

## **LES DEFIS DE LA RADIOBIOLOGIE PRECLINIQUE : ADAPTATION AUX NOUVELLES PRATIQUES CLINIQUES**

**Agnès FRANCOIS**

IRSN

31 Avenue de la Division Leclerc, 92260 Fontenay-aux-Roses  
agnes.francois@irsn.fr

Très tôt après leur découverte, les rayonnements ionisants ont été utilisés pour traiter le cancer. Ainsi, depuis ses débuts, la radiothérapie fait face à deux enjeux majeurs : contrôler la tumeur pour soigner les patients et épargner les tissus sains environnants. Ces tissus sains, ou organes à risque, sont responsables du développement d'effets secondaires qui deviennent une question de santé majeure vu l'augmentation du nombre de patients traités et l'allongement de l'espérance de vie après le diagnostic pour la plupart des tumeurs.

Les progrès techniques ces dernières années ont permis une conformation de plus en plus précise des faisceaux au volume tumoral et donc une diminution importante des volumes irradiés et des doses reçues par les tissus sains. Néanmoins, les séquelles des traitements par radiothérapie occupent encore une place importante dans la détérioration de la qualité de vie des patients après traitement.

La radiobiologie a pour but de comprendre l'effet des rayonnements ionisants sur la matière vivante. De nombreuses études ont été menées depuis le début du 20<sup>ème</sup> siècle sur des modèles de cellules en culture mais également sur des modèles animaux, incontournables dans la compréhension des processus physiopathologiques complexes menant à l'inflammation et la fibrose radio-induites des tissus sains irradiés. Bien comprendre les effets des rayonnements ionisants sur les tissus sains nécessite la mise en place de modèles pertinents en termes d'organe ciblé, de volume irradié et de délivrance de dose. Cependant, la pertinence des modèles qui peuvent être mis en place dépend des outils disponibles pour irradier les animaux.

Les premières études en radiobiologie in vivo ont été faites sur des modèles d'irradiation utilisant des champs très larges (hémicorporel, abdominal) ou l'irradiation corps entier. Ces modèles ont permis de comprendre un grand nombre de processus mis en place au sein des tissus sains après irradiation, et de bâtir des dogmes de réponse des tissus aux rayonnements ionisants, en particulier dans les cas de syndrome aigu d'irradiation (aplasie médullaire, syndrome gastro-intestinal, brûlures radiologiques cutanées). Néanmoins, l'irradiation à forte dose d'une grande partie de l'organisme compromet la survie des animaux et ne permet pas d'appréhender les effets secondaires tardifs des radiothérapies, telle que la fibrose tissulaire qui peut mettre plusieurs mois voire plusieurs années à se développer. Pour cela, le but a été de développer des modèles d'irradiation localisée d'un tissu ou d'un organe cible, permettant de suivre les processus physiopathologiques à long terme. Dans un premier temps, les modèles ont consisté à utiliser des faisceaux sans collimation en protégeant la totalité du corps de l'animal généralement avec des caches en plomb, laissant passer le faisceau par une fenêtre sur la zone à irradier.

Ces modèles ont permis de mieux comprendre les processus cellulaires, moléculaires et tissulaires participant au développement des lésions aiguës et tardives après exposition aux rayonnements ionisants.

Ces dernières années, les techniques de délivrance de dose en radiothérapie ont connu un développement sans précédent, avec une qualité balistique exceptionnelle. Les progrès techniques concernant l'imagerie, la précision de la collimation des faisceaux et la modulation de leur intensité par exemple, permettent aujourd'hui d'assurer une conformation de plus en plus précise au volume tumoral. C'est le cas par exemple de l'irradiation en conditions stéréotaxiques, mise en place dans un premier temps pour les tumeurs intra-crâniennes, puis depuis peu pour les tumeurs extra-crâniennes. Cette précision balistique autorise l'utilisation de fractionnements non conventionnels, en particulier l'hypofractionnement sévère. L'utilisation de fortes doses par fraction sur de tout petits volumes (6 à 20 Gy par fraction au lieu de 2 Gy en fractionnement conventionnel), peut avoir un impact sur la radiobiologie des tissus sains. Jusqu'à il y a une dizaine d'années, la modélisation de ces tout petits champs d'irradiation chez l'animal faisait face à un verrou technologique. Ce verrou ayant été levé, il est possible aujourd'hui de modéliser ce type d'irradiation en utilisant des faisceaux de RX avec une précision submillimétrique et de s'adapter ainsi aux dernières avancées en radiothérapie. Ces progrès techniques offrent l'opportunité de suivre au laboratoire les modifications des modalités de traitement en clinique. Ces modèles permettront dans l'avenir de comprendre la réaction des tissus sains face aux nouvelles manières de délivrer la dose en radiothérapie.