

## **EFFETS SECONDAIRES DE LA RADIOTHERAPIE SUR LES TISSUS SAINS : NOUVELLES TECHNIQUES, NOUVEAUX RISQUES ET NOUVELLE RECHERCHE**

**Fabien Milliat**

Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire  
Laboratoire de Recherche en Radiobiologie et Radiopathologie  
Fontenay-aux-Roses, France  
[fabien.milliat@irsn.fr](mailto:fabien.milliat@irsn.fr)

On dénombre environ 385 000 nouveaux cas de cancers par an en France. Avec un peu moins de 200 000 patients traités chaque année, la radiothérapie est, avec la chirurgie et la chimiothérapie, un outil incontournable de l'arsenal thérapeutique pour traiter cette maladie. Cette technique de traitement recouvre la radiothérapie externe, qui concerne le plus grand nombre de patients, la curiethérapie et la radiothérapie vectorisée. Son objectif est de délivrer des doses élevées de rayonnements ionisants à la tumeur en épargnant au mieux les tissus sains avoisinants. C'est cet équilibre « bénéfique/risque » dicté par un contrôle tumoral optimal et la probabilité de complications aux tissus sains qui détermine les protocoles mis en place par les oncologues radiothérapeutes.

La radiothérapie est reconnue pour sa grande efficacité dans le traitement des cancers. Cependant, l'apparition de lésions radio-induites aux tissus sains situés dans le champ d'irradiation est à ce jour inévitable. La sévérité de ces lésions dépend de nombreux paramètres, tels que l'organe touché, le volume irradié, la dose totale reçue, le type de protocole utilisé (fractionnement, étalement du traitement), ainsi que la susceptibilité individuelle de réponse du patient. La toxicité des tissus sains/Organes à risque autour de la tumeur constitue aujourd'hui le principal facteur limitant à l'escalade de dose dans le traitement des cancers par radiothérapie. De plus, elle constitue un problème de santé publique, qui concernera potentiellement un nombre croissant de patients. En effet, l'augmentation du nombre de cas de cancer diagnostiqués associée à l'augmentation de leur guérison entraîne un nombre de plus en plus important de patients qui ont survécu à leur maladie et par conséquent une probabilité accrue d'apparition de complications tardives. Réduire les risques de séquelles du traitement du cancer dans sa globalité est d'ailleurs un des objectifs du plan cancer 2014-2019.

Des avancées technologiques majeures dans le domaine de la radiothérapie ont eu lieu ces dernières années en radiothérapie externe. Ces progrès technologiques visent à améliorer principalement la distribution de la dose à la tumeur par des techniques de plus en plus complexes. Même si la radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (3D-CRT) reste la plus fréquemment mise en œuvre, de plus en plus de centres de radiothérapie proposent des techniques de radiothérapie externe par rayons X de haute précision : radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI), guidée par l'image ou la radiothérapie stéréotaxiques grâce à l'évolution des accélérateurs linéaires (arc thérapie volumique) et l'émergence d'appareils dédiés (ex : Tomothérapie, Cyberknife). Parallèlement à l'amélioration de la balistique, ces nouvelles techniques s'accompagnent d'une modification dans le fractionnement de la dose avec également des débits de dose délivrés par les accélérateurs de plus en plus importants pouvant atteindre plus de 20 Gy/min à l'isocentre.

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. C'est une technique de radiothérapie externe de haute précision

adaptée pour des tumeurs de faible volume et qui se caractérise par une forte dose total 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 aller parfois jusqu'à 20 Gy et, dans ce contexte, l'utilisation des données issues des modèles radiobiologiques et plus précisément du modèle linéaire quadratique basé sur la survie clonogénique est débattu.

En effet, 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 l'efficacité biologique relative (EBR), un concept d'iso-effet, qui très schématiquement relie, pour une même dose, un type d'exposition/rayonnement à ses capacités létales et sub-létales en comparaison avec une exposition/rayonnement pris comme référence. La plupart de ces mesures d'EBR réalisées *in vitro* sur des modèles cellulaires ont été modélisées par 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)  $S=e^{-(\alpha d+\beta d^2)}$ . 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'événements 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 et d'en extrapoler des indications directement pour la clinique. Ainsi si le rapport  $\alpha/\beta$  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. Dans le cas du traitement du cancer de la prostate, le rectum est un organe à risque clef avec un  $\alpha/\beta$  faible également et par conséquent une probabilité forte de faire des réactions aiguës sévères aux fortes doses par fraction. Cet exemple démontre bien la nécessité absolue d'un ciblage optimal pour éviter alors des dommages sévères, même sur un petit volume, à un organe comme le rectum, organisé en série et composé d'un compartiment souche très proliférant. De plus, le test de survie clonogénique est admis comme étant « fiable » pour des doses inférieures à 6-8 Gy. Or le rapport  $\alpha/\beta$  est un paramètre utilisée pour la comparaison de l'effet de différents protocoles d'irradiation grâce aux modèles théoriques de BED (biological effective dose) par la formule suivante  $BED=nd(1+d/(\alpha/\beta))$  avec n le nombre de fractions et d la dose par fraction. Ceci illustre bien la limite et les préoccupations quant à la pertinence des données issues du modèle linéaire quadratique et les modèles de BED pour des protocoles ou les doses par fraction sont supérieure à 6-8Gy.

Les contraintes dose/volume et les doses de tolérance des organes à risques sont largement documentées pour les protocoles dits « normo-fractionnés » (autour de 2 Gy par fraction et par jour). Pour les protocoles d'hypo-fractionnement utilisés notamment en stéréotaxie, ces contraintes dose/volume changent puisque les effets biologiques générés sur les tissus sains aux doses par fraction de 2 Gy et ceux de plus de 10 Gy par fraction ne sont clairement pas les mêmes. Les premières publications à destination des cliniciens définissant et préconisant de manière collégiale les contraintes dose/volume dans le cas d'hypo-fractionnements sévères commencent récemment à sortir dans la littérature. Il existe cependant un déficit très important de connaissances des effets biologiques associées à la fois aux fortes doses par fraction mais également aux forts débits de doses, deux paramètres pourtant majeurs liés à

l'évolution des pratiques/techniques de radiothérapie. Pour l'instant il est considéré que l'effet biologique d'un tissu irradié à 2 Gy/min est le même qu'à 20 Gy/min puisque, à priori, le modèle radiobiologique historique donne un EBR de 1 en survie clonogénique.

On voit aujourd'hui qu'il est essentiel de développer des nouveaux moyens d'objectiver et de pouvoir prédire les risques potentiels de ces nouvelles techniques. Pour ces différentes raisons, il apparaît nécessaire de développer des mesures d'EBR multiparamétriques (*ie* au sens mesures biologiques) permettant de prédire de manière plus réaliste les effets biologiques, leurs devenir et par extrapolation leurs risques et ceci, en se rapprochant au mieux des préoccupations scientifiques liées aux nouvelles techniques et pratiques utilisées en radiothérapie : 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 ? Quels sont ces effets quand ils sont associés aux molécules de chimiothérapie, aux thérapies ciblées ?

A l'instar du modèle linéaire quadratique qui est difficilement utilisable pour les fortes doses par fraction, 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 perturbent l'homéostasie cellulaire et conduisent 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 de la recherche en radiobiologie et radiopathologie sera de mettre en place des approches et des modélisations *in vitro* et *in vivo* qui permettront de mieux comprendre les effets biologiques en relation avec les techniques et pratiques émergentes. Pour cela, les modèles radiobiologiques basés exclusivement sur la mort ou la survie clonogénique ne sont pas suffisant et doivent être implémentés par de nouvelles mesures qui permettent également d'objectiver le phénotype des cellules qui survivent (activation cellulaire, réponse inflammatoire, sénescence ...). Les outils d'analyse en biologie évoluent parallèlement de manière extraordinaire. Par exemple les nouvelles approches holistiques multidisciplinaires de biologie des systèmes fondées sur la production de données biologiques à haut-débit associant la physique, les mathématiques, la biologie et la bio-informatique permettra potentiellement d'obtenir une vision intégrée des acteurs moléculaires et cellulaires qui régissent la réponse radio-induite. C'est de cette rencontre entre les nouvelles techniques de biologie, l'implémentation des modèles radiobiologiques historiques et l'évolution des pratiques cliniques que germera une recherche d'avenir dans le domaine.

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