques au cours et au décours immédiat d'une irradiation sont fréquentes (12, 69). Elles se traduisent par des troubles de la repolarisation avec onde T aplatie le plus souvent, et parfois inversion de l'onde T sur les dérivations explorant la partie antérieure du cœur. On constate moins fréquemment des modifications de l'espace QT, du segment ST voire de l'onde P. Elles correspondraient à l'expression d'une réaction péricardique et myocardique à l'irradiation (23).

Elles surviennent dans les six premiers mois, parfois quelques jours après l'irradiation. Leur persistance à distance de l'irradiation ne s'observe que dans 15 à 30% des cas.

Leur interprétation est discutée, négligée par LEACH qui constate des altérations fréquentes de l'électrocardiogramme chez 43 patients soumis à une radiothérapie thoracique, mais qui retrouve des altérations identiques chez d'autres sujets avec une seule mastectomie. Il est en fait bien difficile de savoir si ces anomalies électriques témoignent d'une atteinte myocardique ou d'une simple péricardite aiguë, précoce et frustre.

L'attitude à adopter devant ces troubles de la repolarisation diffère selon les auteurs. VINCKE (cité par RUBIN) (95) après l'étude de 40 sujets irradiés par une dose de 60 Grays, pense que ces anomalies ne doivent évidemment pas limiter l'irradiation.

En revanche, HARTMANN (55) préconise l'arrêt de la radiothérapie devant l'apparition de troubles électrocardiographiques. WHITFIELD et KUNKLER notent que les inversions des ondes T coïncident avec la survenue de lésions cutanées érythémateuses. Ces auteurs considèrent que ces troubles de la repolarisation résultent d'altération myocardique directe et que ces modifications électriques sont un bon témoin de la tolérance myocardique à l'irradiation.

En tout état de cause, l'échographie peut aider à préciser le type de l'atteinte et la conduite à tenir.

5-2- Les troubles du rythme

Les troubles rythmiques sont souvent précoces, parfois même en cours de traitement, maximaux vers la 4^{ième} semaine pour des doses totales d'irradiation dépassant 20 Grays et régressant généralement dans l'année qui suit l'irradiation (108).

On rencontre le plus souvent des troubles du rythme supra ventriculaire, fibrillation auriculaire le plus souvent mais aussi flutter voire tachycardie sinusale paroxystique. Emile FERRARI (38) décrit en 1995, l'observation de deux patients présentant une tachycardie sinusale permanente non expliquée par des causes secondaires habituelles, ayant débuté dans les suites immédiates d'une radiothérapie et durant respectivement 3 et 6 ans. Ceci n'avait jamais été décrit jusque là dans les complications d'une péricardite post radiothérapique.

Les troubles du rythme ventriculaire existent également, à type d'extrasystole ventriculaire, de tachycardie et de fibrillation ventriculaire. Selon VACHERON, quelques cas de mort subite après irradiation de cancer bronchique ont été attribués à des accès de tachycardie ventriculaire. LEE (68) provoque une fibrillation ventriculaire chez 70% de porcs traités par radiothérapie et régime athérogène, témoin d'un phénomène de potentialisation.

5-3- Les troubles de la conduction

L'atteinte du tissu de conduction est une complication plus rare et plus récemment décrite, mais il est possible qu'il passe inaperçu en raison de l'absence fréquente de toute symptomatologie clinique. En 1990, seules une vingtaine d'observation de BAV ont été rapportés après radiothérapie médiastinale (36, 39).

Il est intéressant de noter que leur survenue est le plus souvent précédée d'une atteinte péricardique (2, 36), voire d' autres anomalies de la conduction : bloc de branche, allongement de l'espace PR.

Cette atteinte du tissu de conduction survient pour des doses supérieures à 35-40 Grays (40, 53).

Le temps de latence peut être très long, jusqu'à 23 ans avec une médiane à 13 ans (36).

La mise en cause de la radiothérapie ne peut être que la conséquence de l'élimination des autres causes de BAV de haut degré. Ces troubles conductifs à type de bloc de branche ou de BAV complet ne prennent de valeur que chez le sujet jeune et surtout quand l'autopsie confirme la fibrose myocardique. Ils sont essentiellement expliqués soit par une fibrose myocardique avoisinante, soit par une fibrose ischémique secondaire du faisceau de His et de ses branches.

Trois diagnostics étiologiques différentiels doivent être discutés devant l'apparition d'un BAV de haut degré chez une personne présentant des antécédents de radiothérapie médiastinale :

- BAV dégénératif (du sujet âgé ou parfois du sujet jeune, réalisant une maladie de Lenègre)
- BAV lié à un envahissement des voies de conduction par le processus tumoral primitif (lymphomateux ou d'autre nature)
- BAV ischémique secondaire à une coronaropathie , en partie d'origine post radique

D'après l'observation de EBAGOSTI (36) un bloc syncopal est toujours à craindre, même s'il n'existe pas de trouble conductif auriculo ventriculaire ou intra ventriculaire décelable sur ECG externe. Par contre, de telles anomalies, même asymptomatiques, doivent inciter à réaliser des explorations telles que : examen clinique approfondi, Holter ECG, épreuve d'effort, exploration électrophysiologique car des blocs syncopaux sont précédés 8 fois sur 12 de troubles conductifs auriculaires ou intra ventriculaires. La survenue préalable d'une autre atteinte cardiaque, myocardique, coronarienne et surtout péricardique constitue un élément de préemption à prendre en considération. L'atteinte péricardique, qu'elle soit clinique ou seulement anatomique est signalée dans tous les cas rapportés (36).

Cette complication peut être traitée avec succès par la mise en place d'un stimulateur intra cardiaque. Le pronostic dépend donc essentiellement des lésions péricardiques et myocardiques associées. Les avis sont partagés quant à l'influence des corticoïdes (administrés pour lutter contre l'épanchement péricardique associé). Dans certains cas, ce traitement améliore le trouble de la conduction, dans d'autres au contraire il l'aggrave : ce fait est bien illustré par le cas de ALI et Coll. (1). Il convient donc de surveiller l'apparition d'un éventuel trouble de conduction intra cardiaque chez les malades qui seront soumis à une corticothérapie.

5-4- Dysfonctionnement de pacemaker

Si l'utilisation des rayons X à faibles doses, à visée diagnostic, n'est pas incriminée, l'effet délétère de la radiothérapie sur les stimulateurs cardiaques est actuellement reconnu (8).

Il peut se manifester sous trois formes (8) :

- élévation du seuil de stimulation et de détection, liée à la fibrose endomyocardique.
- dysfonction transitoire liée à l'effet électro magnétique (en particulier avec les accélérateurs linéaires) : l'interférence avec l'interrupteur magnétique du stimulateur provoque des variations de la fréquence programmée ainsi que la perte de la fonction inhibitrice.
- dysfonction plus durable apparaissant pendant l'irradiation ou dans les jours qui la suivent (40).

Il semble que les nouveaux stimulateurs contenant des circuits CMOS (complementary metal oxide semi-conductor circuitry) soit plus vulnérable que les anciens modèles (8, 48). Les dysfonctions constatées peuvent être :

- Un emballement auriculaire avec augmentation sensible de la fréquence ventriculaire
- Un défaut de stimulation ou de détection pouvant être responsable d'une augmentation de 30 à 45% de la fréquence ventriculaire

- Impossibilité de reprogrammation voire une panne totale

Il importe donc surtout chez les patients totalement dépendants d'un entraînement, de protéger le boîtier ou de l'exclure du volume irradié. Le déplacement du pacemaker peut être parfois indispensable. Le contrôle régulier du stimulateur et l'enregistrement de l'ECG, éventuellement du Holter sur 24 heures sont recommandés (74).

Conclusion

La radiothérapie est une arme majeure dans de nombreuses stratégies thérapeutiques anti cancéreuses. Ses bénéfices ne doivent pas faire méconnaître ses complications potentielles, en particulier cardio vasculaire. L'amélioration des techniques du traitement, en réduisant l'irradiation des tissus sains tout en conservant le même contrôle tumoral, tient une place fondamentale dans cette prévention.

Pour bon nombre de patients atteints de la maladie de Hodgkin il sera difficile d'améliorer davantage le contrôle de la maladie, les enjeux sont de maintenir les résultats acquis, de réduire les risques de complication liés au traitement et de permettre aux patients d'avoir pendant ou au décours du traitement, la meilleure qualité de vie possible. Ces objectifs justifient la poursuite d'essai thérapeutique, de façon à définir les modalités optimales du traitement pour les différents groupes pronostics. Les conséquences attendues sont la réduction de la durée du traitement, la possibilité de traiter certains patients par la seule chimiothérapie, sans recours à la radiothérapie. Pour les formes graves qui échappent au traitement classique, un renforcement de la chimiothérapie initiale et l'intensification de la chimiothérapie avec auto greffe de cellule souche hématopoïétique sont en cours d'évaluation. Il faut souligner que les alternatives aux moyens classiques que sont la chimiothérapie et la radiothérapie, n'ont pas encore de place définie dans le traitement des lymphomes Hodgkiniens.

De nombreux essais ont évalué l'efficacité et la toxicité précoce et tardive d'irradiations dont le fractionnement et l'étalement étaient différents du traitement classique. La radiothérapie hyper fractionnée (réduction des doses par fraction) semble par exemple protéger les tissus sains à renouvellement lent et diminuer le risque de complications tardives. L'évolution des techniques de radiodiagnostic (imagerie par résonance magnétique «IRM»), permet une meilleure définition du volume tumoral et une adaptation plus fine du volume irradié. Des dosimétries personnalisées sont réalisées

d'après cette imagerie et permettent de moduler la radiothérapie en fonction de l'anatomie de chaque patient. La radiothérapie conformationnelle (en trois dimensions) est en plein essor : son but est de réduire la dose délivrée aux tissus sains tout en maintenant une dose élevée dans le volume tumoral. Plus récemment, la radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) est en cours de développement et permet de réduire encore la dose au niveau des organes critiques. Les premiers résultats de l'image par résonance magnétique sont très prometteurs et suggèrent un développement très large dans les années qui viennent. Des substances radio protectrices sélectives sont également en cours d'évaluation : leur association à la radiothérapie pourrait réduire les effets secondaires sans diminuer le contrôle tumoral (par exemple l'amifostine).

Dans la majorité des cas, il existe un temps de latence important entre la thérapeutique en cause et l'apparition des effets indésirables. Ce délai peut ou doit être utilisé comme un atout en permettant une identification précoce des éventuelles complications et une attitude thérapeutique adaptée pour peu que l'on se donne les moyens d'un suivi régulier et orienté. Il serait effectivement dommage de gâcher les excellents résultats parfois obtenus en cancérologie, grâce en particulier à la radiothérapie, par un manque de connaissance et/ou de rigueur dans le suivi cardiologique de ces patients.

Certainement une surveillance régulière, prolongée toute la vie, demeure indispensable. Ces modalités optimales, c'est à dire le rythme et les indications des examens para cliniques, n'ont pas été évalués. Au cours des 5 premières années, l'intervalle entre chaque consultation augmente progressivement de 3 à 6 mois, puis une fois par an après 5 ans. L'importance d'un diagnostic précoce en cas de rechute et l'évaluation des conséquences du traitement sur la vie personnelle, familiale et socio professionnelle, justifie un calendrier assez rapproché. Une meilleure connaissance des complications à long terme, en particulier l'infarctus du myocarde, les seconds cancers et les risques infectieux, justifient des informations et des mesures spécifiques pour mieux

protéger les patients guéris de leur maladie. La participation du patient pendant et après le traitement devient désormais un atout important pour obtenir une guérison sans complication.



Bibliographie

1. ALI M.K., KHALIL K.J., FULLER L.M., LEACHMAN R.D., SULLIVAN M.P., LOH K.K., GAMBLE J.F., SHULEMBERGER C.C.
Radiation related myocardial injury. Management of 2 cases.
Cancer, 1976, 38, pp 1941-1945
2. AMRONIN G.D., GILDENHORN H.C., SALOMON R.D., NADKARNI B.B., JACOBS M.L.
The synergism of x irradiation and cholesterol fat feeding on the developpement of coronary artery lesions.
J.Atheroscler.Res, 1964, 4, pp325-334
3. APPELFIELD M.M., COLE J.F., POLLOCK S.H., SUTTON F.J., SLAWSON R.G., SINGLETON R.T., WIERNIK P.H.
The late appearance of chronic pericardial disease in patient treated by radiotherapy for Hodgkin's disease.
Annal.Int.Med, 1981, 94, pp 338-341
4. APPELFIELD M.M., WIERNICK P.H.
Cardiac disease after radiation therapy for Hodgkin's disease:analysis of 48 patients.
Am.J.Cardiol, 1983, 51, pp1979-1981
5. ARCHIMBAUD P.
Les complications cardiaques de la radiotherapie.
These de doctorat en medecine, Montpellier, 1979, n°179
6. AUDEBERT A.A., CUSSAC A., KRULIK M., LECOMTE D., LAB J.P., BERTON J.L., GRAISELY B., DEBRAY J.
Etude des coronaropathies radiques.
Ann.Med.Int, 1982, 133, pp 269-271
7. BAYLAC-DOMENGETROY F., ELBAZ-ROSTYKUS C., CHRISTIAENS L., GALLIMARD J.F., COISNE D., ALLAL J., BARRAINE R.
Complications cardiaques de la radiotherapie.
Sem.Hop.Paris, 1998, 64, n°21, pp 1407-1414
8. BAYLAC-DOMENGETROY F., GALLIMARD J.F., ELBAZ-ROSTYKUS C., COISNE D., ALLAL J., BARRAINE R.
Complication rythmologique de la radiotherapie.A propos d'un cas.
Ann.Cardiol.Angeiol, 1989, 38, pp 219-223
9. BENACERROF A., ZISKIND B., THIBAUT F., KANOUI A., CHARLIER P., ALBAHARY C.
Pericardites post-radiques:5 observations.
La. Nouv.Press.Med, 1979, 8, 44, pp 3613-3616

10. BENDITT E.P.
The origine of atherosclerosis.
Scientific American, 1977, 2
11. BERNARD A., BOURGHIS J.
Radiotherapie: notions radiobiologiques, principaux effets secondaires.
La revue du praticien, 2001, 51, pp 1265-1271
12. BIRAN S., HOCHMAN A., STERN T.
Therapeutic irradiation the chest and electrocardiographic changes.
Clin. Radiol, 1969, 20, pp 433-439
13. BOURHIS J., HABRAND J.L., MORNEY F.
Effets secondaires et complications de la radiotherapie.
UPJOHN MSL traitement et prevention n°2, 1995
14. BRINKER CK., FIELD F.E.
Absorption from the pericardial cavity.
J.Exp.Med, 1931, 53, p 143
15. BROSIUS F.C., WALLER B.F., ROBERTS W.C.
Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3500 of the heart.
Am J Med, 1981, 70, pp 519-530
16. BURNS R.J., BAR-SHLOMO B., DRUCK M.N.
Detection of radiation cardiomyopathy by gated radionuclide angiography.
Am.J.Med, 1983, 74, pp 297-302
17. BYHARDT R., BRACE K., RUCKDESCHEL J., CHANG P., MARTIN R., WIERNICK P.
Dose and treatment factor in radiation related pericardial effusion associated with the mantle technique for Hodgkin's disease.
Cancer, 1975, 35, pp 795-802
18. CACOUB P., WECHSLER B., CHAPELON C., GANDJBAKHCH I., BLETRY O., PIETTE J.C., CABROL C., GODEAU P.
Pericardite chroniques constrictives, 27 observations.
Press.Med, 1991, 43, pp 2185-2190
19. CARLSON R.G., MAYFIELD W.R., NORMANN S.
Radiation-associated valvular disease.
Chest, 1991, 99, 3, pp 538-545
20. CAZIN B., GORIN N.C., LAPORTE J.P., GALLET B., DOUAY L., LOPEZ M., NAJMAN A., DUHAMEL G.
Cardiac complications after bone marrow transplantation. A report on a series of 63 consecutive transplantations.
Cancer, 1986, 57, pp 2061-2069

21. CENAC A., GAUDREAU S., VERNANT P.
Epanchement pericardique et radiotherapie mediastinale.
Nouv.Press.Med, 1975, 4, p 185
22. CHAPPUIS MICHEL A., KAESER P., ENRICO J.F., MIRIMANOFF R.O.
Pericardites et autre atteintes cardiaques,consequences tardives de la radiotherapie.
Revue Medicale De La Suisse Romande, 1996, 116, pp 429-439
23. CHEBAT J., UZZAN D., GILBERT J., LECHIEN J., SEIGNEUR F., ISRAEL ASSELAIN R.
Complications de la cobaltherapie mediastinale pour maladie de Hodgkin.
Revue.Fr.Mal.Resp, 1977, 5, pp 189-200
24. CHOMETTE G., AURIOL M., BROCHERION C.
Complications endothoraciques des irradiations externes.Etude anatomopathologique.
Rev.Fr.Mal.Resp, 1977, 5, pp 165-178
25. COLTART R.S., THOM C.H., ROBERTS J.T., PETCH M.C.
Severe constrictive pericarditis after single 16 Mev anterior mantle irradiation for Hodgkin's disease.
Lancet, 1985, pp 488-489
26. COSSET J.M, HENRY-AMAR M., GIRINSKI T., MALAISE E.P., DUPOUY N., DUTREIX J.
Late toxicity of radiotherapie in Hodgkin's disease,the role of fraction size.
Acta radiologica, 1988, 27, pp 123-129
27. COSSET J.M, HENRY-AMAR M., PELLAE COSSET B and al.
Pericarditis and myocardial infarctions after Hodgkin's disease therapy at the Institute Gustave Roussy.
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys, 1991, 21, pp 447-449
28. COSSET J.M., HENRY-AMAR M., MEERWALDT J.H.
Long term toxicity of early stage of Hodgkin's disease therapy:the EORTC experience.
Ann.Oncol, 1991, 2(suppl 2), pp 77-82
29. COSSET J.M., HENRY-AMAR M.
Complications a long terme de la radiotherapie.
Presse medicale, 1997, 26, pp 1107-1112
30. DANA M., COLOMBEL P., BAYLE-WEISGERBER C., FEILLET F., DESPREZ-CURELY J.P.,
BERNARD J., CHOTIN G.
Les pericardites apres irradiation du mediastin par grands champs dans la maladie de Hodgkin.
J.Radiol.Med.Nucl,1975,59,pp 335-341
31. DARCOURT J., MIGNECO O., LAGRANGE J.L.
Assessment of acute tempory asymptomatic ventricular dysfunction during thoracic irradiation.
Eur.J.Nucl.Med,1985,15,p 479
32. DAUPHIN M.
Quels risques cardiaques après radiothérapie thoracique ?
La revue Prescrire, 2001, 21, 217, pp 395-396

33. DELABY F.
Radiolesions mediastinales.Etude critique de la litterature et presentation d'une observation.
Memoire pour le CES de radiologie option radiotherapie.Universite Paris Sud.Faculte de medecine
Kremlin Bicetre.Paris.1992
34. DETRANO R.C., YIANNIKAS J., SALCEDO E.E.
Two-dimensional echocardiographic assesement of radiation-induced valvular heart disease.
Am.Heart.J,1984,107,pp 584-585
35. DI MATTEO J., VACHERON A., HEULIN A.
Complications cardiaques de la radiotherapie thoracique.
Arch.Mal.Coeur,1978,4,pp 447-452
36. EBAGOSTI A., GUEUNOUN M., FABRE R.
Bloc auriculo ventriculaire:complication de la radiotherapie du mediastin.
Arch.Mal.Coeur,1989,82,pp 935-939
37. FAJARDO L.F., STEWART J.R.
Experimental radiation induced heart disease.
Am.J.Pathol,1970,59,pp 299-316
38. FERRARI E., BAUDOUY M., CAMOUS J.P., GRATTECOS M., SCHNEIDER M., MERAND P.
Tachycardie sinusale rebelle:complication tardive de la radiotherapie.
Ann.Cardiol.Angiol,1995,44(4),pp 185-187
39. FERRARI E., DARMON J.P., TAILLAN B., CAMOUS J.P., LEONETTI J.A.
Bloc auriculo ventriculaire radique 18 ans apres traitement d'une maladie de Hodgkin.
Presse.Med,1990,19,pp 1463-1464
40. FERRARI E., LAGRANGE J.L., TAILLAN B., BAUDUY M., MORAND PH.
Complications cardiaques de la radiotherapie.
Ann Med Interne,1993,144, pp23-27
41. FOUCHARD J., JOLY J., ROUSSEAU J., HERREMAN F., SOL C.H.,.
Pericardites constrictives et myocardites post-radiotherapiques avec insuffisance mitrale.
Sem.Hop.Paris,1978,54,pp 41-42
42. FURBER A., PEZARD P., GESLIN P., LEJEUNE J.J., JALLET P., TADEI A.
Interet de la ventriculographie isotopique et de l'imagerie par resonance magnetique dans le
diagnostique de la pericardite constrictive.
Arch.Mal.Coeur et vaisseaux,1993,86,pp 1351-1358
43. GIARD P., CRINQUETTE J.
Cardiomyopathie radiotherapique:mecanisme pathogenique par autoanticorps?
Sem.Hop.Paris,1970,46,pp 923-928
44. GIRINSKI T., COSSET J.M.
Les effets tardifs pulmonaires et cardiaques induits par les radiations ionisantes seules ou associees à
la chimiotherapie.
Cancer,radiotherapie,1997,1,pp 735-743

45. GOTTDIENER J.S., KATIN M.J., BORER J.S.
Late cardiac effects therapeutic mediastinal irradiation. Assesment by echocardiography and radionuclide angiography.
N.Engl.J.Med,1983,pp 3569-3572
46. GRENEWOOD R., ROSENTHAL A., CASSADY R., JAFFE N., NADAS A.
Constrictive pericarditis in childhood due to mediastinal irradiation.
Circulation,50,1033
47. GUERIN R.A., CHENAL C., DALI-YOUSSEF F.
Conditions cliniques et technique d'apparition des complications endothoraciques des irradiations externes. Essai de determination des conditions permettant d'éviter l'apparition de ces complications.
Rev.Fr.Mal.Respir,1977,283-296
48. HAEFLIGER J.M., ADAMEC R., NIEDER J., KILLISCH J.P.
Influence nefaste de la radiotherapie sur le fonctionnement des stimulateurs cardiaques programmables actuels.
J.Eur.Radiother,1985,6,pp 47-52
49. HANCOCK E.W.
Subacute effusive constrictive pericarditis.
Circulation,1971,43,p 183
50. HANCOCK S.L., DONALDSON S.S., HOPPE R.T.
Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents.
J. Clin. Oncol,1993,11,n°7,pp 1208-1215
51. HANCOCK S.L., TUKER M.A., HOPPE R.I.
Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease.
Jama,1993,270,n°16,pp 1949-1955
52. HARTMAN F.W., BOLLINGER A., DOUB P., SMITH F.J.
Heart lesions produced by deep x-rays. Experimental and clinical study.
Bull.Johns.Hopk.Hosp,1997,41,pp 36-61
53. HENRY AMAR M., COSSET J.M., DUPOUY and al.
Mortalite par cardiopathie ischémique apres irradiation thoracique pour maladie de Hodgkin.
Bull.Cancer.Radiother,1990,pp 77-82
54. HERNANDEZ C.
Les pericardites radiques.
These d'exercice Nancy 1996

55. HORIMOTO M., IGARASHI K., TAKENATA T.
Pulmonary infundibular stenosis, coronary artery disease, and aortic regurgitation caused by mediastinal radiation.
Am.Heart.J,1993,126,pp 1002-1005
56. IKAHEIMO M.J., NIEMELA K.O., LINNALUOTO M.M.
Early cardiac changes related to radiation therapy.
Am.J.Cardiol,1985,56,pp 943-946
57. INTERBITZI R., FURRER M., LEUPI F.
Pericardial biopsy and fenestration.
Eur.Heart.J,1993,14,pp 135-137
58. KAGAN A.R., HAFERMANN M., HAMILTON M., PIERCE R., MORTON D., JOHNSON R.
Etiology, diagnosis and management of pericardial effusion after irradiation.
Radiol.Clin.Biol,1971,41,pp 171-182
59. KAPLAN H.S.
Hodgkin's disease. Harvard University.
Press. Cambridge. USA, 1980
60. KARRAM T., RINKEVITCH D., MARKIEWICZ W.
Poor outcome in radiation-induced constrictive pericarditis.
Int.J.Radiation.Oncol.Biol.Phys,1993,25,pp 329-331
61. KEEFE D.L.
Cardiovascular emergencies in the cancer patient.
Sem.Oncol,2000,27,(3),pp 244-255
62. KNIGHT C.J., SUTTON G.C.
Complete heart block and severe tricuspid regurgitation after radiotherapy.
Chest,1995,108,pp 1748-1751
63. KY T., DOS SANTOS P., GUERIN P., COUFFINHAL TH., MARAZANOF M., LARQUEY PH., ROQUES X., ROUDAUT R.
Double valvulopathie stenosante post radiotherapie mediastinale. A propos d'un cas, chez un homme de 31 ans.
Arch.Mal.Cœur et Vaiss,1998,91,n°3,pp 351-355
64. LAWSON R.A., ROSS W.M., GOLD R.G., BLESOVSKY A., BARNSLEY W.C.
Post radiation pericarditis. Report on four more cases with special reference to bronchogenic carcinoma.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg,1972,63,pp 841-847
65. LE BOURGEOIS J.P., DELALANDE B., VERGNES L., QUENTZ M.
Irradiation en mantelet dans la maladie de Hodgkin. Influence de la taille du mediastin sur le risque pericardique (lettre).
Presse med,1983,12,p 772

66. LEE W., HUANG S.K., MECHLING E., BAZGAN I.
Runaway atrio-ventricular sequential pace maker after radiation therapy.
Am.J.Med,1986,81,pp 883-886
67. LEWIN A.A., SERAGO C.F.,SCHAWDE J.G and al.
Radiation induced failure of complementary metal oxide semi conductor containing pacemakers:a potentially lethal complication.
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys,1984,10,pp 1967-1969
68. LING L.H.
Constrictive pericarditis in the modern era.Evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy.
Circulation,1999,100,pp 1380-1386
69. LOIRE R., FAREH S., GOINEAU P.,PINEDE L.,BIZOLLON M.H.
Pericardites post-radiotherapies,etude clinique,evolutive et histopathologique de 75 cas.
Arch.mal.Coeur,1996,89,pp 1357-1362
70. LUND M.B., IHLEN H., VOSS B.
Increased risk of heart valve regurgitation after mediastinal radiation for Hodgkin's disease:an echographic study.
Heart,1996,75,pp 591-595
71. MAC REYNOLDS R.A., GOLD G.L., ROBERT W.C.
Coronary heart disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease.
Am.J.Med,1976,60,1,pp 39-45
72. MARTIN R.G , RUCKDESCHEL J.C, CHANG P, BYHARDT R., BOUCHARD R.J,WIERNIK P.H.
Radiation-related pericarditis.
Am.J.Cardiolog,1975,35,pp216-220
73. MASLAND D.S., ROTZ C.T., HARRIS J.M.Jr.
Post radiation pericarditis with chronic pericardial effusion.
Am.J.Med,1968,pp69-97
74. MAXTED K.J.
The effect of therapeutic x-radiation on a sample of pacemaker generators.
Phys.Med.Biol,1984,29,pp 1143-1146
75. MILLAIRE A., WURTZ A., BRULLARD B., GROTE P., MARQUAND A., TISON E., SAUDEMONT A., DUCLOUX G.
Interet de la pericardioscopie dans les epandements pericardiques.A propos de 20 patients.
Arch.Mal.Coeur,1988,81,pp 1071-1076
76. MILLER D.D., WATERS D.D., DANGOISSE V., DAVID P.
Symptomatic coronary artery spasm following radiotherapy for Hodgkin's disease.
Chest,1983,83,pp 875-877
77. MONSUEZ J.J.
Complications cardiaques des affections malignes et de leurs traitements.
Editions techniques,Encyclopedie medico-chirurgicale Cardio-Angeologie,1992,11048C,10p

78. MORGAN G.M., FREEMAN A.P., MAC LEAN R.G., GARVIE B.M., GILES R.W.
Late cardiac thyroid and pulmonary sequelae of mantle radiotherapy of Hodgkin's disease.
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys,1985,11,pp 1925-1931
79. MORTON D.L., GLANCY D.L., JOSEPH W.L.,ADKINS P.L.
Management of patients with radiation induced pericarditis with effusion:a note on the developpement of aortic regurgitation into of them.
Chest,1973,64,3,pp 291-297
80. NATAF P., CACOUB P., DORENT R., JAULT F., BORS V., PAVIE A., CABROL C.,
GANDJBAKHCH I.
Results of subtotal pericardectomy for constrictive pericarditis.
Eur.J.Cardio.Thorac.Surg,1993,7,pp 252-256
81. NI Y., VON SEGESSER L.K., TURINA M.
Futlity of pericardiectomy for post irradiation constrictive pericarditis
Ann.Thorac.Surg,1990,49,pp 445-448
82. NICHOLSON W.J., COBBS B.W., FRANCK R.H., CRAWLY I.S.
Early diastolic sound of constictive pericarditis.
Am.J.Cardiol,1980,45,p 378
83. OHL M.
Pericardites post-radiotherapiques dans l'irradiation externe des cancers bronchiques:à propos de 5 cas observes au centre hospitalier L.Pasteur de Colmar de 1975 à 1982.
Th.Med.Strasbourg,1983
84. OM A., ELLAHHAM S., VETROVEC G.W.
Radiation induced coronary artery disease.
Am.Heart.J,1992,124/6,pp 1598-1601
85. OZRAN F., BRUSCA A.
Pericardite costrittiva da irradiazione.Lesioni cardiacha associate,therapie e risultati a distanza.
G.Ital.Cardiol,1994,24,pp 817-823
86. PERDRIX C.
Les pericardites post-radiotherapiques.Apropos de 30 cas etudies par thoracotomie et biopsie.
These Med.Lyon,1987,n°151
87. PERRET C.,TAGAN D.,FULHL F., MARINI J.J.
Le catheterisme cardiaque droit en soins intensif.
Reanimation.2 eme Edition
88. PIERCE R.H., HAFERMAN M.D., KAGAN A.R.
Change in the transverse cardiac diameter following mediastinal irradiation for Hodgkin's disease.
Radiology,1969,93,pp 619-624

89. PIERGA J.Y., MAUNOURY C., VALETTE H
Follow-up thallium 201 scintigraphy after mantle field radiotherapy for Hodgkin's disease.
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys,1993,25,pp 871-976
90. PUCHEU A., THOMAS D., DROBINSKI G.,LASCAULT G., KOMODJA M., NIVET M.,
FAUREC , GROGOGÉAT Y.
Les stenoses coronaires post-radiotherapiques.Etude de 5 cas et revue de la littérature.
Arch.Mal.Coeur,1996,79,11,pp 1609-1615
91. PYECÉLON P., BAILLY P., LUSON J.R.
Complications cardiaques de la radiothérapie médiastinale:a propos d'une observation.Revue de la
littérature.
Coeur,1985,16,pp 613-618
92. RUBIN E., CAMARA J., GRAYZEL D., ZAK FG.
Radiation induced cardiac fibrosis.
Am.J.Med,1963,34,pp 71-75
93. RUCKDESCHÉL J., CHANG P., MARTIN R.G., BYHARDT R.W., O'CONNELL
M.J.,SUTHERLAND J.C., WIERNICK P.W.
Radiation related pericardial effusions in patient with Hodgkin's disease.
Med,1975,54,pp 245-259
94. SAINT-PIERRE A., LOIRE R.
La pericardite radique.
La lettre du cardiologue,1990,143,pp 39-44
95. SALLES G.
Diagnostic,classification internationale à visée pronostique,évolution,principes du traitement.
La.Revue.Du.Praticien,1998,48,pp2163-2167
96. SAVAGE D.E., CONSTINE L.S, SCHWARTZ R.G.
Radiations effects on left ventricular function and myocardial perfusion in long term survivor of
Hodgkin's disease.
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys,1990,19,pp 721-727
97. SCHIAVONE W.A.
The changing etiology of constrictive pericarditis in a large referral center.
Am.J.Cardiol,1986,1,58(3),pp 373-375.
98. Standart,options et recommandations pour la prise en charge des patients adultes atteints de la maladie
de Hodgkin.Federation nationale des centres de lutte contre le cancer et groupe d'étude des
lymphomes de l'adulte.1998
99. STEWARD J.R., GIBBS F.A.
Prevention of radiation injury.
Anna.Rev.Med,1982,33,pp 385-395

100. STEWART J.R., COHN K.E., FAJARDO L.F., HANCOCK E.W., KAPLAN H.S.
Radiation induced heart disease.A study of twenty five patients.
Radiology,1967,89,pp 302-310
101. STEWART J.R., FAJARDO L.F.
Radiation induced heart disease.
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys,1995,31,pp 1205-1211
102. SUTTON F.J., WHITLEY N.O., APPELFELD M.M.
The role of echography and computed tomography in the evaluation of constrictive pericarditis.
Am.Heart.J,1985,109,pp 350-355
103. TOTTERMAN K.J., PESONEN E., SILTANEN P.
Radiation related chronic heart disease.
Chest,1983,83/6,pp 875-878
104. TRICOT R., BAILLET J., HEKCKE C.
La pericardite constrictive post-radiotherapeutique.
Arch.Mal.Coeur,1954,47,pp922-944.
105. VACHERON A., HEULIN A., METZGER J.PH., BAUBION N., LE PAILLEUR C., DELAGE F., GILLES R., LAUGIER A., SCHLIENGER M., DELABY F.
Complications cardiaques de la radiotherapie.
An.Cardiolog,1983,32,n°7,pp 465-472
106. VEERAGANDHAM R.S., GOLDIN M.D.
Surgical management of radiation-induced heart disease.
Ann.Thorac.Surg,1998,65(4),pp 1014-1019
107. VELEBIT V., GUASTALLA J.P., CONVERT V.
Right ventricular outflow obstruction after radiation therapy.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg,1986,92,pp 153-161
108. VIALA A.R.
The influence of pericardectomy on the hemodynamic's of chronic constrictive pericarditis.
Circulation,1977,158,pp1038-1042
109. VIALA J.J., GUASTALA J.P., CONVERT V.
Epanchement pericardique post-radiotherapique.Detection par echographie systematique dans la maladie de Hodgkin apres irradiation mediastinale.
Press.Med,1979,8,3062
110. WOOD P.
Chronic constrictive pericarditis.
Am.J.Cardiolog,1961,26,p 48





VU

NANCY, le **20 février 2003**

Le Président de Thèse

NANCY, le **6 mars 2003**

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

Professeur **Y. JUILLIERE**

Professeur **B. LEHEUP**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **14 mars 2003**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME

La radiothérapie est un des moyens thérapeutiques qui a permis d'incontestables progrès dans le traitement de la maladie de Hodgkin, rendant possible des survies ou des guérisons définitives au décours desquelles sont apparus des effets indésirables, en particulier cardiologiques.

A partir de trois observations de complications cardiaques apparues chez des patients irradiés pour maladie de Hodgkin, et à partir d'une revue de la littérature, nous décrirons les différentes atteintes cardiaques radiques : les atteintes péricardiques, puis les atteintes coronariennes, myocardiques, valvulaires, et électrocardiographiques.

Puis, nous montrerons que la radiothérapie, tout en gardant comme exigence de ne pas transiger sur son indéniable efficacité, a considérablement modifié ces dernières années tout à la fois sa technique et son positionnement dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Hodgkin, afin de diminuer l'incidence de ces complications.

TITRE EN ANGLAIS :

Cardiac complications of radiotherapy : three case and review.

THESE : MEDECINE GENERALE -- ANNEE 2003

MOTS CLEFS :

Radiothérapie – complications cardiaques – revue de la littérature.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R.

Faculté de Médecine de Nancy
9, Avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex