

1 AN

Groupe Pour la Science - Siège social : 170 bis, boulevard du Montparnasse, CS20012, 75680 Paris CEDEX 14 - Sarl au capital de 32 000€ - RCS Paris B 311 797 393 - Siret : 311 797 393 000 23 - APE 58.14 Z

Anticiper les effets secondaires des nouvelles techniques de radiothérapie

CONTEXTE

> La mortalité liée au cancer diminue régulièrement en France grâce à des diagnostics plus précoces et des traitements plus efficaces. Aujourd'hui, environ 200 000 patients sont traités chaque année par radiothérapie, l'un des outils incontournables pour soigner cette maladie. Mais les risques de séquelles induits par ce traitement, en particulier

par les techniques et pratiques les plus récentes, restent mal connus. Or avec un nombre croissant de guérisons, réduire ces risques devient un enjeu de santé public de plus en plus important. Pour comprendre et anticiper ces effets secondaires l'IRSN a développé un programme de recherche préclinique sur la souris.

Cahier partenaire
réalisé avec

IRSN

www.irsn.fr

En quelques années, les technologies de radiothérapie ont fait d'énormes avancées : elles ciblent plus précisément les tumeurs. Mais quels sont les effets à long terme de ces nouvelles techniques d'irradiation sur les tissus sains ? De nouvelles études en radiothérapie stéréotaxique, un des outils très prometteurs notamment pour traiter le cancer du poumon, donnent un premier éclairage sur l'apparition des lésions induites par le traitement.

Selon l'Institut national du cancer (INCa), près de 50 % des personnes atteintes de cancer sont traitées par radiothérapie, technique qui utilise les rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses. Il s'agit essentiellement de radiothérapie dite « externe », c'est-à-dire que l'appareil qui délivre la dose de rayonnement est situé à distance du patient. Il vise la tumeur de la manière la plus précise possible pour épargner au mieux les cellules saines avoisinantes. Suivant la tumeur et l'organe touché, au cours de l'ensemble d'un traitement, des doses comprises entre 20 et 80 grays (Gy) sont ainsi administrées à travers la peau. En bloquant la capacité à survivre ou à se diviser des cellules cancéreuses, l'irradiation permet d'éradiquer la tumeur. Malheureusement, et c'est la principale limite de cette approche, les tissus sains de la zone irradiée sont aussi endommagés, ce qui provoque des effets indésirables tels que la fatigue, des irritations de

la peau ou des muqueuses situées dans cette zone. Mais les cellules des tissus sains se réparent mieux que les cellules tumorales. L'efficacité de la radiothérapie repose donc sur cette différence de réponse entre tissu sain et tumeur ainsi que sur la capacité à cibler cette dernière. Et tout protocole radiothérapeutique est guidé par le rapport entre le bénéfice que procure le traitement et le risque qu'il fait courir au patient.

Ces dernières années, des avancées technologiques majeures, avec des outils de plus en plus complexes (scanner intégré, micro-collimateurs de particules) ont permis à la fois d'administrer des doses plus fortes par fraction et de mieux cibler la tumeur. Mais ces développements rapides et leurs applications cliniques précèdent les connaissances fondamentales en radiobiologie : « On manque crucialement de données sur la réponse des petits volumes de tissus sains irradiés à forte dose », explique Fabien Milliat, responsable du Laboratoire de radiobiologie des expositions médicales à l'IRSN. >

► Pour lui, le meilleur exemple d'un tel outil très performant et prometteur dont il faut comprendre les effets secondaires est la radiothérapie stéréotaxique.

Cette technique de radiothérapie, guidée par l'image de haute précision, adapte la dose de rayonnements à la tumeur et la délivre en tournant autour du malade. Fondée sur un ciblage très précis et en trois dimensions de la tumeur à l'aide de minifaisceaux de rayons X convergents, elle permet d'irradier un très petit volume, de quelques millimètres cubes (voir encadré). Ces petits faisceaux permettent aussi d'augmenter les doses : la dose délivrée en une seule séance peut ainsi atteindre 20 Gy alors qu'elle est seulement de 2 Gy en radiothérapie classique. Un traitement de 60 Gy habituellement réalisé en 30 séances est réalisé en 3 fois ! Un avantage considérable pour les patients et tout le système de santé.

Au départ, la radiothérapie stéréotaxique était indiquée pour les tumeurs cérébrales. Aujourd'hui, elle est proposée aux patients atteints du cancer du poumon le plus fréquent, dit « non à petites cellules », qui sont inopérables ou à ceux qui refusent l'intervention chirurgicale. Pour l'instant, c'est donc seulement une alternative à la chirurgie, qui reste le standard thérapeutique. Mais Fabien Milliat note une constante augmentation de l'utilisation de ce traitement depuis cinq ans et en anticipe une généralisation.

Il insiste également sur le fait que les patients ayant survécu à un cancer sont de plus en plus nombreux : *« On estime qu'il y aura en France environ 4 à 5 millions de survivants du cancer en 2022. C'est évidemment une bonne nouvelle, mais cela signifie aussi que les séquelles des traitements et plus précisément celles d'une radiothérapie et leur impact sur la qualité de vie après guérison devient une préoccupation de santé publique de plus en plus forte »*. Or malgré des volumes irradiés plus petits, les patients peuvent développer des effets délétères tardifs après radiothérapie stéréotaxique comme des pneumopathies et des fibroses* pulmonaires.

Il était donc impératif selon le radiobiologiste de développer un modèle expérimental « préclinique » pour comprendre comment ces lésions se développent. Autrement dit, étudier les effets de ce type d'irradiation *in vivo*, sur les tissus sains d'un petit animal comme la souris, qui développe des pathologies analogues à celles observées chez l'homme.

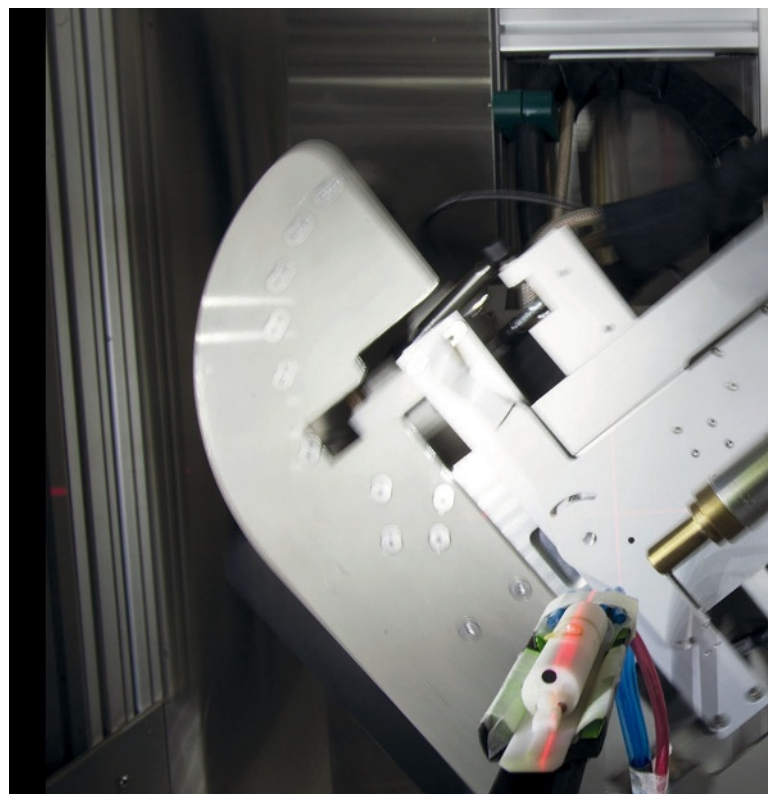
FORTE DOSE POUR PETIT VOLUME

Pour ce faire, en 2015, l'IRSN s'est doté d'un nouvel équipement très innovant, un SARRP (Small Animal Radiation Research Platform) (voir encadré). L'appareil combine un système d'imagerie scanner et une source de rayonnement X installés sur un bras qui tourne autour de la souris ainsi qu'un logiciel de planification de traitement. Il permet de scanner entièrement l'animal, d'analyser tous ses organes et, sur la base de ces images, de définir la dose à administrer et le volume précis à irradier. Grâce à ses collimateurs à champ variable, la taille de ce volume peut varier. *« On peut irradier un volume de 1 mm³ à un endroit spécifique du poumon de la souris, et comme on le fait en tournant autour de l'animal, l'irradiation est répartie sur la globalité de l'arc parcouru ce qui évite un effet focalisé sur un seul point d'entrée »*, explique Morgane Dos Santos, physicienne et responsable de la plateforme. *« Cela permet de délivrer une dose très forte exactement dans ce volume, impossible sans cet équipement »*, renchérit Fabien Milliat.

En développant cette expertise technologique sur ce modèle animal, l'équipe est parvenue à reproduire expérimentalement les conditions d'apparition des lésions induites par l'irradiation, les plus proches possible de celles observées chez l'homme. On peut ainsi cibler 4 % du volume pulmonaire de l'animal, ce qui est comparable à la proportion irradiée chez l'homme pour une tumeur pulmonaire non à petites cellules, en condition stéréotaxique.

Un premier axe de recherche a porté sur le rôle même de l'administration de ces fortes doses sur les tissus sains : à partir de quelles doses les lésions apparaissent-elles ? Est-ce lié à la manière (volume visé, fractionnement de l'irradiation) dont la dose est délivrée ? Autant de questions auxquelles ont cherché à répondre Agnès François et Annaïg Bertho en testant durant trois ans différentes configurations, prolongeant ainsi les travaux de Jérémy Lavigne. Leurs expériences *in vivo* révèlent une assez grande tolérance des tissus pulmonaires de la souris quand on irradie de très petits volumes. Par exemple, une dose de 90 Gy délivrée sur un volume sphérique de 1 millimètre de diamètre ne provoque pas de lésion. Alors que cette dose administrée avec un champ d'irradiation de 3x3 mm crée une lésion. Elles ont ainsi déterminé pour la première fois les conditions d'apparition de ces effets secondaires tardifs : elle montre que pour qu'une fibrose pulmonaire se développe suite à une irradiation en stéréotaxie chez la souris, il faut délivrer 60 Gy en une dose unique sur un volume d'au moins 3 mm x 3 mm². La fibrose apparaît alors six mois après l'irradiation. Une progression lente à l'échelle de la souris, assez semblable à celle observée en clinique chez les patients.

Forte de ce nouveau modèle expérimental (qui comprend les conditions d'irradiation spécifiques d'une souris par le SARRP et les données de références associées), unique en France, l'équipe du Laboratoire de radiobiologie des expositions médicales a pu aborder un deuxième type de questionnement fondamental pour guider les stratégies à mettre en œuvre afin de limiter ces effets : quels sont les mécanismes biologiques qui conduisent à la



PLATEFORME DE RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE POUR SOURIS

Le SARRP (Small Animal Radiation Research Platform) est un « micro-irradiateur » guidé par l'image qui permet d'irradier un petit rongeur. Il utilise une source de rayonnements X montée sur un bras centré qui tourne à plus ou moins 180° et qui sert à la fois pour l'irradiation et l'imagerie. La cabine d'irradiation est équipée d'un scanner