



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

*Liberté
Égalité
Fraternité*

IRSN

INSTITUT DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

DOMMAGES PULMONAIRES ASSOCIÉS AUX NOUVELLES PRATIQUES DE RADIOTHÉRAPIE THORACIQUE: COMPRENDRE C'EST PROTÉGER...

Agnès FRANCOIS

**IRSN
SERAMED**

**Laboratoire de Radiobiologie des
Expositions Médicales**

Chef de Laboratoire: Fabien Milliat

Très rares avant les années 30

Premier cas 1919 Université de Washington
1936: 9 cas en 6 mois



Alton Ochsner
Chirurgien thoracique
1896-1981

50 000 nouveaux patients/an (France)

Quatre types histologiques de cancer du poumon:

Carcinomes
bronchiques
non à petites cellules
85% des patients

- Carcinomes bronchiques à petites cellules
- Carcinomes épidermoïdes
- Adénocarcinomes
- Carcinomes indifférenciés à grandes cellules

20% stades précoces

Traitement de choix: chirurgie (lobectomie + curage ganglionnaire)

Patients à
haut risque
chirurgical

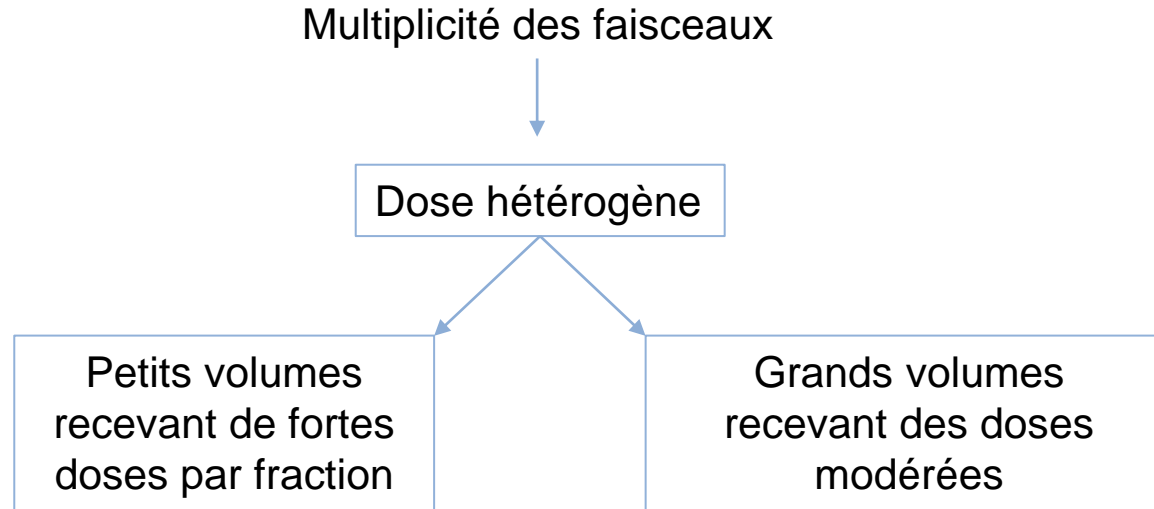


Radiothérapie « classique »
3D-CRT/IMRT
Fractionnement conventionnel
(2 Gy/fraction)

Contrôle tumoral médiocre

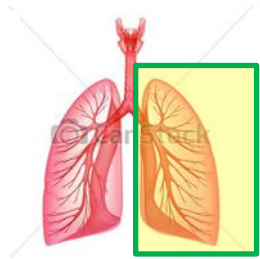
Radiothérapie stéréotaxique
Réduction du volume cible
Hypofractionnement sévère
6 à 20 Gy/fraction

Excellent contrôle tumoral



- Douleurs paroi thoracique/fractures costales
- Hémoptysie (toux ramenant du sang des voies respiratoires)
- Dyspnées
- Œsophagites
- **Pneumopathie radique/fibrose pulmonaire**

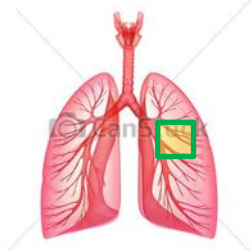
Enjeux de la modélisation préclinique: modèles historiques en champ large



Irradiation héli-thoracique



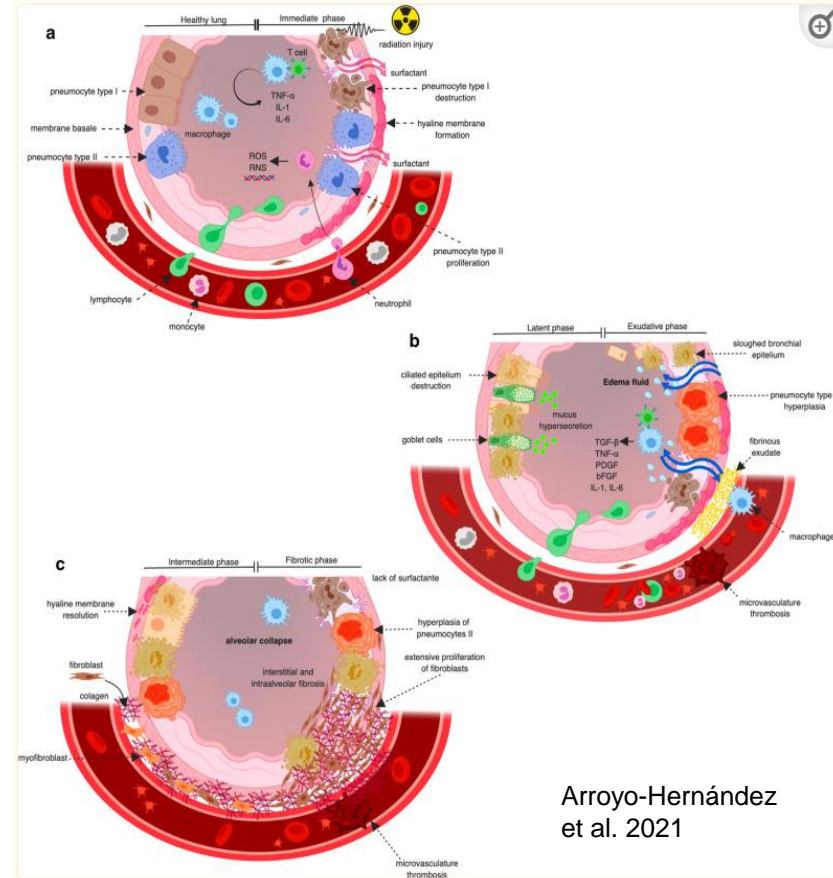
Irradiation du thorax entier



Irradiation focale

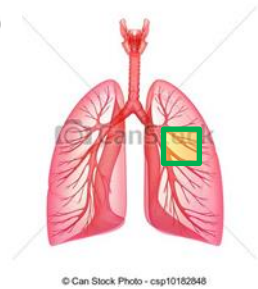


20 Gy; 2,5 mois
Image V. Paget IRSN



Arroyo-Hernández et al. 2021

Disponibilité d'irradiateurs dédiés au petit animal



© Can Stock Photo - csp10182848

SARRP (Small Animal Radiation Research Platform)

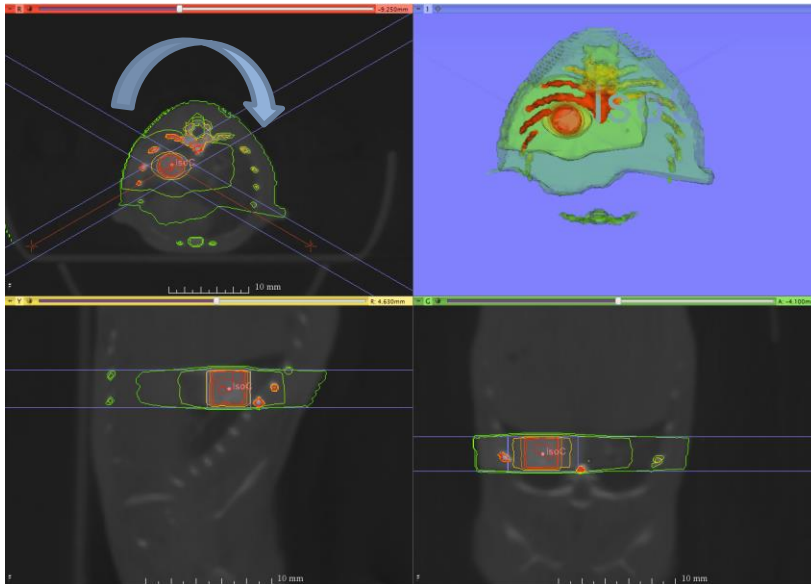
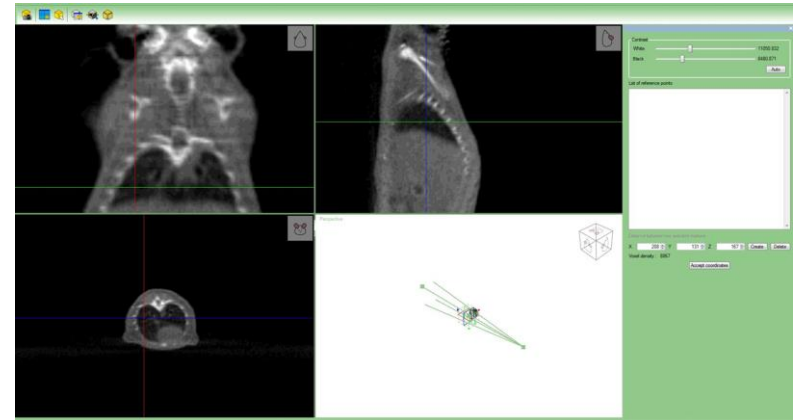
Modèle d'irradiation pulmonaire chez la souris

4% du volume pulmonaire total

Relevance clinique en terme de volume IR

TPS: Positionnement de l'isocentre sur le Pm gauche et arrangement des faisceaux/HDV
Exemple du collimateur 3 x 3 mm²

Imagerie scanner



Décoloration du pelage
6 mois, 80 Gy
Collimation 3 x 3 mm²
(Image Annaïg Bertho)

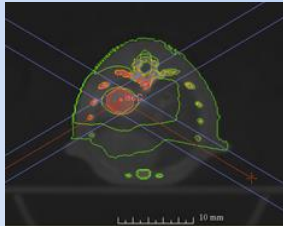


- Diamètre 1 mm
- 3 x 3 mm
- 7 x 7 mm
- 10 x 10 mm

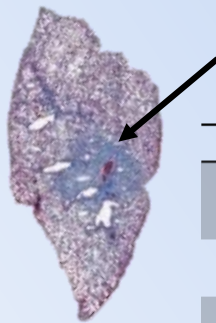
Rôle des sous-populations de macrophages dans les lésions pulmonaires induites par irradiation stéréotaxique chez la souris



Modèle pertinent



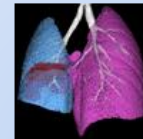
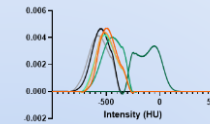
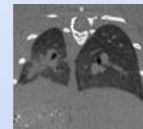
Poumon gauche/Arc-thérapie
Collimateur 3x3mm²
Fibrose progressive: 60 Gy
Fibrose rapide: 80 Gy



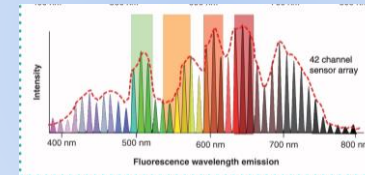
Lésion focale
pulmonaire

Dose to the isocenter	80 Gy
Mean dose to the left lung (irradiated area excluded)	15.88 Gy
Mean dose to the right lung	6.44 Gy
Mean dose to the heart	3.06 Gy

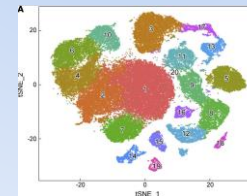
Techniques innovantes



Micro-Computed
Tomography



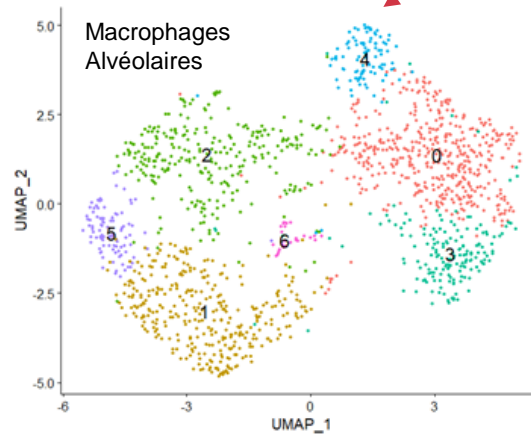
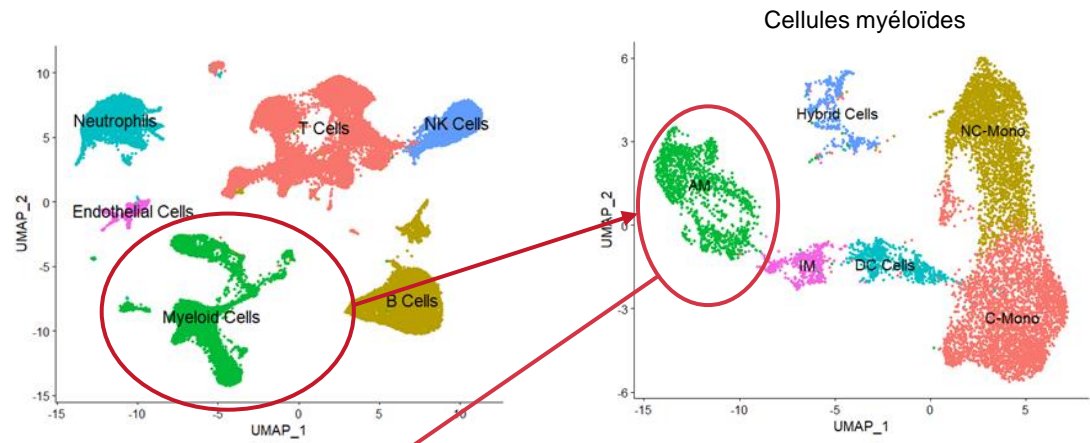
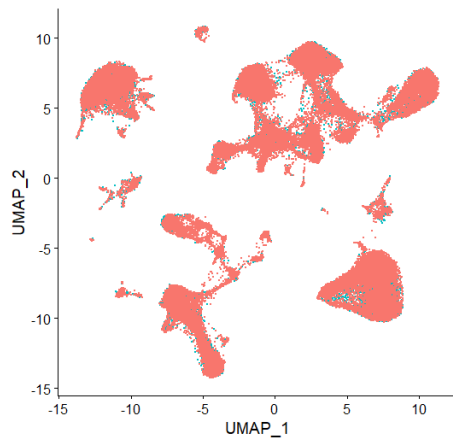
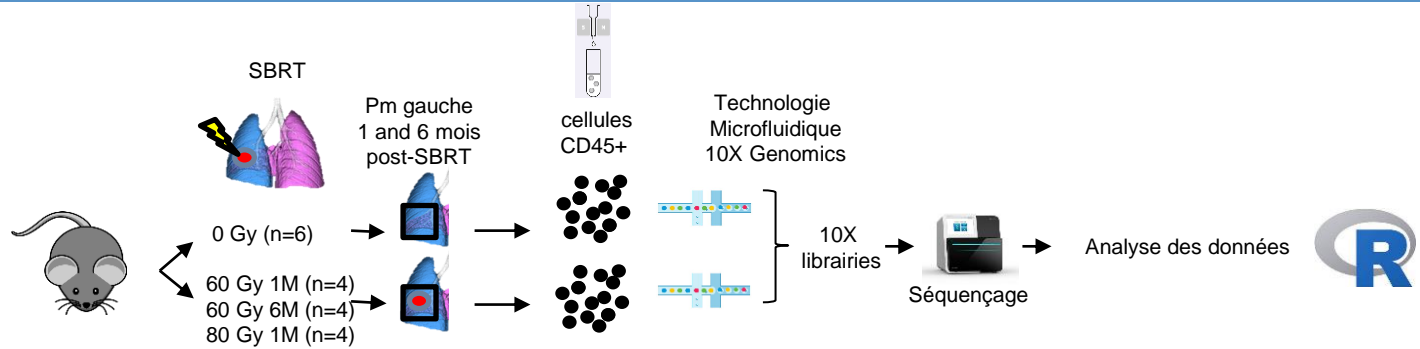
Cytométrie Spectrale



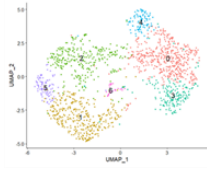
Séquençage ARN de cellules uniques

Exemple des analyses en séquençage ARN de cellules uniques

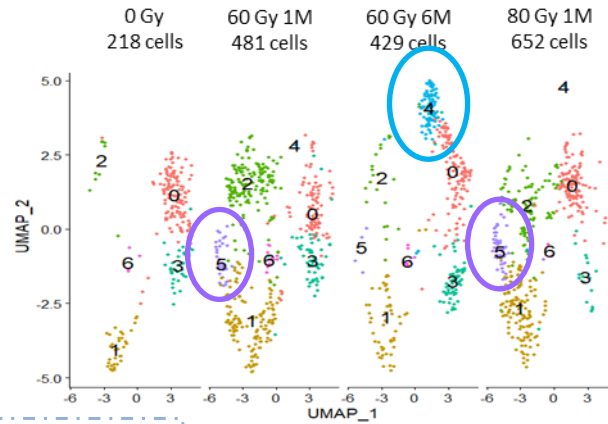
Cellules
CD45 positives
57 000 cellules



Macrophages alvéolaires



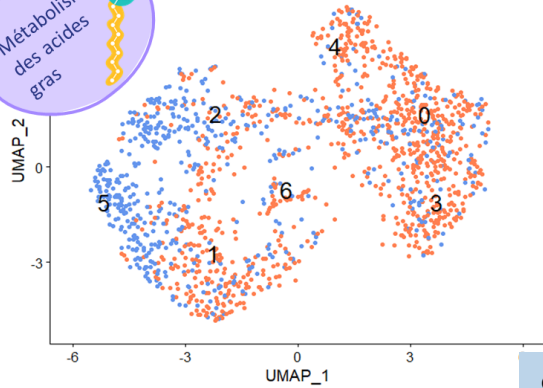
« Find Markers »



« Find Markers »

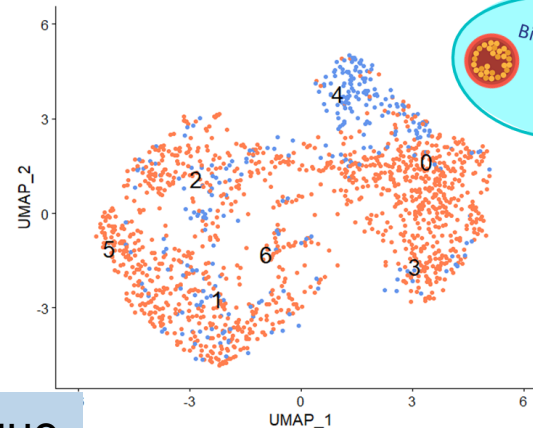
Score « Métabolisme Acides Gras »

Cluster 5
Métabolisme des acides gras

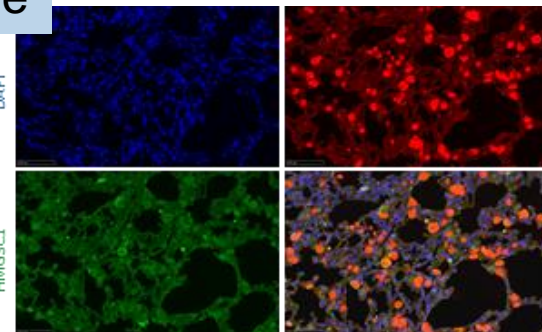
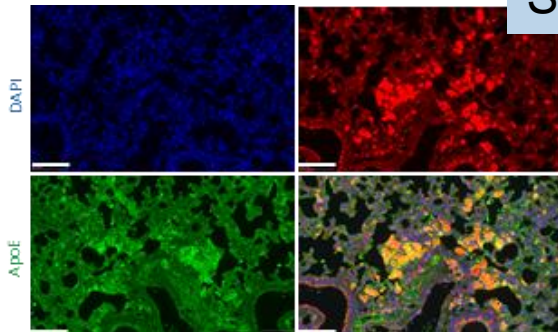


Score Biosynthèse Cholestérol

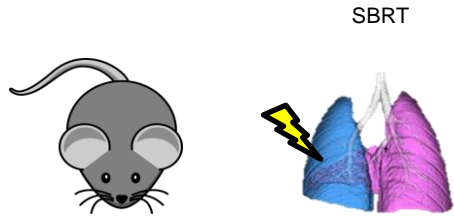
Cluster 4
Biosynthèse de Cholestérol



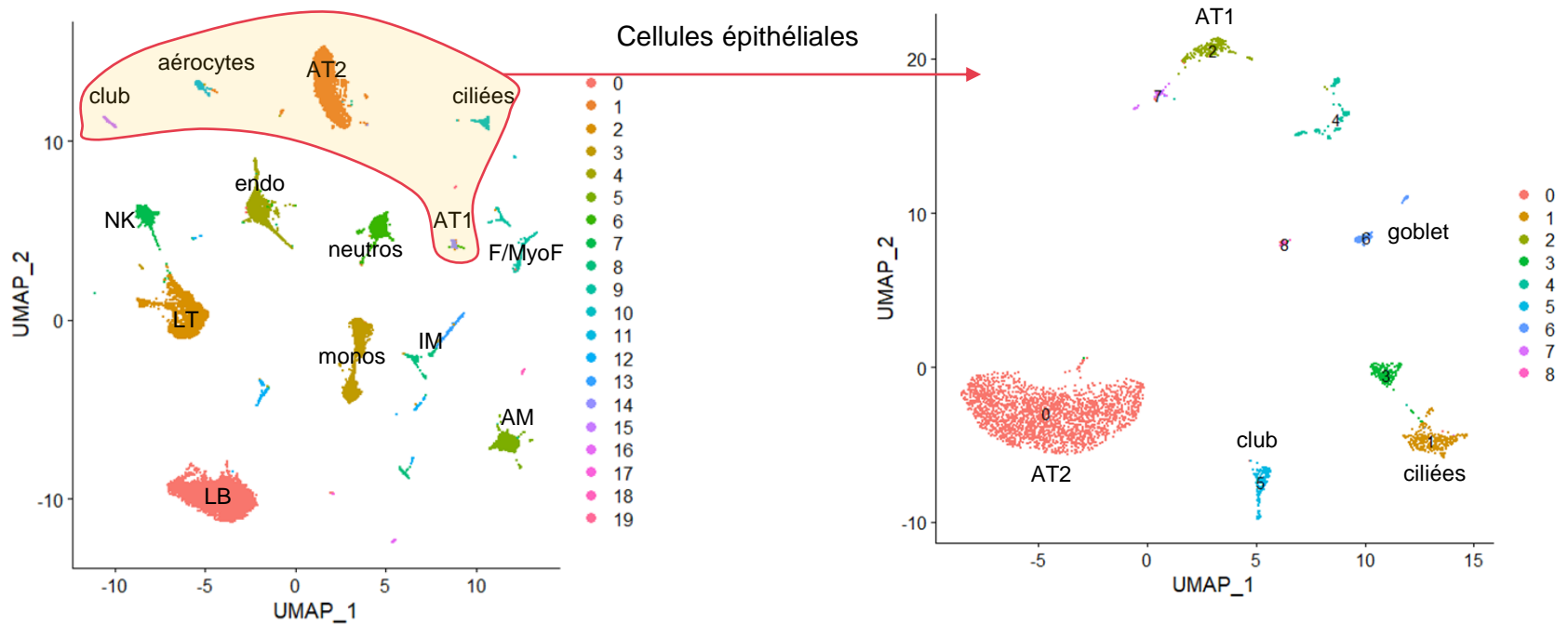
Shift métabolique



Réponse de l'épithélium broncho-alvéolaire lors d'une irradiation pulmonaire en conditions stéréotaxiques



- Importance de la niche épithélium/capillaires/fibroblastes
- Micro-Computed Tomography
- Histologie
- Immunohistologie
- Cytométrie spectrale
- Séquençage ARN de cellules uniques

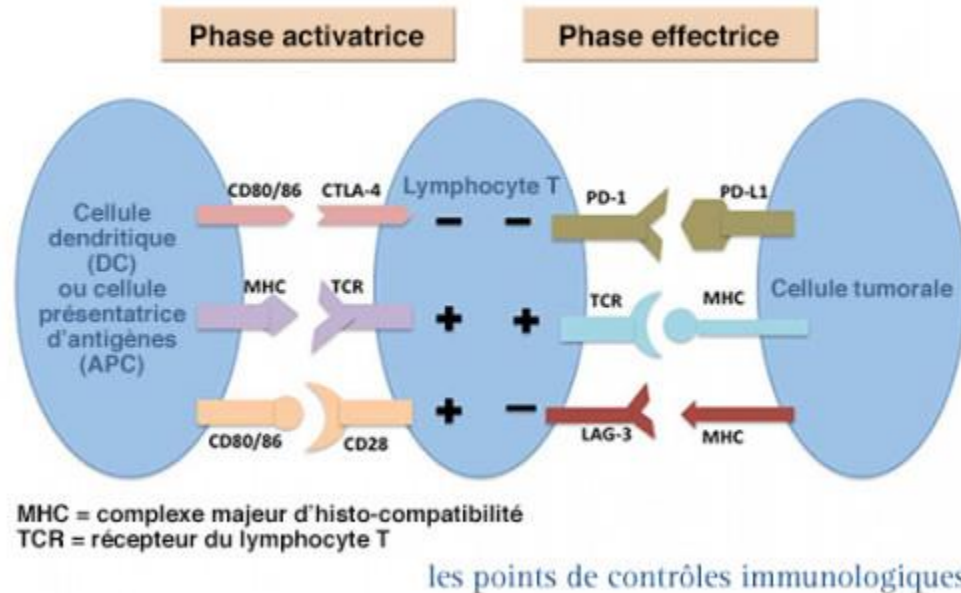


Projet en cours...

Evolution du profil d'expression génique des cellules épithéiales au cours du développement de la fibrose radique pulmonaire

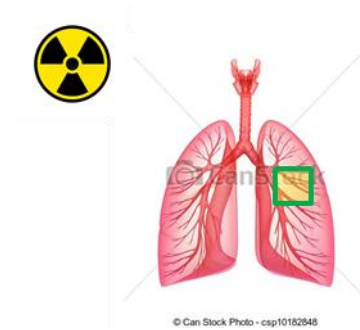
Axes de recherche pour le futur... s'adapter aux traitements combinés RT/IT

Cellules tumorales
Surexpression de ligands des récepteurs inhibiteurs
pour échapper au système immunitaire



Immunothérapie
empêcher les cellules tumorales d'échapper au système immunitaire

Toxicité associée sur le poumon sain?



Nouveaux modèles, nouvelles techniques, nouveaux résultats...

Amélioration des connaissances, nouvelles voies d'action thérapeutique

Merci de votre attention

IRSN/LRMed
Laboratoire de Radiobiologie des Expositions Médicales

- Fabien Milliat
- Annaïg Bertho
- Alexandra Suissa
- Jeremy Lavigne
- Nicolas Verger
- Frédéric Soysouvanh
- Sarah Braga-Cohen
- Sarmini Bavanathan

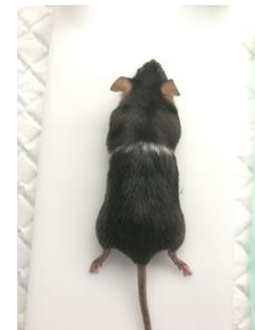
*IGR/U1030 Radiothérapie Moléculaire
et Innovation Thérapeutique*

- Eric Deutsch
- Michele Mondini

IRSN/LRAcc
Laboratoire de Radiobiologie des Expositions Accidentelles

Morgane Dos Santos (SARRP)

Radiobiologie du poumon sain



Poursuite des modèles d'exposition
thorax entier

Décryptage des mécanismes
Grands axes thérapeutiques

Relevance translationnelle ?
Effet volume ?
Distribution hétérogène de la dose ?

Outils dédiés pour l'exposition de petits
volumes tissulaires chez le rongeur

Relevance translationnelle ?

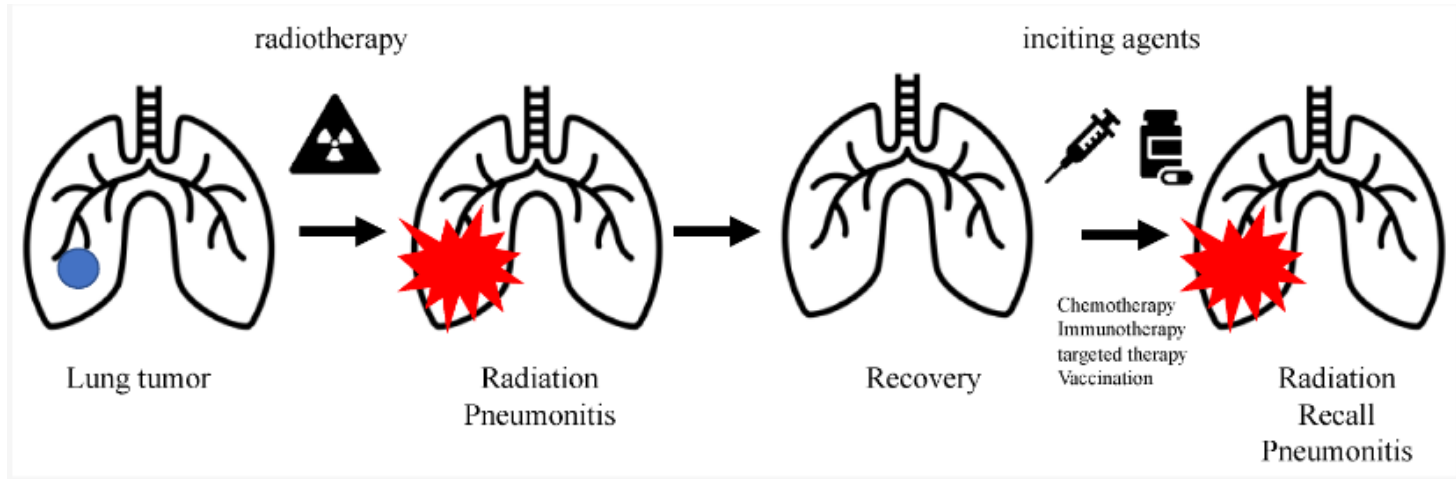
Très fortes doses uniques
(60 Gy/3x3mm/6 months)

Fortes doses per fraction
(40 Gy for 3 F/week)

Effet volume
Dépôt de dose hétérogène
Volumes exposés à des doses modérées
Volumes épargnés



Notion de « Radiation Recall Pneumonitis »



Pei-Rung Jan et al. Cancer 2022

Futurs projets: toxicité des associations RT/IT sur les tissus sains pulmonaires

SBRT
pulmonaire



Anti-PD-1/PD-L1

Stereotactic Lung Irradiation in Mice Promotes Long-Term Senescence and Lung Injury

Frédéric Soysouvanh, PhD,^{*,†} Mohamed Amine Benadjaoud, PhD,[‡]
Morgane Dos Santos, PhD,[§] Michele Mondini, PhD,^{||,¶,#}
Jérémy Lavigne, PhD,^{*,†} Annaïg Bertho, PhD,^{*,†} Valérie Buard, BSc,^{*}
Georges Tarlet, BSc,^{*} Serge Adnot, MD, PhD,^{**}
Eric Deutsch, MD, PhD,^{||,¶,#,††} Olivier Guipaud, PhD,^{*}
Vincent Paget, PhD,^{*} Agnès François, PhD,^{*} and Fabien Milliat, PhD^{*}

International Journal of
Radiation Oncology
biology • physics

2020

Preclinical Model of Stereotactic Ablative Lung Irradiation Using Arc Delivery in the Mouse: Effect of Beam Size Changes and Dose Effect at Constant Collimation

Annaïg Bertho, PhD,^{*} Morgane Dos Santos, PhD,[†] Valérie Buard, BS,^{*}
Vincent Paget, PhD,^{*} Olivier Guipaud, PhD,^{*} Georges Tarlet, BS,^{*}
Fabien Milliat, PhD,^{*} and Agnès François, PhD^{*}

International Journal of
Radiation Oncology
biology • physics

2020

Preclinical Model of Stereotactic Ablative Lung Irradiation Using Arc Delivery in the Mouse: Is Fractionation Worthwhile?

Annaïg Bertho¹, Morgane Dos Santos², Sarah Braga-Cohen¹, Valérie Buard¹,
Vincent Paget¹, Olivier Guipaud¹, Georges Tarlet¹, Fabien Milliat¹ and Agnès François^{1*}

 **frontiers**
in Medicine
2021

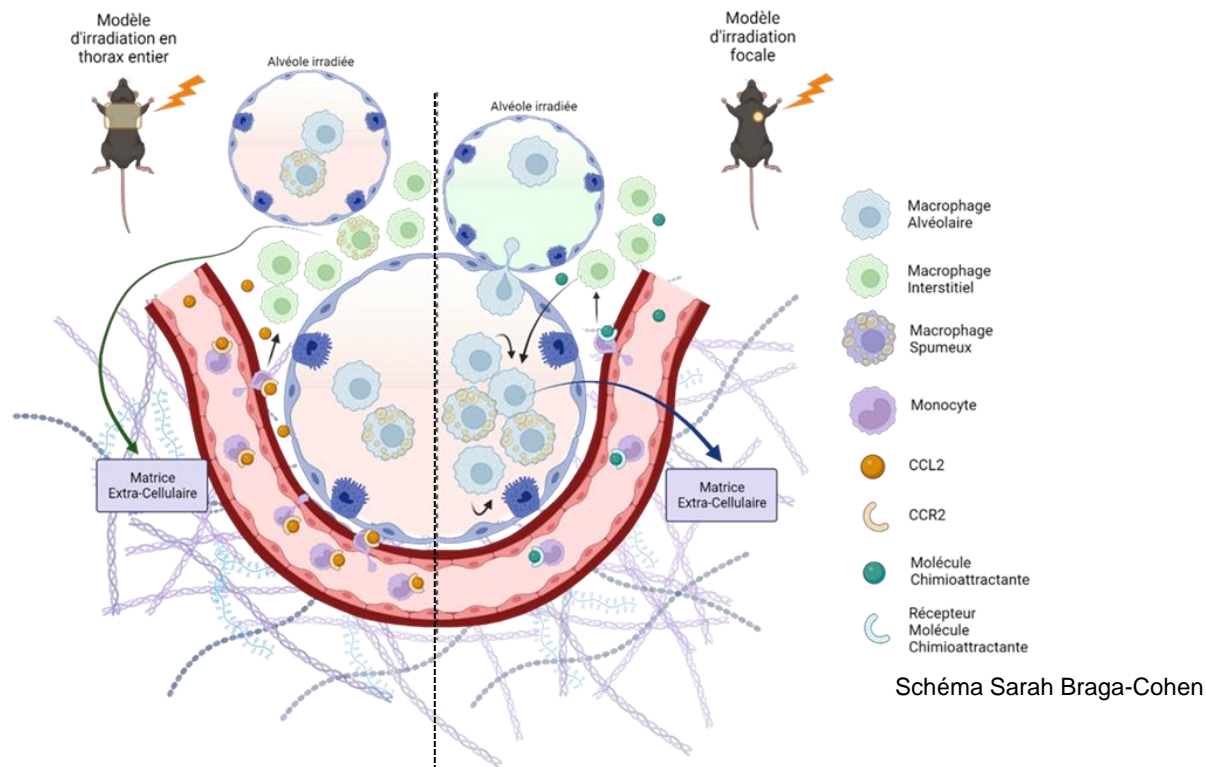
Recul acquis sur le modèle au LRMed
(études à long terme)

thèses de
Frédéric Soysouvanh et Annaïg Bertho

Volume IR
Réserve fonctionnelle

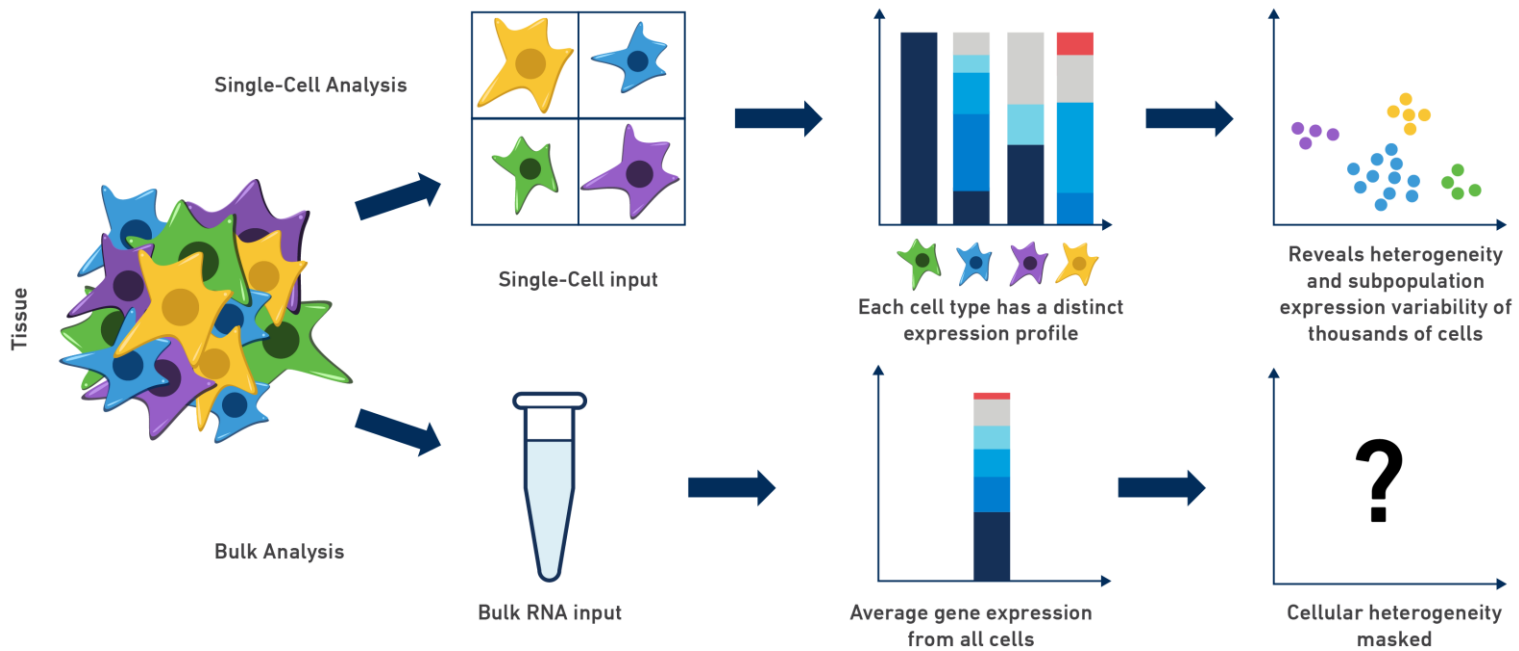
Forte dose unique
(60 Gy)

Forte dose par fraction
(3 x 40 Gy/1 semaine)

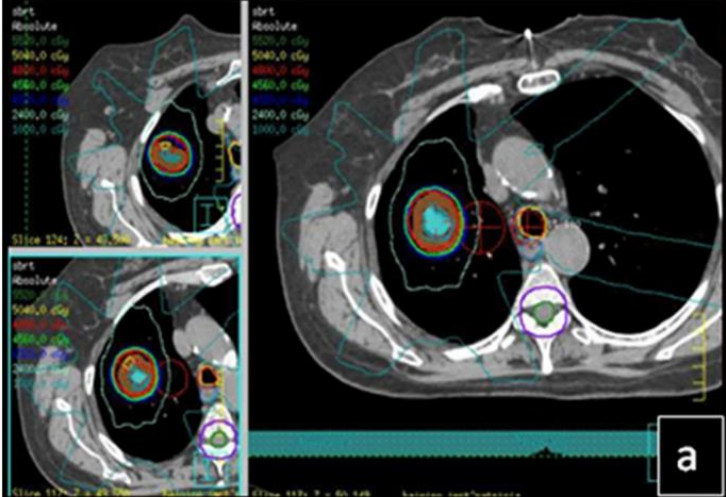


- Macrophages interstitiels
- Recrutement depuis la circulation sanguine

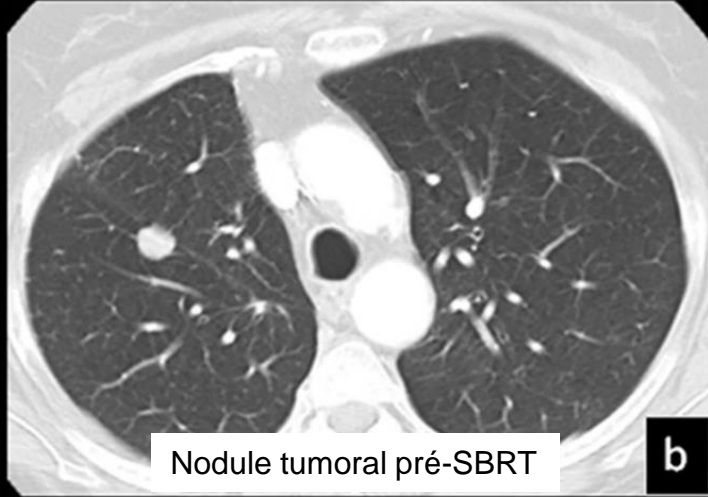
- Macrophages alvéolaires
- Recrutement depuis la circulation sanguine
- Prolifération in situ
- Migration?
- Shift métabolique



10 à 14 Gy/fraction
4 à 5 fractions
DT 48 à 56 Gy

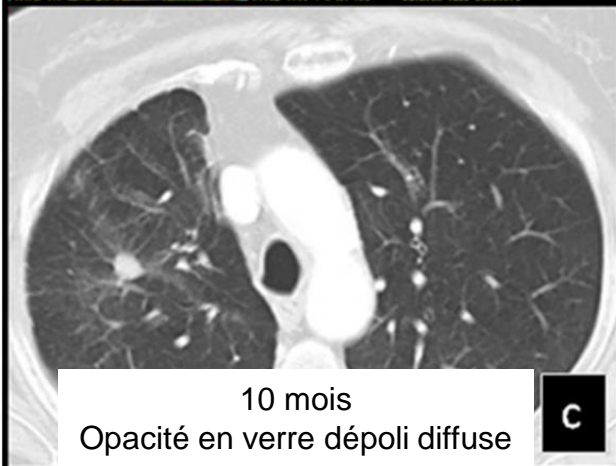


a



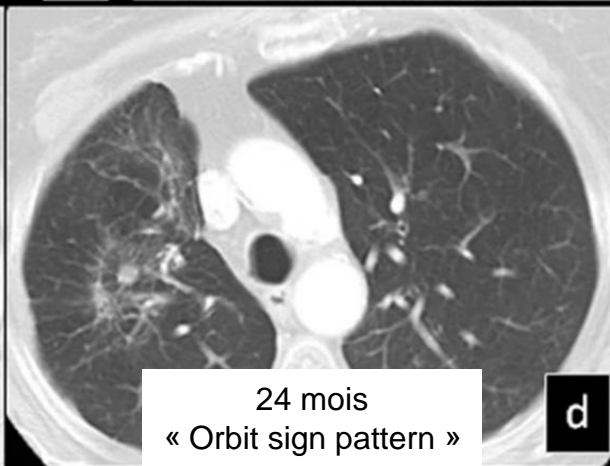
Nodule tumoral pré-SBRT

b



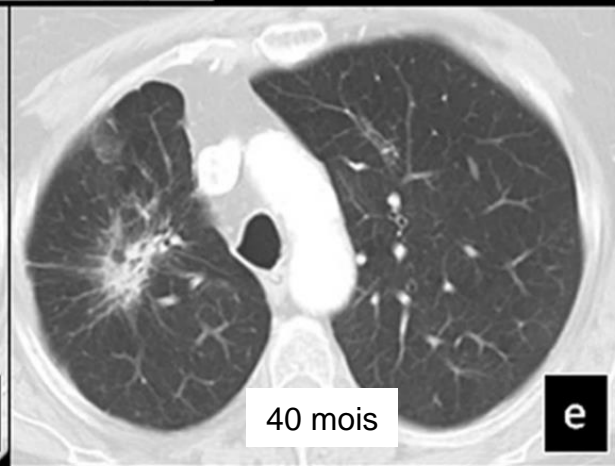
10 mois
Opacité en verre dépoli diffuse

c



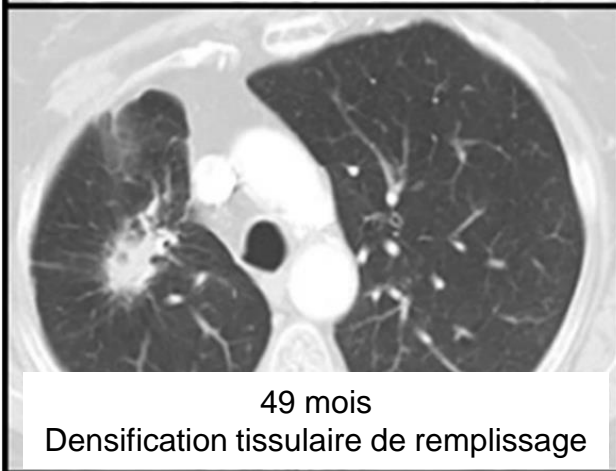
24 mois
« Orbit sign pattern »

d

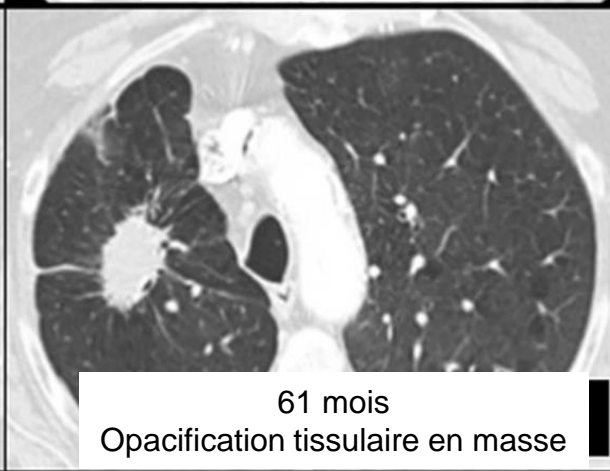


40 mois

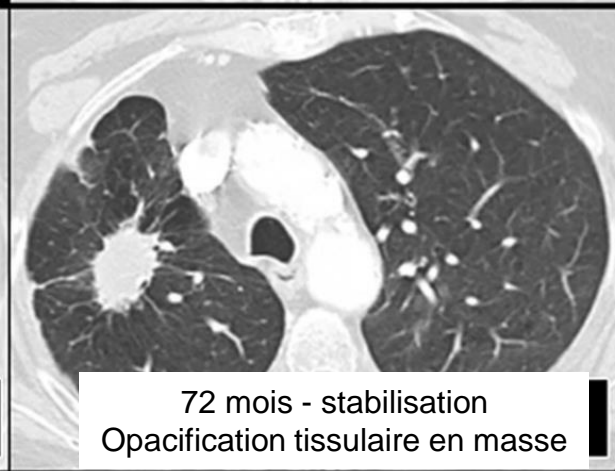
e



49 mois
Densification tissulaire de remplissage



61 mois
Opacification tissulaire en masse



72 mois - stabilisation
Opacification tissulaire en masse

f

Fortes doses par fraction = BED plus élevées
(Biological Effective Dose)

Paramètres	BED _{10Gy}
Protocole RT conventionnelle	
60 Gy, 30 fractions	72 Gy
70 Gy, 35 fractions	84 Gy
Protocole SBRT	
48 Gy, 3 fractions	125 Gy
60 Gy, 5 fractions	132 Gy
60 Gy, 3 fractions	180 Gy

RTOG 0915

Thérapie	Contrôle local	Survie à 3 ans
Conventionnelle	30-40 %	20-35 %
SBRT	97,6%	56%

RTOG 0236