



HAL
open science

Effets biologiques des hautes doses par fraction

N. Grellier, Y. Belkacemi

► **To cite this version:**

N. Grellier, Y. Belkacemi. Effets biologiques des hautes doses par fraction. *Cancer/Radiothérapie*, 2020, 24, pp.153 - 158. <10.1016/j.canrad.2019.06.017>. <hal-03490311>

HAL Id: hal-03490311

<https://hal.science/hal-03490311v1>

Submitted on 22 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Auteurs : N. Grellier¹, Y. Belkacemi¹⁻²

1. APHP, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor. Service d'Oncologie-Radiothérapie. Université Paris-Est Créteil.

2. INSERM, Unité 955 équipe 07, Créteil.

Correspondance :

Noémie Grellier

Service d'Oncologie-Radiothérapie. CHU Henri Mondor, 51 Av Mal De Lattre de Tassigny, 94000 Créteil.

Tél : 0149812597

E-mail : noemie.grellier@aphp.fr

Conflit d'intérêt :

Aucun.

Effets biologiques des hautes doses par fraction

Biologic effects of high doses per fraction.

Résumé

Les concepts de radiobiologie décrits pour des doses par fraction dites classiques (1,8 à 2 Gy) paraissent difficilement transposables aux hautes doses par fraction. Il existe en effet des mécanismes particuliers mis en jeu lors d'irradiation à hautes doses par fraction, impliquant notamment le microenvironnement vasculaire et la réponse immune anti-tumorale. Les « 5R » de la radiobiologie dite « classique » (facteurs influençant la réponse des cellules saines ou tumorales à l'irradiation) semblent jouer un rôle moins important en cas de hautes doses par fraction, et l'applicabilité du modèle linéaire quadratique est débattue. Il est donc difficile d'obtenir des équivalences de doses de façon fiable, d'où l'importance d'encourager l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques, notamment en cas de traitements systémiques concomitants. En parallèle des irradiations en conditions stéréotaxiques, les irradiations flash définies par un débit de dose environ 2000 fois plus rapide qu'en irradiation « conventionnelle » permettent également de délivrer des hautes doses par fraction, avec une tolérance bien meilleure au niveau des tissus sains et sans perte d'efficacité anti-tumorale. Seule l'obtention de données prospectives robustes permettra de répondre aux questions du ratio bénéfice/risque à court et long termes de ces différentes techniques d'irradiation.

Abstract

The radiobiological concepts described for conventional doses per fraction (1.8 to 2Gy) seem difficult to translate to high doses per fraction radiobiology. In fact, specific mechanisms are involved during high dose per fraction irradiation, involving vascular microenvironment damage and anti-tumor immune response. The "5R's" of "classical" radiobiology (factors influencing the response of healthy or cancer cells to irradiation) seem to play a less important role in case of high doses per fraction. In addition, applicability of the linear quadratic model in this context is debated. It is therefore difficult to obtain reliable equivalent doses, hence the importance of including our patients in clinical trials, especially in case of concomitant systemic treatments. In addition to stereotactic radiotherapy, flash irradiations defined by a dose rate approximately 2000 times faster than "conventional" irradiation can also deliver high doses per fraction, with a much better tolerance for normal tissue without loss of anti-

tumor efficacy. Finally, availability of robust prospective data is a prerequisite to answer the question of short and long term risk/benefit ratio of these different irradiation techniques.

Mots clés : Radiobiologie ; Radiochirurgie; Hypofractionnement ; radiothérapie ablative

Key words: Radiobiology; Radiosurgery; Hypofractionation; ablative radiotherapy

Introduction

La radiobiologie des hautes doses par fraction est un sujet complexe et loin d'être élucidé. Il doit être au cœur de nos questionnements d'oncologues radiothérapeutes, à l'heure où la radiothérapie stéréotaxique est de plus en plus utilisée et à l'ère de l'immunothérapie.

L'objectif de cet article est d'analyser les différences et les similarités par rapport aux concepts de radiobiologie dite « classique », et de mieux comprendre les mécanismes radiobiologiques spécifiques mis en jeu lors des irradiations à hautes doses par fraction, notamment aux niveaux vasculaire et immunitaire.

Définitions capitales en radiobiologie

La radiobiologie est l'étude des effets des rayonnements ionisants sur le vivant, que ce soit au niveau moléculaire, cellulaire ou tissulaire. La meilleure compréhension des effets des rayonnements ionisants nous permet d'optimiser les traitements en radiothérapie en améliorant l'effet anti-tumoral de l'irradiation tout en préservant au maximum les tissus sains adjacents¹.

Concernant les « hautes doses », il ne paraît pas y avoir de seuil consensuel dans la littérature. En fonction des auteurs, le seuil est situé à partir de 8 ou 10Gy, mais l'applicabilité du modèle linéaire quadratique (LQ) est remise en question à partir de 6 à 8 Gy. Des doses par fraction comprises entre 2 et 5 Gy sont souvent considérées comme un hypofractionnement modéré alors que l'hypofractionnement extrême concerne des doses supérieures à 5 Gy².

Sur le plan législatif, il est stipulé que « Lors de la mise en œuvre d'une radiothérapie hypofractionnée, le seuil de dose par fraction au-delà duquel la présence du médecin [...] est obligatoire au moment de la séance est fixé à 8 grays »³.

En pratique courante, les doses utilisées en stéréotaxie peuvent être très largement supérieures à 8 Gy par fraction. Par exemple, selon les recommandations de la SFRO (Société française de radiothérapie oncologique), pour l'irradiation des cancers bronchiques primitifs, les schémas varient selon la localisation par rapport aux organes à risque, de 8 x 7,5 Gy, 5 x 12 Gy jusqu'à 3 x 20 Gy⁴. Pour les métastases cérébrales, les doses sont de l'ordre de 20 à 24 Gy en une fraction selon la taille tumorale⁵.

Pour discuter l'impact des schémas utilisant les hautes doses, il est important de revenir sur la définition du « fractionnement conventionnel » délivrant 1,8 à 2Gy par jour, cinq jours par semaine et son application à la grande majorité de nos patients. Cosset et al.² ont retracé l'historique des premiers traitements (à la fin XIXe – début XXe) et discuté les interrogations autour des schémas à proposer pour prendre en compte le facteur temps. Historiquement, les débats au sein de la Fondation Curie se situaient entre deux visions : (i) celle du radiobiologiste, incarné par Régaud, convaincu de l'importance de ne pas délivrer une dose trop faible par fraction et sur un temps trop long, afin d'avoir la meilleure efficacité anti-tumorale, et (ii) celle du clinicien, incarné par Coutard, soucieux de limiter les dommages au niveau des tissus conjonctivo-vasculaires qu'il avait constatés lors de l'utilisation de trop fortes doses par fraction⁶. Ainsi, les schémas dits « classiques » ou « conventionnels » sont donc nés d'un compromis entre efficacité tumorale et tolérance des tissus sains.

Description des concepts radiobiologiques « classiques »

Les 5R

De façon très schématique, l'objectif d'une radiothérapie est d'obtenir la meilleure efficacité anti-tumorale ($TCP = tumor\ control\ probability$) avec le minimum d'effets secondaires ($NTCP = Normal\ tissue\ complication\ probability$), définissant ainsi l'index thérapeutique. De nombreux éléments agissent sur cet index thérapeutique, notamment les "5R" de la radiobiologie qui influencent la réponse des cellules tumorales et des cellules saines à l'irradiation. Les 4 premiers « R » ont été décrits par Withers en 1975⁷, le 5^{ème} « R » un plus tard en 1989 par Steel⁸ :

1. *La réparation* des dommages sublétaux entre chaque séance de radiothérapie.

L'intervalle entre 2 fractions, s'il est suffisamment long, permet aux cellules tumorales et aux cellules saines de réparer les lésions de l'ADN créées par les rayonnements ionisants. Ce phénomène augmente la radiorésistance cellulaire.

2. *La repopulation* cellulaire : après exposition aux rayonnements ionisants à des doses

de 1 à 5 Gy, a lieu une accélération de la prolifération cellulaire. Ce phénomène prédominerait autour de la 3^{ème} ou 4^{ème} semaine de traitement et pourrait être expliqué par une activation de la voie des MAP-kinases, entraînant ainsi une majoration de la transcription de gènes anti-apoptotiques et de prolifération, les rayonnements ionisants étant à l'origine d'une réaction similaire à celle liée à certains facteurs de croissance⁹. Ce phénomène participe donc également à la radiorésistance cellulaire.

3. *La redistribution* des cellules dans le cycle : l'exposition aux rayonnements ionisants

peut entraîner un blocage de la progression dans le cycle cellulaire. Ce phénomène, dépendant de la dose délivrée, peut être expliqué par l'activation des points de contrôle du cycle cellulaire avec l'objectif de laisser aux cellules le temps nécessaire pour la réparation de l'ADN. Théoriquement, un des objectifs du fractionnement serait de regrouper les cellules en phase G2-M afin d'augmenter la radiosensibilité cellulaire^{10, 11}. En pratique clinique, cet effet paraît difficile à obtenir.

4. *La réoxygénation* tissulaire. L'oxygène est un puissant radiosensibilisateur en permettant d'amplifier les effets des radicaux libres créés par la radiolyse de l'eau et donc d'augmenter les effets indirects des rayonnements ionisants sur l'ADN¹². Au sein d'une tumeur, il existe une population de cellules hypoxiques du fait de la désorganisation architecturale et de la moindre fonctionnalité des néovaisseaux, alors que d'autres cellules sont bien oxygénées. Les rayonnements ionisants vont être plus délétères sur les cellules les mieux oxygénées. La mort de ces cellules va donc permettre une augmentation de l'oxygène disponible ; les cellules les plus hypoxiques vont pouvoir être mieux oxygénées entre chaque fraction et leur radiosensibilité en sera augmentée¹³.
5. *La radiosensibilité* intrinsèque. C'est « la réponse propre de la cellule aux rayonnements. Elle « dépend essentiellement de l'intégrité des systèmes de détection et de réparation des lésions de l'ADN »¹⁴.

La survie clonogénique

Les effets des rayonnements ionisants sur une population cellulaire sont représentés grâce aux courbes de survie déterminées par les tests de survie clonogénique. Ils ont été modélisés mathématiquement pour calculer la fraction survivante à l'aide de deux composantes : la composante α , proportionnelle à la dose, et la composante β , proportionnelle au carré de la dose. Ces deux valeurs permettent de définir un rapport caractérisant la sensibilité à la dose par fraction, le rapport α/β . Ce modèle est appelé modèle linéaire-quadratique (LQ). En pratique, il est utile pour calculer des équivalences de doses, à partir de 1 Gy par fraction jusqu'à une dose qui fait l'objet de débat dans la littérature².

Concepts radiobiologiques classiques et hautes doses

En pratique, les hautes doses par fraction sont utilisées essentiellement lors des irradiations en conditions stéréotaxiques. Les hautes doses sont délivrées dans des volumes très réduits par rapport aux volumes d'irradiations « classiques ». Ceci est rendu possible grâce aux progrès de l'imagerie embarquée sur les machines pour contrôler le positionnement du patient et de sa tumeur et la sophistication des techniques d'irradiation.

En ce qui concerne l'étalement, il est bien plus court que lors d'un schéma classique, mais la séance de radiothérapie est généralement plus longue, avec une irradiation pouvant être soit continue soit discontinuée avec de très nombreux mini-faisceaux successifs.

En sachant la difficulté d'obtenir des courbes de survie fiables au-delà de certaines doses et lorsque les taux de survie cellulaire sont très faibles, il est important de se poser la question de la place des concepts radiobiologiques classiques avec les fortes doses⁵. Ainsi, les « 5R » de la radiobiologie classique sont-ils transposables aux hautes doses par fraction ?

1. *La réparation* des dommages sublétaux peut avoir lieu au cours de la séance de radiothérapie lors d'une stéréotaxie, d'autant plus que la séance est longue et si une succession de mini-faisceaux est utilisée comme c'est le cas avec le Cyberknife®. Plusieurs études ont analysé ce phénomène et, dans les travaux de Fowler et Khorramizadeh notamment, une durée d'irradiation de plus de 30 min pouvait être à l'origine d'une perte d'efficacité anti-tumorale cliniquement significative^{15,16}.
2. Le phénomène de *repopulation* survenant classiquement à 3 ou 4 semaines après l'irradiation conventionnelle n'a pas été décrit à notre connaissance lors des irradiations stéréotaxiques réalisées soit par une séance unique soit avec un étalement beaucoup plus court que lors d'irradiations classiques.

3. *La redistribution* dans le cycle cellulaire n'a pas non plus été observée à des doses importantes par fraction. Elle peut être mise en évidence lors d'un schéma hypofractionné modéré. Cependant, après une fraction de 20Gy par exemple, il a été mis en évidence un arrêt de la progression dans le cycle et la mort dans la phase où se trouve la cellule pendant l'irradiation^{16,17}.
4. Le rôle de la *réoxygénation* doit être pris en considération en cas d'hypofractionnement modéré avec des doses jusqu'à 10Gy environ. Par contre, au-delà d'une dizaine de grays, on retrouve plutôt une hypoxie cellulaire et acidification de l'environnement post irradiation. L'utilisation de fortes doses en stéréotaxie en séance unique peut même induire une hypoxie importante et persistante et, par définition, aucune réoxygénation n'est possible entre deux fractions^{18,19,20}.
5. Enfin, il n'y a pas de données particulières non plus sur la *radiosensibilité* intrinsèque.

Ces « 5R » entrent donc en jeu de façon différente avec les hautes doses par fraction, en particulier si l'on considère des schémas thérapeutiques de radiochirurgie (séance unique) ou très hypofractionnés. De plus, ces 5R ne prennent pas en compte les phénomènes vasculaires et immunitaires qui rentrent en jeu à des doses importantes par fraction.

Effets biologiques spécifiques des hautes doses par fraction

Deux types d'effets principaux surviennent de façon spécifique lors de l'utilisation de hautes doses par fraction : les effets vasculaires et les effets sur l'immunitaire anti tumorale (*figure 1*).

Effets vasculaires

Les dommages vasculaires engendrés par les hautes doses sont à l'origine d'une dégradation de l'environnement intra-tumoral qui entraîne une mort cellulaire secondaire. Ces phénomènes s'accompagnent du relargage d'antigènes tumoraux et de cytokines pro-inflammatoires favorisant une réponse immunitaire anti tumorale²¹.

L'effet majeur est sans doute l'apoptose des cellules endothéliales mis en évidence par Garcia-Barros dans Science en 2003²². Dans cette étude, après greffe de cellules de fibrosarcomes chez des souris, les auteurs ont montré l'apparition de cellules endothéliales apoptotiques dans les premières heures suivant une irradiation à partir de la dose de 11Gy en une seule fraction. Les groupes contrôles étaient constitués de souris non irradiées ainsi que de souris sphingomyélinase acide négative c'est-à-dire déficientes pour un gène clé de l'apoptose via la voie des céramides. De plus, l'irradiation à fortes doses induisait un retard de croissance tumorale uniquement chez les souris non déficientes pour l'apoptose, confirmant l'importance du rôle de l'apoptose des cellules endothéliales dans la réponse aux fortes doses d'irradiation.

D'autres mécanismes ont également été mis en évidence : à partir de 10 à 15Gy, un collapsus des vaisseaux tumoraux peut survenir, lié d'une part à l'extravasation de protéines plasmatiques et d'autre part à l'augmentation de la pression interstitielle¹⁰.

Enfin, une question nous semble ouverte : c'est celle du rôle des cellules souches tumorales. Il existe différentes sortes de niches de cellules souches : certaines très hypoxiques, situées plutôt au centre de la tumeur, et d'autres, péri vasculaires, pour lesquelles les cellules endothéliales joueraient un rôle important dans le maintien dans leur état des cellules souches tumorales. Le rôle de l'apoptose des cellules endothéliales lors des irradiations à hautes doses par fraction sur les cellules souches tumorales reste à analyser.

Effet sur l'immunité anti-tumorale

Mort cellulaire immunogène

L'effet anti-tumoral débute dès la mort de la cellule tumorale. La libération des antigènes tumoraux et la présence de certains « signaux de danger » appelés DAMPS (*danger-associated molecular patterns*) permettent l'activation des cellules dendritiques ou cellules présentatrices d'antigènes. Les trois DAMPS les plus importants impliqués dans le processus de « mort cellulaire immunogène » sont :

- la calréticuline, qui va être exposée au niveau de la membrane cytoplasmique de la cellule tumorale alors qu'elle se situe normalement au niveau du réticulum endoplasmique et qui va favoriser la phagocytose des cellules tumorales mourantes par les cellules présentatrices d'antigènes (« *eat-me* signal »),
- la libération d'ATP (adénosine triphosphate) dans le microenvironnement tumoral qui va attirer les cellules dendritiques et les macrophages (« *find-me* signal »),
- la libération d'HMGB1 (*High-mobility group protein B1*) qui va activer les cellules dendritiques via le « *Toll like receptor* » TLR4 et permettre une présentation optimale de l'antigène^{23, 24}.

Les cellules dendritiques vont à leur tour stimuler les lymphocytes T par la présentation de l'antigène tumoral au TCR (*T cell receptor*), en présence de signaux de co-stimulation et dans un environnement riche en cytokines. Ceci va aboutir à une réaction immunitaire anti tumorale acquise^{25, 26}.

Inducteurs de mortalité immunogène et irradiation à hautes doses par fraction

Plusieurs traitements peuvent induire une mort cellulaire immunogène : certaines chimiothérapies, notamment l'oxaliplatine et les anthracyclines, ou la radiothérapie principalement lors de hautes doses par fraction.

De plus, ces dernières années, de nombreuses molécules ont été développées pour lever la régulation négative de certains récepteurs. Il s'agit des inhibiteurs des checkpoints immunitaires, principalement les anticorps anti PD-1 (programmed cell death 1), anti PDL-1 (Programmed death-ligand 1) et anti CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4). En effet, les lymphocytes peuvent être régulés négativement par l'interaction de certains de leurs récepteurs, notamment PD-1 et CTLA4, avec leurs ligands PDL-1 présents sur les cellules tumorales et B7 présent sur les cellules dendritiques. Ceci permet aux cellules tumorales d'échapper à l'élimination par le système immunitaire, une des dix caractéristiques du cancer décrites par Weinberg et Hanahan²⁷.

On peut donc penser que l'association de ces traitements, radiothérapie stéréotaxique et immunothérapie, va être bénéfique dans la prise en charge thérapeutique en favorisant la réponse immune anti tumorale.

Concernant la radiothérapie, des études précliniques ont rapporté une augmentation des antigènes relargués après irradiation à fortes doses, une amélioration du répertoire des TCR (T cell receptor) des lymphocytes T intra tumoraux pour des schémas d'irradiation de 2 à 3 séances de 6 à 8 Gy, ainsi qu'une augmentation de l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de type I (CMH I) à la surface des cellules tumorales avec des doses de 10 Gy ou plus permettant une meilleure présentation des antigènes endogènes aux lymphocytes T cytotoxiques^{28,29}.

D'autres études ont montré que l'irradiation était à l'origine d'une accumulation d'ADN tumoral dans le cytosol avec des schémas de 3 fractions de 8 Gy, permettant la

sécrétion d'interféron β , via le détecteur d'ADN cGAS (*Cyclic GMP-AMP synthase*) et son effecteur STING (*Stimulator of interferon genes*). Cette sécrétion d'interféron β participe à l'activation des cellules présentatrices d'antigènes. Par contre, l'irradiation à doses par fractions plus élevées, supérieures à 12 à 18 Gy, induit une ADN-exonucléase Trx1 qui dégrade de l'ADN cytosolique, ce qui pourrait réduire la réponse immune anti tumorale. Ces données sont importantes car elles pourraient permettre d'optimiser les schémas d'irradiation stéréotaxique³⁰.

La radiothérapie stéréotaxique a l'avantage par rapport à d'autres thérapeutiques induisant une mort cellulaire immunogène de préserver le microenvironnement immunitaire. Elle n'est pas à l'origine d'une lymphopénie comme peuvent l'être les chimiothérapies. Les aires ganglionnaires ne sont pas irradiées, contrairement à ce que l'on peut faire en radiothérapie « conventionnelle » ; le site de la réponse immune est donc préservé. Des études ont même montré chez la souris que l'association d'une irradiation en fractionnement classique à une stéréotaxie faisait perdre le bénéfice de survie et de contrôle métastatique apporté par une irradiation stéréotaxique seule. L'hypothèse des auteurs est que les schémas classiques pourraient avoir un effet néfaste sur les effecteurs de la réponse immune, en diminuant notamment le taux de lymphocytes T CD8 présents au niveau tumoral, ceux-ci étant particulièrement radiosensibles³¹.

Association radio-immunothérapie et effet « abscopal »

L'objectif serait de réussir à traiter, grâce à l'association radiothérapie-immunothérapie, non seulement la lésion irradiée, mais également les lésions à distance. C'est ce qu'on appelle l'effet Abscopal (« Ab » du latin « à distance », « scopos » du grec « la cible »). De nombreuses études ont abordé cette question dans les modèles animaux. L'équipe

de Vanpouille Box a étudié des souris présentant des carcinomes mammaires murins bilatéraux, réfractaires aux inhibiteurs de checkpoints immunitaires. Une des tumeurs a été irradiée à différentes doses, puis les souris ont reçu un anticorps anti-CTLA4. L'irradiation avec une fraction de 30 Gy ou trois fractions de 8 Gy avait un effet antitumoral sur le site irradié. Mais l'ajout d'anticorps anti CTLA4, inefficace seul, à une irradiation à la dose de 3x8Gy permettait en plus une réponse sur la tumeur non irradiée³⁰.

Cet effet Abscopal a également été rapporté chez l'homme dans plusieurs observations. En 2012 dans le New England Journal of Medicine, Postow publiait l'exemple d'une patiente prise en charge pour un mélanome métastatique traitée par Ipilimumab permettant dans un premier temps une stabilité de la maladie. Puis, devant la progression sous Ipilimumab d'une lésion paraspinale métastatique, une radiothérapie à visée palliative a été réalisée, à la dose de 28,5 Gy en trois fractions et sept jours. A la suite de cette irradiation, une réponse durable a été constatée, non seulement sur la lésion irradiée, mais également sur les lésions à distance, sans modification du traitement systémique³².

De très nombreux essais cliniques sont ouverts afin d'évaluer cette association prometteuse entre radiothérapie stéréotaxique et immunothérapie. Ces essais concernent de nombreux types de tumeurs, de multiples schémas d'irradiation et divers types d'immunothérapie en association ou non à des chimiothérapies.

Modélisation mathématique

Au plan radiobiologique, la question d'un modèle mathématique permettant de réaliser de façon fiable des équivalences pour les hautes doses par fraction reste entière. Pour le modèle linéaire-quadratique, deux points de vue s'affrontent : les partisans de l'applicabilité de ce modèle jusqu'à environ 18 Gy par fraction, défendant le fait qu'il s'agit d'un modèle

mécanistique et biologique, avec peu de paramètres, bien validé expérimentalement jusqu'à au moins 10Gy, et sans preuve clinique qu'il ne soit pas adapté. A l'inverse, on peut argumenter que ce modèle risquerait de sous-estimer l'efficacité observée en pratique étant donné l'absence de prise en compte de l'environnement tumoral et de l'impact sur les sous-populations radiorésistantes^{33,34,35}. D'autres modèles mathématiques ont été proposés (Modèle LQ généralisé, Modèle LQ modifié, Modèle linéaire-quadratique-linéaire (LQL) *Universal Survival Curve*, Modèle LQ cubique $\gamma D3$, etc), mais aucun ne semble faire l'objet d'un consensus au-delà d'une dizaine de Gy^{10,36,37,3839}.

Effets biologiques de l'irradiation à très haut débit de dose ou irradiation « flash »

Au plan radiobiologique, quel que soit le type d'irradiation, l'impact du débit de dose est aussi un paramètre important à considérer en pratique clinique pour l'effet anti-tumoral et le risque de toxicité⁴⁰. Le débit de dose a notamment radicalement changé lors du passage des traitements par cobalt 60 aux accélérateurs linéaires.

Les irradiations à très haut débit par rapport aux irradiations « conventionnelles » permettent un débit de dose environ 2000 fois plus rapide (≥ 40 Gy/s par rapport à 1Gy/min). Elles peuvent être réalisées à l'aide de diverses techniques, notamment à l'aide d'électrons ou de protons, permettant d'allier le très haut débit avec la haute dose par fraction. A l'heure actuelle, les accélérateurs linéaires utilisés en pratique clinique ne permettent pas d'obtenir des très hauts débits de dose. Des générateurs « industriels » sont nécessaires pour produire les électrons à très haut débit de dose, alors que pour les protons, les cyclotrons sont principalement utilisés⁴¹. Ces techniques ont montré lors d'études pré cliniques une augmentation de l'effet différentiel⁴². Chez la souris par exemple, l'irradiation à la dose de 17 Gy en débit classique était à l'origine d'une fibrose pulmonaire importante, alors que le

poumon irradié à la même dose en irradiation « flash » ne présentait pas d'effet secondaire. Une fibrose débutante était rapportée pour des doses de 30 Gy en « flash ». L'efficacité anti tumorale en revanche semblait similaire aux mêmes doses quel que soit le débit de dose.

Les effets radiobiologiques particuliers de ces irradiations à très haut débit de dose ne sont pas encore complètement expliqués mais cette technique paraît prometteuse et pourrait permettre d'augmenter les doses délivrées et donc possiblement l'efficacité anti tumorale sans majorer les effets sur les tissus sains. Les travaux dans ce domaine des irradiations « flash » se poursuivent.

Conclusion

La définition des hautes doses par fractions ne semble pas consensuelle. Dans la législation, le seuil à partir duquel un médecin doit être présent au poste de traitement est fixé à 8 Gy. Dans la littérature, ce seuil paraît être situé plutôt autour de 8 à 10 Gy, et l'applicabilité du modèle linéaire-quadratique est mise en question au-delà de 6 à 8 Gy.

La connaissance des concepts « classiques » de radiobiologie est une étape préalable indispensable pour appréhender la radiobiologie des hautes doses par fractions. Les 5 R de la radiobiologie classique semblent jouer un rôle moins important avec les hautes doses par fraction. La réparation cellulaire surviendrait plutôt en cours de séance en cas de séances longues, et non pas entre chaque séance. Au-delà d'une dizaine de grays, les cellules mourraient dans la phase du cycle où elles se trouvent et il n'y aurait donc pas de redistribution dans le cycle cellulaire. Le rôle de la repopulation serait également marginal. Celui de la réoxygénation dépendrait de la dose par fraction, du nombre de fractions et de l'étalement.

Lors d'irradiation à hautes doses par fraction, d'autres phénomènes ont été mis en évidence, notamment sur le microenvironnement. D'une part, au niveau vasculaire, l'apoptose des cellules endothéliales joue un rôle essentiel dans la réponse à l'irradiation. Il peut survenir également un collapsus des vaisseaux tumoraux. D'autre part, les hautes doses par fraction semblent pouvoir induire une mort cellulaire immunogène, activer les cellules dendritiques et favoriser l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité et du TCR, sans être délétères sur le microenvironnement immunitaire comme pourraient l'être certaines chimiothérapies ou des irradiations fractionnées. L'utilisation de hautes doses par fraction améliorerait ainsi la réponse immunitaire anti tumorale, d'autant plus si des traitements par inhibiteurs des checkpoints immunitaires y sont associés.

L'applicabilité du modèle linéaire quadratique est débattue aux hautes doses par fraction, mais aucun autre modèle mathématique ne fait l'objet d'un consensus. Il est indispensable de ne pas méconnaître les expériences acquises et de rester prudent par rapport à l'utilisation des hautes doses par fraction délivrées chez des patients qui vivent de plus en plus longtemps après radiothérapie, donc avec de possibles effets secondaires à long terme, et dans le cadre des associations thérapeutiques notamment avec l'immunothérapie.

Enfin, les irradiations à très haut débit de dose pourraient permettre à la fois une bien meilleure tolérance des traitements et une efficacité sur les tumeurs les plus radiorésistantes.

La participation à des essais thérapeutiques doit être encouragée afin de permettre un cadre plus sécurisant pour les patients et les cliniciens et une meilleure compréhension des phénomènes radiobiologiques mis en jeu lors d'irradiations à haute dose par fraction et à très haut débit de dose, associées ou non à l'immunothérapie.

Références

- ¹ Joubert A, Vogin G, Devic C, Granzotto A, Viau M, Maalouf M, et al. Biologie des radiations : avancées majeures et perspectives pour la radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie*. août 2011;15(5):348-54.
- ² Cosset J-M, Mornex F, Eschwège F. Hypofractionnement en radiothérapie : l'éternel retour. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2013;17(5-6):355-62.
- ³ Arrêté du 12 janvier 2017 fixant le seuil prévu à l'article R. 4351-2-3 du code de la santé publique. Consultable sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/1/12/AFSH1701263A/jo/texte/fr> (accès le 26/03/2019)
- ⁴ Antoni D, Srour I, Noël G, Mornex F. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des tumeurs bronchopulmonaires. *Cancer/Radiothérapie*. juill 2014;18(4):297-307.
- ⁵ Latorzeff I, Antoni D, Gaudaire-Josset S, Feuvret L, Tallet-Richard A, Truc G, et al. Radiothérapie des métastases cérébrales. *Cancer/Radiothérapie*. 1 sept 2016;20:S80-7.
- ⁶ Coutard H. PRINCIPLES OF X RAY THERAPY OF MALIGNANT DISEASES. *The Lancet*. juill 1934;224(5784):1-8
- ⁷ Withers H.R. Four R's of radiotherapy. *Advances in Radiation Biology*. 1975; 241-247.
- ⁸ Steel GG, McMillan TJ, Peacock JH. The 5Rs of Radiobiology. *International Journal of Radiation Biology*. janv 1989;56(6):1045-8.
- ⁹ Schmidt-Ullrich RK, Contessa JN, Dent P, Mikkelsen RB, Valerie K, Reardon DB, et al. Molecular mechanisms of radiation-induced accelerated repopulation. *Radiation Oncology Investigations*. 1999;7(6):321-30.
- ¹⁰ Song C. W., Park H., Griffin R. J., Levitt S. H. Radiobiology of Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy. In: Levitt S. H., Purdy J.A., Perez C.A., Poortmans P. *Technical Basis of Radiation Therapy*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2012; p. 51-61
- ¹¹ Sinclair WK, Morton RA. X-ray and ultraviolet sensitivity of synchronized chinese hamster cells at various stages of the cell cycle. *Biophys J*. janv 1965;5:1-25.
- ¹² Lartigau E, Dewas S, Gras L. L'effet Oxygène, une cible ancienne toujours d'actualité ? *Cancer/Radiothérapie*. 1 janv 2008;12(1):42-9.

-
- ¹³ Hall EJ, Brenner DJ. The radiobiology of radiosurgery: Rationale for different treatment regimes for AVMs and malignancies. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. janv 1993;25(2):381-5.
- ¹⁴ Lacombe J, Mange A, Azria D, Solassol J. Identification de marqueurs prédictifs de la réponse à la radiothérapie par approche protéomique. *Cancer/Radiothérapie*. févr 2013;17(1):62-9.
- ¹⁵ Fowler JF, Welsh JS, Howard SP. Loss of biological effect in prolonged fraction delivery. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*. 1 mai 2004;59(1):242-9.
- ¹⁶ Khorramizadeh M, Saberi A, Tahmasebi-birgani M, Shokrani P, Amouhedari A. Impact of Prolonged Fraction Delivery Time Modelling Stereotactic Body Radiation Therapy with High Dose Hypofractionation on the Killing of Cultured ACHN Renal Cell Carcinoma Cell Line. *J Biomed Phys Eng*. 1 sept 2017;7(3):205-16.
- ¹⁷ Park H, Lyons JC, Griffin RJ, Lim BU, Song CW. Apoptosis and Cell Cycle Progression in an Acidic Environment after Irradiation. *Radiation Research*. mars 2000;153(3):295-304.
- ¹⁸ Lindblom EK, Dasu A, Toma-Dasu I. Hypoxia Induced by Vascular Damage at High Doses Could Compromise the Outcome of Radiotherapy. *Anticancer Research*. mai 2019;39(5):2337-40.
- ¹⁹ Lindblom E, Antonovic L, Dasu A, Lax I, Wersäll P, Toma-Dasu I. Treatment fractionation for stereotactic radiotherapy of lung tumours: a modelling study of the influence of chronic and acute hypoxia on tumour control probability. *Radiation Oncology* 2014 Jun 30;9:149.
- ²⁰ Kelada OJ, Decker RH, Nath SK, Johung KL, Zheng M-Q, Huang Y, et al. High Single Doses of Radiation May Induce Elevated Levels of Hypoxia in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Tumors. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. sept 2018;102(1):174-83.
- ²¹ Song CW, Kim M-S, Cho LC, Dusenbery K, Sperduto PW. Radiobiological basis of SBRT and SRS. *International Journal of Clinical Oncology*. août 2014;19(4):570-8.
- ²² Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science*. 16 mai 2003;300(5622):1155-9.
- ²³ Wang Y-J, Fletcher R, Yu J, Zhang L. Immunogenic effects of chemotherapy-induced tumor cell death. *Genes & Diseases*. sept 2018;5(3):194-203.
- ²⁴ Nessler JP, Schae D, McBride WH, Nickers P. Biomarqueurs inflammatoires et immunologiques de réponse à la radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie*. avr 2018;22(2):180-92.
- ²⁵ Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F, Fimia GM, Apetoh L, Perfettini J-L, et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. *Nature Medicine*. 24 déc 2006;13:54.

-
- ²⁶ Apetoh L, Tesniere A, Ghiringhelli F, Kroemer G, Zitvogel L. Molecular Interactions between Dying Tumor Cells and the Innate Immune System Determine the Efficacy of Conventional Anticancer Therapies. *Cancer Research*. 1 juin 2008;68(11):4026-30.
- ²⁷ Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. mars 2011;144(5):646-74.
- ²⁸ Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, Rengan R, Pauken KE, Stelekati E, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature*. avr 2015;520(7547):373-7.
- ²⁹ Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, Groothuis TA, Chakraborty M, K.Wansley E, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *The Journal of Experimental Medicine*. 15 mai 2006;203(5):1259-71.
- ³⁰ Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, Sarfraz Y, Diamond JM, Schneider RJ, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. *Nature Communications*. 9 juin 2017;8:15618.
- ³¹ Filatenkov A, Baker J, Mueller AMS, Kenkel J, Ahn G-O, Dutt S, et al. Ablative Tumor Radiation Can Change the Tumor Immune Cell Microenvironment to Induce Durable Complete Remissions. *Clinical Cancer Research*. 15 août 2015;21(16):3727-39.
- ³² Postow MA, Callahan MK, Barker CA, Yamada Y, Yuan J, Kitano S, et al. Immunologic Correlates of the Abscopal Effect in a Patient with Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 8 mars 2012;366(10):925-31.
- ³³ Brenner DJ. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Semin Radiat Oncol*. oct 2008;18(4):234-9.
- ³⁴ Kirkpatrick JP, Meyer JJ, Marks LB. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin Radiat Oncol*. oct 2008;18(4):240-3.
- ³⁵ Sheu T, Molkentine J, Transtrum MK, Buchholz TA, Withers HR, Thames HD, et al. Use of the LQ model with large fraction sizes results in underestimation of isoeffect doses. *Radiother Oncol*. oct 2013;109(1):21-5.
- ³⁶ Guerrero M, Li XA. Extending the linear-quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy. *Phys Med Biol*. 21 oct 2004;49(20):4825-35.
- ³⁷ Wang JZ, Huang Z, Lo SS, Yuh WTC, Mayr NA. A generalized linear-quadratic model for radiosurgery, stereotactic body radiation therapy, and high-dose rate brachytherapy. *Sci Transl Med*. 7 juill 2010;2(39):39ra48.

³⁸ Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ. The Tumor Radiobiology of SRS and SBRT: Are More Than the 5 Rs Involved? *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 1 févr 2014;88(2):254-62.

³⁹ Guerrero M, Carlone M. Mechanistic formulation of a lineal-quadratic-linear (LQL) model: Split-dose experiments and exponentially decaying sources: Mechanistic formulation of the LQL model. *Medical Physics*. 20 juill 2010;37(8):4173-81.

⁴⁰ Belkacemi Y, Labopin M, Vernant J-P, Prentice HG, Tichelli A, Schattenberg A, et al. Cataracts after total body irradiation and bone marrow transplantation in patients with acute leukemia in complete remission: a study of the european group for blood and marrow transplantation. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. juin 1998;41(3):659-68.

⁴¹ Fouillade C, Favaudon V, Vozenin M-C, Romeo P-H, Bourhis J, Verrelle P, et al. Les promesses du haut débit de dose en radiothérapie. *Bulletin du Cancer*. avr 2017;104(4):380-4.

⁴² Favaudon V, Caplier L, Monceau V, Pouzoulet F, Sayarath M, Fouillade C, et al. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Science Translational Medicine*. 16 juill 2014;6(245):245ra93-245ra93.

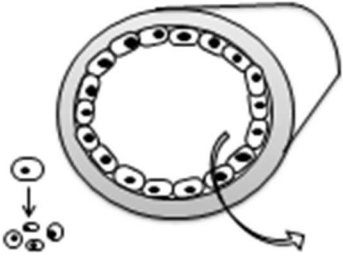

Effets vasculaires	Effets sur l'immunité anti-tumorale
<ul style="list-style-type: none"> • Apoptose des cellules endothéliales • Collapsus vasculaire par extravasation des protéines plasmatiques et augmentation de la pression interstitielle  <p>The diagram shows a cross-section of a blood vessel. The inner lining consists of a ring of endothelial cells. An arrow points from one of these cells to a separate illustration of a cell undergoing apoptosis, shown as a cell with a condensed nucleus and fragmented cytoplasm. Another arrow points from the vessel wall to the surrounding interstitial space, indicating the leakage of plasma proteins.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mort cellulaire immunogène • Augmentation du répertoire des TCR • Augmentation de l'expression du CMH I • Accumulation d'ADN cytosolique permettant la sécrétion d'interféron β <p>→ Activation des cellules dendritiques puis des lymphocytes</p>  <p>The diagram illustrates two cellular states. On the left, a cell is shown with a large, dark, condensed nucleus, representing immunogenic cell death. On the right, a dendritic cell is shown with a smaller nucleus and several long, thin processes extending outwards, representing an activated state.</p>

Figure 1 : Effets biologiques spécifiques des hautes doses par fraction.