

Intérêts de mesures d'EBR multiparamétriques pour mieux prédire les risques déterministes – Application à différentes modalités d'irradiation

V. Paget¹, M. Ben Kacem¹, M. Benadjaoud², M. Dos Santos³, F. Soysouvanh¹, G. Tarlet¹, V. Buard¹, A. François¹, O. Guipaud¹, F. Milliat¹

¹Laboratoire de Radiobiologie des Expositions Médicales (LRMed) – Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), Fontenay-Aux-Roses

²Service de Recherche en Radiobiologie et Médecine Régénératrice (SERAMED) - Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), Fontenay-Aux-Roses

³Laboratoire de Radiobiologie des Expositions Accidentelles (LRAcc) – Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), Fontenay-Aux-Roses

IRSN, 31 avenue Division Leclerc 92262 Fontenay-aux-roses

vincent.paget@irsn.fr

Objectif de l'étude

Les mesures d'Efficacité Biologique Relative (EBR) permettent de prédire les effets biologiques d'un rayonnement d'intérêt par rapport à un rayonnement de référence. Elles sont principalement basées sur le test de survie clonogénique qui, selon plusieurs études, ne peut suffire à lui seul pour prédire le devenir de tissus sains exposés aux rayonnements. De plus les techniques de radiothérapie les plus récentes utilisent des débits de dose de plus en plus élevés sans que les effets radio-biologiques soient bien connus. Il apparaît donc nécessaire de développer des mesures d'EBR multiparamétriques permettant de mieux prédire les effets biologiques des protocoles de radiothérapie émergents.

Matériel et Méthodes

Pour valider l'intérêt de concept d'EBR multiparamétrique nous avons tout d'abord comparé *in vitro* des cellules endothéliales humaines exposées à une variation d'énergie (220 kV et 4 MV) à même débit de dose (2,5 Gy/min). Ce même type d'approche a ensuite été réalisé en faisant varier cette fois le débit de dose (0,6 et 2,5 Gy/min) en conservant une énergie constante (4 MV). De plus, des irradiations localisées sur un modèle murin d'anse intestinale extériorisée (C57BL/6J) ont été menées pour valider les données obtenues *in vitro* dans le cas d'une variation du débit de dose à 4 MV. Enfin, nous nous sommes également intéressés à ce concept d'EBR multiparamétrique pour des irradiations fractionnées *in vitro* de cellules endothéliales humaines exposées à une variation de débit de dose (0,6 et 2,5 Gy/min) toujours à énergie constante (4 MV). Concernant les approches *in vitro*, la survie clonogénique, la viabilité cellulaire, le cycle cellulaire, la sénescence et l'expression de gènes (impliqués dans la survie, la prolifération, le processus de sénescence et son sécrétome associé) ont été mesurés à différents temps (jusqu'à 21 jours post-irradiation). Une modélisation mathématique de ces données pour chacun des tests a été réalisée sur Matlab et nous permet de définir des valeurs d'EBR dynamiques (fonction de la dose et/ou du temps). Enfin, pour le modèle murin d'anse extériorisée, un suivi du poids des animaux jusqu'à 6 semaines ainsi que des scorings lésionnels à 1 et 6 semaines post-irradiation ont été réalisés ainsi que des calculs d'EBR associés.

Résultats

Les résultats *in vitro* montrent un impact à la fois de l'énergie mais aussi du débit de dose sur la survie clonogénique, la viabilité cellulaire ainsi que l'activité β -galactosidase (reflet de la sénescence radio-induite). Sont également impactées à la fois par l'énergie mais aussi par le débit de dose la proportion de cellules dans les différentes phases du cycle cellulaire ainsi que l'expression de 44 gènes impliqués dans les processus de sénescence. Cette modification significative de la réponse cellulaire *in vitro* a également été confirmée pour des irradiations fractionnées lorsque le débit de dose varie. *In vivo*, une irradiation en dose unique de 19 Gy au niveau d'une anse intestinale extériorisée chez la souris a entraîné une perte de poids significativement plus importante au plus fort débit de dose. Les atteintes de l'épithélium bordant se sont également révélées être plus sévères 1 semaine post-irradiation au débit de dose le plus élevé.

Conclusion

Les modèles radiobiologiques classiques basés sur la survie clonogénique de cellules tumorales ou de fibroblastes définissent une EBR à 1 en irradiation photon quel que soit le débit de dose utilisé pour des rayonnements dont les énergies sont comprises entre 0,1 et 3 MeV. Cependant, nos données *in vitro* et *in vivo* montrent des variations significatives de réponse biologique en fonction de l'énergie et du débit de dose, à la fois pour des irradiations en dose unique et fractionnée. Cette méthodologie de mesures d'EBR multiparamétriques semble donc très prometteuse pour mieux prédire les effets de nouvelles modalités d'irradiation, et ce, en lien avec les dernières innovations technologiques, mais aussi dans le cas de pratiques telles que l'hypo-fractionnement sévère, l'utilisation du mode FFF ou bien de l'irradiation flash.