

## Complications aux tissus sains après radiothérapie : perspectives en radiobiologie et radiopathologie face à l'évolution des pratiques.

**Fabien Milliat<sup>1</sup> et Eric Deutsch<sup>2</sup>**

- <sup>1</sup> Laboratoire de Recherche en Radiobiologie et Radiopathologie, Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, Fontenay-aux-Roses,  
<sup>2</sup> Département de Radiothérapie et U1030 Radiothérapie Moléculaire, Institut Gustave Roussy, Villejuif.  
fabien.milliat@irsn.fr

Avec environ 200 000 patients traités chaque année en France, la radiothérapie est un outil incontournable de l'arsenal thérapeutique pour traiter les cancers. Son objectif est de délivrer des doses élevées nécessaires au contrôle tumoral en évitant au mieux les tissus sains. La radiothérapie est en constante évolution avec des progrès technologiques visant principalement à améliorer la distribution de la dose à la tumeur par des techniques de plus en plus complexes et de haute précision. Parallèlement à l'amélioration de la balistique, des nouvelles techniques s'accompagnent d'une modification dans le fractionnement avec également des débits de dose délivrés par les accélérateurs de plus en plus importants. L'évolution des pratiques en radiothérapie contribue aux progrès de la prise en charge des patients atteints d'un cancer. Les survivants d'un cancer sont de plus en plus nombreux, vivent de plus en plus longtemps mais restent malheureusement exposés à un risque de toxicité aux organes à risques dû à leur traitement par radiothérapie. Réduire les risques de séquelles du traitement du cancer dans sa globalité est d'ailleurs un des objectifs du nouveau plan cancer 2014-2019.

Au-delà de la dose elle-même aux organes à risque, la probabilité d'apparition des effets secondaires est liée à d'autres facteurs qui jouent un rôle prépondérant dans leur induction: la nature du rayonnement (photons, électrons, particules chargées), le volume irradié, le fractionnement, l'étalement, le débit de dose, mais également la nature du tissu exposé (organisation compartimentée ou non compartimentée, en parallèle ou série) ou encore la susceptibilité individuelle (génétique ou non) du patient. Historiquement, l'une des conséquences la plus étudiée en radiobiologie et utilisée dans l'évaluation du risque est la mort cellulaire ou plus précisément la perte définitive de capacité à se diviser. Ainsi, les concepts de radiobiologie sont actuellement fondés sur la notion d'effet biologique relatif (EBR) qui très schématiquement relie, pour une même dose, un type de rayonnement à ses capacités létales et sub-létales en comparaison avec le rayonnement photonique pris comme référence. La plupart de ces mesures d'EBR réalisées in vitro sur des modèles cellulaires ont permis de proposer des modèles mathématiques comme notamment le modèle linéaire quadratique. Le modèle linéaire quadratique est une modélisation mathématique d'une courbe de survie cellulaire (S) in vitro en fonction de la dose (d)  $S=e^{-(\alpha+\beta d^2)}$ .

Ce modèle intègre deux composantes, une composante  $\alpha$  proportionnelle à la dose et une composante  $\beta$  proportionnelle au carré de la dose et permet d'extraire le rapport  $\alpha/\beta$  qui présente un certain intérêt en pratique clinique. Le rapport  $\alpha/\beta$  est une dose exprimée en Gy correspond à la dose pour laquelle la mort cellulaire liée à la composante linéaire  $\alpha$  (événements directement létaux) est égale à la mort liée à la composante quadratique  $\beta$  (accumulations d'évènements sub-létaux). L'avantage de ce modèle est qu'il permet rapidement de donner une estimation de la sensibilité d'une tumeur à la dose par fraction.

Ainsi si le rapport est faible, la sensibilité à la dose par fraction est importante. Au contraire, s'il est élevé la sensibilité à la dose par fraction est faible. Cet outil permet aux cliniciens d'orienter des choix thérapeutiques propices à l'hypo-fractionnement. C'est le cas par exemple du cancer de la prostate, ou encore des cancers du sein avec un rapport  $\alpha/\beta$  faible, qui seraient ainsi plus sensibles à des doses par fractions plus fortes. Cependant ce type de modification de protocoles de fractionnement doit être maîtrisé et n'est pas sans risque notamment quant aux potentiels effets secondaires aux tissus sains.

Le développement technologique de la radiothérapie précède souvent l'avancée des connaissances fondamentales en radiobiologie. Le meilleur exemple de cette évolution est la radiothérapie stéréotaxique. La radiothérapie stéréotaxique est une technique de radiothérapie externe de haute précision adaptée pour des tumeurs de faible volume et se caractérise par une forte dose totale délivrée en un faible nombre de fractions. Historiquement indiquée pour les tumeurs intracrâniennes, les indications extra-crâniennes de la stéréotaxie sont en plein essor (tumeurs pulmonaires, hépatiques, vertébrales, abdominopelviennes). Pour certaines indications les fractions de dose peuvent dépasser les 10 Gy et l'utilisation du modèle linéaire quadratique dans ce contexte est débattu. Ainsi, la radiothérapie stéréotaxique pose un certain nombre de questions pour lesquelles, d'un point de vue radiobiologique, il n'y a aujourd'hui que très peu de réponses : quels sont les effets tardifs potentiels de très fortes doses délivrées sur des petits volumes de tissus sains ? Quels sont en particulier les risques pour les organes organisés en série ? Quels sont les effets biologiques des fortes doses par fraction ? Des forts débits de dose ?

Dans ce contexte, un des prochains défis en radiobiologie sera de mettre en place des stratégies et des outils méthodologiques pertinents pour répondre à ces questions. Une meilleure connaissance des effets biologiques radio-induits sur les tissus sains consécutifs à des modifications du fractionnement et notamment pour des fortes doses par fraction est indispensable pour orienter les choix thérapeutiques de ces indications et mieux appréhender et anticiper les risques potentiels d'effets secondaires.

Toujours basé exclusivement sur la survie (ou mort) radio-induite, un autre concept des années 80 est aujourd'hui largement remis en question c'est le concept de la « cellule cible. » En effet, l'hypothèse de la cellule cible suggère que la sévérité des effets tissulaires est principalement due à la déplétion cellulaire d'un compartiment cible par mort radio-induite ayant pour conséquence une déficience fonctionnelle de l'organe. Hypothèse envisageable pour les effets précoces, elle est plus contestable pour les effets tardifs. La déplétion cellulaire par mort radio-induite au sens large est un élément important de la réponse tissulaire mais elle n'est pas la seule responsable de l'initiation et la progression des lésions. Les dommages moléculaires après exposition aux rayonnements ionisants vont perturber l'homéostasie cellulaire et conduire potentiellement à des dysfonctions cellulaires chroniques. Il est maintenant convenu que la réponse tissulaire aux rayonnements ionisants est la résultante de l'activation et de l'implication intégrée de l'ensemble des compartiments qui composent le tissu. La notion d'un continuum d'effets, orchestrés par l'ensemble des compartiments et des cascades chroniques de cytokines, permet d'ouvrir des champs d'investigation sur diverses approches thérapeutiques. Les réflexions scientifiques sur les lésions tissulaires radio-induites doivent non seulement intégrer les dommages initiaux pouvant conduire à la mort des cellules mais aussi les conséquences provoquées par l'acquisition d'un phénotype particulier des cellules survivantes.

Un des futurs défis en radiopathologie sera de mettre en place des approches multidisciplinaires de biologie des systèmes fondées sur la production de données biologiques à haut-débit (« omics »). Ainsi, en associant la physique, les mathématiques, la biologie et la bio-informatique, ceci permettra potentiellement d'obtenir une vision intégrée des mécanismes moléculaires et cellulaires fondamentaux qui régissent l'initiation et la progression des lésions aux tissu sains après traitement radio-thérapeutique.



Afin d'améliorer la radioprotection des patients au sens large, l'augmentation des connaissances scientifiques en radiobiologie en relation avec l'évolution des nouvelles pratiques en radiothérapie est indispensable pour préserver au mieux la qualité de vie des patients et augmenter l'index thérapeutique. La future recherche en radiobiologie/radiopathologie doit intégrer les nouveaux concepts et les nouvelles opportunités offertes par la biologie intégrative. D'autre part elle doit s'articuler de manière complémentaire entre la recherche fondamentale et préclinique en cohérence avec les préoccupations cliniques.