



RADIOTHERAPIE ET RADIOPROTECTION ACCIDENTELLE

Partenariat scientifique entre l'IGR et l'IPSN

SOMMAIRE | Communiqué de presse commun | PRESENTATION DES INSTITUTS : L'IGR ET L'IPSN | ENJEUX DE LA COLLABORATION IGR/IPSN | LES COMPLEMENTARITES SCIENTIFIQUES ENTRE L'IGR ET L'IPSN | THEMES D'ETUDES RETENUS

Pour de plus amples informations, appelez

IGR : Dr Françoise GUILLEMETTE : 01 42 11 50 59 / e-mail : guillem@igr.fr

IPSN : Mireille REGNIAULT-LACHARME : 01 46 54 86 38 / e-mail : mireille.lacharme@ipsn.fr

SOMMAIRE

COMMUNIQUE DE PRESSE

PRESENTATION DES INSTITUTS : L'IGR ET L'IPSN

ENJEUX DE LA COLLABORATION ENTRE L'IGR ET L'IPSN

COMPLEMENTARITES SCIENTIFIQUES ENTRE L'IGR ET L'IPSN

THEMES D'ETUDES RETENUS

L'IGR

L'IPSN

Communiqué de presse commun

Mardi 9 février 1999

Radiothérapie du cancer et irradiation accidentelle

Partenariat entre l'Institut Gustave-Roussy (IGR) et l'Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire (IPSN)

L'Institut Gustave-Roussy (IGR), le plus grand centre européen de traitement du cancer, et l'Institut de protection et de sûreté nucléaire (IPSN), qui mène d'importantes recherches et expertises en radioprotection accidentelle, ont établi un accord général de recherche pour une durée de six ans renouvelable. Ce partenariat a été décidé en raison de la forte complémentarité scientifique entre les deux instituts. L'objectif est d'accélérer les recherches en radiopathologie et en radiobiologie pour améliorer les techniques de prise en charge des personnes irradiées, soit pour des raisons thérapeutiques, soit accidentellement.

L'accord, présenté ce 9 février à Villejuif par le Pr Thomas Tursz, Directeur de l'IGR, et Michel Livolant, Directeur de l'IPSN, prévoit la mise en œuvre de plusieurs conventions spécifiques. La première sera signée entre le Département de radiothérapie de l'IGR, dirigé par le Pr François Eschwège, et le Département de protection de la santé de l'homme de dosimétrie de l'IPSN, dirigé par le Dr Patrick Gourmelon. Elle porte sur l'ouverture d'un laboratoire commun

3 2 / 0 4

(Unité METSI, pour « unité mixte d'étude du tissu sain irradié »), dans l'un des pavillons de recherche de l'IGR à Villejuif, avec une équipe d'une dizaine de chercheurs et techniciens des deux instituts. Sa mission essentielle sera d'approfondir la connaissance biologique des effets des rayonnements ionisants sur les tissus sains, avec pour priorités :

L'étude de ces effets sur le système digestif, notamment en validant chez l'homme, les indicateurs biologiques de diagnostic des dommages radio-induits mis en évidence par l'IPSN chez l'animal ;
L'étude des effets observés à long terme suite à une irradiation de la sphère digestive ;
L'estimation des anomalies induites dans les tissus irradiés : à l'échelle de la molécule, du chromosome et de la cellule.

Comme le souligne Jocelyne Aigueperse, responsable du service de radiobiologie appliquée à la médecine de l'IPSN : « *c'est en étudiant les mécanismes qui conduisent à ces dysfonctionnements de l'organisme que nous pouvons tenter de dégager de nouvelles actions thérapeutiques* ». Pour l'IGR, il s'agit, précise Jean Bourhis, radiothérapeute et l'un des responsables de ce laboratoire, de « *mieux comprendre les différentes composantes de la radiosensibilité individuelle au niveau des tissus sains* ».

Les résultats scientifiques de cette collaboration contribueront à **renforcer les compétences opérationnelles de l'IPSN** dans sa mission de soutien technique auprès des médecins en charge des victimes d'accidents radiologiques. En particulier, l'identification de bio-indicateurs de diagnostic de l'étendue des dommages radio-induits chez l'homme permettra de compléter l'évaluation clinique de l'état de la personne irradiée accidentellement et ainsi, de proposer des traitements mieux adaptés.

Pour l'IGR, ces recherches devraient aider à **mieux comprendre les complications qui peuvent apparaître à long terme dans certains cas d'irradiation à visée thérapeutique**, et à optimiser ainsi les méthodes de traitement des cancers par les rayonnements ionisants. En effet, de plus en plus de cancers sont soignés et guéris par la radiothérapie, seule ou associée à d'autres méthodes thérapeutiques. En France, ce traitement est appliqué à environ 100 000 personnes par an, avec un taux de guérison compris entre 50 % en moyenne, variable selon les types de cancers. Mais en même temps qu'ils détruisent les cellules tumorales, les rayonnements ionisants peuvent endommager les tissus sains environnants. Certains patients développent alors (jusqu'à 30 ans plus tard), des pathologies éventuellement très handicapantes et présentent un risque d'apparition de second cancer.

Les travaux communs devraient illustrer l'importance déterminante du partenariat entre l'IGR et l'IPSN dans le transfert des résultats des recherches vers les applications cliniques.

Pour de plus amples informations, appelez

IGR : Dr Françoise GUILLEMETTE : 01 42 11 50 59 / e-mail : guillem@igr.fr

IPSN : Mireille REGNIAULT-LACHARME : 01 46 54 86 38 / e-mail : mireille.lacharme@ipsn.fr



PRESENTATION DES INSTITUTS : L'IGR ET L'IPSN

L'Institut Gustave-Roussy

L'IGR est le plus grand centre européen de lutte contre le cancer, investi de trois missions : les soins, la recherche et l'enseignement. Avec un hôpital de 410 lits, il emploie 2 400 personnes dont 450 médecins et reçoit chaque année 10 000 nouveaux patients. Sur le plan clinique, l'IGR a été pionnier dans le développement d'approches multidisciplinaires pour le diagnostic et les stratégies thérapeutiques. L'une de ses originalités est de regrouper toutes les informations cliniques utiles dans un dossier informatisé unique qui suit le malade dans les différents services de l'hôpital. L'IGR a un plateau technique exceptionnel, en particulier en radiothérapie, radiophysique, imagerie médicale. Depuis sa création, l'IGR couple une recherche fondamentale et une recherche clinique de qualité, favorisant le transfert de la recherche la plus fondamentale à l'application clinique. L'IGR participe également activement à l'enseignement et à la formation dans les domaines médicaux et biomédicaux, en particulier avec l'université Paris XI.

En 1996, l'IGR a regroupé, dans un ensemble cohérent, les recherches menées sur des thématiques scientifiques auxquelles il accorde une importance stratégique : la création d'un Institut Fédératif de Recherche - l'IFR n°54 - a permis un regroupement transversal de compétences scientifiques dans différents domaines relatifs au traitement du cancer et en particulier en radiobiologie et en radioprotection. Il réunit aujourd'hui trois laboratoires associés à l'INSERM, cinq associés au CNRS, une Unité Propre de Recherche à l'Enseignement Supérieur (UPRES) de l'Université Paris XI et plusieurs services communs.

S'appuyant sur une expérience clinique acquise de longue date, les radiothérapeutes cherchent à approfondir la compréhension des effets secondaires de la radiothérapie sur les tissus sains. Les effets secondaires aigus et tardifs restent en effet un facteur limitant à l'utilisation médicale de radiations ionisantes dans le traitement des cancers. C'est pourquoi, l'IGR a pour objectif d'améliorer la connaissance des effets de l'irradiation sur les tissus sains. Il s'agit d'une part de tenir compte de la radiosensibilité individuelle pour personnaliser les protocoles d'irradiation thérapeutique, d'autre part d'en minimiser les effets à long terme.

L'Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire

L'IPSN est un organisme de recherche et d'expertise qui travaille dans les différentes disciplines liées à la maîtrise du risque nucléaire. Il est organisé en six départements, dont l'un, le Département de Protection de la santé de l'Homme et de Dosimétrie (DPHD), est entièrement consacré à la radioprotection. Dans le cadre de sa mission d'expertise en situation accidentelle, l'IPSN se doit d'être en mesure de fournir aux médecins en charge des personnes irradiées accidentellement, un soutien technique et des conseils pour établir un diagnostic et définir une stratégie thérapeutique adaptée. Ses travaux de recherche appliquée lui permettent de participer à l'évolution des connaissances dans ces domaines.

A cette fin, l'IPSN s'est doté, au sein du DPHD, d'une unité spécialisée, la Section Autonome de Radiobiologie Appliquée à la Médecine (SARAM). Chargée de la préparation et du soutien à l'intervention médicale en cas d'accident radiologique, elle mène à cet effet des actions de recherche et d'expertise dans le domaine de la radioprotection accidentelle. Les personnes victimes d'un accident d'irradiation sont, heureusement, rares.

De ce fait, le nombre de suspicions d'irradiation traité par la SARAM entre 1992 et 1998, bien que substantiel (près de 80), demeure insuffisant pour asseoir la validité des nouveaux indicateurs possibles de dommages radio-induits tels qu'ils émergent des travaux de recherches entrepris. La validation de ces nouveaux indicateurs pourrait en revanche se faire chez des patients irradiés pour des raisons thérapeutiques, lesquels constituent un « modèle » d'irradiés accidentels, puisque dans ce type d'irradiation, en plus des tissus tumoraux, une partie des tissus sains est également exposée.

Le Département de Radiothérapie de l'IGR, dirigé par le Professeur François Eschwège, et le Département de Protection de la santé de l'Homme et de Dosimétrie de l'IPSN, dirigé par le Docteur Patrick Gourmelon, ont constaté leur intérêt commun pour la physiopathologie des tissus sains irradiés, malgré des objectifs initiaux différents. Dans un souci de complémentarité, donc de synergie, il est apparu opportun de développer en commun des activités de recherche pour améliorer la compréhension des atteintes radio-induites - qu'elles soient d'origine accidentelle ou consécutives à une irradiation thérapeutique - et rechercher de nouveaux schémas thérapeutiques dans le cadre d'une unité mixte IPSN/IGR située à l'IGR dans le pavillon de recherche 1. Cette unité devrait comporter une dizaine de personnes.

ENJEUX DE LA COLLABORATION IGR/IPSN

Intérêts scientifiques spécifiques

Pour l'IGR, l'objectif spécifique du partenariat avec l'IPSN est :

d'approfondir la connaissance des effets aigus et tardifs des rayonnements ionisants sur les tissus sains, en vue d'optimiser les protocoles d'irradiation et de minimiser les effets secondaires de la radiothérapie ;

de mieux comprendre les différences de la radiosensibilité individuelle au niveau des tissus sains pour une même dose d'irradiation ;

d'utiliser la dosimétrie biologique pour évaluer les effets à long terme de l'irradiation des tissus sains (cancers secondaires radio-induits et autres effets somatiques). En effet, il n'existe pas, à l'heure actuelle, de bio-indicateurs d'effets, de diagnostic ou de pronostic des dommages radio-induits. Certains paramètres ont émergé des recherches de l'IPSN, mais leur validation chez l'homme est indispensable avant qu'ils puissent devenir des éléments pertinents pour estimer aussi bien les irradiations accidentelles que les irradiations des tissus sains qui accompagnent une radiothérapie.

de renforcer le laboratoire de radiobiologie de l'IGR - UPRES 2710, Unité Propre de l'Enseignement Supérieur (Université de Paris XI) - dans le domaine de la radiopathologie des tissus sains.

Pour l'IPSN, l'objectif spécifique du partenariat avec l'IGR est :

d'avoir accès à un modèle d'étude applicable aux irradiations accidentelles chez l'homme. En effet, pour le patient irradié pour raison thérapeutique, on connaît avec une très grande précision les caractéristiques de son exposition aux radiations, qu'elle soit localisée à une partie du corps ou qu'il s'agisse d'une irradiation corporelle totale. Certaines configurations d'irradiation thérapeutique constituent ainsi une aide à la compréhension des situations d'irradiation accidentelle ;

de valider , chez les irradiés thérapeutiques, les bio-indicateurs mis en évidence chez l'animal, dans le but d'ajouter la mesure de nouveaux paramètres biologiques à l'évaluation clinique des dommages subis par un irradié accidentel;

d'avoir accès à un laboratoire de recherche intégré à une structure clinique permettant l'analyse sur place des prélèvements effectués chez les patients irradiés ;

de permettre un dialogue quotidien avec une équipe médicale très entraînée à l'utilisation et aux effets des rayonnements ionisants chez l'homme.

LES COMPLEMENTARITES SCIENTIFIQUES ENTRE L'IGR ET L'IPSN

Les acquis scientifiques de l'IGR

Le Département de Radiothérapie de l'Institut Gustave-Roussy est le service français qui traite annuellement le plus grand nombre de patients par irradiation (3 500). Ainsi, l'IGR a acquis, de longue date, une expérience considérable concernant les effets sur les tissus sains et tumoraux de l'utilisation de la radiothérapie, qu'elle soit localisée ou qu'elle entre dans le cadre d'une irradiation corporelle totale. L'IGR peut ainsi apporter une contribution essentielle dans l'évaluation des effets tardifs pouvant survenir 10 à 30 ans après la radiothérapie. Ces travaux cliniques doivent être complétés par une approche expérimentale permettant d'approfondir et de mieux comprendre les différences de la radiosensibilité individuelle des patients pour une dose identique.

Le Département de radiothérapie de l'IGR a également développé des outils originaux et très performants de mesure, de calcul, d'évaluation pour l'optimisation de l'imagerie et de la radiothérapie. La dosimétrie physique y est donc extrêmement précise.

En parallèle, l'IGR a acquis au travers de ses laboratoires de radiobiologie, regroupés récemment au sein d'une Unité propre de l'enseignement supérieur de l'Université Paris XI (UPRES 2710) une expertise reconnue dans le domaine de la radiocarcinogenèse et dans l'étude de la radiosensibilité (réparation de l'ADN, apoptose et radiobiologie cellulaire).

Il sera particulièrement intéressant de coupler ces études biologiques avec des études cliniques rendues plus riches d'enseignements grâce au nombre élevé de patients et à la qualité de leur suivi.

Les acquis scientifiques de l'IPSN

Dosimétrie biologique

La fréquence des aberrations chromosomiques instables radio-induites dans les lymphocytes du sang périphérique est encore considérée comme le bio-indicateur de dose le plus sensible et le plus spécifique. Les meilleures estimations sont obtenues pour les cas d'irradiation globale, homogène et récente. Or, les irradiations accidentelles détectées sont, le plus souvent, hétérogènes, fractionnées ou encore anciennes. Lorsque le délai entre l'irradiation et l'expertise est long, de quelques mois à des dizaines d'années, la plupart des aberrations chromosomiques persistent au cours des divisions successives ; elles sont dites stables. L'IPSN a développé une technique de marquage de l'ADN par fluorescence, appelé « hybridation in situ fluorescente » (FISH) qui permet de visualiser ces aberrations. Cette approche est particulièrement intéressante puisqu'il s'agit d'un nouveau bio-indicateur de dose ancienne à valider.

En cas d'irradiation hétérogène, seule une faible partie de la population lymphocytaire est touchée par l'irradiation, si bien que l'estimation de la dose obtenue est systématiquement sous-évaluée. Une approche consiste à utiliser la comparaison entre les distributions relatives des dicentriques et des fragments pour remonter à la dose reçue par la zone irradiée, à l'aide de certains modèles mathématiques. La qualité de ces modèles a été vérifiée in vitro.

Par ailleurs, des recherches réalisées à l'IPSN depuis 1993 ont montré que certaines techniques biophysique sont en mesure de quantifier les dommages structuraux radio-induits de la membrane cytoplasmique pour des doses de l'ordre du Gray. Ces études ont permis de dégager un certain nombre de bio-marqueurs d'effets cellulaires, sans doute utilisables en cas d'irradiation hétérogène.

Ces nouveaux bio-indicateurs de dose et d'effets doivent maintenant être validés chez l'homme avant de pouvoir être utilisés de façon opérationnelle dans les cas de suspicion d'irradiation ou d'irradiation accidentelle.

Radiobiologie digestive

En cas d'irradiation accidentelle, l'atteinte du système digestif constitue, avec celle de la moelle osseuse et du système nerveux central, un facteur important du pronostic de l'irradiation. Pour envisager une approche curative de ces lésions, il faut pouvoir évaluer au plus vite et au mieux les dommages. Ceci est nécessaire pour, d'une part, faire reculer la dose létale en cas de forte exposition en combinant le traitement des atteintes hématopoïétiques et celui des atteintes digestives, et d'autre part, minimiser les conséquences digestives tardives de l'exposition en cas d'exposition à des doses moins élevées.

Les recherches menées sur le modèle animal à l'IPSN dans le domaine de la radiobiologie digestive visent à mettre en évidence des paramètres biologiques qui pourraient être utilisés en tant qu'indicateurs de diagnostic et de pronostic des dommages subis par le système digestif d'une personne irradiée. Elles ont aussi pour but de comprendre les mécanismes générant la diarrhée radio-induite afin de proposer des solutions thérapeutiques efficaces pour les patients. Des avancées significatives ont été faites dans ces deux domaines.

Il a été notamment mis en évidence que les atteintes radio-induites du système digestif ne sont pas limitées aux seules atteintes morphologiques (lésions anatomiques ou histologiques) observables pour des doses supérieures à 10 Gy, mais qu'il existe également d'importantes anomalies fonctionnelles à des doses beaucoup plus faibles puisque le fonctionnement du système digestif et sa régulation sont altérés dès 1 Gy. Ces études ont également montré que le côlon qui, comparé à l'intestin grêle, était considéré jusqu'alors comme peu sensible aux rayonnements ionisants, est un organe critique de l'irradiation.

Certains des paramètres ainsi mesurés constituent des bio-indicateurs possibles des atteintes digestives radio-induites d'autant plus intéressants qu'ils sont mesurables dans le sang ou les fèces, échantillons biologiques usuellement et facilement prélevés pour des analyses médicales. La validité des résultats obtenus chez l'homme et la pertinence de leur utilisation en situation accidentelle doivent maintenant être établies.

THEMES D'ETUDES RETENUS

L'objectif général est d'approfondir la connaissance biologique de l'effet des radiations ionisantes sur les tissus sains.

Les programmes de recherche que l'IGR et l'IPSN envisagent de réaliser en commun, s'articulent autour de la validation, chez des patients irradiés pour des raisons thérapeutiques, de nouveaux bio-indicateurs de dose et d'effets ainsi que de diagnostic et de pronostic choisis sur la base de

données expérimentales obtenues chez l'animal.

Compte tenu des intérêts communs des deux Instituts pour l'amélioration du diagnostic et du pronostic des atteintes radio-induites et des avantages respectifs que chaque organisme pourra en retirer pour ses propres objectifs, les deux parties ont choisi comme point de départ de leur collaboration **trois thèmes principaux** :

1^{er} thème : Bio-indicateurs de diagnostic et de pronostic des effets de l'irradiation sur le système digestif

Il s'agit de valider chez l'homme des bio-indicateurs possibles des atteintes digestives, tels que des facteurs de croissance, les acides biliaires et les peptides gastro-intestinaux de régulation. La corrélation de ces bio-marqueurs avec les résultats des tests d'exploration fonctionnelle ou morphologique utilisés en pratique clinique courante sera recherchée. Par ailleurs, des études moléculaires permettant de mieux comprendre la radiosensibilité individuelle seront entreprises.

2^{ème} thème : Dosimétrie biologique

Elle vise à valider chez l'homme des bio-indicateurs d'hétérogénéité des doses reçues, des bio-indicateurs d'irradiations anciennes, par les aberrations chromosomiques stables, ainsi que des bio-marqueurs de dommages radio-induits par la mesure des altérations de la membrane cellulaire en relation avec les différents types de mort cellulaire.

3^{ème} thème : Effets à long terme d'une irradiation à fortes doses

Une corrélation de type pronostique entre les valeurs de certains paramètres mesurés après irradiation et l'observation d'une pathologie à long terme telle que l'apparition de diarrhées importantes sera étudiée. Ce travail s'accompagnera de la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques.

D'autres thèmes pourront être abordés en fonction des résultats obtenus ou de nouveaux besoins conjointement exprimés.