

**Sensibilité vis-à-vis des fortes doses:**

**prise en compte de la radiosensibilité  
dans les protocoles thérapeutiques**

Jean-Marc COSSET, David AZRIA

# Sommes-nous tous égaux devant les rayonnements ionisants ?

- La réponse est clairement : **NON !**
- Un très faible pourcentage de sujets dans la population générale,
- Et un pourcentage probablement plus important de patients cancéreux
- Présentent une **Hypersensibilité aux Radiations ionisantes**

# En pratique , on peut opposer :

- L'hypersensibilité aux effets stochastiques ( essentiellement carcinogènes )
  - L'hypersensibilité aux effets déterministes
- Mais les deux phénomènes peuvent coexister, une même cause biologique (par exemple un défaut de réparation de l'ADN) étant susceptible d'augmenter tout à la fois le risque de cancer radio-induit et d'effets déterministes sévères ...

# Un document de base :

- La publication N°79 de la CIPR :
- « Genetic susceptibility to cancer »
- Le titre souligne bien que le primum movens est une susceptibilité individuelle exposant à un risque accru de cancer (en particulier radio-induit) et également à un risque accru d'effets déterministes ...

# Cette présentation :

- 1/ Syndromes ou pathologies associés à une hyper-radiosensibilité (JMC)
- 2/ Quel(s) test(s) d'hyper-radiosensibilité en 2008 ? (DA)
- 3/ Quelles recommandations ? (DA-JMC)

# Pathologies associées à une hyper-radiosensibilité

- Ataxia-telangiectasia
- Fanconi
- Prédispositions génétiques aux cancers
- Sclérodermie
- Patients séropositifs HIV
- Autres pathologies ...

# Ataxia-telangiectasia

- Syndrome décrit par Broder en 1958 :
- « **Ataxia telangiectasia : a familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent infection** »
- On sait maintenant qu'il s'agit d'un syndrome génétique autosomique récessif
- Lié à une mutation du gène ATM  
(situé en 11q22-23 ; Savitsky 1995)

# Ataxia-telangiectasia

Il convient ici de distinguer :

- Les formes homozygotes
- Les formes hétérozygotes

Pour lesquelles les problèmes se posent de façon très différente ...



# Ataxia-telangiectasia

- Les formes homozygotes :
- Extrêmement rares : 1 cas sur 300.000 à 400.000 individus dans la population générale
- Associées à une augmentation considérable du risque de cancer associé  
(essentiellement lymphomes - x 250 !- et cancers du sein )

# Ataxia-telangiectasia

- Les formes homozygotes :
- Considérées comme étant 3 à 4 fois plus sensibles aux effets déterministes que la population générale
- Corollaire : une dose bien tolérée par un patient « normal » peut *tuer* un patient homozygote pour Ataxia ...

# Ataxia-telangiectasia

- Les raisons de cette hyper-radiosensibilité majeure :

Pas encore totalement élucidées :

Combinaison probable de ;

- Altération de la « reconnaissance » des lésions radio-induites de l'ADN
- Défaut de réparation des lésions double brin
- Altération des « check points » du cycle cellulaire

(Foray 1997, Hoekstra 1997)

# Ataxia-telangiectasia

- Mutations ATM chez les patients ayant présenté un cancer radio-induit ?
- Deux études disponibles négatives :
- Van Leeuwen (1999) et Nichols (1999)
- « Heterozygous germline ATM mutations do not contribute to radiation-associated malignancies after Hodgkin's disease »

(Nichols 1999)

# Ataxia-telangiectasia

- En conclusion :
- Homozygotes Ataxia ;
- Rarissimes
- Pathologie lourde, normalement déjà connue pour un patient donné ; ne devrait donc pas poser problème : *pas d'irradiation ou dose TRES réduites ...*

# Ataxia-telangiectasia

- Hétérozygotes Ataxia ;
- Problème plus complexe ...
- Considérés il y a 10 ans comme étant LES formes hypersensibles observées chez nos patients cancéreux
- Une série d'articles n'a pas confirmé
- Mais a-t-on cherché les « bonnes » mutations ??
- Voir le travail de Tannuzzi ( 2002 )
- A suivre ! .....

# Fanconi

- Affection génétique récessive
- Rare : 1/ 20.000 dans la population générale
- Clinique : Anémie fréquemment associée à des troubles de la morphogénèse
- Evolution habituelle :  
anémie-myélodysplasie-leucémie aigue

# Fanconi

- L'hypersensibilité aux radiations de ces patients est connue depuis les années 70
- Patients irradiés pour des cancers associés (dont le risque serait augmenté) ou par irradiation totale ou subtotale avant greffe de moelle ...
- On estime grossièrement que ces patients sont deux fois plus sensibles que la population générale



# Fanconi

- Les raisons de cette hypersensibilité ?
- Depuis longtemps rapprochée de l'extrême fragilité chromosomique de ces patients , soit spontanée , soit après Mitomycine C
- Trouble de la réparation de l'ADN ?
- Voir Buchwald et Moustacchi , 1998 :  
« Is Fanconi Anemia caused by a defect in the processing of DNA damage ? »

# Prédispositions génétiques au cancer

- L'exemple le plus spectaculaire ;
- Le Rétinoblastome héréditaire, où le risque de deuxième tumeur est beaucoup plus élevé que chez les formes sporadiques
- Mais ce risque est encore ( beaucoup ) plus élevé chez les patients irradiés ...

# Prédispositions génétiques au cancer

- Kleinerman, ASCO 1999 :
- « Among the hereditary patients, we noted a significant 36.7-fold risk for second cancer after radiotherapy compared with ...a 7.3-fold risk for patients who did not receive radiotherapy... »
- « By the age of 50 years in the hereditary patients, the cumulative incidence of second cancers exceeded 58 % among RB patients who were irradiated ... »

# Prédispositions génétiques au cancer

- Parmi les autres prédispositions , BRCA 1 et BRCA 2 ont été particulièrement étudiés
- Ces deux gènes paraissent bien impliqués de façon étroite dans les processus de réparation de l'ADN ...

# Prédispositions génétiques au cancer

- Koonin 1996 : Domaines communs BRCA 1 et RAD 9
- Scully 1997 : « BRCA 1 and BRCA 2 interact with hRAD 51 which is a key component of the DAN repair pathway »
- Sharan 1997 : « Mouse embryo BRCA 2 -/- are hypersensitive to ionising radiations »
- Connor 1997 : le test des comètes en condition neutre suggère un rôle de BRCA 2 dans la réparation des cassures double brin  
...

# Prédispositions génétiques au cancer

- Patel 1998 : « Involvement of BRCA 2 in DNA repair »
- Zhang 1998 : « BRCA 1 , BRCA 2 and DNA damage response : collision or collusion ? »
- Abbott 1998 : « BRCA 2-defective cells were unable to repair the DNA double-strand breaks induced by ionizing radiation »
- Shen 1998 : « Murine embryo carrying a BRCA nul mutation are ...hypersensitive to gamma-radiation »

# Prédispositions génétiques au cancer

- Mais cette forte convergence des données expérimentales ne trouve pas sa confirmation en clinique ...
- Gaffney ( 1998 ) étudie 30 patients avec cancers du sein mutés pour BRCA 1 et 29 pour BRCA 2 et ne retrouve aucune majoration des réactions aiguës après radiothérapie .

# Prédispositions génétiques au cancer

- Leong ( 2000 ) recherche des mutations BRCA 1 et 2 chez 11 patientes porteuses de cancers du sein et ayant présenté une hyper-radiosensibilité marquée lors de la radiothérapie :
- Aucune mutation n'est retrouvée dans ce groupe de patientes ...



# Prédispositions génétiques au cancer

- Pour ce qui est de la radiosensibilité des tumeurs mutées pour BRCA 1 ou 2 :
- Données contradictoires ;
- Meilleur pronostic ( plus grande radiosensibilité ?) pour Verhoog ( 1998 ) et Watson ( 1998 )
- Moins bon pronostic ( tumeurs plus agressives?) dans l'expérience de l'Institut Curie ( Ansquer 1998 )

# Prédispositions génétiques au cancer

- Ces données ont également donné lieu à de vifs échanges dans la littérature sur les **risques de la mammographie** :
- Den Otter ( 1993 et 1996) et Law (1997) mettent en garde contre les risques théoriques de cancers radio-induits chez les femmes prédisposées ...
- Mettler (1996) , Feig ( 1997) et Beemsterboer (1998) calculent que, même avec les hypothèses les plus pessimistes, le bénéfice excède largement le risque théorique ...
- *Ne pas jeter le bébé avec l'eau du bain !*

# Prédispositions génétiques au cancer

- ICRP 79 :
- « *In most, if not all instances of familial cancer predisposition associated with the dominant inheritance of strongly expressing tumor suppressor gene mutations , there will be an absolute increase in the probability of radiation-induced cancer... »*
- Cependant , le risque est difficile à quantifier ( Chakraborty 1998)

# Sclérodermie

- Maladie du collagène caractérisée par le développement d'une fibrose assez similaire à la fibrose radio-induite tardive
- Après radiothérapie , il a été rapporté une incidence accrue de complications ( Delanian 1996, Aref 1996 )
- Dans certains cas , l'aggravation était non seulement locale ( en territoire irradié ) mais aussi généralisée (Haustein 1990 ) ...

# Sclérodermie

- L'augmentation du TGF Beta trouvé dans ces sclérodermies pourrait rendre compte de cette toxicité ( Delanian 1996 )
- De plus , les données de Mc Curdy ( 1997) suggère une altération de la réparation de l'ADN ( test des comètes)

# Patients séropositifs HIV

- Les radiothérapeutes qui eurent à irradier les premiers patients HIV positifs se trouvèrent confrontés à des toxicités , en particulier muqueuses , tout à fait inhabituelles ...
- Il semble que les choses se soient améliorées depuis , mais ...

# Patients séropositifs HIV

- Plusieurs articles continuent à faire état de problèmes de toxicité sévère après radiothérapie des patients HIV + :

Costleigh 1995, Hautaraz 1997, Leigh 1998 ...

# Patients séropositifs HIV

- Les causes de cette hypersensibilité ?
- Surinfections multiples , en particulier de la sphère ORL ? La meilleure prise en charge actuelle de ces infections pourrait expliquer l'amélioration observée (?) ...
- Déficit en Gluthation ? ( Vallis 1991, Hugues-Davies 1991 )
- Hypersensibilité des fibroblastes ? ( Formenti 1995 )



# Autres Pathologies

- Quelques Syndromes rarissimes :
- **Nijmegen Breakage Syndrom ( une forme d'Ataxia ?)**
- **Idiopathic Chromosome Fragility ( ICF)**
- **Syndrome de Cockayne**
- **Syndrome de Bloom**

# Autres Pathologies

## La Maladie de Behcet :

- Dans un groupe de 4 patients porteurs d'une maladie de Behcet et irradiés pour cancer, Cengiz ( 1999 ) observe 3 complications très sévères ; plexite radique, fibrose urétérale, nécrose cutanée ...

# Autres Pathologies

## Le Diabète :

- Dans une série de 944 patients irradiés pour cancer prostatique, Herold ( 1999 ) montre que le diabète est un facteur indépendant pour :
  - La toxicité gastro-intestinale grade 2
  - La toxicité génito-urinaire grade 2

# *Prédiction de la radiosensibilité des tissus sains ?*

*Vers une meilleure optimisation....*



**David AZRIA**

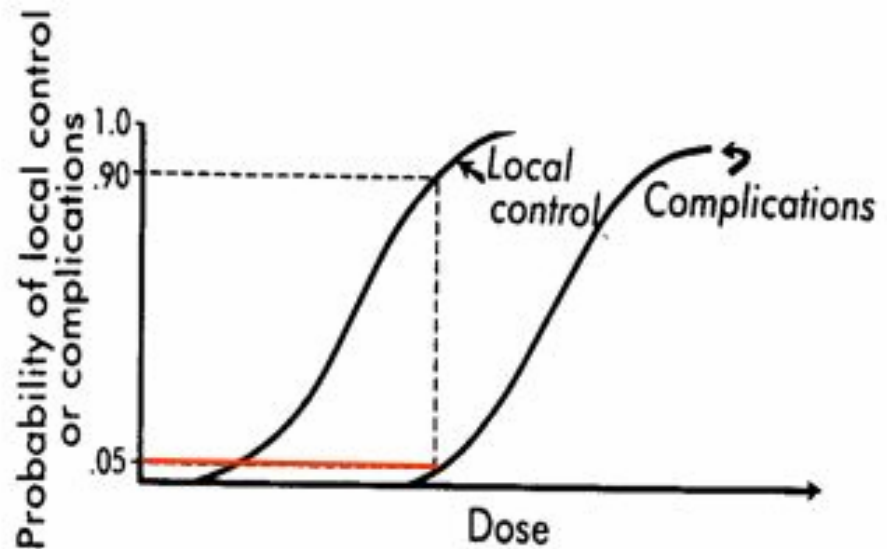
**Département d'Oncologie Radiothérapie  
INSERM U896, Institut de Recherche en Cancérologie de  
Montpellier CRLC Val d'Aurelle, Montpellier**

# Recherche du “Graal” en Radiothérapie

Individualiser les traitements en fonction des caractéristiques du patient et de la tumeur

Optimiser l'effet différentiel

Tumeur/tissu sain



# ***Facteurs de radiosensibilité***

## **• Liés au traitement**

- Dose totale
- Fractionnement
- Volume
- Étalement
  - « Consequential late effect »
- Technique
- Associations concomitantes
  - Chimiothérapie
  - Hormonothérapie

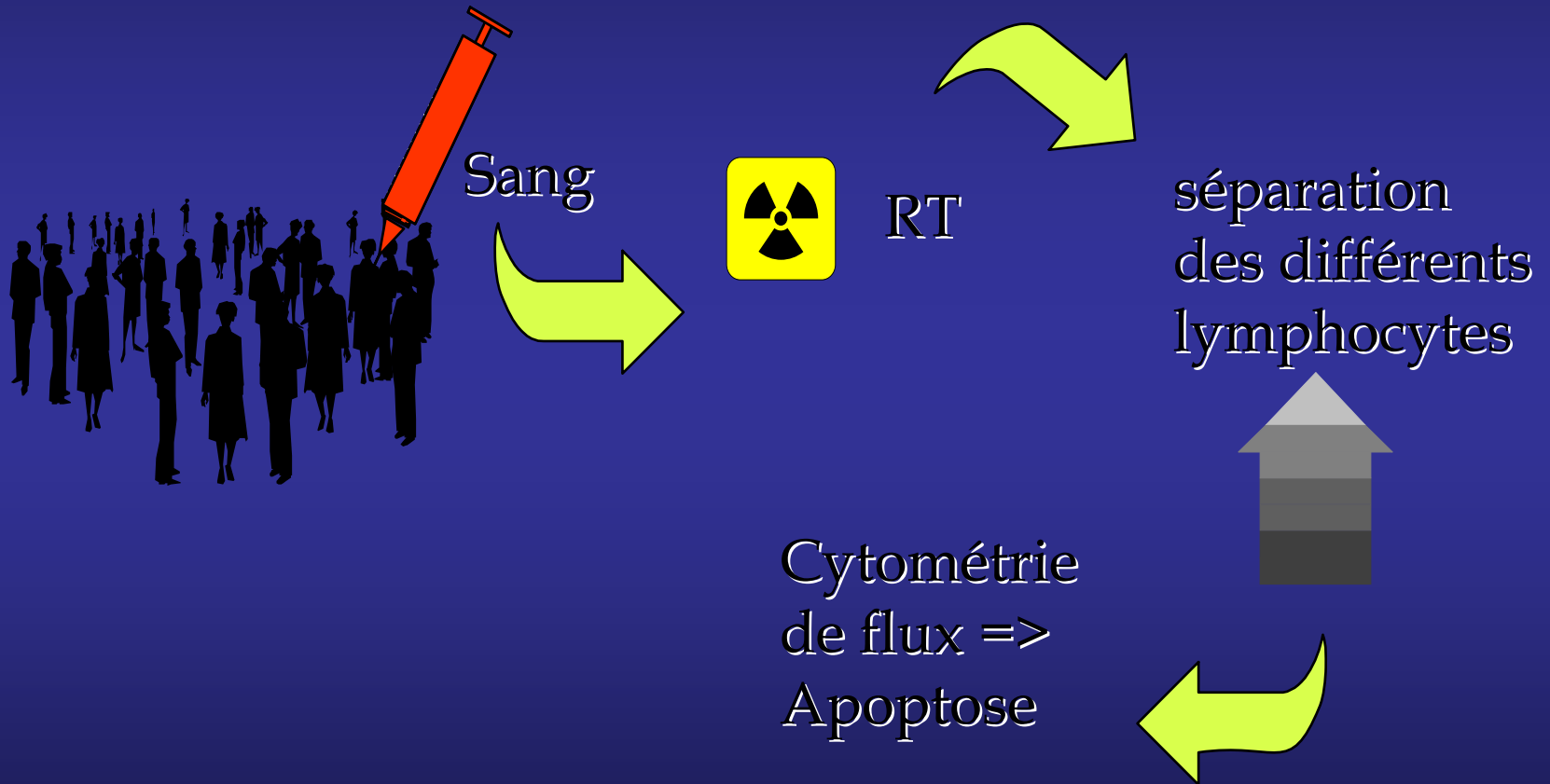
## **• Liés au patient**

- Cadre génétique
  - Mutation homozygote du gène ATM
- Circonstances favorisantes
  - Age avancé
  - Tabagisme
  - Affections microvasculaires
    - Diabète
    - HTA
  - Sclérodermie généralisée

# Différentes catégories des essais

- Tester la capacité des cellules à survivre et répliquer
  - Test clonogénique/Tests colorimétriques
    - $SF2/D_0/D_x$
- Tester la fréquence des aberrations chromosomiques
  - Test des aberrations chromosomiques/FISH/Test des micronoyaux
- Tester la capacité des cellules à réparer les lésions radio-induites
  - Test des comètes/PGFE..
- Autres
  - Test apoptose/TGF-beta1 plasmatique

# Test apoptose





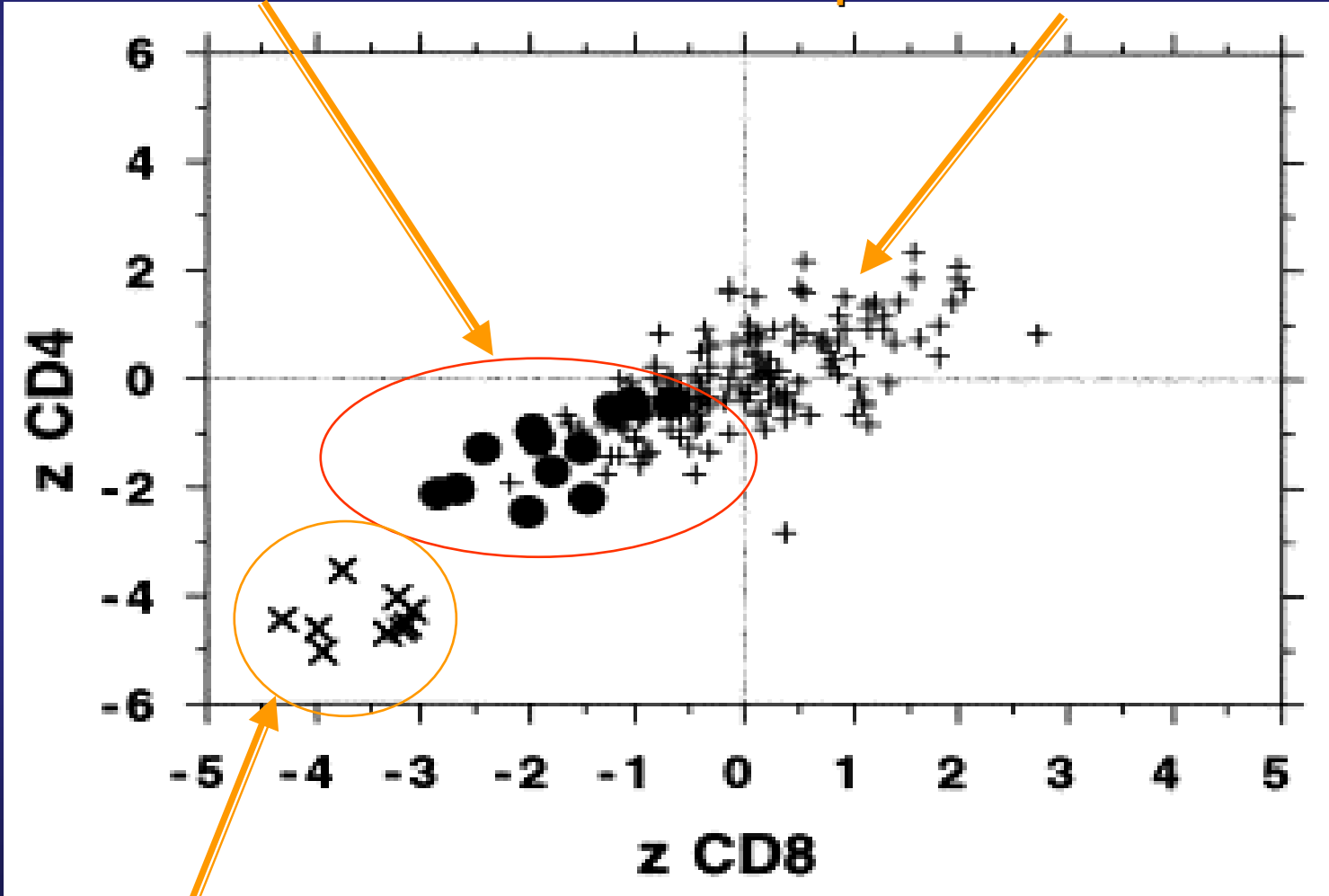
# Test apoptose

- Prélèvement de 5 ml dans un tube hépariné
- Dilution 1:10 du sang dans le milieu RPMI
- Irradiation *in vitro* 0 et 8 Gy (conditions oxygénées)
- Incubation de 48 h
- Coloration des lymphocytes avec des anticorps monoclonaux
- Lyse érythrocytaire et fixation
- Coloration de l'ADN par l'iodure de propidium
- Analyse de l'apoptose avec la cytométrie de flux

# CD4 et/ou CD8

12 with late effects

105 healthy donors + 45 irradiated patients without late effects



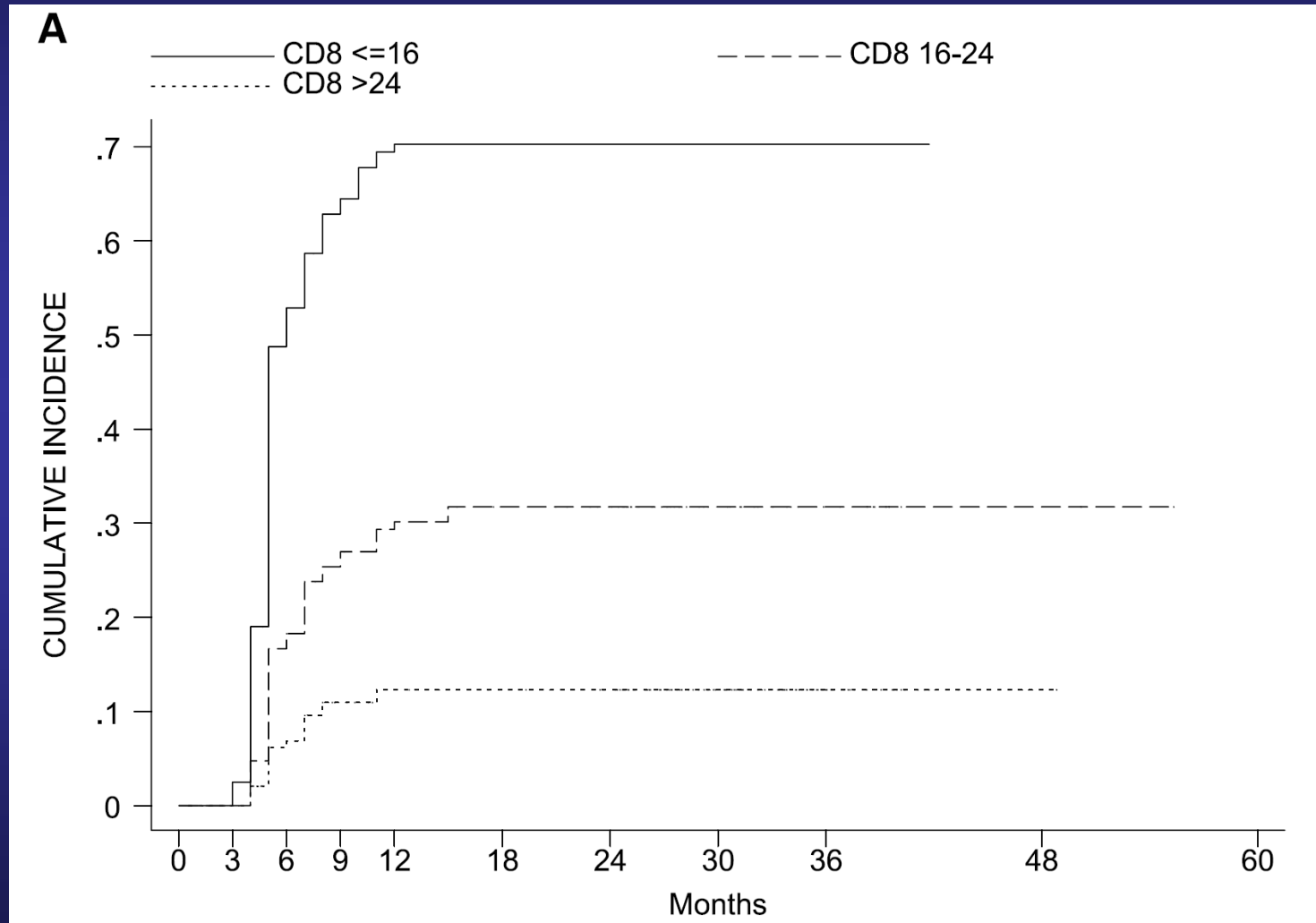
9 ATM patients

**CD4 and CD8 T-Lymphocyte Apoptosis Can Predict Radiation-Induced Late Toxicity: A Prospective Study in 399 Patients**

Mahmut Ozsahin,<sup>1</sup> Nigel E.A. Crompton,<sup>2</sup> Sophie Gourgou,<sup>3</sup> Andrew Kramar,<sup>3</sup> Ling Li,<sup>1</sup> YuQuan Shi,<sup>2</sup> Wendy Jeanneret Sozzi,<sup>1</sup> Abderrahim Zouhair,<sup>1</sup> René O. Mirimanoff,<sup>1</sup> and David Azria<sup>1,3</sup>

***Clin Cancer Res, 2005, 11:7426-7433***

# Taux bas d'apoptose et radiotoxicité tardive



**ATM SEQUENCE VARIANTS AND RISK OF RADIATION-INDUCED  
SUBCUTANEOUS FIBROSIS AFTER POSTMASTECTOMY RADIOTHERAPY**

CHRISTIAN N. ANDREASSEN, M.D.,\* JENS OVERGAARD, M.D., D.M.Sc., F.A.C.R., F.R.C.R.,\*  
JAN ALSNER, PH.D.,\* MARIE OVERGAARD, M.D.,† CARSTEN HERSKIND, PH.D.,‡  
JAMIE A. CESARETTI, M.D.,§ DAVID P. ATENCIO, PH.D.,§ SHERYL GREEN, M.D.,§  
SILVIA C. FORMENTI, M.D.,|| RICHARD G. STOCK, M.D.,§ AND BARRY S. ROSENSTEIN, PH.D.§||#

Departments of \*Experimental Clinical Oncology and †Oncology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; ‡Department of Radiation Oncology, University of Heidelberg, Mannheim Medical Center, Mannheim, Germany; Departments of §Radiation Oncology, ¶Community and Preventive Medicine, and #Dermatology, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY; ||Department of Radiation Oncology, New York University School of Medicine, New York, NY

**RADIATION-INDUCED DAMAGE TO NORMAL TISSUES AFTER  
RADIOTHERAPY IN PATIENTS TREATED FOR GYNECOLOGIC TUMORS:  
ASSOCIATION WITH SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS IN *XRCC1*,  
*XRCC3*, AND *OGGI* GENES AND *IN VITRO* CHROMOSOMAL  
RADIOSENSITIVITY IN LYMPHOCYTES**

KIM DE RUYCK, M.Sc.,\* MARC VAN EIJKEREN, M.D., PH.D.,† KATHLEEN CLAES, PH.D.,‡  
RUDY MORTHIER, M.D.,§ ANNE DE PAEPE, M.D., PH.D.,‡ ANNE VRAL, PH.D.\*†  
LEO DE RIDDER, M.D., PH.D.,\* AND HUBERT THIERENS, PH.D.\*

\*Department of Anatomy, Embryology, Histology and Medical Physics, Ghent University, Gent, Belgium; †Department of Radiation Oncology, ‡Center for Medical Genetics, and §Occupational Medicine Service IDEWE, Ghent University Hospital, Gent, Belgium



doi:10.1016/j.ijrobp.2006.03.006

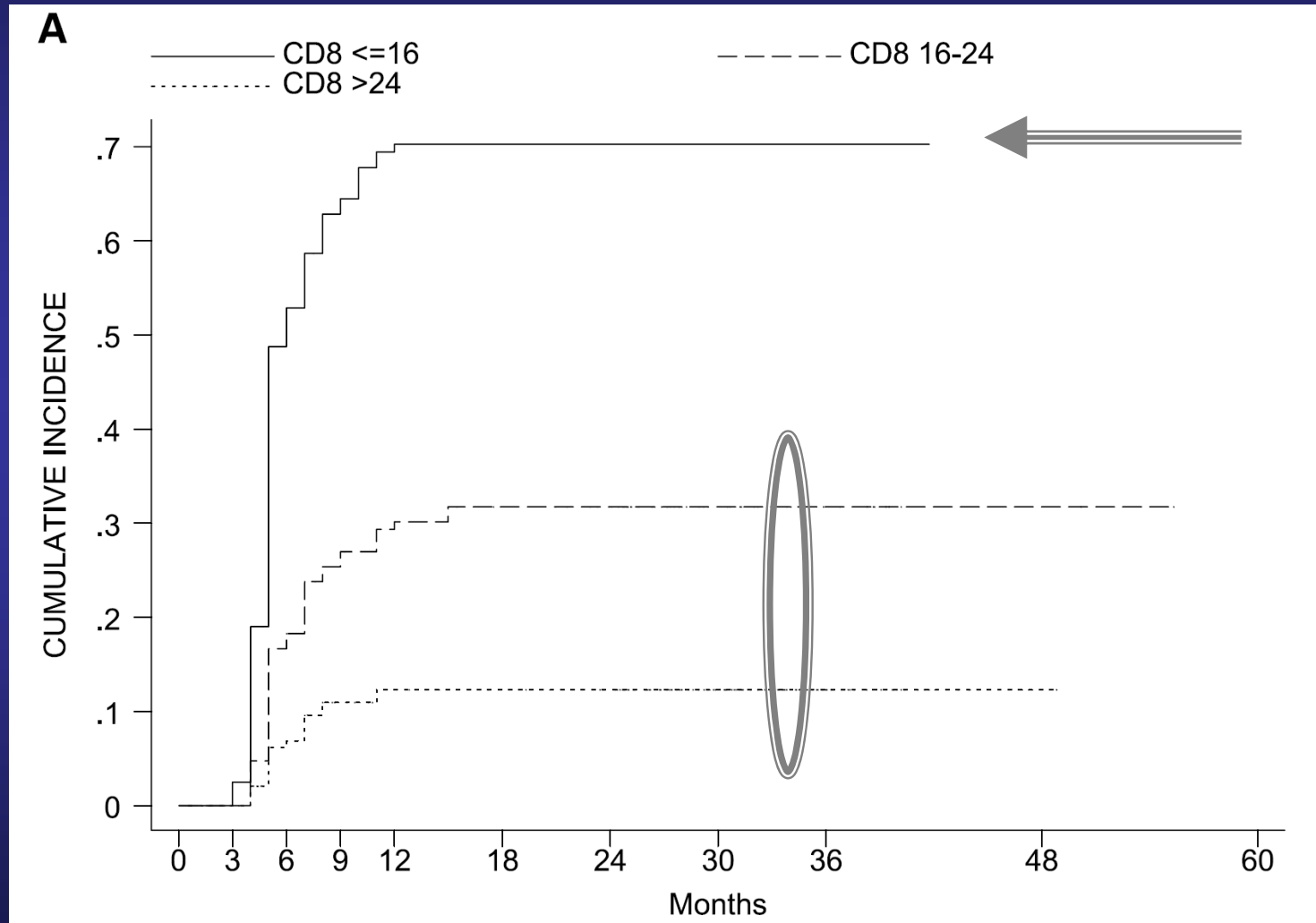
## REPORT

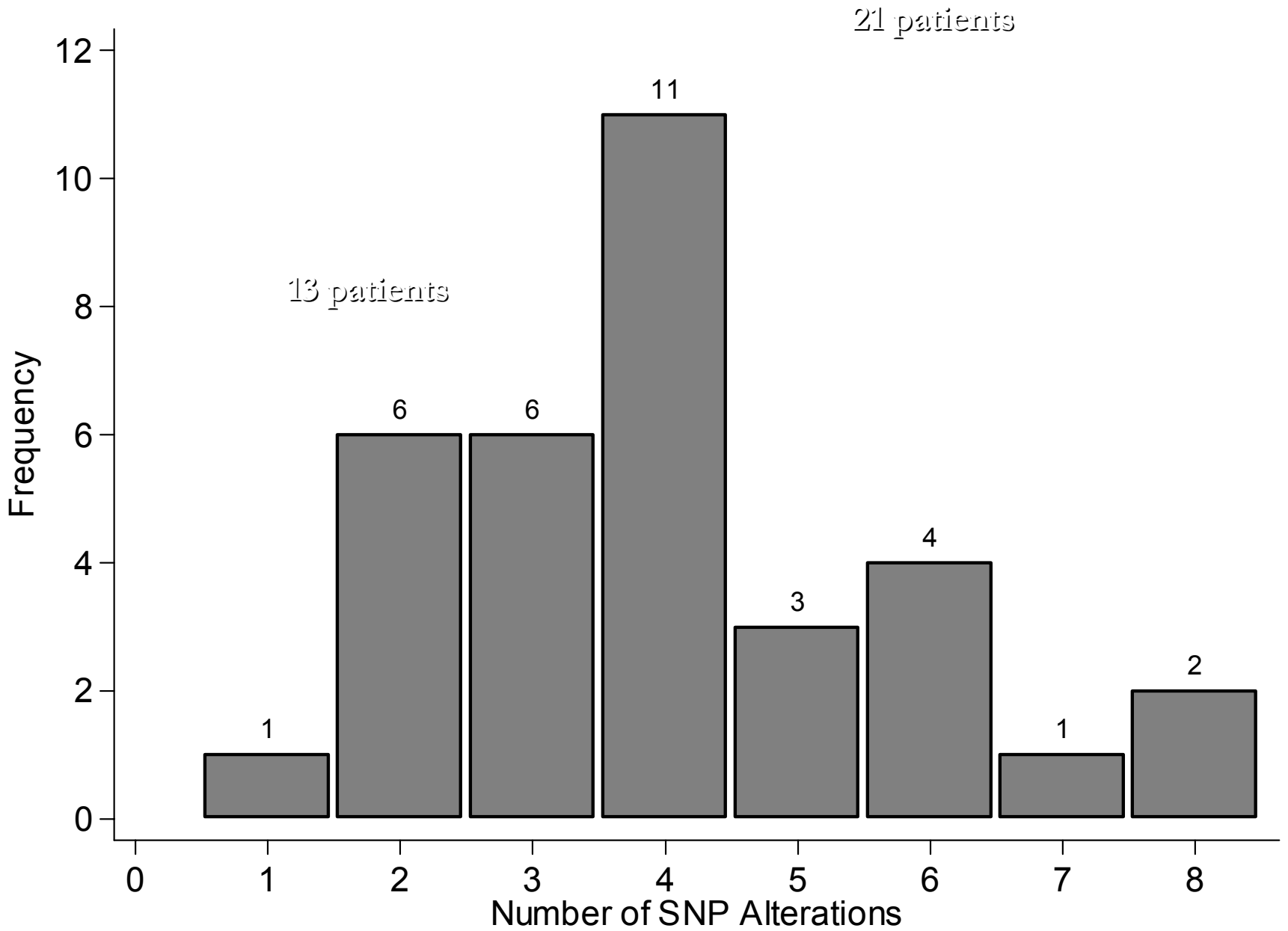
# **GENETIC PREDICTORS OF ADVERSE RADIOTHERAPY EFFECTS: THE GENE-PARE PROJECT**

ALICE Y. HO, M.D.,\* DAVID P. ATENCIO, PH.D.,\* SHEILA PETERS, B.A.,\* RICHARD G. STOCK, M.D.,\*  
SILVIA C. FORMENTI, M.D.,<sup>§</sup> JAMIE A. CESARETTI, M.D.,\* SHERYL GREEN, M.D.,\*  
BRUCE HAFFTY, M.D.,<sup>¶</sup> KAREN DRUMEA, M.D.,<sup>||</sup> LARISA LEITZIN, M.D.,<sup>||</sup> ABRAHAM KUTEN, M.D.,<sup>||</sup>  
DAVID AZRIA, M.D., PH.D.,<sup>#</sup> MAHMUT OZSAHIN, M.D., PH.D.,\*\*  
JENS OVERGAARD, M.D., D.M.Sc., F.A.C.R., F.R.C.R.,<sup>††</sup> CHRISTIAN N. ANDREASSEN, M.D.,<sup>††</sup>  
CYNTHIA S. TROP, M.D.,<sup>‡‡</sup> JANELLE PARK, M.D.,<sup>§§</sup> AND BARRY S. ROSENSTEIN, PH.D.\*<sup>†‡§</sup>

Departments of \*Radiation Oncology, <sup>†</sup>Community and Preventive Medicine, and <sup>‡</sup>Dermatology, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY; <sup>§</sup>Department of Radiation Oncology, New York University School of Medicine, New York, NY; <sup>¶</sup>Department of Therapeutic Radiology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT; <sup>||</sup>Department of Oncology, Rambam Medical Center, Haifa, Israel; <sup>#</sup>Department of Radiation Oncology, CRLC Val d'Aurelle, Montpellier, France; \*\*Department of Radiation Oncology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Switzerland; <sup>††</sup>Department of Experimental Clinical Oncology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; Departments of <sup>‡‡</sup>Urology and <sup>§§</sup>Radiation Oncology, Bronx VA Medical Center, Bronx, NY

# Taux bas d'apoptose et radiotoxicité tardive





**ATM, SOD2, TGFb, XRCC3, hHR21**

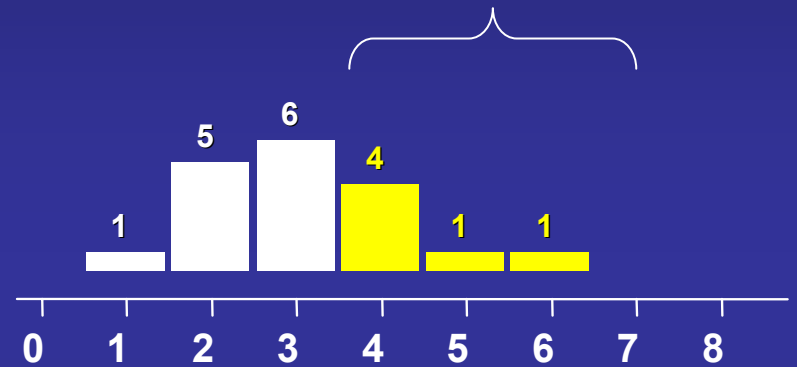
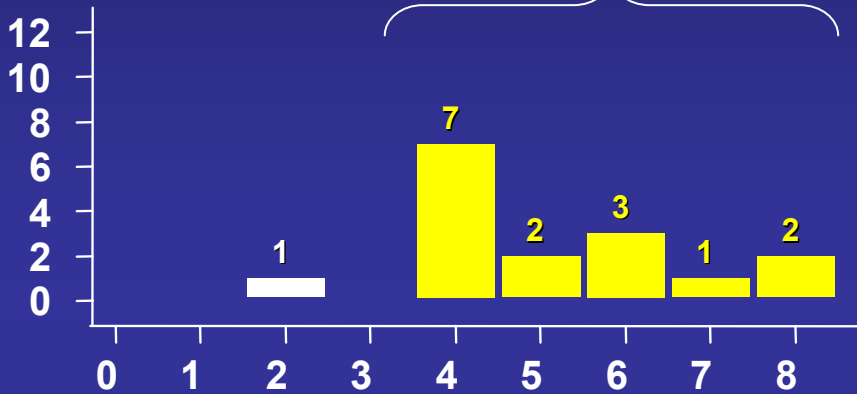


**Grade  $\geq 3$**

**Pas de toxicité**

15/16 patients

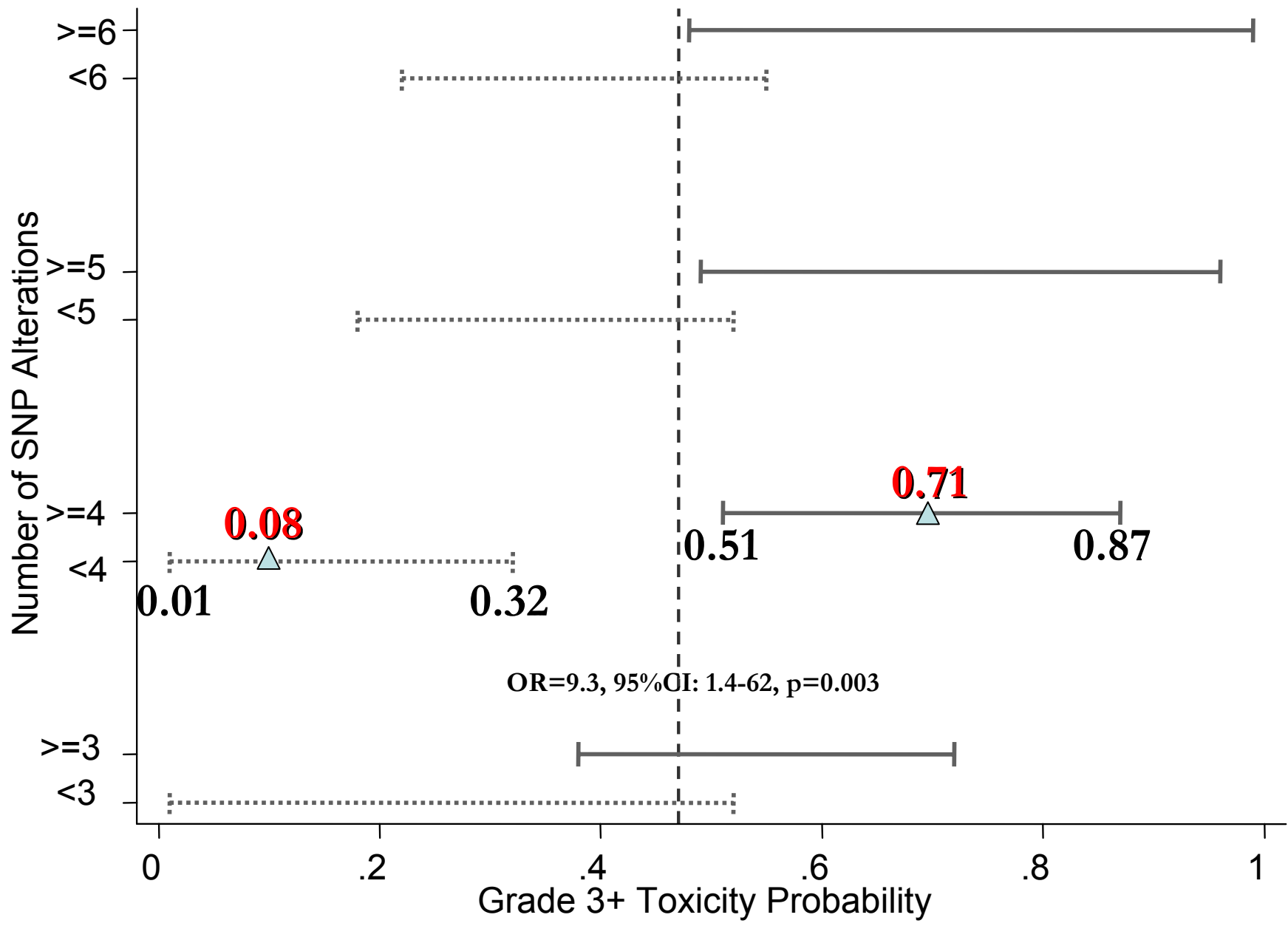
6/18 patients



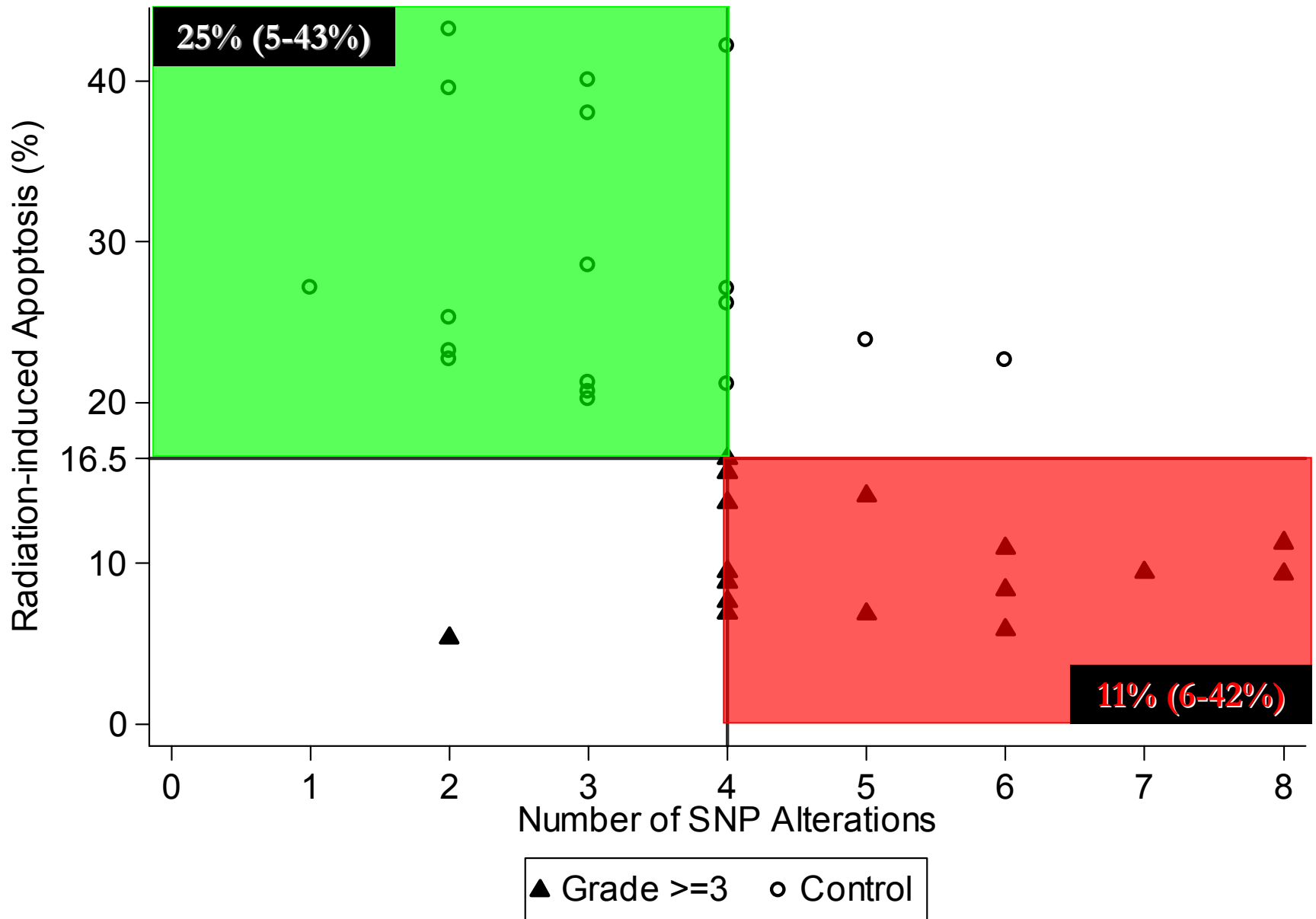
Soit 94%, 95%CI: 70-100

Soit 33%, 95%CI: 13-59

$p < 0.001$



**p = 0.004**



⚡ Ionizing radiation ⚡

Direct activation

**≥ 4 SNPs**

ATM, SOD2  
TGFβ1, XRCC1  
XRCC3, RAD21

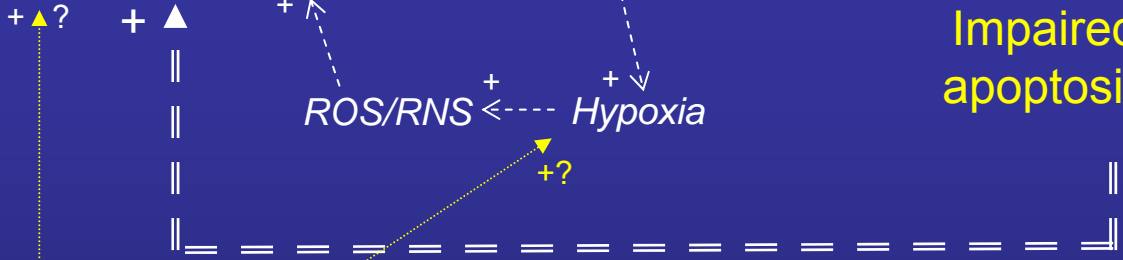
seconds  
minutes

Endothelial cells / connective tissue

hours  
days

Pro-TGFβ/TGF β

Impaired apoptosis



Perpetual cytokine cascades

Months  
years

Direct activation ?

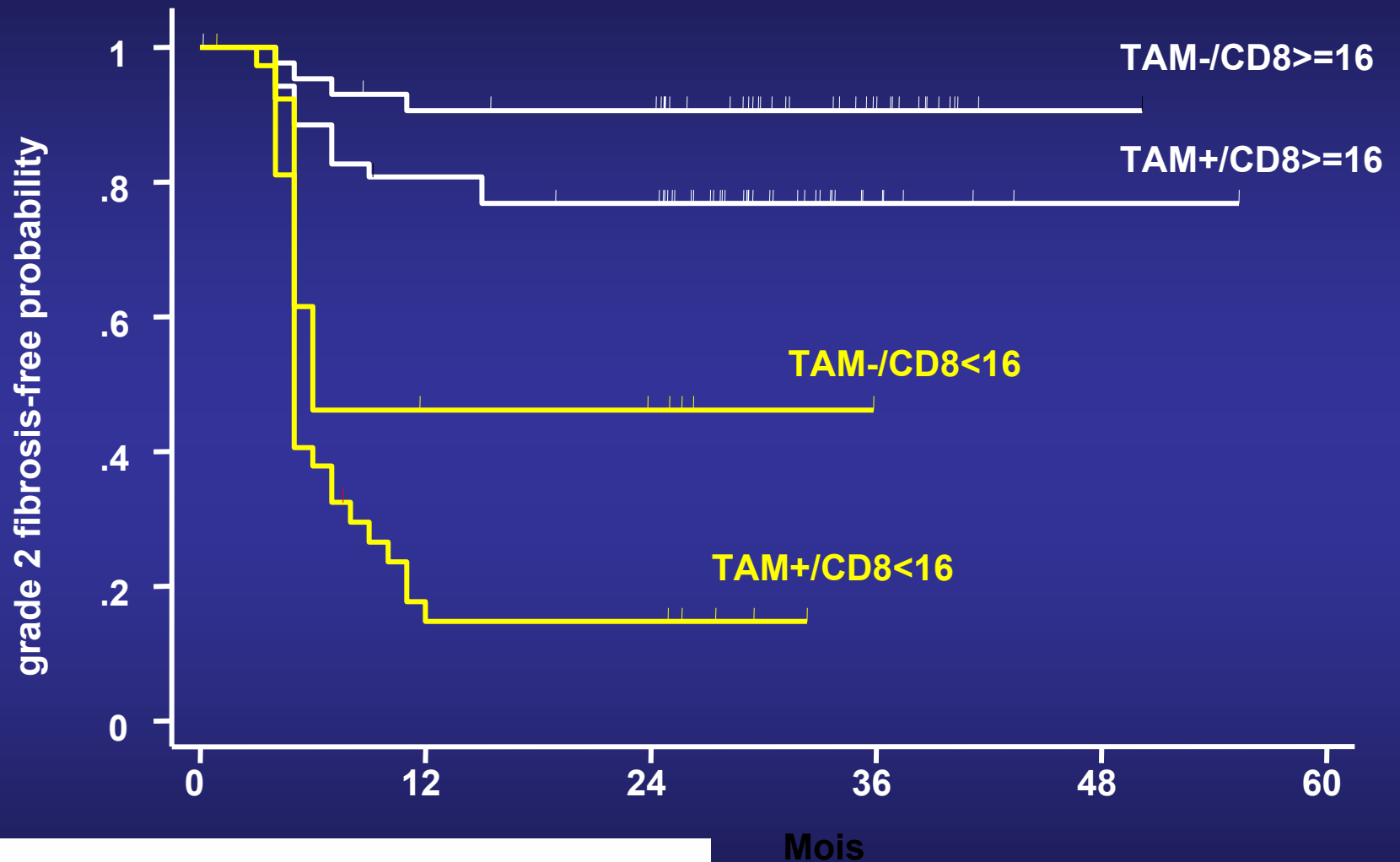
**SNPs**



FIBROGENESIS



# TAM et RT



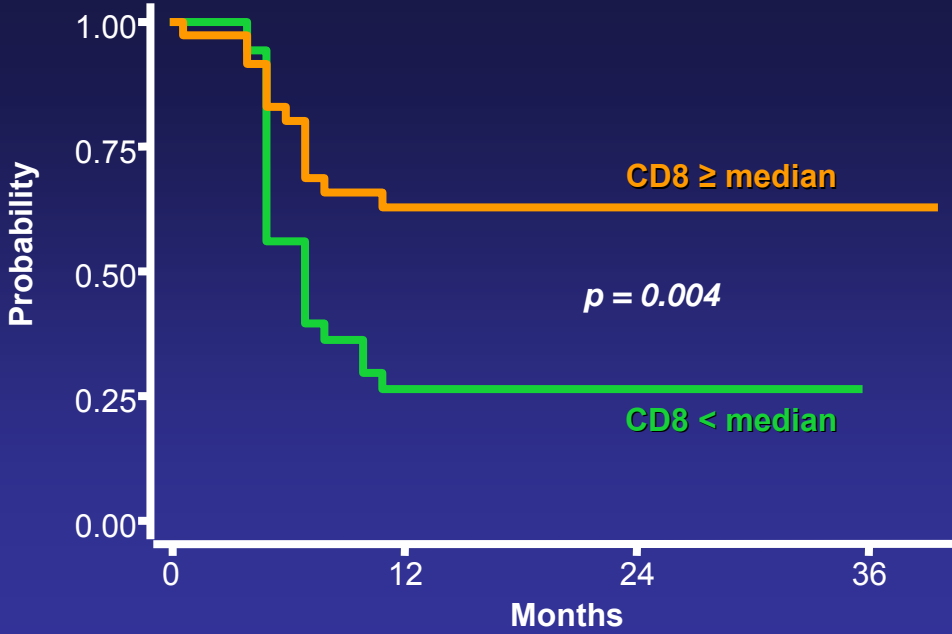
Full Paper

Concomitant use of tamoxifen with radiotherapy enhances subcutaneous breast fibrosis in hypersensitive patients

D Azria<sup>8,1,2</sup>, S Gourgou<sup>3</sup>, WJ Sozzi<sup>4</sup>, A Zouhair<sup>4</sup>, RO Mirimanoff<sup>4</sup>, A Kramar<sup>3</sup>, C Lemanski<sup>1</sup>, JB Dubois<sup>1,2</sup>, G Romieu<sup>5</sup>, A Pelegrin<sup>2</sup> and M Ozsahin<sup>4</sup>

*Br J Cancer*, 2004, 91:1251-1260

# Toxicités



# Contrôle local

