

Dommmages pulmonaires associés aux nouvelles pratiques de radiothérapie : comprendre c'est protéger...

Agnès FRANCOIS¹, Annaïg BERTHO¹, Sarah BRAGA-COHEN¹, Sarmini BAVANANTHAN¹, Mohamed Amine BENADJAOU², Jérémy LAVIGNE¹, Morgane DOS SANTOS³ et Fabien MILLIAT¹

Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, 31 Avenue de la Division Leclerc,
92260 Fontenay-aux-Roses, France

- 1- Service de Recherche en Radiobiologie et en Médecine régénérative, Laboratoire de Radiobiologie des Expositions Médicales.
- 2- Service de Recherche en Radiobiologie et en Médecine régénérative.
- 3- Service de Recherche en Radiobiologie et en Médecine régénérative, Laboratoire de Radiobiologie des Expositions Accidentelles.

agnes.francois@irsn.fr

Avant le début du 20^{ème} siècle, le cancer bronchopulmonaire était une maladie rare. Aujourd'hui, c'est le quatrième cancer le plus fréquent en France, avec près de 50 000 nouveaux patients par an. Parmi eux, 85% sont des cancers bronchopulmonaires dits non à petites cellules (NSCLC). La pierre angulaire de leur prise en charge thérapeutique est la chirurgie, si le stade tumoral et l'état clinique général du patient le permettent. Dans le cas contraire, tumeur trop avancée ou altération de l'état clinique du patient, la radiothérapie sera recommandée.

La première résection pulmonaire de l'histoire pour traiter une tumeur pulmonaire périphérique est réalisée en 1861 par le chirurgien français Jules-Emile Péan. Suivent alors une trentaine d'années pendant lesquelles la pneumonectomie devient le traitement de référence des tumeurs bronchopulmonaires. Des progrès majeurs sont ensuite réalisés, avec le remplacement de la pneumonectomie par la lobectomie, moins traumatisante, puis les débuts de la thoracoscopie dans les années 1990, évitant la morbidité associée à la thoracotomie. Enfin, le développement des robots chirurgicaux équipés d'instruments articulés et assistés par la vidéo permet des actes précis et la chirurgie thoracique robotisée est aujourd'hui utilisée en routine pour le traitement des NSCLC de stades précoces.

Si la chirurgie reste un incontournable dans la prise en charge thérapeutique des NSCLC, la radiothérapie en est un des piliers, en particulier pour les patients considérés à haut risque chirurgical. La possibilité d'utiliser les rayonnements ionisants comme arme thérapeutique anti-cancéreuse est apparue quelques mois seulement après la découverte des rayons X en 1896, avec une prise de conscience quasi-immédiate de la nécessité de fractionner la dose totale afin d'éviter les lésions aux tissus sains environnants. D'abord utilisant des tubes à rayons X de bas voltage, ne pouvant traiter que les tumeurs superficielles, les progrès technologiques ont vite permis d'atteindre les tumeurs profondes. Aujourd'hui, de multiples avancées technologiques concernant la délivrance de la dose mais également l'imagerie de la tumeur permettent de réaliser des schémas thérapeutiques efficaces, tout en réduisant de plus en plus l'irradiation des tissus sains environnants grâce à la précision croissante de la balistique. Les schémas de fractionnement n'ont quant à eux quasiment pas changé depuis les années 1920-1930 et les travaux de H. Coutard et C. Regaud, avec globalement aujourd'hui l'administration de 1,8 à 2 Gy par séance, 5 jours sur 7, jusqu'à atteindre la dose

prescrite à la tumeur.

Récemment, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques (SBRT pour Stereotactic Body Radiation Therapy ou SABR pour Stereotactic Ablative Radiation Therapy) a connu un développement spectaculaire, et est utilisée aujourd'hui pour le traitement de nombreuses tumeurs bronchopulmonaires de stade précoce chez les patients à haut risque chirurgical. La SBRT consiste à irradier la tumeur grâce à la convergence de mini-faisceaux, avec une précision balistique et conformationnelle très affûtées. La réduction du volume et la qualité du ciblage autorisent l'utilisation de fortes, voire très fortes doses par fraction, dites ablatives, allant de 6 à 20 Gy. Ces protocoles innovants en hypofractionnement sévère délivrent une dose totale élevée, par opposition aux protocoles hypofractionnés à dose totale faible utilisés depuis longtemps en radiothérapie palliative.

La SBRT change donc de nombreux paramètres connus pour être associés à la qualité du contrôle tumoral mais pouvant également influencer la réponse des tissus sains environnants. C'est le cas bien sûr de la dose par fraction, qui est 3 à 10 fois supérieure à un traitement conventionnel, mais également de l'étalement du traitement, de l'intervalle entre les fractions, de la dose totale et enfin de la répartition de la dose délivrée, plus hétérogène qu'en radiothérapie conventionnelle. Ces changements impactent fortement la radiobiologie des tumeurs et des tissus sains. On sait par exemple qu'en plus des dommages à l'ADN aboutissant à la mort clonogénique des cellules tumorales et des cellules des tissus sains à réponse rapide, s'ajoutent d'autres phénomènes à fortes doses par fraction comme l'apoptose des cellules endothéliales (doses supérieures à 10 Gy) et l'induction de dommages vasculaires importants, ainsi que la mise en place d'une réponse immunitaire anti-tumorale. Concernant les tissus sains, la SBRT implique l'exposition de certains volumes, même réduits, à des doses plus fortes qu'en radiothérapie conventionnelle, ainsi qu'à une répartition de dose plus hétérogène. Chez les patients présentant un NSCLC de stade précoce, la SBRT assure un excellent contrôle tumoral. On rapporte cependant différents types de séquelles impliquant le poumon sain (pneumopathie radique aiguë et fibrose pulmonaire, plus tardive), mais également des douleurs thoraciques, fractures costales, oesophagites et plexopathies brachiales en fonction du champ irradié.

La radioprotection des patients dans le domaine de la radiothérapie implique d'assurer le meilleur contrôle tumoral possible tout en limitant les dommages aux tissus sains pour assurer aux patients une qualité de vie optimale après traitement. Le défi aujourd'hui est donc de comprendre les processus cellulaires et tissulaires impliqués dans la réponse des tissus sains pulmonaires aux rayonnements ionisants dans le contexte de ces nouvelles pratiques en radiothérapie. Les études et les connaissances acquises sur la réponse des tissus sains pulmonaires, comme celles d'autres organes, sont issues pour la plupart de modèles précliniques utilisant des doses uniques élevées ou des protocoles à très fortes doses par fraction. La littérature propose donc déjà depuis plusieurs années une modélisation de la réponse des tissus sains à des doses ablatives de rayonnements ionisants. D'ailleurs, le rôle joué par le système vasculaire est important dans ces modèles, comme décrit dans la réponse tumorale aux doses ablatives. Ce qui change aujourd'hui avec l'utilisation de la SBRT, c'est la distribution de dose au niveau des tissus sains, avec des volumes, certes réduits, mais exposés à des équivalents de dose dépassant leur seuil de tolérance. De plus, de plus grands volumes reçoivent des doses modérées, dues à la multiplicité des champs que requièrent la conformation à la tumeur et l'application de doses ablatives. On se rend compte alors que probablement autant que la dose, et peut-être plus encore, le volume pulmonaire irradié devient dans ces conditions un paramètre déterminant dans la gestion du risque de développer une toxicité post-traitement. Les modèles précliniques développés pour comprendre la réaction des tissus sains pulmonaires à l'irradiation doivent aujourd'hui s'adapter à ces modifications des volumes irradiés et à l'hétérogénéité des doses reçues associées. Le défi actuel est donc de travailler sur des modèles précliniques plus pointus se rapprochant le plus

possible des nouvelles pratiques cliniques concernant les volumes irradiés, même si des limites persistent concernant les énergie des faisceaux utilisés.

Au Laboratoire de Radiobiologie des Expositions Médicales, nous avons mis au point un modèle d'irradiation de très petits volumes pulmonaires chez la souris grâce au SARRP (Small Animal Radiation Research Platform). L'irradiation est guidée par l'imagerie et gérée grâce à un logiciel de planification de traitement. Grâce à ce modèle, nous avons pu déterminer quelles tailles de faisceau, quelles doses et quels protocoles de fractionnement pouvaient générer une pneumopathie radique puis une fibrose pulmonaire chez la souris afin de pouvoir en étudier les mécanismes. Nos travaux visent à réaliser des études, via des techniques innovantes telles que la cytométrie spectrale ou les analyses par séquençage de cellule unique, ciblées sur l'implication des sous-populations macrophagiques, impliquées dans l'inflammation et la fibrose pulmonaire, et des cellules de l'épithélium broncho-alvéolaire, impliquées dans la régénération épithéliale, dans le développement des lésions pulmonaires. Les études sont en cours et dévoileront probablement des spécificités quant à la réaction des tissus sains pulmonaires à l'irradiation de petits volumes, comparée à ce que l'on sait déjà après irradiation de l'ensemble du thorax chez le rongeur.

La radioprotection des patients passe par la compréhension des réactions des tissus sains provoquées par ces nouvelles modalités de délivrance de dose de rayonnements ionisants. De plus, les modèles devront également prendre en compte, aussi bien pour la réaction des tissus sains que pour celle de la tumeur, les nouvelles associations thérapeutiques comme les combinaisons radiothérapie/immunothérapie. La compréhension de cette « nouvelle radiobiologie » est indispensable pour optimiser les chances de succès thérapeutique et pour ne pas aller au-devant de toxicités « inattendues » alors que les indications thérapeutiques s'élargissent et que l'irradiation en conditions stéréotaxiques et les hypofractionnements sévères associés semblent devenir la norme.