

Comprendre et améliorer les effets cliniques de la hadronthérapie

Résumé L'utilisation des faisceaux de particules chargées a amélioré à la fois la sélectivité et l'efficacité des traitements de radiothérapie. Ceux-ci permettent de réduire les toxicités induites dans les organes sensibles, et d'autre part d'augmenter le contrôle local des tumeurs, notamment au niveau des tumeurs radiorésistantes. De meilleures connaissances des effets du transfert d'énergie linéique (TEL), principalement au niveau du pic de Bragg, et de la radiolyse de l'eau ont fait progresser cette méthode de traitement. Cependant, de nombreux verrous scientifiques et techniques doivent encore être levés pour aller vers des traitements de hadronthérapie plus personnalisés. Par exemple, l'efficacité thérapeutique peut encore être améliorée en associant l'utilisation de nanoparticules métalliques à celle de rayonnements de TEL élevé. Les domaines de recherche concernés vont de la physique des particules et la chimie fondamentale jusqu'aux essais cliniques, impliquant différentes communautés de chercheurs à l'international.

Mots-clés Hadronthérapie, radiolyse de l'eau, rayonnement ionisant, électron, proton, particule alpha, ions lourds accélérés, pic de Bragg, nanoparticules.

Abstract **Understanding and improving the clinical effects of hadrontherapy**
Charged particles beams allowed to improve targeting and effectiveness of radiotherapy treatments. On the one hand, it reduces toxicities induced in the sensitive organs. On the other hand, it increases local control, in particular of radioresistant cancers. Better knowledge of the effects of linear energy transfer (LET), particularly at the Bragg peak, and of water radiolysis have advanced this treatment method. However, many scientific and technical obstacles still need to be resolved to move towards personalized particle therapy (hadrontherapy) treatments. For example, the effectiveness of treatments can be further improved by associating nanoparticles with elevated LET radiations. The current research ranges from particles physics and fundamental chemistry to clinical trials involving different research teams worldwide.

Keywords Water radiolysis, ionizing radiation, electrons, proton, alpha rays, swift heavy ions, Bragg peak, nanoparticles.

Vers la personnalisation

L'effet des rayonnements, autres que les photons de haute énergie X ou γ , sur la matière vivante a éveillé la curiosité scientifique très tôt après la découverte, il y a plus d'un siècle, de la radioactivité et de ses effets [1]. Ainsi, lorsque la matière vivante est la cible d'une particule alpha, elle subit visiblement des dégâts plus délétères que ceux occasionnés par une irradiation γ [2-4]. Les êtres vivants étant composés au minimum de 70 % d'eau, la recherche s'est naturellement orientée vers l'étude des effets des différents types de particules énergétiques sur l'eau, c'est-à-dire sur les effets du transfert d'énergie linéique (TEL, voir encadré 1). Par définition, le TEL caractérise l'énergie cédée à la matière par unité de longueur. La radiolyse de l'eau, processus physico-chimique dont les recombinaisons primaires comme celle de deux radicaux hydroxyle HO[•] en H₂O₂ s'effectuent en moins d'une μ s, est notamment caractérisée par des rendements radiolytiques différents lorsque l'on utilise des ions lourds à la place de photons X ou γ [5-6]. Les molécules biologiques telles que les protéines, l'ADN, les membranes, ainsi que les processus biochimiques sont susceptibles d'être affectés par ces rayonnements. Les interactions peuvent être directes si les particules passent à proximité de celles-ci, ou indirectes lorsque les espèces radicalaires produites par la radiolyse de l'eau réagissent avec ces molécules [7].

Les molécules biologiques endommagées vont modifier transitoirement le métabolisme cellulaire normal, conduisant soit à une réparation fidèle des dégâts, soit à une mutation ou à la mort. Les espèces radicalaires de l'oxygène (ERO, en

Encadré 1

Le transfert d'énergie linéique

Le transfert d'énergie linéique (TEL), autrement appelé pouvoir d'arrêt, est le paramètre qui décrit l'évolution de l'énergie E cédée au milieu traversé sur une épaisseur x par une particule énergétique*. Cette énergie cédée augmente sur le parcours de la particule au cours des collisions élastiques ou inélastiques ou par effet électrostatique. Le matériau se retrouve alors soit excité électroniquement, soit ionisé. Le TEL (= -dE/dx) régit donc le dépôt de la dose au sein de la matière traversée, le long de l'axe de propagation de la particule ionisante ; il est exprimé en eV/nm ou en keV/ μ m. Le TEL peut être calculé à partir de la relation de Bethe-Bloch [46]. Les photons X et γ , même énergétiques, sont absorbés par la matière selon une loi exponentielle régie par le processus d'absorption d'énergie. Ces particules ne sont pas arrêtées par la matière, mais absorbées. Cette nuance fait qu'on ne parlera pas de TEL pour les photons ; il concerne uniquement les particules chargées comme les électrons, les protons, les hélions et plus généralement les ions lourds, autrement appelés en physique des particules, les « hadrons », constitués de protons et de neutrons. Les neutrons énergétiques interagissent directement avec les noyaux atomiques ; on parlera alors de TEL nucléaire et cela n'affecte pas directement les ionisations, c'est-à-dire les états électroniques du matériau.

*On parle ici d'énergie très supérieure à l'énergie d'ionisation du matériau ; souvent les particules issues de fission d'isotopes radioactifs ont des énergies comprises entre quelques keV et des MeV.

anglais ROS) produites peuvent perturber la cellule en engendrant un stress oxydant pouvant également mener à la mort cellulaire.

Tableau I - Quelques exemples de particules ionisantes ayant différentes origines (naturelle ou artificielle), des énergies variées, et avec pour conséquences des parcours différents dans l'eau et des utilisations ou effets très divers.

Type de particules	Origine de production	Énergie maximale (MeV)	TEL moyen dans l'eau (keV/μm)	Parcours (m)	Utilisation/Impact
Électron (e ⁻)	Tritium (³ H)	0,018	2,6	5,5 x 10 ⁻⁶	Marquage moléculaire
	Soufre (³⁵ S)	0,167	0,5	320 x 10 ⁻⁶	
	Accélérateur linéaire	22	0,2	2 x 10 ⁻²	Radiothérapie (tumeurs superficielles, protocole flash)
Protons (H ⁺)	Van de Graff	3	21	140 x 10 ⁻⁶	Activation / Analyse
	Cyclotron	30	3,5	8,5 x 10 ⁻³	
	Cyclotron	200	0,3	20 x 10 ⁻²	Protonthérapie (pic de Bragg)
Alpha (α / ⁴ He ²⁺)	²¹⁰ Po	5,3	136	38,9 x 10 ⁻⁶	Alpha immunothérapie
	Van de Graff	3	180	17 x 10 ⁻⁶	Activation / Analyse
	Cyclotron	10	92	110 x 10 ⁻⁶	
Ions carbone (¹² C ⁶⁺)	Cyclotrons	< 1000	30	5-10 x 10 ⁻³	Hadronthérapie (pic de Bragg)
⁷ Li, noyau de recul	¹⁰ B + n → ⁷ Li + α	2,31	300	5-9 x 10 ⁻⁶	Thérapie par capture de neutron par le bore (BNCT)
Cocktail de particules (incluant e ⁻ et H ⁺ à ions lourds)	Rayonnement cosmique	> 100	-	> 10 ⁻²	Interaction avec spationaute
	Interaction laser de haute intensité/matière	10-200	-	> 10 ⁻³	Radiolyse à très haute résolution temporelle ou à débit de dose extrême

La hadronthérapie est une technique de traitement du cancer qui repose sur l'utilisation de faisceaux de particules chargées, comme les protons et les ions carbone. Pour appliquer ces rayonnements de TEL élevé à la radiothérapie, où l'objectif est d'éliminer les cellules tumorales à un stade où elles sont encore localisées, le médecin doit mettre en œuvre une stratégie qui tient compte de multiples paramètres. Ceux-ci sont liés à la cible mais aussi au rayonnement utilisé, choisi en fonction des faisceaux disponibles dans chaque centre de radiothérapie. La proximité d'organes sensibles, les mouvements respiratoires et cardiaques, la faible oxygénation dans le volume tumoral à traiter (appelée hypoxie) ainsi que la radiorésistance due au métabolisme de certains types de tumeur sont autant de paramètres critiques dont on peut maintenant tenir compte. En utilisant un faisceau de particules bien maîtrisé dans l'espace, dans le temps ainsi qu'en énergie, il sera techniquement possible de bénéficier des apports de l'effet FLASH [8]. Ces irradiations à très haut débit de dose permettent de délivrer la dose 600 à 2 000 fois plus rapidement qu'avec les irradiateurs actuels, ce qui a pour conséquence de limiter les effets secondaires aux tissus sains [9]. Tous ces paramètres concourent à rendre la radiothérapie plus personnalisée et plus prometteuse.

Nous allons décrire ici les caractéristiques des faisceaux de particules de TEL élevé, les rendements radiolytiques des entités produites et les conditions dans lesquelles ils sont utilisés en hadronthérapie. Enfin, nous présenterons la possibilité d'amplifier encore leurs effets, notamment par l'addition de nanoparticules métalliques dans la tumeur. Puis nous ferons le point sur les défis à relever pour personnaliser la hadronthérapie du futur.

Structure des dépôts d'énergie dans l'eau liquide

Les rayonnements nucléaires énergétiques – c'est-à-dire dépassant généralement le keV et souvent le MeV – peuvent ioniser les matériaux comme l'eau. Ces rayonnements peuvent être issus de radioéléments, naturels ou artificiels, dont on connaît l'activité mais que l'on ne peut pas déclencher, seulement *a minima* contrôler. De plus, la chimie de ces radioisotopes peut rendre complexe la compréhension des mécanismes sous rayonnement [10]. Avec les accélérateurs de particules mis au point par les ingénieurs au cours du XX^e siècle, la chimie sous rayonnement a progressé très vite en permettant aux chercheurs d'analyser uniquement l'effet de la particule sur la matière [11]. Le *tableau I* donne quelques exemples de ces particules, de leur énergie et de la façon dont elles peuvent être produites et utilisées. La valeur moyenne du TEL est également reportée. Celui-ci caractérise notamment la densité des ionisations des molécules rencontrées. Ainsi, dans chaque μm³ d'eau traversé, les concentrations de H₂O⁺ évoluent localement le long de l'axe de propagation de la particule.

Ceci reflète la variation du TEL le long de la trace [12] : plus le TEL est élevé, plus cette concentration est grande. Ainsi, à TEL élevé, la variation de concentration initiale de H₂O⁺ (dès le dépôt d'énergie effectué en quelques 10⁻¹⁶ s) rend le système réactionnel très hétérogène. A contrario, à TEL faible (pour des électrons de 10 MeV par exemple), les molécules ionisées sont réparties rapidement, en 10⁻⁶ s, et de façon homogène. Nous verrons que cela a des répercussions importantes sur le devenir du processus de radiolyse.

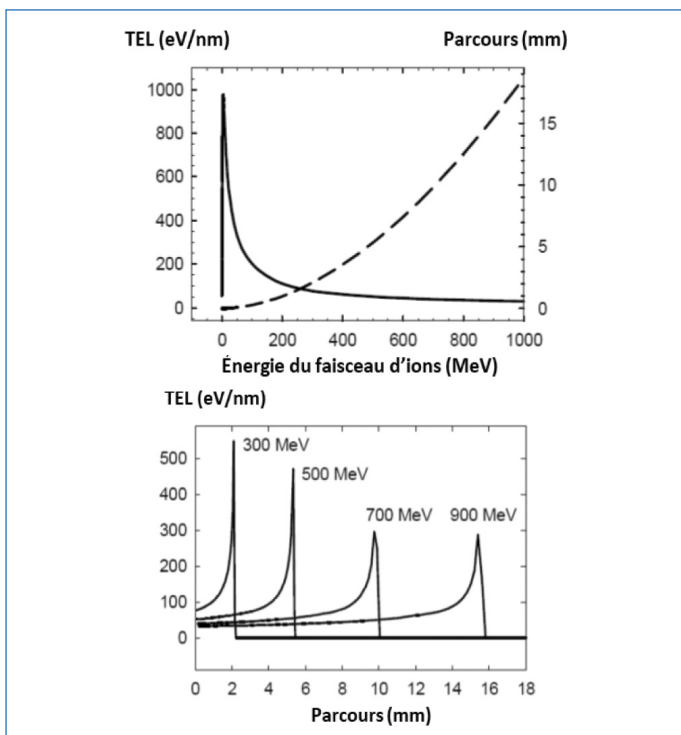


Figure 1 - Simulation des dépôts d'énergie des ions carbone C^{6+} d'énergie variée et leur parcours dans l'eau. La courbe en tirets est liée au parcours, alors que les courbes pleines donnent la variation du TEL [13].

Les fins de traces des ions accélérés et pic de Bragg

En traversant la matière, les particules chargées perdent leur énergie cinétique par collisions successives avec les molécules du milieu qu'elles rencontrent. En ralentissant, ces particules cèdent de plus en plus d'énergie et, arrivées à la toute fin de leur parcours, l'ultime dépôt d'énergie est exacerbé : c'est le pic de Bragg. La *figure 1* montre ce phénomène bien connu et qui peut être reproduit par le calcul en utilisant la formule de Bethe-Bloch (*encadré 1* p. 76).

Comme les particules chargées sont freinées jusqu'à l'arrêt, la valeur de leur TEL est maximale au pic de Bragg. La littérature donne généralement la valeur moyenne du TEL le long du parcours, comme on peut le constater dans le *tableau I* [10]. Bien connaître les processus chimiques de radiolyse en jeu en fonction d'une valeur de TEL permettrait de tirer une loi décrivant les concentrations des espèces chimiques en fonction du TEL local, c'est-à-dire pour un point de la courbe de pénétration de la particule et non plus seulement en fonction du TEL moyen. Cependant, les concentrations locales des espèces chimiques produites le long du parcours de la

particule ionisante doivent être mesurées à des temps courts, avant qu'elles n'aient eu le temps de trop diffuser et de réagir. Cela suppose donc une technique d'analyse résolue spatialement et temporellement. Les résolutions nécessaires seraient alors le micromètre pour la dimension spatiale, et la nano-seconde pour la dimension temporelle [14]. On pourrait ainsi distinguer les effets chimiques au pic de Bragg. Ceci est essentiel pour des protons de haute énergie (200 MeV, *tableau I*) qui possèdent des TEL moyens comparables à ceux des électrons ou des photons γ , montrant notamment que la valeur du TEL moyen n'est pas représentative des effets chimiques observés ou recherchés au pic de Bragg [15]. La description des effets du TEL sur le parcours d'une particule demeure donc un défi de taille. Les expériences qui pourraient y être associées nécessitent d'une part des particules de plusieurs centaines de MeV d'énergie pour avoir des parcours suffisants afin de réaliser une détection le long de la trace d'ionisation, et d'autre part générées sous forme d'impulsion très brèves (ns). Il existe quelques essais de rapprochement entre les effets chimiques et les valeurs de TEL, calculées sur des parcours très courts, mais en nombre encore insuffisants pour en tirer une loi [15].

Rendements radiolytiques des produits formés par radiolyse à TEL élevé

Les paramètres représentant les effets chimiques sont les rendements radiolytiques primaires des espèces formées ou recombinées, exprimés en molécule par 100 eV d'énergie déposée (le système international donne une unité : mole J^{-1}) [10]. Ces paramètres sont largement décrits dans la littérature, notamment pour la radiolyse γ de l'eau, « à TEL faible », et leur détermination est rappelée dans ce numéro dans l'article de F. Wang *et coll.* (voir p. 23). Des valeurs de ces rendements sont reportées dans le *tableau II*. Pour les TEL faibles, la distribution spatiale des espèces chimiques devient homogène en quelques dizaines de nanoseconde (10^{-9} s) par agitation thermique (mouvement brownien) après l'interaction physique des particules avec l'eau. Comme la densité d'ionisation initiale est faible (i.e. TEL faible), les espèces chimiques (radicaux et molécules) interagissent peu pendant leur diffusion et par conséquent, les rendements évoluent peu jusqu'aux valeurs des rendements primaires. Il est possible de définir pour les TEL plus élevés qui produisent initialement des densités d'ionisation très fortes, des rendements radiolytiques primaires différentiels sur le parcours de la particule ionisante. Il n'existe que trop peu de mesures de ces rendements différentiels [16]. Il serait pourtant fort utile de les

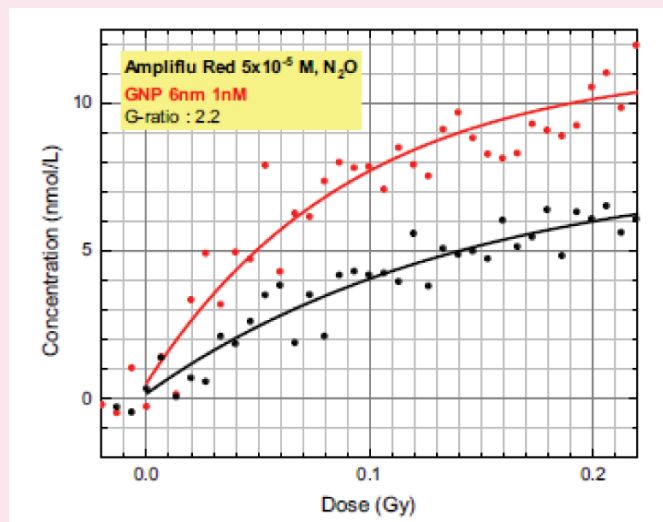
Tableau II - Rendements radiolytiques des espèces issues de la radiolyse de l'eau soumise à deux types de particules, de TEL moyens différents.

	Trace de 1 μ m	Rendements primaires (μ mol/J)						
		H ₂	H ₂ O ₂	HO [•]	HO ₂ [•] /O ₂ ^{•-}	e ⁻ _{aq}	H [•]	H ₃ O ⁺
Trace d'un e ⁻ de TEL = 0,27 eV/nm		0,05	0,07	0,28	~ 0	0,28	0,06	0,28
Trace d'ion lourd accéléré de TEL > 100 eV/nm		> 0,15	> 0,09	< 0,1	~ 0,01	< 0,10	-	< 0,10

Encadré 2

Les méthodes de détermination des rendements radiolytiques primaires et dépendant du temps pour des particules de TEL élevé

Comme pour les TEL faibles, les mesures des rendements radiolytiques se font soit par mesure directe résolue en temps (radiolyse pulsée avec des ions lourds [14], soit par mesure « post mortem » lorsque des molécules stables peuvent être analysées et dosées par des techniques ayant un temps de réponse ou une mise en œuvre plus longue (chromatographie, spectrométrie de masse). En général, ces dernières ont une sensibilité plus poussée mais elles nécessitent soit de connaître le mécanisme chimique ayant conduit à la formation de l'espèce dosée, soit de simplifier le mécanisme chimique en ajoutant des espèces connues pour « capturer » préférentiellement des radicaux. La méthode de capture (en anglais « scavenging ») relie la concentration (C) du capteur au temps (t) de capture par la relation $t = 1/kC$, k étant la constante de vitesse de la réaction de capture. Sa mise en œuvre a permis de mettre en évidence les recombinaisons radicalaires dans les traces d'ionisation [47]. Une fois que l'on peut mesurer la concentration d'une espèce, on peut remonter à son rendement de formation primaire (G) par la relation $C = d \times G$, où d est la dose. La pente à l'origine de la fonction $C = f(d)$ donne le rendement primaire G. Cette détermination est représentée dans la figure [30].



Représentation graphique de la concentration de l'espèce formée Résorufine en fonction de la dose en rayonnement alpha, menant à la détermination du rendement primaire : pente à l'origine.

déterminer, notamment au pic de Bragg (voir encadré 2). La description des effets se résume souvent à l'observation de recombinaisons des radicaux libres qui voient leurs rendements baisser. En contrepartie, on constate une augmentation des rendements de H_2 et H_2O_2 . Le rendement du radical superoxyde $HO_2^*/O_2^{\cdot-}$ s'expliquerait, quant à lui, par la forte densité d'ionisations qui permettrait des multi-ionisations de molécules d'eau [15].

Application à la hadronthérapie

Efficacité balistique

Par rapport à la radiothérapie classique qui utilise des rayons X, cette approche présente d'abord une efficacité balistique [17-18]. Comme illustré en figure 2, pour les photons, la dose maximum, qui correspond à l'énergie déposée en profondeur, est atteinte quelques centimètres après la pénétration du faisceau dans le patient. La dose

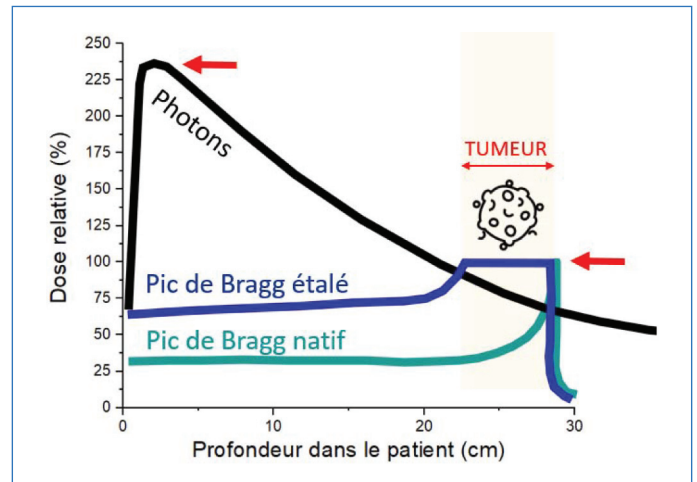


Figure 2 - Dose déposée dans le patient en fonction de la nature du rayonnement (faisceau de photons en noir, faisceau de hadrons natif en vert, faisceau de hadrons étalé en bleu).

déposée dans le patient diminue ensuite progressivement après ce maximum. Ce maximum se trouve bien avant d'atteindre la tumeur pour les tumeurs profondes, ce qui montre que les tissus sains situés en amont de la tumeur sont largement irradiés. D'autre part, le dépôt de dose se poursuit après la tumeur, ce qui fait que les tissus situés derrière reçoivent également une quantité non négligeable de rayonnement. En revanche, le parcours en profondeur des particules de haut TEL dans la matière étant très différent, il permet d'obtenir un traitement qui épouse mieux la forme de la tumeur. D'une part, les faisceaux chargés pénètrent dans le patient pratiquement sans diffusion [19] ; d'autre part, comme introduit précédemment, le dépôt de dose en profondeur est beaucoup plus ciblé et prend la forme du pic de Bragg. En faisant varier l'énergie des particules et donc en superposant successivement ces pics, il est possible d'obtenir un pic de Bragg étalé (appelé SOBPA : « spread out Bragg peak ») afin d'irradier toute la tumeur de façon homogène.

En pratique, il existe deux méthodes pour réaliser cette conformation du faisceau à la tumeur. La première est une **mise en forme passive**. Le faisceau est fixe et produit avec une énergie donnée, puis il est modifié par l'insertion d'éléments sur son trajet (modulateur, diffuseurs, collimateur, compensateurs...) qui vont permettre de couvrir tout le volume tumoral. Cette méthode est la plus ancienne et la plus robuste. La deuxième méthode est plus récente et repose sur une **mise en forme active** du faisceau, qui permet de traiter des tumeurs de différentes tailles sans interposer d'accessoires sur le trajet du faisceau. Il s'agit d'un balayage actif (appelée PBS : « pencil beam scanning ») où, grâce à un système électromagnétique, le faisceau très fin balaie latéralement toute la tumeur. Puis, en faisant varier l'énergie du faisceau (et donc la position du pic de Bragg), toutes les couches de la tumeur sont successivement irradiées. Cette méthode est celle qui se développe le plus car elle permet de délivrer des faisceaux d'intensité modulée. Historiquement, le faisceau était horizontal et ne permettait pas d'autre angle d'irradiation du patient. L'apparition de bras isocentrique permet maintenant de choisir cet angle d'irradiation librement de façon similaire aux installations de radiothérapie classique.

Quelle que soit la méthode de délivrance du faisceau hadronique, ce dépôt d'énergie ciblé induit une densité d'ionisations maximale dans les cellules cancéreuses à détruire et permet d'épargner considérablement les tissus sains,

notamment ceux qui se trouvent derrière la tumeur. De ce fait, les effets secondaires généralement observés avec la radiothérapie, aigus ou tardifs, peuvent être considérablement réduits avec l'utilisation de faisceaux de haut TEL. La *figure 3* présente la comparaison de deux traitements photons ou protons pour un patient atteint d'une tumeur intracrânienne (tumeur supra-sellaire). Dans le cas des protons, on note que la distribution de la dose est beaucoup plus adaptée au volume tumoral, avec une réduction considérable de la dose délivrée aux tissus sains, notamment l'isodose verte représentant 50 % de la dose prescrite recouvre beaucoup plus de tissus sains en traitement photons qu'en protons.

Efficacité biologique

Outre leur efficacité balistique, les particules de haut TEL ont également une efficacité biologique supérieure à celle des photons. Les dépôts d'énergie localisés dans le pic ont pour conséquence une augmentation de la complexité des dommages provoqués aux cellules tumorales, notamment à leur ADN. Les lésions multiples, qui sont produites et regroupées localement sous forme de grappes [20-21] sont difficilement réparables [22] et conduisent à une instabilité génomique [23-24] augmentant la probabilité de mortalité cellulaire [25] à l'origine de l'effet thérapeutique.

C'est pour rendre compte de la différence d'efficacité entre les rayonnements à l'échelle cellulaire que l'efficacité biologique relative (EBR) a été introduite (voir *encadré 3*). Selon la position de la cellule cible par rapport au pic de Bragg (et selon les TEL des particules la traversant), la capacité à induire la mort cellulaire est 1,1 à 3 fois supérieure pour les ions carbone que pour les photons [26].

Pour les rayonnements photoniques, la quantité d'énergie déposée n'est pas suffisante pour entraîner la mort et il faut plusieurs trajectoires de faisceaux pour que la cellule accumule les dommages et finisse par mourir. En revanche, pour les ions, la quantité d'énergie déposée augmente et il faut moins de trajectoires pour entraîner la létalité, ce qui se traduit par une augmentation de l'EBR [27]. Une EBR maximale est atteinte quand une seule trajectoire délivre en moyenne assez d'énergie pour tuer la cellule. Les rayonnements à haut

TEL sont donc plus agressifs et permettent ainsi d'éradiquer des tumeurs radiorésistantes pour lesquelles les traitements classiques seraient inefficaces [22]. C'est notamment le cas des tumeurs dites « hypoxiques » où la concentration en oxygène est faible (*encadré 3*), ce qui est un facteur d'échec thérapeutique [28-29]. En effet, dans ce type de tumeur, les faisceaux de photons ou de protons sont trois fois moins efficaces. Cette diminution de l'efficacité est réduite à deux lorsque des ions carbone sont utilisés et disparaît quasiment avec des ions encore plus lourds (comme l'argon). On pourrait associer en partie ces différences au pouvoir de produire de l'oxygène moléculaire avec des TEL élevés à partir de la production primaire du radical superoxyde $O_2^{\cdot-}$, ou de l'eau oxygénée. De plus, le phénomène de stabilisation des radicaux par O_2 a beaucoup moins d'influence dès lors que des dommages produits sont directement létaux, comme en présence de rayonnement de TEL élevé [30-31].

Encadré 3

Efficacité biologique relative et effet oxygène

L'efficacité biologique relative (EBR) d'un rayonnement à haut TEL par rapport au rayonnement de référence (rayons X) se définit comme le rapport des doses nécessaires pour produire un effet biologique identique. Cet effet est en général un taux de survie cellulaire égal à 10 %. L'effet oxygène est aussi appelé OER (« oxygen enhancement ratio »). Il représente le ratio entre la dose nécessaire pour atteindre une même réponse biologique, que l'on soit en présence ou en l'absence d'oxygène. Les particules de haut TEL sont moins sensibles à l'effet oxygène.

Indications

La hadronthérapie présente donc des avantages indéniables. Son efficacité balistique en fait une technique privilégiée pour traiter les tumeurs situées à proximité directe d'organes sensibles comme le tronc cérébral, les nerfs optiques ou la moelle épinière. Il s'agit également d'une technique de traitement particulièrement appropriée pour les cancers pédiatriques car le volume de tissus sains irradiés et la dose totale au patient sont diminués, ce qui limite les toxicités à long terme et le risque de cancer secondaire [28]. D'autre part, son efficacité biologique permet de traiter des tumeurs radiorésistantes pour lesquelles le taux de récurrences et d'échec thérapeutique sont élevés.

À la fin 2018, 190 000 patients avaient été traités avec des protons à travers le monde, 28 000 avec des ions carbone et 3 500 avec d'autres ions [32]. Le Japon et les États-Unis restent les pays les mieux équipés même si la hadronthérapie se développe progressivement à travers le monde, comme illustré en *figure 4*. En France, un troisième centre de traitement a ouvert à Caen en 2018, après ceux de Nice (2016) et Orsay (2010). Dans notre pays, seuls des traitements par protons sont actuellement proposés, et les indications qui font l'objet d'un remboursement par l'assurance maladie sont restreintes aux tumeurs primitives de l'œil, chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne et du rachis, ainsi qu'à certaines tumeurs de l'enfant. Les autres indications sont moins consensuelles et font encore l'objet de recherches et de comparaisons [33].

Le principal frein au développement des traitements avec des particules de haut TEL reste la taille et le coût des installations. Les experts ont estimé le coût d'un investissement initial pour un centre de protons entre 40 et 50 millions d'euros,

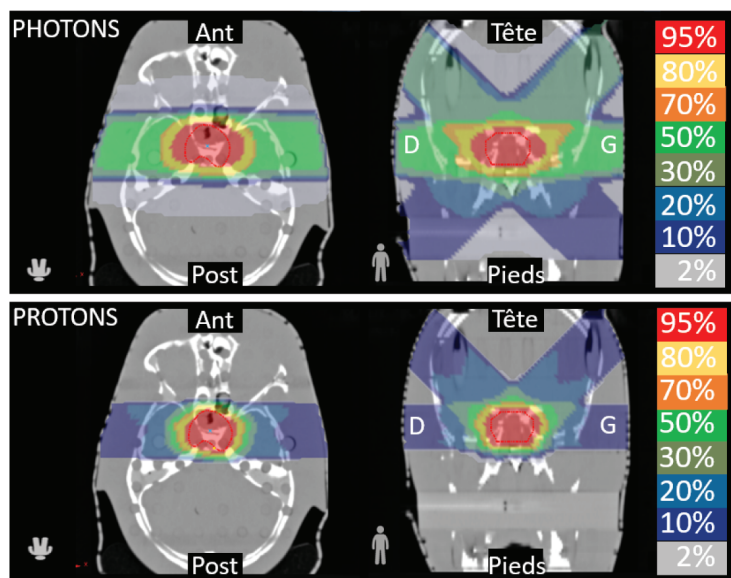


Figure 3 - Comparaison de deux traitements : avec des photons (en haut) et avec des protons (en bas) pour la même tumeur supra-sellaire (crâne) (publié avec l'aimable autorisation de l'Institut Curie, Orsay (CPO)/L. de Marzi).

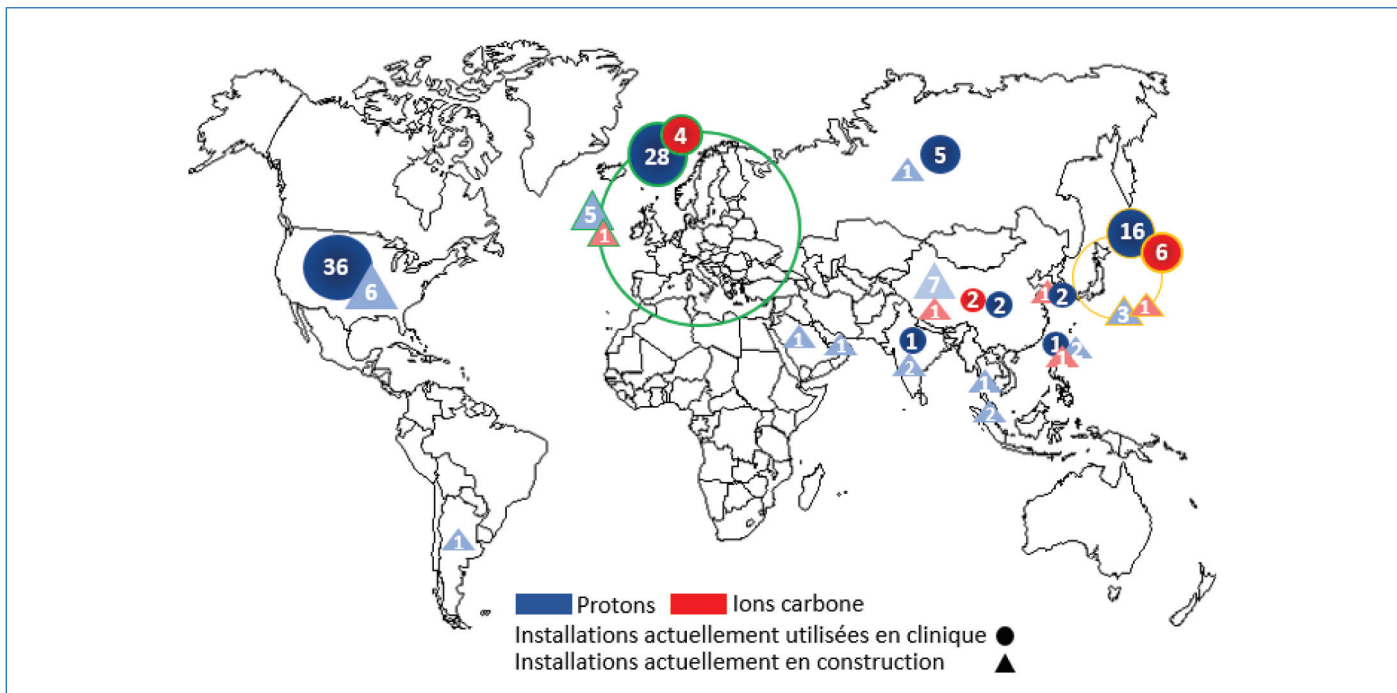


Figure 4 - Installations de hadronthérapie dans le monde (carte établie d'après les données du PTCOG [32]).

c'est-à-dire quatre fois supérieur à celui d'un centre de radiothérapie conventionnel [33]. Les écarts sont encore plus importants lorsqu'il s'agit d'une installation avec des ions carbone.

Enjeux et recherches

La hadronthérapie fait à l'heure actuelle l'objet de nombreuses recherches et développements.

Les interactions nucléaires qui peuvent se produire dans le patient entre le faisceau d'ions (comme les ions carbone) et les tissus biologiques induisent la production de particules secondaires (protons, α ...). Ceci se traduit par une queue de fragmentation après le pic de Bragg (*figure 2*) qui doit être prise en compte dans la planification du traitement du patient. Cependant, la production de rayonnements secondaires suite à la fragmentation ouvre des possibilités majeures dans le développement d'une thérapie guidée par l'image et le contrôle des traitements [34]. L'amélioration de l'imagerie clinique, qui est un des enjeux majeurs, est nécessaire pour contrôler la position du patient en temps réel et pouvoir l'irradier de manière précise. Les mouvements du patient, qu'ils soient fortuits (mouvement involontaire) ou non (respiration, battements cardiaques) provoquent un déplacement de la cible qu'il faut gérer. Les irradiations FLASH, mentionnées précédemment, permettraient de limiter les effets secondaires. La réduction de la taille des faisceaux d'irradiation, avec notamment l'utilisation de faisceaux de protons submillimétriques (minibeams) dix fois plus petits que les faisceaux cliniques actuels, permettrait de préserver davantage les tissus sains tout en assurant un contrôle tumoral équivalent ou supérieur à la protonthérapie conventionnelle [35]. En parallèle, l'intégration des données radiobiologiques (et notamment de l'EBR) dans les modèles des systèmes de planification de traitement constitue une avancée. Enfin, le développement de thérapies combinées, notamment avec les nanoparticules, est un axe de recherche fondamental visant à produire un effet différentiel entre la tumeur et les tissus sains situés à proximité.

L'effet des nanoparticules comme agents théranostiques : radio-amplification et imagerie

Lorsque les tumeurs sont très résistantes, et notamment lorsqu'elles sont très hypoxiques, la hadronthérapie peut ne pas suffire à les éradiquer. L'escalade de dose est limitée par les tissus situés avant la tumeur qui reçoivent une dose non négligeable durant le traitement de la tumeur.

Ainsi, pour amplifier localement l'effet des radiations dans le volume à traiter, une des approches consiste à enrichir les cellules tumorales avec des nanoparticules (NP) constituées d'atomes lourds. Ces composés de matériaux denses (or, gadolinium, platine) sont suivis par imagerie car ils permettent d'augmenter le contraste de la plupart des modalités de diagnostic utilisées en clinique (scanner, IRM...). Le principe radio-amplificateur de ces nanoparticules repose sur une augmentation de l'émission électronique. Suite à leur activation par le rayonnement primaire ou le rayonnement secondaire issu d'ionisations préalables dans le milieu, une désexcitation en cascade s'ensuit, entraînant l'émission de photons de fluorescence et d'électrons secondaires autour de la nanoparticule [36-37].

Une grande partie des électrons émis sont des électrons Auger de basse énergie ($< 1\text{keV}$) [38] issus de la désexcitation des atomes de la nanoparticule que le faisceau chargé avait activée par interaction coulombienne. D'autres processus, comme l'activation plasmonique, peuvent également contribuer à l'émission d'électrons de basse énergie [39]. Ces différentes étapes constituent l'étape physique qui se produit environ 1 femtoseconde après l'interaction du faisceau dans la matière (*figure 5*).

Ces électrons vont interagir avec leur environnement composé d'eau et induire la production de nombreux radicaux. Les nanoparticules ayant perdu de nombreux électrons restent fortement chargées positivement et vont pouvoir également capturer des électrons des molécules d'eau environnantes, entraînant leur dissociation et une

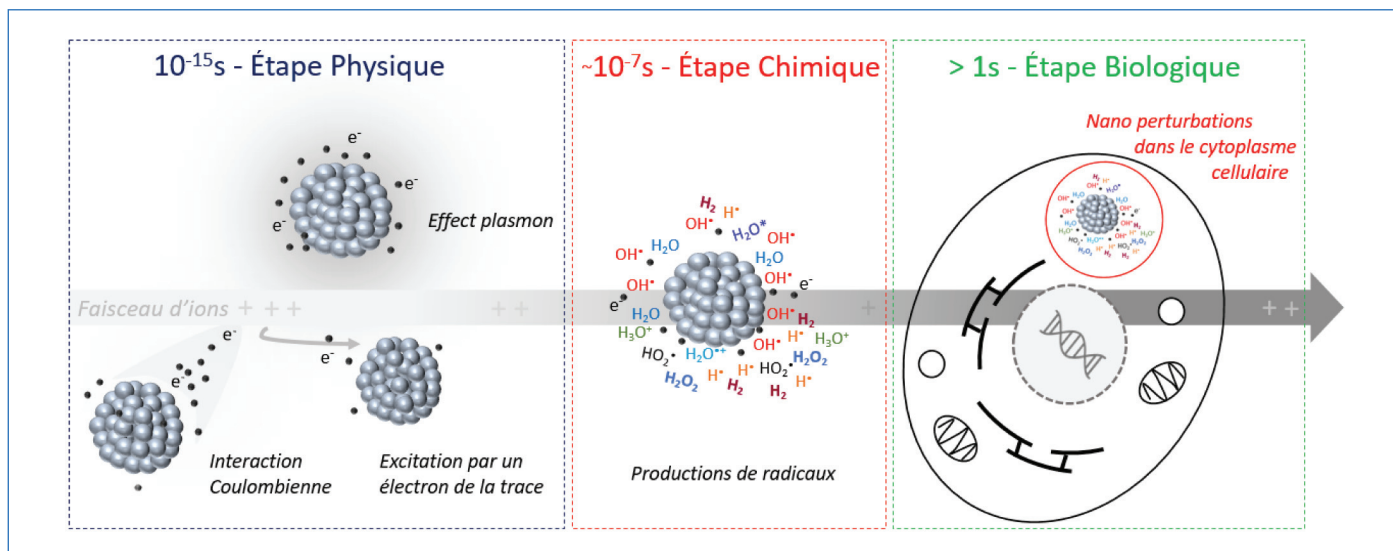


Figure 5 - Déroulé des étapes et des phénomènes intervenant suite à l'interaction d'un faisceau d'ions énergétiques sur une solution aqueuse contenant des nanoparticules métalliques. La production locale de radicaux libres, autour des nanoparticules, est plus importante que dans le solvant seul. Les effets, notamment la radiosensibilisation de la cellule ciblée, sont alors localement amplifiés.

production supplémentaire de radicaux. Ces espèces radicalaires fortement réactives vont créer des dommages biologiques multiples et donc complexes à réparer, dans un volume de quelques nm^3 autour de la nanoparticule. Par exemple, la présence de NP de platine peut augmenter de 93 % certains dommages moléculaires provoqués par une irradiation de protons de 150 MeV [40]. La quantification de l'augmentation de la production de radicaux en est encore à un stade très préliminaire, mais une étude récente a montré que l'irradiation alpha d'une faible concentration de NP d'or produisait une radiolyse supplémentaire, traduite par une surproduction de radicaux hydroxyle et d'électrons [30]. Ceci corrobore l'étude pionnière menée par Usami *et coll.* [41-42] qui visait à démontrer le rôle majeur des radicaux de l'eau, et notamment OH^\bullet , dans l'amplification des dommages biologiques produits en présence de complexes de platine, sous irradiation ionique. L'amplification des dommages par trace d'ions était supérieure en fin de parcours, là où le TEL était le plus haut ; une observation également rapportée par Schlathöler *et coll.* en 2016 [40]. Les nanoparticules métalliques sont localisées dans le cytoplasme cellulaire et n'ont jamais été observées dans le noyau [36, 43-44]. L'effet radio-amplificateur des nanoparticules qui se traduit par une augmentation de la mortalité cellulaire est donc initié dans le cytoplasme. Celui-ci est induit par la production d'amas radicalaires capables de provoquer des perturbations dans leur voisinage immédiat et d'induire des dommages cellulaires complexes.

Des essais cliniques prometteurs

La physique des particules, la chimie sous rayonnement et la biologie cellulaire partagent des objectifs communs. Parmi ceux-ci se trouve l'objectif de faire progresser la médecine, notamment dans la lutte contre le cancer, en améliorant la qualité des soins apportés aux malades. La hadronthérapie, qui repose sur des interactions à TEL élevé, se situe à l'interface de ces domaines de recherche. Au cours des dernières années, des progrès considérables ont été accomplis, notamment dans la compréhension des effets du rayonnement sur la matière ou dans l'analyse des mécanismes physico-chimiques impliqués dans la radiolyse de l'eau. Cependant, il reste encore

de nombreux défis, notamment dans la description des effets du TEL le long du parcours des particules. Ceux-ci nécessitent le développement de techniques d'analyse poussées, qui soient résolues spatialement et temporellement, et requièrent en outre des faisceaux de particules très énergétiques. Les efficacités balistique et biologique des hadrons expliquent le développement à travers le monde d'installations cliniques utilisant des protons ou des ions carbone. Ainsi, des dizaines d'essais cliniques sont actuellement réalisés pour démontrer selon les indications la supériorité de la hadronthérapie sur les autres techniques de traitement par rayonnement [45]. En parallèle, les avancées réalisées en termes de délivrance de la dose (thérapies FLASH et minibeam notamment) génèrent de nombreux espoirs pour réduire les effets secondaires du patient et augmenter le contrôle local des tumeurs. Les thérapies combinées, basées sur l'utilisation de nanoparticules métalliques, se développent dans cet objectif, comme en témoignent les différents essais cliniques menés notamment en France, entre autres à Grenoble (métastases cérébrales) et à Villejuif (cancer du col de l'utérus).

Les auteurs remercient l'initiative de Recherche Stratégique NanoTheRad de l'Université Paris-Saclay.

- [1] G. Baldacchino, L'apport des ions accélérés dans l'épopée de la chimie sous rayonnement, *Hist. Rech. Contemp.*, **2017**, 6, p. 47-54, <https://doi.org/10.4000/hrc.2849>
- [2] R.M. Anderson *et al.*, Effect of linear energy transfer (LET) on the complexity of alpha-particle-induced chromosome aberrations in human CD_{34}^+ cells, *Radiat. Res.*, **2007**, 167, p. 541-50.
- [3] R. Hirayama *et al.*, Contributions of direct and indirect actions in cell killing by high-LET radiations, *Radiat. Res.*, **2009**, 171, p. 212-18.
- [4] A. Ito *et al.*, Contribution of indirect action to radiation-induced mammalian cell inactivation: dependence on photon energy and heavy-ion LET, *Radiat. Res.*, **2006**, 165, p. 703-12.
- [5] A. Appleby, H.A. Schwarz, Radical and molecular yields in water irradiated by γ -rays and heavy ions, *J. Phys. Chem.*, **1969**, 73, p. 1937-41.
- [6] W.G. Burns, R. Barker, Dose-rate and linear energy transfer effects in radiation chemistry, *Radiat. Kinet.*, **1965**, 3, p. 303-68.
- [7] C. Von Sonntag, *The Chemical Basis of Radiation Biology*, Taylor & Francis, **1987**.
- [8] A. Patriarca *et al.*, Experimental set-up for FLASH proton irradiation of small animals using a clinical system, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **2018**, 102, p. 619-26.
- [9] V. Favaudon *et al.*, Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice, *Sci. Transl. Med.*, **2014**, 6, 245ra93.

- [10] J.W.T. Spinks, R.J. Woods, *An Introduction to Radiation Chemistry*, Wiley, **1990**.
- [11] J.F. Wishart, B.S.M. Rao, *Recent Trends in Radiation Chemistry*, World Scientific Publishing Co., **2010**.
- [12] J.A. LaVerne, Track effects of heavy ions in liquid water, *Radiat. Res.*, **2000**, *153*, p. 487-96.
- [13] G. Baldacchino, Y. Katsumura, Chemical processes in heavy ions track, in *Recent Trends in Radiation Chemistry*, J.F. Wishart, B.S. Madhava Rao, World Scientific, **2010**, p. 231-54.
- [14] G. Baldacchino, Pulse radiolysis in water with heavy-ion beams: a short review, *Radiat. Phys. Chem.*, **2008**, *77*, p. 1218-23.
- [15] S. Yamashita, M. Taguchi, G. Baldacchino, Y. Katsumura, Radiation chemistry of liquid water with heavy ions: steady-states and pulse radiolysis studies, in *Charged Particle and Photon Interactions with Matter. Recent Advances, Applications, and Interfaces*, Y. Hatano, Y. Katsumura, A. Mozumder (eds), CRC Press, Taylor and Francis Group, **2011**, p. 325-54.
- [16] S. Yamashita *et al.*, Water radiolysis with heavy ions of energies up to 28 GeV: 1. Measurements of primary *g* values as track segment yields, *Radiat. Phys. Chem.*, **2008**, *77*, p. 439-46.
- [17] W.H. Bragg, R. Kleeman, XXXIX. On the α particles of radium, and their loss of range in passing through various atoms and molecules, *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, **1905**, *10*, p. 318-40.
- [18] F.H. Attix, *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*, Wiley, **1986**.
- [19] T. Kamada *et al.*, Carbon ion radiotherapy in Japan: an assessment of 20 years, *Lancet Oncol.*, **2015**, *16*, p. 93-100.
- [20] Y. Hagiwara *et al.*, 3D-structured illumination microscopy reveals clustered DNA double-strand break formation in widespread γ H2AX foci after high LET heavy-ion particle radiation, *Oncotarget*, **2017**, *8*, p. 109370-81.
- [21] Y. Hagiwara *et al.*, Clustered DNA double-strand break formation and the repair pathway following heavy-ion irradiation, *J. Radiat. Res.*, **2019**, *60*, p. 69-79.
- [22] M. Durante, R. Orecchia, J.S. Loeffler, Charged-particle therapy in cancer: clinical uses and future perspectives, *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, **2017**, *14*, p. 483-95.
- [23] E. Sage, N. Shikazono, Radiation-induced clustered DNA lesions: repair and mutagenesis, *Free Radic. Biol. Med.*, **2017**, *107*, p. 125-35.
- [24] M. Durante, F.A. Cucinotta, Heavy ion carcinogenesis and human space exploration, *Nat. Rev. Cancer*, **2008**, *8*, p. 465-72.
- [25] Y. Lorat *et al.*, Nanoscale analysis of clustered DNA damage after high-LET irradiation by quantitative electron microscopy: the heavy burden to repair, *DNA Repair (Amst)*, **2015**, *28*, p. 93-106.
- [26] C. Rodriguez-Lafrasse, J. Balosso, De la trace des ions carbone à l'efficacité thérapeutique de l'hadronthérapie, *Cancer/Radiothérapie*, **2012**, *16*, p. 16-24.
- [27] M. Tubiana, J. Dutreix, A. Wambersie, *Radiobiologie*, Ed. Hermann, **1986**.
- [28] J. Thariat *et al.*, Apports de la protonthérapie à la radiothérapie d'aujourd'hui, pourquoi, comment ?, *Bull. Cancer*, **2018**, *105*, p. 315-26.
- [29] M.R. Horsman, J. Overgaard, The impact of hypoxia and its modification of the outcome of radiotherapy, *J. Radiat. Res.*, **2016**, *57*, p. i90-i98.
- [30] G. Baldacchino *et al.*, Importance of radiolytic reactions during high-LET irradiation modalities: LET effect, role of O₂ and radiosensitization by nanoparticles, *Cancer Nanotechnol.*, **2019**, *10*, 3.
- [31] J. Chapman, A. Reuvers, J. Borsa, C. Greenstock, Chemical radioprotection and radiosensitization of mammalian cells growing in vitro, *Radiat. Res.*, **1973**, *56*, p. 291-306.
- [32] Particle Therapy Co-Operative Group (www.ptcog.ch).
- [33] *Protonthérapie, indications et capacité de traitement*, Institut national du cancer, **2016**.
- [34] V. Reithinger, Assurance qualité des traitements par hadronthérapie carbone par imagerie de particules promptes chargées, Université Claude Bernard-Lyon I, **2015**.
- [35] Y. Prezado *et al.*, Proton minibeam radiation therapy widens the therapeutic index for high-grade gliomas, *Sci. Rep.*, **2018**, 16479.
- [36] S. Lacombe, E. Porcel, E. Scifoni, Particle therapy and nanomedicine: state of art and research perspectives, *Cancer Nanotechnol.*, **2017**, *8*, 9.
- [37] Z. Kuncic, S. Lacombe, Nanoparticle radio-enhancement: principles, progress and application to cancer treatment, *Phys. Med. Biol.*, **2018**, *63*, 02TR01.
- [38] S.J. McMahon *et al.*, Biological consequences of nanoscale energy deposition near irradiated heavy atom nanoparticles, *Sci. Rep.*, **2011**, *1*, p. 1-10.
- [39] K. Haume *et al.*, Transport of secondary electrons through coatings of ion-irradiated metallic nanoparticles, *Eur. Phys. J. D*, **2018**, *72*, 116.
- [40] T. Schlathöler *et al.*, Improving proton therapy by metal-containing nanoparticles: nanoscale insights, *Int. J. Nanomedicine*, **2016**, *11*, p. 1549-56.
- [41] N. Usami *et al.*, Fast He²⁺ ion irradiation of DNA loaded with platinum-containing molecules, *Int. J. Radiat. Biol.*, **2005**, *81*, p. 515-22.
- [42] N. Usami *et al.*, Mammalian cells loaded with platinum-containing molecules are sensitized to fast atomic ions, *Int. J. Radiat. Biol.*, **2008**, *84*, p. 603-11.
- [43] E. Porcel *et al.*, Gadolinium-based nanoparticles to improve the hadrontherapy performances, *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.*, **2014**, *10*, p. 1601-08.
- [44] G.J. Sánchez *et al.*, Fluorescent radiosensitizing gold nanoparticles, *Int. J. Mol. Sci.*, **2019**, *20*, 4618.
- [45] K. Bettayeb, Les promesses de l'hadronthérapie, *CNRS Le journal*, **2018**, <https://lejournal.cnrs.fr/articles/les-promesses-de-lhadrontherapie>
- [46] J. Lindhard, A.H. Sorensen, Relativistic theory of stopping for heavy ions, *Phys. Rev. A*, **1996**, *53*, p. 2443-56.
- [47] G. Baldacchino *et al.*, Determination of the time-dependent OH-yield by using a fluorescent probe: application to heavy ion irradiation, *Chem. Phys. Lett.*, **2009**, *468*, p. 275-79.

Pauline MAURY, doctorante, **Erika PORCEL**, maître de conférences, **Sandrine LACOMBE**, professeure, Université Paris-Saclay¹, et **Gérard BALDACCHINO***, ingénieur-chercheur, expert sénior du CEA Paris-Saclay².

¹ Université Paris-Saclay, CNRS, Institut des Sciences Moléculaires d'Orsay.

² Université Paris-Saclay, CEA, CNRS, LIDYL, Gif-sur-Yvette.

*gerard.baldacchino@cea.fr

Congrès SCF2021

28 - 30 juin 2021

Cité des Congrès de Nantes

Chimie, Lumière, Couleur

Week-end Grand Public
au Muséum de Nantes : 26-27 juin 2021

www.scf2021.fr | contact@scf2021.fr

- Ouverture des inscriptions fin novembre 2020
- Date limite de soumission : 15 février 2021