



RADIOTHÉRAPIE

Cap sur la radiothérapie de demain !

La radiothérapie est l'un des piliers de la prise en charge du cancer. Pour améliorer ce traitement, la recherche est plus que jamais d'actualité et doit notamment faire face à deux enjeux de taille : la résistance de certaines tumeurs et des effets secondaires à long terme qui limitent son utilisation. Pour qu'un plus grand nombre de patients puissent bénéficier de la radiothérapie, médecins et chercheurs de l'Institut Curie unissent leurs forces pour innover et développer de nouvelles approches.

Par Émilie Gillet

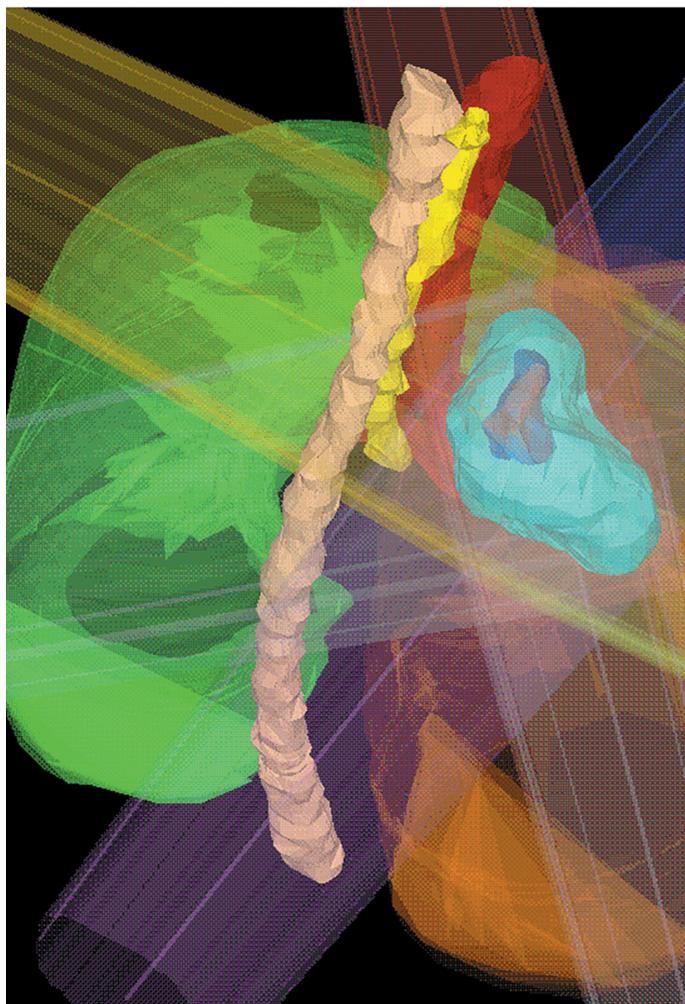
8

LE JOURNAL DE L'INSTITUT CURIE



Christophe Hargoués / Institut Curie





Département de Radiothérapie oncologique/ Institut Curie

Reconstruction 3D de la zone à traiter, avec simulation des faisceaux d'irradiation, pour épouser au maximum la forme de la tumeur et rendre optimum le traitement par radiothérapie.

Née des découvertes de Marie Curie, la radiothérapie n'a cessé de bénéficier des progrès technologiques depuis sa naissance il y a plus d'un siècle.

Grâce au développement de l'imagerie médicale, de l'informatique mais aussi des appareils de radiothérapie eux-mêmes, elle est aujourd'hui de plus en plus précise. « Ces vingt dernières années, des progrès considérables ont été faits en matière de balistique : on sait de mieux en mieux cibler les zones où l'on délivre les rayons », résume le Dr Marie-Catherine Vozenin, cheffe du laboratoire de radiobiologie au

CHUV de Lausanne (Suisse). Ces progrès s'illustrent, par exemple, dans l'utilisation grandissante de techniques de pointe telles que la radiothérapie stéréotaxique (l'imagerie permet de cibler très précisément une tumeur en trois dimensions), la radiothérapie asservie à la respiration (considérée comme la quatrième dimension, elle permet par exemple d'irradier une tumeur du poumon en mouvement en protégeant les tissus sains), ou la protonthérapie, une forme de radiothérapie rendue beaucoup plus précise grâce à l'utilisation de protons, utilisée à l'Institut Curie depuis plus de vingt ans, au Centre Antoine-Lacassagne de Nice et en cours de développement au centre François-Baclesse de Caen. Alors qu'environ 50 % des Français souffrant d'un cancer sont traités par radiothérapie au

cours de leur maladie, plusieurs défis de taille restent à relever pour améliorer l'action de ce traitement et en faire bénéficier le plus grand nombre.

MIEUX COMPRENDRE LES MÉCANISMES BIOLOGIQUES

La radiothérapie consiste à délivrer localement des rayons, ou radiations, qui provoquent des dégâts majeurs au niveau de l'ADN*. Comme les cellules cancéreuses ne parviennent pas à réparer ces lésions, elles ne peuvent plus se multiplier et/ou meurent. Ce même mécanisme est à l'origine des effets secondaires du traitement : lorsqu'on irradie une tumeur, même en la ciblant précisément, les cellules des tissus sains avoisinants peuvent être lésées. C'est d'autant plus préjudiciable dans un organe clé comme le cerveau ou lorsqu'on traite un enfant dont l'organisme est en plein développement.

À cause de ce risque d'effets secondaires, il est parfois difficile d'augmenter les doses pour que la radiothérapie soit plus efficace : « Cela ne peut se faire qu'en étant encore plus précis, et en identifiant les tumeurs pour lesquelles c'est pertinent, explique le Pr Philip Poortmans, chef du Département de radiothérapie oncologique à l'Institut Curie. Par ailleurs, en comprenant mieux les mécanismes biologiques de la radiothérapie elle-même et les mécanismes de résistance tumorale, nous pouvons aussi développer de nouvelles approches permettant d'en diminuer les effets »

ADN (ou génome) : information génétique contenue dans le noyau des cellules et indispensable à leur fonctionnement.



+ de 10 000

**SÉANCES DE PROTONTHÉRAPIE
PAR AN**

La protonthérapie est une forme ultra-précise de radiothérapie principalement indiquée pour traiter les cancers de l'enfant, les mélanomes uvéaux et quelques autres tumeurs assez rares. L'Institut Curie est l'un des deux seuls centres en France à proposer cette radiothérapie ultra-précise.

secondaires. » Pour relever ces défis, de nombreux médecins, physiciens médicaux et chercheurs travaillent de concert. Et le programme médico-scientifique de l'Institut Curie, qui a fait de l'innovation en radiothérapie l'une de ses priorités, vise à renforcer ces ponts entre recherche et clinique.

**ÉPARGNER AU MIEUX
LES TISSUS SAINS**

« Jusqu'à présent, on a beaucoup amélioré la radiothérapie d'un point de vue spatial, analyse le Dr Vozenin. Désormais, on travaille aussi sur la durée et le débit d'irradiation. » C'est notamment le cas avec la radiothérapie Flash : la dose habituelle de rayons est délivrée dans la tumeur en moins de 200 milli-secondes, contre quelques minutes classiquement. « Dans nos modèles tumoraux, explique Vincent Favaudon, radiobiologiste et

chercheur à l'Institut Curie à l'origine de cette découverte, une dose de 15 Gy* administrée de manière conventionnelle pour traiter une tumeur du poumon entraîne à coup sûr la survenue d'une fibrose pulmonaire entre 8 semaines et 6 mois après l'irradiation, alors qu'avec une irradiation Flash, aucune fibrose n'apparaît en dessous de 20 Gy. » « Tout se passe comme si les tissus sains supportaient beaucoup mieux ce débit très important de rayons », résume le Dr Vozenin.

Pour parvenir à de telles performances, il faut des appareils extrêmement puissants, capables de produire un débit de radiations 1000 à 10000 fois plus intense qu'en radiothérapie conventionnelle ! Sur le



Gray (Gy) : mesure couramment utilisée en radiothérapie, elle définit la dose de rayonnements absorbée par les tissus vivants.

Séance de protonthérapie



Eric Bauvet / Institut Curie

Radiothérapie : les progrès s'accélèrent



Comment fonctionne la radiothérapie ?

La radiothérapie consiste à utiliser des rayons (de photons, électrons ou protons) qui endommagent l'ADN dans les cellules.

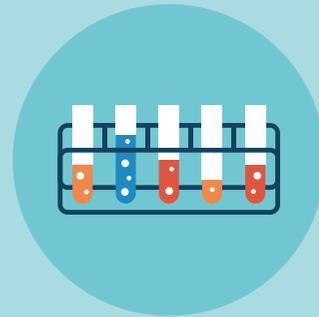
- Si les altérations sont nombreuses, importantes ou irréparables, la cellule meurt ou ne peut plus se multiplier.



Quelles sont les pistes de progrès ?

- **Déjouer la résistance** de certaines tumeurs en augmentant les doses, sans accroître les effets secondaires
- **Réduire les effets secondaires** en améliorant le ciblage

Comment relever ces défis ?



- **En étudiant les effets biologiques** de la radiothérapie
- En développant **de nouvelles techniques ou modalités d'irradiation**
- En développant **des molécules radiosensibilisantes**, capables d'accroître l'effet de la radiothérapie.

Quelles sont les approches porteuses d'espoir ?



➤ La radiothérapie Flash

Principe : délivrer la même dose de radiothérapie, mais sur un temps beaucoup plus court (quelques millisecondes au lieu de quelques minutes), en augmentant considérablement le débit.

Intérêt : l'efficacité thérapeutique sur la tumeur est identique mais avec beaucoup moins d'effets secondaires sur les tissus sains.



➤ La radiothérapie mini beam

Principe : fractionner en plusieurs minuscules faisceaux des doses de radiothérapie délivrées dans la tumeur, ce qui permet une distribution hétérogène des doses dans les tissus.

Intérêt : l'efficacité thérapeutique sur la tumeur est la même, mais les effets secondaires sur les tissus sains sont réduits.



➤ Les molécules radiosensibilisantes

Principe : bloquer les mécanismes permettant aux cellules cancéreuses de réparer les dégâts provoqués par la radiothérapie sur leur ADN.

Intérêt : traiter plus efficacement, sans augmenter les doses et donc sans risquer de multiplier les effets secondaires.



site d'Orsay, l'Institut Curie dispose d'un tel accélérateur de particules, permettant aux chercheurs d'envisager plusieurs projets : « Nous nous intéressons à la radiothérapie Flash dans le cadre du traitement de certaines tumeurs cérébrales chez l'enfant (lire encadré). Cela pourrait permettre de diminuer les effets secondaires chez les patients à risque standard, d'augmenter les doses chez les patients dont les tumeurs sont les plus agressives et, peut-être, de soigner les plus jeunes chez qui, pour l'instant, le risque d'effets secondaires est trop important », décrit Celio Pouponnot, chercheur à l'Institut Curie. L'objectif est aussi de mener des recherches fondamentales pour comprendre plus précisément ce phénomène de meilleure tolérance des tissus sains.

CIBLER DIFFÉREMMENT

Une autre approche, spatiale cette fois, consiste à diviser le rayonnement en de multiples petits faisceaux distincts de taille millimétrique : c'est la technologie « mini beam ». À la tête de l'équipe CNRS Nouvelles Approches en radiothérapie, Yolanda Prezado évalue l'intérêt de cette approche, en collaboration avec l'Institut Curie : « Appliquée à la protonthérapie, cette technique de fractionnement des rayons permet aux tissus sains de mieux supporter le traitement, tout en conservant une efficacité comparable au niveau de la tumeur. Nous avons pu mettre cela en évidence sur des modèles précliniques et espérons maintenant mener des essais chez l'Homme. »

« Pour être encore plus précis dans l'espace et dans les variations de débit des rayons qui pourraient être envisagées, il nous faut visualiser au mieux la tumeur, et ce au moment même de l'irradiation », explique le Pr Poortmans. Dans ce domaine, l'une des innovations récentes est l'IRM-Linac, qui couple imagerie par résonance magnétique, très précise, et radiothérapie. « Cela pourrait être très utile pour ajuster le traitement en temps réel et dans l'espace en trois et même en quatre dimensions, notamment pour des tumeurs comme celles du pancréas, très difficiles à visualiser précisément avec d'autres techniques d'imagerie médicale. Maintenant qu'il existe des appa-



Uriel Chartraîne / Institut Curie

L'association de la radiothérapie et de l'immunothérapie suscite de nombreux espoirs.

reils capables de cela, il faut en évaluer le réel intérêt clinique », poursuit-il.

COMBINER LES APPROCHES POUR MIEUX GUÉRIR

« Jusqu'à présent, on cherchait à irradier plus fort pour être plus efficace, indique Yolanda Prezado. Désormais, l'objectif est d'irradier différemment voire moins, en combinant différentes approches. » L'une d'entre elles consiste à utiliser des molécules radiosensibilisantes, c'est-à-dire qui augmentent les effets des rayons. C'est le cas de Dbait, mis au point dans les années 2000 à l'Institut Curie. « Ces petites molécules inhibent la réparation de l'ADN précisément dans les cellules cancéreuses », explique Marie Dutreix, chercheuse à l'Institut Curie à l'origine de cette découverte. De fait, elles accentuent l'efficacité de la radiothérapie. En 2016, un essai clinique chez l'Homme a ainsi démontré leur intérêt dans le traitement local du mélanome. « Nous allons désormais les évaluer sur d'autres types de tumeurs. Elles pourraient être particulièrement intéressantes chez l'enfant car cela permet d'avoir une radiothérapie plus efficace sans augmenter les doses, donc sans augmenter les effets secondaires. » D'autres molécules radiosensibilisantes sont à l'essai, mais avec des résultats mitigés : « Elles ne sont intéressantes que si elles augmentent les effets de la radiothérapie uniquement dans les cellules cancéreuses. Sinon, on risque d'augmenter aussi les effets secondaires dans les tissus sains », précise Marie Dutreix. >



GRÂCE
À VOUS

Optimiser la radiothérapie chez les enfants

Chez les enfants atteints de tumeurs cérébrales, la radiothérapie occupe une place centrale dans la prise en charge. « Même si l'on soigne plus de 80 % des enfants, il y a des effets secondaires importants sur les capacités d'apprentissage, la mémoire, l'audition, et elle provoque des perturbations hormonales notamment », explique Celio Pouponnot, directeur d'une équipe de recherche (CNRS/Inserm/ Institut Curie). Pour diminuer ces effets secondaires et offrir le meilleur avenir possible aux enfants mais aussi élargir la radiothérapie à davantage de jeunes patients, plusieurs équipes de l'Institut Curie se sont alliées au sein d'un programme commun de recherche (PIC 3i), financé grâce à la générosité du public. Il s'agit notamment d'évaluer l'intérêt de la radiothérapie Flash afin d'épargner les tissus sains (lire ci-contre) et de tester des molécules qui potentialisent l'effet de la radiothérapie. « Nous menons aussi des recherches fondamentales pour comprendre pourquoi certaines tumeurs pédiatriques du cerveau, comme par exemple un sous-type de médulloblastome, sont associées à un plus grand risque de récurrence malgré la radiothérapie. »



PAROLE
D'EXPERT

PR PHILIP POORTMANS
**CHEF DU DÉPARTEMENT DE RADIOTHÉRAPIE
ONCOLOGIQUE DE L'INSTITUT CURIE**



Quelle est la place de la radiothérapie aujourd'hui dans les traitements contre les cancers ?

En France, 50 % de toutes les tumeurs sont traitées par radiothérapie en association avec d'autres traitements. Mais cela reste insuffisant, car le choix de la chirurgie prédomine encore souvent sans trop d'échanges sur les différentes options avec les patients, même dans certains cancers où elle ne devrait pas être choisie, comme le cancer de la prostate. Selon les recommandations internationales, dans les pays développés, 52 à 55 % des patients atteints de cancer devraient bénéficier de la radiothérapie.

Pourquoi l'Institut Curie occupe-t-il une place particulière dans la recherche dans ce domaine ?

L'Institut est considéré comme le berceau de la radiothérapie car ce

traitement découle des découvertes de Marie Curie, convaincue dès le début que cela pourrait soigner le cancer. Depuis, l'Institut Curie n'a cessé de participer aux progrès de la radiothérapie. Ici, il existe des liens très forts entre recherche fondamentale et recherche clinique, ce qui permet un développement intégré des innovations. Par ailleurs, les capacités humaines sont très importantes, environ 1 200 personnes au Centre de recherche, 2 100 à l'Ensemble hospitalier et plus de 50 000 patients : les possibilités de recherche sont considérables !

La chaire professorale de radiothérapie oncologique vient de vous être attribuée par l'Université Paris Sciences & Lettres. De quoi s'agit-il ?

L'Institut Curie souhaite accroître ses actions universitaires dans le domaine de la radiothérapie. L'objectif est d'enseigner au plus grand nombre de médecins, physiciens, dosimétristes et manipulateurs de radiothérapie les dernières connaissances et innovations dans ce domaine.



GRÂCE
À VOUS

Une nouvelle plateforme de recherche expérimentale en radiothérapie

Dans le cadre de son projet d'avenir MC21 pour devenir le *Comprehensive Cancer Center* de demain, l'Institut Curie construit grâce à votre soutien sur son site d'Orsay une plateforme translationnelle de radiothérapie expérimentale. Elle rassemblera dans un même lieu des installations de haute technicité et des expertises médicales, biologiques et physiques pour évaluer, mesurer et comparer les effets de différents types de rayonnements. Installée juste à côté du Centre de protonthérapie, elle facilitera la mise en place des expérimentations en radiothérapie et stimulera les interactions entre médecins et chercheurs avec comme perspective de développer le plus rapidement possible des applications cliniques au bénéfice des patients. Cette nouvelle plateforme bénéficie du soutien précieux de nos donateurs.

+ de 5 000

PATIENTS PAR AN
EN RADIOTHÉRAPIE
À L'INSTITUT CURIE DONT
+ DE 650 PATIENTS PAR AN
PAR PROTONTHÉRAPIE
(+ 5 % PAR AN)



Ces dernières années, l'immunothérapie a suscité de nombreux espoirs contre le cancer. Cette approche, qui consiste à stimuler le système immunitaire du patient pour qu'il s'attaque aux cellules cancéreuses, est aujourd'hui envisagée en combinaison avec la radiothérapie : « En irradiant les cellules cancéreuses, la radiothérapie déclenche des mécanismes biologiques qui pourraient permettre à l'immunothérapie d'être encore plus efficace », explique le Pr Poortmans. La combinaison de ces deux approches va donc être explorée dans certains cancers comme celui du sein ou du cerveau chez l'enfant, où l'immunothérapie seule ne fonctionne pas ou très peu. »

Pour permettre de tels essais, il est essentiel de comprendre les mécanismes en jeu. C'est pourquoi l'Institut Curie mène aussi de nombreux programmes de recherche fondamentale qui visent à comprendre pourquoi certaines caractéristiques biologiques et/ou génétiques, présentes dans certaines tumeurs, sont associées à une moindre sensibilité aux radiations. « Autrefois, les progrès thérapeutiques étaient essentiellement liés à des améliorations techniques des appareils d'irradiation. Désormais, les innovations reposent sur un travail interdisciplinaire et une meilleure connaissance des mécanismes d'action de la radiothérapie », résume Yolanda Prezado.