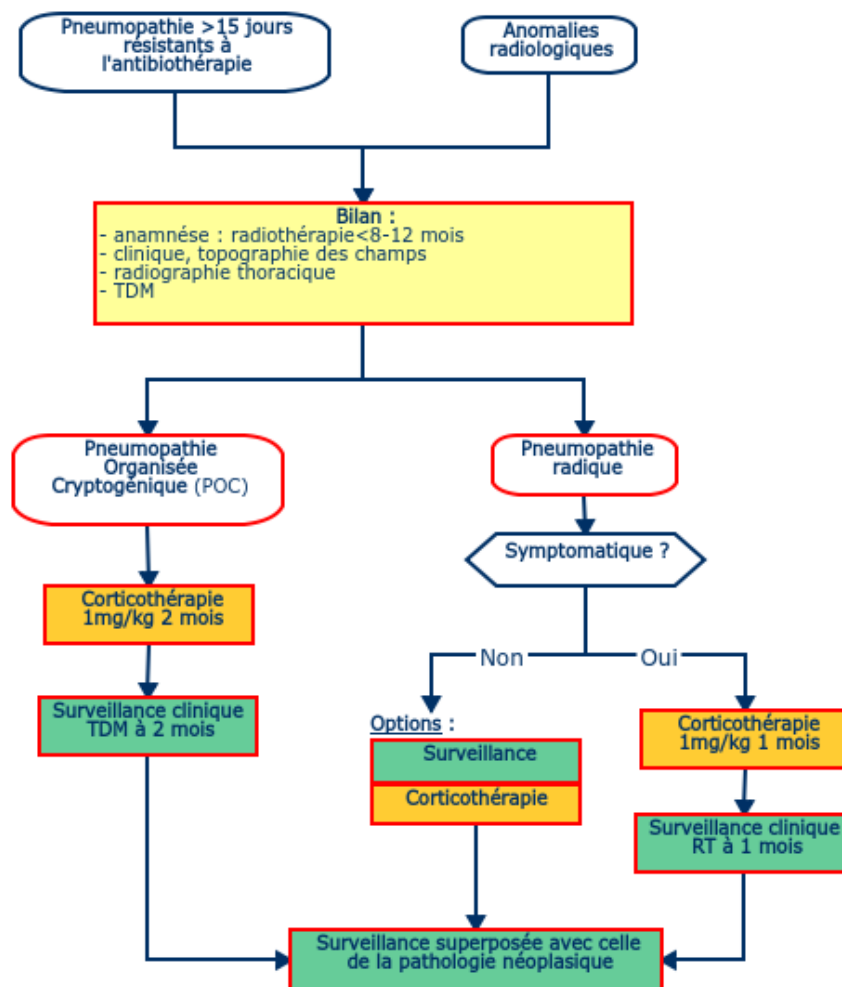


Pneumopathie radique

*Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels du réseau régional de cancérologie de Lorraine (ONCOLOR), en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au **14 novembre 2015**.*

1. Généralités

- Ce référentiel présente les principes de prise en charge des pneumopathies radiques aiguës, survenant **moins d'un an après l'irradiation**, à l'exclusion des fibroses pulmonaires tardives survenant **plus d'un an après la radiothérapie**.
- Cette pathologie concerne près de 30 % des patients recevant une radiochimiothérapie pour cancer bronchique avec 2 % de mortalité. Les facteurs favorisants sont le volume pulmonaire irradié, le type de chimiothérapie utilisé notamment le carboplatine-taxol, l'âge au-delà de 65 ans, les tumeurs du lobe inférieur.
- Les Epreuves Fonctionnelles Respiratoires (**EFR**) avec mesure de la diffusion du CO avant radiothérapie peuvent servir à évaluer la prise de risque.
- La **stratégie générale** est présentée dans l'arbre ci-dessous :



2. Diagnostic et bilan

2.1. Circonstances de découverte

2.1.1. Cliniques

- Toux, dyspnée, fièvre modérée, diminution de la fonction respiratoire :
 - signes répondant mal au traitement symptomatique
 - tableau infectieux répondant mal au traitement antibiotique
 - altération des épreuves fonctionnelles respiratoires.

2.1.2. Radiologiques

- Scanographie ou radiographie pulmonaire dans le cadre d'une surveillance systématique.

2.2. Diagnostic

2.2.1. Anamnèse

- Irradiation thoracique pour cancer bronchique, cancer de l'œsophage, cancer du sein, maladie de Hodgkin...
- Délai de 1 à 8 mois, généralement 2 à 3 mois après la fin de la radiothérapie.
- Facteurs favorisants retrouvés en méta-analyse :
 - volume de poumon irradié
 - dose par fraction >2,5 Gy

- dose totale >20 Gy sur une fraction importante du volume pulmonaire (parfois moins si irradiation des 2 poumons)
 - association concomitante avec certaines chimiothérapies (VP16, taxanes, particulièrement carboplatine-taxol chez le patient âgé traité pour cancer bronchique)
 - les associations séquentielles avec des drogues susceptibles de majorer les effets secondaires (bléomycine, adriamycine, mitomycine par exemple) ont un impact mal connu.
- Facteurs non influents
 - le tabagisme actif pourrait avoir un effet protecteur dans certaines études
 - l'association radiothérapie-tamoxifène n'est pas identifiée comme facteur favorisant lors de la dernière méta-analyse

2.2.2. Examen clinique

- Stigmates cutanés, topographie des champs d'irradiation.
- Evaluation de l'évolution tumorale.

2.2.3. Examens radiologiques

- **Radiographie** pulmonaire de face et de profil gauche :
 - les anomalies radiologiques n'apparaissent en général que 8 semaines après la radiothérapie.
- **Tomodensitométrie** :
 - indiquée si doute clinique et radiologique
 - les anomalies tomodensitométriques n'apparaissent en général que 6 semaines après la radiothérapie
 - technique : coupes millimétriques sans injection, coupes épaisses (5 à 7 mm) après injection.

2.3. Résultats

2.3.1. Lésions de pneumopathie radique

- Condensations parenchymateuses, aspect en verre dépoli.
- Répartition limitée par le volume irradié, **organisée**, ne respecte pas les limites anatomiques.

2.3.2. Diagnostic différentiel

- La confrontation anatomo-clinique permet d'éliminer les diagnostics d'infection, lymphangite ou extension tumorale, pneumopathie d'origine médicamenteuse, hémorragie alvéolaire, surcharge vasculaire.

Pneumopathie Organisée Cryptogénique (POC)

- Symptomatologie de pneumopathie aspécifique, apparaissant dans un délai de 12 mois suivant la radiothérapie, caractérisée par des images d'infiltrations en dehors des champs d'irradiation.
- La bronchoscopie et le lavage bronchiolo-alvéolaire ne sont pas indiqués dans les formes habituelles.

3. Classifications (gradation)

- La majorité des publications se réfère à la classification du **RTOG** qui grade les complications aiguës et tardives ou à la classification **SOMA-LENT** publiées en 1995-97.
- Actuellement la gradation se fait sur les échelles de toxicité CTCAE V.4 recommandées par les sociétés savantes et l'INCa. Les règles de base rappelées ici sont approximativement superposables aux précédentes échelles.

3.1. Grades de toxicité selon l'échelle CTCAE V4

- **Grade 1** : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
 - **Grade 2** : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
 - **Grade 3** : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
 - **Grade 4** : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
 - **Grade 5** : Décès lié à l'évènement indésirable
-
- Les activités instrumentales de la vie quotidienne font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent...
 - Les activités élémentaires de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller, se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.
 - Une traduction en français de l'échelle [CTCAE](#) est disponible.
 - Les items correspondant à la pneumopathie radique sont sélectionnés ci-dessous.

Terme et définition	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Défaillance respiratoire Trouble caractérisé par un déficit des échanges gazeux par le système respiratoire, ayant pour conséquence une hypoxémie et une diminution de l'oxygénation des tissus pouvant être associées à une augmentation du taux de dioxyde de carbone artériel.	-	-	-	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence, une intubation, ou une assistance ventilatoire	Décès
Dyspnée Trouble caractérisé par une sensation désagréable de difficultés respiratoires.	Essoufflement lors d'un effort minime	Essoufflement lors d'un effort modéré ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Essoufflement au repos ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

<p>Hypoxie</p> <p>Trouble caractérisé par une diminution du taux d'oxygène dans l'organisme.</p>	-	<p>Saturation en oxygène diminuée avec l'exercice (ex : oxymètre <88 %) ; nécessite une oxygénothérapie par intermittence</p>	<p>Saturation en oxygène diminuée au repos (ex : oxymètre <88 % ou PaO2 ≤ 55 mm Hg)</p>	-	Décès
<p>Toux</p> <p>Trouble caractérisé par des contractions brutales, souvent répétées, spasmodiques de la cavité thoracique, conduisant à une libération violente d'air des poumons et généralement accompagnés d'un son particulier</p>	<p>Symptômes légers ; ne nécessitant aucun traitement</p>	<p>Symptômes modérés, nécessitant un traitement médical ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne</p>	<p>Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne</p>	-	-
<p>Syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA)</p> <p>Trouble caractérisé par une détresse respiratoire évolutive et mettant en jeu le pronostic vital sans pathologie pulmonaire sous-jacente. Habituellement, il fait suite à un traumatisme majeur ou à une chirurgie.</p>	-	-	<p>Présent avec signes radiologiques ; ne nécessitant pas d'intubation</p>	<p>Détresse respiratoire ou hémodynamique mettant en jeu le pronostic vital ; intubation requise ou nécessitant une prise en charge en urgence</p>	Décès
<p>Fibrose pulmonaire</p> <p>Trouble caractérisé par le remplacement du tissu pulmonaire par du tissu conjonctif, conduisant à une</p>	<p>Hypoxémie légère ; fibrose pulmonaire à la</p>	<p>Hypoxémie modérée ; signes d'hypertension pulmonaire ;</p>	<p>Hypoxémie sévère ; signes d'insuffisance cardiaque droite ; fibrose</p>	<p>Mise en jeu du pronostic vital (ex : complications hémodynamiques, pulmonaires) ; nécessitant une intubation avec assistance</p>	Décès

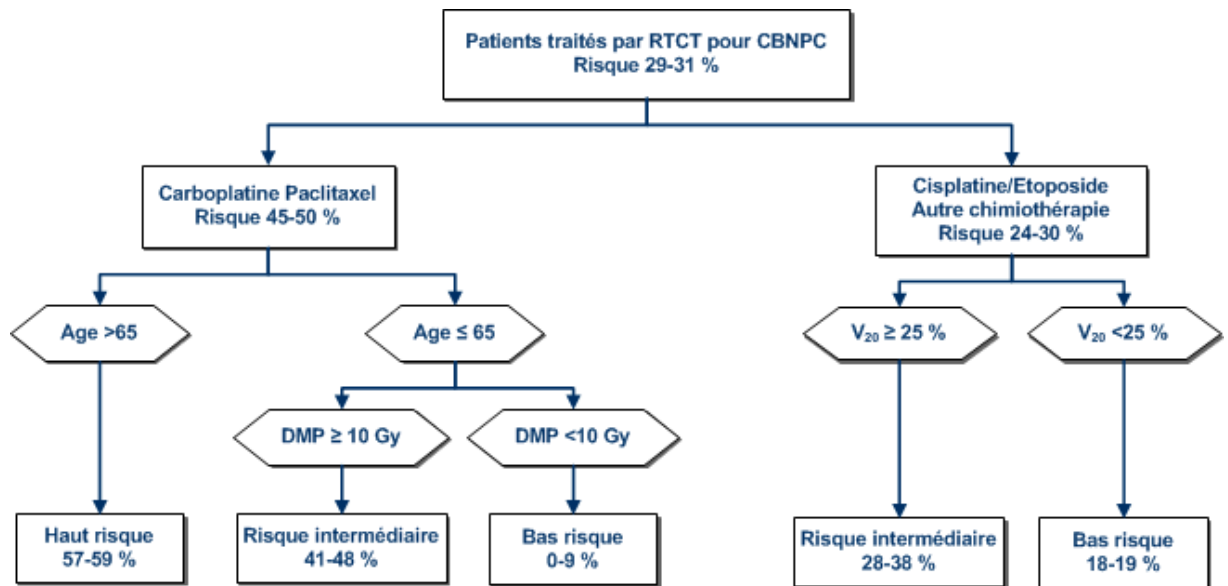
dyspnée progressive, une insuffisance respiratoire ou une insuffisance cardiaque droite.	radiographie <25 % du volume pulmonaire	fibrose pulmonaire à la radiographie 25–50 %	pulmonaire à la radiographie >50–75 %	ventilatoire ; fibrose pulmonaire à la radiographie >75 % avec aspect en rayon de miel majeur
--	---	--	---------------------------------------	---

3.1.1. Corrélation entre toxicité pulmonaire et volume de poumon sain irradié

- Les méta-analyses et les revues de littérature permettent de dégager des contraintes de dose
- Pour les situations les plus courantes
 - V_{20} est la proportion de volume pulmonaire recevant plus de 20 Gy.
 - DMP : dose moyenne pulmonaire, calculée sur l'ensemble des 2 poumons
 - Le risque de pneumopathie fatale devient significatif si $V_{20} > 35\%$.
- Le rapport QUANTEC retient comme particulièrement significatives les paramètres dosimétriques, le pourcentage de poumon recevant une dose supérieure ou égale à 20 Gy (V_{20}) et la dose moyenne pulmonaire (DMP) considérant l'ensemble du volume pulmonaire dont on retranche le GTV.

Paramètres dosimétriques Ensemble des 2 poumon - GTV	Risque de PR symptomatique	Commentaire
$V_{20} \leq 30\%$	<20	Augmentation du risque de PR OR : 1,03 pour 1 % d'augmentation de V_{20} $p=0,008$
Dose moyenne pulmonaire =7	5	En excluant le cas d'irradiation intentionnelle des 2 poumons
Dose moyenne pulmonaire =13	10	
Dose moyenne pulmonaire =20	20	
Dose moyenne pulmonaire =24	30	
Dose moyenne pulmonaire =27	40	

D'après QUANTEC Marks et al., *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 ;
et d'après Palma et al., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013



Risque de pneumopathie radique d'après la méta-analyse de Palma 2003.

- Recommandations pour limiter le risque de pneumopathie radique symptomatique
 - Irradiation curative pour cancer bronchique
 - $V_{20} < 30-35\%$, $V_5 < 65\%$, DMP $< 20-23$ Gy pour risque $< 20\%$
 - $V_{25} < 25\%$, si DMP $< 10\%$ pour un risque minime
 - Irradiation postopératoire pour cancer bronchique
 - $V_{20} < 31\%$ après lobectomie
 - $V_{20} < 4-10\%$, $V_5 < 60\%$, DMP $< 8\%$ après pneumonectomie
 - Irradiation pour cancer du sein
 - $V_{20} < 24\%$, pour le poumon homolatéral, DMP $< 12-15$ Gy
 - $V_{20} > 30\%$ déconseillé

3.2. Références bibliographiques

- Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, *et al.*
Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell cancer (NSCLC).
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;45(2):323-29.
- Gokula K, Earnest A, Choung Wong L.
Meta-analysis of incidence of early lung toxicity in 3-dimensional conformal irradiation of breast carcinomas.
Radiation Oncology 2013, 8:268
- Graves PR, Siddiqui F, Anscher MS, Movsas B.
Radiation Pulmonary Toxicity : From Mechanisms to Management
Semin Radiat Oncol 2010:201-207
- Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, *et al.*
Use of normal tissue complication probability models in the clinic (QUANTEC).
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 76 (3 Suppl):S10–S19.
- Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM, *et al.*
Radiation Dose volume effects in the lung.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 76 (3 Suppl): S70–S76..
- Palma D, Senan S, Tsujino K, Barriger RB, *et al*

Predicting radiation pneumonitis after chemoradiotherapy for lung cancer : an international individual patient data meta-analysis

[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013; 85\(2\): 444–450.](#)

- Tsujino K, Hirota S, Kotani Y, Kado T *et al.*
Radiation pneumonitis following concurrent accelerated hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: Dose-volume histogram analysis and comparison with conventional chemoradiation.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;64\(4\):1100-5.](#)
- Uno T, Isobe K, Kawakami H, Ueno N, *et al.*
Dose-volume factors predicting radiation pneumonitis in patients receiving salvage radiotherapy for postlobectomy locoregional recurrent non-small-cell lung cancer.
[Int J Clin Oncol. 2006;11\(1\):55.](#)
- Wang SL, Liao Z, Vaporciyan AA, Tucker SL *et al.*
Investigation of clinical and dosimetric factors associated with postoperative pulmonary complications in esophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy followed by surgery.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;64\(3\):692-9. Epub 2005 Oct 19.](#)
- Voir aussi le site du [National Comprehensive Cancer Network \(NCCN\)](#).

4. Traitement

4.1. Formes symptomatiques de la pneumopathie radique

- Corticothérapie : 1 mg/kg/jour pendant 2 à 4 semaines, puis diminution progressive sur 3 à 12 semaines, surveillance et précautions habituelles.
- La plupart des patients ont reçu une antibiothérapie avant le diagnostic. Il n'y a pas d'indication d'antibiothérapie en dehors d'une surinfection.
- Les antioxydants, la vitamine E, la pentoxyphiline n'ont pas fait preuve d'efficacité devant une pneumopathie installée.
- L'utilisation de la superoxyde dismutase, des statines, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des inhibiteurs du récepteur de la tyrosine kinase est au stade des voies de recherche.

4.2. POC

- Corticothérapie : 1 mg/kg/jour pendant deux mois, puis diminution progressive sur 6 mois, surveillance et précautions habituelles.
- Un phénomène de rebond peut apparaître à l'arrêt de la corticothérapie.
- Surveillance : clinique et RP à 1 mois, scanographie à 2 mois. Les images doivent être normalisées.

4.3. Formes asymptomatiques

- La surveillance simple est habituelle.
- En cas de corticothérapie, l'arrêt brutal risque de rendre clinique une forme asymptomatique.
- Une corticothérapie de principe peut parfois être discutée.

5. Surveillance

5.1. Formes symptomatiques de la pneumopathie radique

- Cliniques et RP à 1 mois avant la diminution de la corticothérapie. Il persiste généralement des séquelles radiologiques.

5.2. POC

- Clinique et RP à 1 mois, clinique et scanographie à 2 mois. La restitution doit être complète.
- Au-delà de la phase aiguë et dans les formes asymptomatiques : surveillance confondue avec celle de la pathologie néoplasique.