

PRISE EN COMPTE DE LA RADIOSENSIBILITE INDIVIDUELLE ?

Pr Michel Bourguignon

UNIVERSITE PARIS SACLAY (UVSQ)
Faculté de médecine Simone Veil
pr.michel.bourguignon@gmail.com

La radiothérapie contribue de façon très efficace à la guérison de 80% environ des cancers qu'elle traite, un peu plus de la moitié de tous les cancers (INCa 2018). Patients et thérapeutes attendent de la radiothérapie externe la guérison du cancer traité et une absence d'effets secondaires (ou des effets minimes). Malheureusement, tous les cancers ne sont pas guéris et des effets secondaires/complications significatifs (de type effets tissulaires précoces ou tardifs qui altèrent la qualité de vie des patients) existent dans un nombre de cas non négligeable, alors même qu'il n'y a pas eu d'erreur dans la délivrance de la dose. Les cancers radio induits qui surviennent chez environ 8% des patients traités (12% chez les enfants) ne sont pas l'objet de cette présentation (Cosset et al., 2018).

Une escalade de la dose serait susceptible de guérir des cancers qui ne sont pas curables par une radiothérapie standard, mais au prix d'un risque accru d'effets secondaires/complications qui concernent en particulier les organes à risque. Les nouveaux appareillages robotisés et la stéréotaxie qui permettent un meilleur ciblage de la tumeur autorisent une escalade de la dose tout en minimisant a priori ces effets. Mais les nouveaux paradigmes de fractionnement pourraient entraîner des effets inattendus et la radiobiologie correspondante doit être davantage étudiée. Le pourcentage de cas d'effets secondaires/complications est difficile à évaluer d'autant plus que les nouvelles méthodes de radiothérapie sont susceptibles de diminuer leur occurrence. On aurait vraiment besoin d'une revue de littérature extensive pour faire le point à ce sujet. Si l'on retient comme valeur minimale qu'au moins 5% des cas traités présentent des d'effets secondaires/complications significatives qui altèrent la qualité de vie des patients, c'est déjà beaucoup !

Les présentations précédentes de cette journée SFRP ont montré le côté empirique de la radiothérapie avec une grande standardisation : tous les patients sont traités avec la même dose et le même fractionnement pour le même type de cancer. Et pourtant, nous ne sommes pas égaux devant les rayonnements ionisants (RI) ! Les pionniers de l'utilisation des RI (rayons X et gamma) au début du XX^{ème} siècle ont observé sur eux-mêmes et leurs patients les rougeurs de la peau et la dépilation provoquées par les rayonnements. La différence de réponse d'une personne à l'autre a amené Bouchacourt dès 1911 à évoquer une réponse individuelle aux RI ou radiosensibilité individuelle et à suspecter une prédisposition héréditaire ou acquise. Différentes revues de littérature sont disponibles à ce sujet (HPA 2013, Foray et al., 2016, Gomolka et al. 2019, Siebold et al., 2019, Peggó et al. 2019).

La mise au point et l'optimisation de la radiothérapie des cancers ont pris en compte des facteurs de variations de la réponse aux RI (type cellulaire, type de rayonnements, oxygénation cellulaire et fractionnement de la dose) mais pas la différence de radiosensibilité individuelle. Ce phénomène a été quelque peu oublié depuis parce qu'il a été jusqu'ici difficile à mettre en évidence et plus encore à quantifier (Foray et al., 2016). De ce fait, le système de radioprotection de la CIPR ignore également les différences de réponse individuelle aux RI, mais la CIPR a pris la mesure de ce problème et vient de créer en 2018 un groupe de travail dédié (TG111).

Le consortium européen MELODI s'est saisi des questions posées par la radiosensibilité et la radiosusceptibilité individuelle lors d'un colloque dédié en 2018. Les deux termes radiosensibilité et radiosusceptibilité ont été retenus pour bien séparer les effets tissulaires après fortes doses (radiosensibilité) de la susceptibilité au cancer (radiosusceptibilité). Trois articles de revue importants résultent de ce colloque MELODI. Siebold et al. (2019) se sont intéressés aux observations cliniques et épidémiologiques concernant la radiosensibilité et la radiosusceptibilité individuelle. Jeggo et al. (2019) ont fait la revue des mécanismes sous-jacents et actuellement, l'implication de défauts de signalisation/réparation de l'ADN est de plus en plus évidente au niveau cellulaire (le mécanisme le plus clair est celui de l'absence ou du retard de translocation d'ATM (Ferlazzo et al. 2017, Granzotto 2016)), les effets tissulaires impliquant également des aspects endothéliaux. Enfin, Gomolka et al. (2019) ont revu les tests potentiels pour la mise en évidence en routine de la réponse individuelle anormale aux RI et notamment pour la radiosensibilité le test RILA d'apoptose lymphocytaire inversement corrélé avec la dose (Azria et al. 2015), le test RIANS qui évalue la translocation d'ATM sous rayonnement (Granzotto et al. 2016) et le test de quantification de pATM nucléaire (Pereira et al. 2018). On attend beaucoup des grandes études génomiques en cours.

De nombreuses maladies génétiques ont été associées à une hyper-radiosensibilité et les radiothérapeutes les connaissent depuis longtemps et sont vigilants à ce sujet. La plus sérieuse d'entre elles est l'ataxie télangiectasie (AT) qui résulte d'une mutation homozygote de la protéine ATM impliquée dans la réparation des CDB de l'ADN. Les radiothérapeutes sont très prudents et vigilants afin de ne pas manquer le diagnostic de ces patients radiosensibles, pour ne pas les irradier ou pour limiter la dose délivrée lorsque la radiothérapie est nécessaire. Beaucoup plus nombreux sont les patients hétérozygotes (1% pour le seul gène ATM) qui présentent des degrés divers de radiosensibilité. Une trentaine d'anomalies génétiques connues sont associées à une radiosensibilité anormale et touchent la signalisation/réparation de l'ADN directement ou indirectement (par exemple par le retard de translocation d'ATM). In fine, environ 5 à 15% de la population est concernée par cette réponse individuelle anormale aux rayonnements ionisants.

De grandes cohortes de patients radiosensibles ont été constituées et permettent d'envisager/affirmer que les anomalies de signalisation/réparation de l'ADN observées sont, au moins en partie, responsables des effets secondaires/complications de la radiothérapie. Dès lors, le temps est venu de prendre en compte la radiosensibilité individuelle en recherchant ces anomalies par les tests qui doivent être mis à la disposition des radiothérapeutes : l'évaluation de la radiosensibilité individuelle chez les patients porteurs de cancer devrait permettre la mise au point d'une radiothérapie personnalisée dont la dose serait adaptée pour éviter ou minimiser les effets secondaires/complications et améliorer la qualité de vie des patients, tout en préservant la curabilité des tumeurs.

Références

Azria D, Riou O, Castan F, Nguyen T, Peignaux K, Lemanski C, Lagrange J-L, Kirova Y, Lartigau E, Belkacemi Y, et al. 2015. Radiation-induced CD8 T-lymphocyte apoptosis as a predictor of breast fibrosis after radiotherapy: results of the prospective Multicenter French Trial. *EBioMedicine*. 2:1965–1973.

Cosset JM, Hetnal M, Chargari C. Second cancers after radiotherapy: update and recommendations. *Radioprotection* 2018, 53(2), 101–105.
<https://doi.org/10.1051/radiopro/2018015>

Ferlazzo ML, Bourguignon M, Foray N 2017. Functional assays for individual radiosensitivity: a critical review. *Semin Radiat Oncol.* 27: 310–315.

Foray N, Bourguignon M, Hamada N. 2016. Individual response to ionizing radiation. *Mutat Res.* 770:369–386.

Gomolka M, B Blyth, M Bourguignon, C Badie, A Schmitz, C Talbot, C Hoeschen and S Salomaa. Potential screening assays for individual radiation sensitivity and susceptibility and their current validation state. *International Journal of Radiation Biology* 2019. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1642544>

Granzotto A, Benadjaoud M, Vogin G, Devic C, Ferlazzo ML, Bodgi L, Pereira S, Sonzogni L, Forcheron F, Viau M, et al. 2016. Influence of nucleoshuttling of the ATM protein in the healthy tissues response to radiation therapy: toward a molecular classification of human radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biology Phys.* 94: 450–460.

HPA - Health Protection Agency. 2013. Human radiosensitivity: a report of the independent advisory group on ionising radiation. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/214841/RCE-21_v2_for_website.pdf.

INCa 2019. Institut national du cancer. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Radiotherapie>

Jeggo P et al. Mechanisms of the individual response to ionising radiation and factors influencing its variability with special focus on the genetic component. *International Journal of Radiation Biology* 2019 (in revision)

Pereira S, Bodgi L, Duclos M, Canet A, Ferlazzo ML, Devic C, Granzotto A, Deneuve S, Vogin G, Foray N. 2018. Fast and binary assay for predicting radiosensitivity based on the theory of ATM nucleo-shuttling: development, validation, and performance. *Int J Radiat Oncol Biology Phys.* 100:353–360.

Seibold P, A Auvinen, D Averbeck, M Bourguignon, JM. Hartikainen, C Hoeschen, O Laurent, G Noël, L Sabatier, S Salomaa. Clinical and epidemiological observations on individual radiation sensitivity and susceptibility. *International Journal of Radiation Biology* 2019 (in press)