UE2 Cancérologie

Pr. Peretti et Pr. Quéro

17/10/13 de 10h30 à 12h30

RT : Stéphanie Brédy

RL : Léa Chantebel

**Cours n°13 :**

**Bases physiques et biologiques de la radiothérapie**

***1ère partie – Effets physiques***

1. **Rayonnements utilisés en médecine**
2. **Effets des rayonnements sur la matière**
3. Photons
4. Rappels
5. Effet photoélectrique
6. Effet Compton
7. Matérialisation de paires
8. Particules chargées légères
9. Ionisation de l’atome cible
10. Excitation de l’atome cible
11. Trajectoire
12. Particules chargées lourdes
13. **Grandeurs et unités en dosimétrie et radioprotection**

***2ème partie – Effets biologiques***

1. **Introduction**
2. Radiothérapie externe
3. Curiethérapie
4. **Interaction des rayonnements ionisants avec l’organisme**
5. Etape physique
6. Etape chimique
7. Etape biologique
8. **Association de la radiothérapie avec la chimiothérapie**
9. **Association de la radiothérapie avec une thérapie ciblée**
10. **Risques à long terme de la radiothérapie**

***1ère partie – Bases physiques de la radiothérapie***

1. **Rayonnements utilisés en médecine**

Il y a 2 types de rayonnements médicaux ionisants concernés par la radioprotection :

-rayonnements électromagnétiques, dus aux particules de masse nulle (photons)

-rayonnements dus aux particules matérielles (électrons, positons, protons, neutrons)

On peut utiliser ces rayonnements en médecine pour :

-le diagnostic : imagerie radiologique (rayons X, de masse nulle), imagerie nucléaire (rayons gamma avec la scintigraphie conventionnelle, ou tomographie à émission de positons TEP), radio-analyse (utilisation d’isotopes radioactifs)

-la thérapie : rayonnements ionisants (radiothérapie). C’est l’objet du cours.

La radiothérapie est l’application thérapeutique des rayonnements ionisants (photons X ou gamma, électrons de haute énergie, neutrons rapides, protons, particules lourdes…). Bien sûr, on utilise des rayonnements différents selon le but.

La radiothérapie regroupe la radiothérapie externe, où la source radiogène est à distance du patient ; et la curiethérapie ou brachythérapie, où la source radioactive scellée est mise au contact ou à l’intérieur du volume à irradier.

Les rayonnements transportent de l’énergie. Lors de l’interaction avec les tissus, une partie ou la totalité de cette énergie est transférée aux atomes et molécules des tissus biologiques. C’est ce transfert d’énergie qui nous intéresse et qui aura un certain nombre d’effets.

Un rayonnement ionisant est défini comme étant un rayonnement pouvant ioniser un atome, c’est-à-dire arracher un électron de l’atome. L’ionisation ne peut se produire que si l’apport d’énergie des rayonnements incidents est suffisant.

Pour les photons ionisants, l’énergie doit être ≥ 13,6 eV.

On utilise l’électron-Volt (eV) comme unité d’énergie en radiothérapie (le Joule, unité du système international, est mal adapté). L’énergie E transportée et la longueur d’onde λ d’un rayonnement de photons sont reliées :

Remarque : il existe des rayonnements médicaux non ionisants

-Les ultrasons (ondes mécaniques), utilisés pour l’échographie, Doppler ou la lithotripsie

-Les ondes radiofréquence en IRM

-Les lasers, en ophtalmologie et dermatologie

1. **Effets des rayonnements sur la matière**
2. Cas où les rayonnements incidents sont des photons
3. Rappels

-L’intensité des rayonnements émis à partir d’une source, varie suivant l’inverse du carré de la distance. On observe donc une variation en avec d la distance de l’objet à la source ponctuelle.

Cette loi a des implications en radioprotection : s’éloigner de la source protège déjà comme la radiation diminue rapidement avec la distance ; et il faut aussi s’éloigner des sources secondaires (le patient irradié par la source primaire, par exemple).

-Un faisceau irradie un matériau – que se passe-t-il lors de cette traversée ?

Il y a 3 possibilités : le photon peut être entièrement absorbé (80%) ; il peut être transmis sans interaction (2%) ; ou il peut subir des interactions avec la matière ce qui induit un changement de direction et éventuellement d’énergie : c’est le cas des photons diffusés (10-20%).

Nₒ représente le nombre de photons incidents.



-On peut ensuite définir la courbe de variation de N (nombre de photons transmis) en fonction de l’épaisseur x traversée.

On voit une diminution exponentielle de l’intensité transmise :

Avec µ le coefficient d’absorption linéaire du matériau (varie suivant sa nature)

-La couche de demi-atténuation, ou CDA, permet de caractériser différents matériaux.



Quelques ordres de grandeur :

- Un écran d’épaisseur 10 CDA laisse passer environ 1 photon sur 1000

-Pour l’eau, CDA = 4,6 cm

-Pour le plomb, CDA = 0,5 cm

C’est important pour des problématiques de radioprotection : souvent, quand on utilise des rayonnements ionisants, les murs sont plombés pour une protection plus efficace.

**x**

1. L’effet photoélectrique

Cet effet se produit lors de l’interaction du photon incident avec un électron lié, appartenant à un atome de la cible. C’est un phénomène d’absorption totale de l’énergie : l’énergie du photon incident est transférée à un électron atomique de la cible, qui est éjecté.

L’électron éjecté a donc emmagasiné l’énergie que le photon lui a donnée, et s’en sert pour s’échapper du cortège électronique.

Encore une fois, l’énergie Eₒ du photon incident doit être ≥ 13,6 eV : il faut une certaine énergie à l’électron pour échapper à l’attraction du noyau.

L’effet photoélectrique est à l’origine du contraste dans l’image des tissus biologiques.

Effets secondaires :

-l’électron éjecté, appelé photoélectron, perd progressivement son énergie cinétique et va subir des ionisations et des excitations secondaires, en cascade. L’énergie perdue par le photoélectron est absorbée par le matériau cible.

-l’atome ionisé a donc une lacune dans son cortège électronique et va procéder au réarrangement de ce cortège. Cela crée un surplus d’énergie, donné à des électrons périphériques qui seront aussi éjectés. On peut donc voir des photons de fluorescence et des électrons Auger.

La probabilité de l’effet photoélectrique dépend de la nature des tissus traversés. Celle-ci varie en Z3 et en 1/Eₒ3.

Donc l’effet photoélectrique est plus important pour les tissus de numéro atomique Z élevé, et diminue fortement avec l’augmentation de l’énergie E des photons.

1. La diffusion Compton



C’est le produit de l’interaction d’un photon avec un électron libre de la cible.

C’est un phénomène d’absorption et surtout de diffusion de l’énergie incidente.

Répartition de l’énergie :

-avant le choc : photon incident Eₒ = hνₒ (avec h la constance de Planck et ν la fréquence) ; électron au repos : E = me c²

-après le choc : énergie cinétique de l’électron Compton diffusé = énergie absorbée Ea par le matériau + énergie de masse me c² ; énergie du photon Compton (ou de recul) diffusé Ed = hνd.

1. Matérialisation de paires

C’est la création de paires électron/positon.

Ce phénomène se produit uniquement en cas de photon incident très énergétique, d’énergie Eₒ, passant au voisinage du noyau : Eₒ ≥ 1,022 MeV.

Dans notre problématique, cela ne se produit pas.

1. Cas où les rayonnements incidents sont des particules chargées légères

Contrairement aux photons qui peuvent traverser des matériaux sans interaction, les particules chargées légères (électrons et positons), interagissent obligatoirement avec les particules chargées du milieu. Il y a dépôt d’énergie totale ou partielle, délivrée au milieu.

Pour caractériser ce transfert obligatoire d’énergie, on peut utiliser le TLE (transfert linéique d’énergie), défini comme étant la quantité d’énergie transférée à la cible par unité de longueur de la trajectoire de la particule incidente.

1. Ionisation de l’atome cible

Les effets secondaires sont des ionisations en cascade.

Déjà vu plus haut, on passe rapidement.

1. Excitation de l’atome cible

Les effets secondaires sont la dissipation thermique (échauffement du milieu) ou émission de photons X par les particules légères du matériau irradié.

On peut donc utiliser cette interaction pour produire des rayons X, mais seulement si la cible a un numéro atomique Z élevé. C’est pourquoi les anodes des tubes radiogènes sont constituées de matériaux avec un Z élevé.

1. Trajectoire de ces particules dans la matière



Le parcours de particules chargées légères dans la matière est non rectiligne. En effet, à chaque collision ou interaction avec un noyau, elles vont changer de direction et créer des lignes brisées. Ainsi, la profondeur R de pénétration est inférieure à la longueur de la trajectoire.

|  |  |
| --- | --- |
| E (keV) | R (µm) |
| 1 | 0,06 |
| 10 | 2,49 |
| 100 | 142 |
| 1000 | 4300 |

Le fait d’avoir des trajectoires aussi limitées signifie que les particules chargées peuvent être totalement arrêtées par des cibles d’épaisseur suffisante.

Mais elles peuvent être dangereuses en cas de contact direct avec le milieu biologique (inhalation, ingestion).

1. Cas où les rayonnements incidents sont des particules chargées lourdes

Ces particules chargées lourdes comprennent les protons, deutons, particules α…

Elles ont un parcours très court et des trajectoires rectilignes – on peut donc s’en protéger très facilement.

Exemple : les particules α du Radon 222 d’énergie 5,5 MeV ont un parcours de 40 microns dans les tissus.

1. **Grandeurs et unités en dosimétrie et en radioprotection**

Dose absorbée D

C’est une grandeur dosimétrique, et correspond à : énergie absorbée / masse de matière.

Elle s’exprime en Gray (Gy) = 1 joule / kg

Mais on peut avoir une grande dose absorbée très rapidement, ou des irradiations continues à petites doses, et cela n’aura pas les mêmes effets… D’où la nécessité de définir :

Débit de dose

C’est l’énergie absorbée divisée par la masse de matière et par l’unité de temps t. Il est souvent en milliGray (mGy) / minute.

Dose équivalente H

C’est la caractérisation biologique de la dose en fonction du type de rayonnement. C’est une grandeur de radioprotection, pour quantifier les effets des doses absorbées.

H = dose absorbée x facteur WR.

WR est un facteur qui tient compte du type de rayonnement ; il est sans dimension, mais du moment qu’on parle de dose équivalente on s’exprime en Sievert (Sv).

|  |  |
| --- | --- |
| RX, β+, β- et γ | WR = 1 |
| Neutrons thermiques | WR = 3 |
| Neutrons énergétiques et protons | WR = 10 |
| Noyaux lourds | WR = 20 |

Dose équivalente dans un tissu = D x WR x WT

Elle est fonction du type de tissu irradié et s’exprime aussi en Sievert (Sv).

Dose efficace E (Sv)

C’est la somme des doses équivalentes reçues par tous les tissus (ou organes) exposés au rayonnement. Elle est un meilleur reflet du risque car elle tient compte de la radiotoxicité du rayonnement et la radiosensibilité des tissus irradiés.

-Intérêts : bien adaptée aux besoins de radioprotection, correspond mieux aux effets biologiques

-Limites : elle n’a pas de valeur probabiliste aux faibles doses, elle ne tient pas compte du débit de dose et du fractionnement éventuel, et elle ne tient pas compte de l’âge du patient.

Dose engagée (Sv)

C’est la dose absorbée jusqu’à la disparition du produit radioactif. On l’utilise en cas d’irradiation interne.

***2ème partie – Bases biologiques de la radiothérapie***

1. **Introduction**

En France, il y a 350 000 nouveaux cas de cancers par an. Pour les traiter, on a plusieurs options : chirurgie, radiothérapie (> 200 000 traitements par an en France), chimiothérapie, hormonothérapie, thérapies ciblées…

70% des patients bénéficieront d’une radiothérapie au cours de leur maladie, et 40% des patients seront guéris de leur cancer grâce à la radiothérapie.

La radiothérapie est le fruit de plus d’un siècle d’évolution :

1895 : Découverte des rayons X par Roentgen

1896 : Découverte de la radioactivité naturelle par H. Becquerel et 1ère application médicale des rayons X aux USA puis en France

1898 : Découverte du Radium par Pierre et Marie Curie

1920 : Radiothérapie à basse énergie (kV)

1953 : Accélérateur à particules

1954 : Proton-thérapie aux USA

1980-1990 : Radio-chimiothérapie ; Radiothérapie conformationnelle

2000-2010 : IGRT, RT stéréotaxique, tomothérapie

1. Radiothérapie externe

Il y a surtout 2 périodes charnières du traitement par radiologie :

-La bombe au Cobalt ou cobalto-thérapie (1950-1980) : on a une source radioactive à base de cobalt et quand on ouvrait le collimateur, il se produisait une désintégration des atomes radioactifs et donc une irradiation par photons γ. Mais il y avait des problèmes de radioprotection et de qualité des rayonnements, qui étaient trop faibles et pas assez précis.

-L’accélérateur de particules (des années 1980/90 jusqu’à aujourd’hui) : maintenant, on utilise quasi-exclusivement des rayonnements issus d’accélérateurs de particules (photons X), qui sont plus précis et qui permettent de traiter plus en profondeur tout en évitant la toxicité aux tissus sains traversés. On utilise surtout des photons X mais aussi des électrons, qui ont une pénétrance moindre, et des protons mais la proton-thérapie s’adresse à très peu de patients (quelques centaines en France).

Il y a plusieurs indications thérapeutiques pour la radiothérapie :

-A but curatif : c’est l’essentiel de la prise en charge des patients :

*Radiothérapie pré-opératoire* (exemple du cancer du rectum) : pour diminuer le risque de récidive post-chirurgie

*Radiothérapie adjuvante/post-opératoire* (exemples : cancer du sein, cancers ORL, glioblastome)

*Radiothérapie exclusive*, souvent associée à une chimiothérapie ou à une hormonothérapie (exemples : cancers de la prostate, ORL, du col utérin, de l’œsophage, du poumon…) pour les cancers pour lesquels la chirurgie ne serait pas efficace, ou pour éviter une chirurgie qui pourrait être mutilante (pharyngo-laryngectomie totale)

-A but palliatif : (métastases osseuses, métastases cérébrales, tumeur médiastinale provoquant syndrome cave supérieur…) – souvent à visée décompressive, en association ou non avec une chirurgie, ou pour éviter des transfusions multiples en cas d’hématémèse ou d’importants saignements gynécologiques par exemple…

On peut envisager la radiothérapie en monothérapie, donc exclusive, ou en association avec la chimiothérapie (visant surtout les cellules en phase S de réplication), l’hormonothérapie (castration chimique en cas de cancer de la prostate localisé par exemple, peut être alternative à la chirurgie), ou une thérapie ciblée (anticorps anti-EGFR).

1. Curiethérapie = brachythérapie

Ce type de thérapie consiste à déposer la substance radioactive au sein de la tumeur.

Exemples : pour le cancer du sein après tumorectomie ; pour le cancer de la prostate, on injecte des grains radioactifs par voie transpérinéale, endorectale, sous contrôle échographique…

Ce type de traitement est indiqué pour les cancers du sein, du col utérin, de la prostate, de la tête et du cou, de la peau, des bronches, de l’œsophage, de la verge, de l’anus, ou encore pour les sarcomes… Elle est souvent utilisée en complément à une irradiation externe.

Remarque : à partir du 2ème trimestre de 2014, on n’aura plus de production d’iridium 192, utilisé pour des fils métalliques insérés à l’aide de pinces ; en effet cela posait des problèmes en termes de radioprotection. La curiethérapie à bas débit va donc disparaître au profit du débit pulsé ou du haut débit via des machines qui projettent les sources radioactives et qu’on peut contrôler par ordinateur à distance.

La demi-vie des rayonnements (essentiellement X ou γ) utilisés en brachythérapie peut être très variable – de 2 semaines à plusieurs dizaines d’années.

1. **Interaction des rayonnements ionisants avec l’organisme**

 

On peut définir 3 types d’interactions :

-le temps physique, où l’énergie est déposée dans la matière (vu dans la 1ère partie) ;

-le temps chimique, avec la création des ionisations de l’eau et des macromolécules ;

-le temps biologique, avec la formation de radicaux libres, l’attaque des macromolécules, c’est-à-dire l’ADN, et la réparation des lésions au niveau de celui-ci.

1. L’étape physique

Les rayonnements ionisants (photons X +++) vont créer des transferts d’énergie au sein des molécules composant l’organisme (que ce soit des cellules saines ou tumorales), conduisant à des ionisations (éjection d’un électron), des excitations (passage d’un électron sur une couche supérieure), et des transferts thermiques (mais cet effet est négligeable en terme d’efficacité thérapeutique).

On voit un effet direct au niveau de l’ADN : le dépôt d’énergie au niveau des molécules cibles va créer des lésions : des cassures simple ou double brin. Mais c’est assez rare car l’ADN représente une surface assez faible.

1. L’étape chimique

Lors de cette étape, on a un effet indirect sur l’ADN. Il y a un dépôt d’énergie au niveau des molécules d’eau, ce qui va causer la radiolyse de l’eau et la création de radicaux libres OH° et H°. Ces radicaux libres, très réactifs, peuvent réagir soit entre eux pour former de l’eau oxygénée H2O2 qui est très toxique pour la cellule ; soit avec les molécules du milieu à proximité, avec par exemple la formation d’ADN radicalaire ADN°, très instable.

On aura donc, de même qu’avec l’étape physique, des lésions au niveau de l’ADN, mais c’est un effet indirect via la radiolyse de l’eau.

C’est plus fréquent car l’organisme est constitué de 65% d’eau.

Cette étape chimique a des implications pour le traitement par radiothérapie. En effet, selon la taille de la tumeur, celle-ci sera plus ou moins oxygénée : souvent si la tumeur est très volumineuse, la perfusion sera moins efficace au centre de la tumeur qu’à la périphérie.

L’oxygène double voire triple l’effet biologique des rayonnements ionisants. A l’inverse, si une tumeur est hypoxique, elle sera moins radiosensible.

En effet, si une tumeur est bien oxygénée, on aura la création de radicaux libres HO2° qui sont beaucoup plus stables et toxiques que OH° et H° seuls. On aura, à partir de ces radicaux libres, la formation de H2O2 ou de radicaux peroxydes ROO° qui sont des toxiques à demi-vie longue, et qui persistent donc longtemps après l’irradiation.

Ainsi, on va essayer de fractionner la radiothérapie, c’est-à-dire faire plusieurs séances pour diminuer la taille de la tumeur – on aura donc un phénomène de ré-oxygénation et une meilleure efficacité de la radiothérapie.

Remarque : Les produits à base de radicaux thiol (-SH) sont radioprotecteurs, mais ils sont de moins en moins utilisés du fait de leur coût élevé et des effets secondaires provoqués (vomissements etc.)

1. Etape biologique

La quantité d’énergie absorbée par un tissu a un lien direct avec la quantité de lésions créées, le nombre de cellules tuées et l’effet des radiations.

On s’exprime en Gray : 1 Gy = 1 J/kg de matière = 100 rads (100 cGy)

L’étape biologique concerne surtout la réparation de l’ADN après irradiation.

On a l’activation de systèmes spécifiques pour chaque lésion : on aura une ou plusieurs enzymes ou voies métaboliques pour la réparation des bases, des nucléotides, des cassures simple-brin (single-strand break) et double-brin (double-strand break)…

1 Gy produit dans chaque cellule : environ 2000 dommages de bases, 1000 cassures simple-brin, 150 pontages ADN-protéine, 40 cassures double-brins et 30 pontages ADN-ADN.

Les cassures double-brin sont donc assez rares mais aussi très problématiques pour la cellule qui ne sait pas bien réparer ce type de lésion. A l’inverse, la cellule est bien appariée au niveau enzymatique pour réparer les cassures simple-brin, mais leur incidence est très forte.

Face à l’attaque des radiations ionisantes, le 1er réflexe de la cellule est d’arrêter son cycle pour mobiliser le système enzymatique de réparation. Soit elle arrive à réparer les lésions si les dégâts ne sont pas trop importants et elle survit (parfois en tolérant des lésions résiduelles), soit elle meurt. En fonction de la période dans le cycle cellulaire, la survie n’est pas la même. En phase S, la cellule est relativement radio-résistante (l’ADN n’est pas sous forme compacte et les dépôts d’énergie seront donc plus diffus) mais en G1/S et G2/M, elle est plus sensible.

Schématiquement, la cellule peut mourir de 2 façons :

-par nécrose, ou oncose : c’est une mort différée, après une ou plusieurs divisions cellulaires ; elle est secondaire à des aberrations chromosomiques. La cellule subit un gonflement, une vésiculation et enfin elle éclate ce qui provoque une inflammation.

-par apoptose : c’est un mort programmée, un « suicide cellulaire », faisant notamment appel à p53 après exposition à l’irradiation. C’est une mort plus « propre », sans inflammation : la cellule se condense, bourgeonne et donne des corps apoptotiques qui seront phagocytés par des systèmes macrophagiques.

L’objectif de la cellule est de garder intègre son ADN. En effet, c’est une molécule biologiquement active et elle est donc soumise à la possibilité d’erreurs des processus de réplication, transcription etc. De plus, elle est agressée en permanence, son intégrité doit donc être maintenue sinon la cellule ne peut pas survivre.

Quand on expose la cellule à une irradiation, il se met en place de nombreux mécanismes très complexes pour réparer les lésions.

Il y a des systèmes de réparation enzymatiques présents de façon normale dans la cellule, par exemple BRCA1. Cette molécule, si mutée, est responsable d’un type de cancer du sein familial – c’est une maladie autosomique dominante. S’il se produit une lésion, souvent à cause d’une mammographie par exemple, cela peut causer un cancer puisque le système de réparation BRCA1 ne marche pas. Ainsi dans ces familles à risque il vaut mieux utiliser des IRMs et des échographies plutôt que des mammographies.

Comme on l’a dit plus haut, en fonction de la période du cycle cellulaire les systèmes de réparation ne sont pas les mêmes. Si une cassure double-brin se produit en phase tardive (G2/M) avec de l’ADN déjà répliqué, on aura une réparation par recombinaison homologue : pour combler le trou fait par la cassure, la cellule va utiliser le chromosome homologue comme modèle. Mais si une cassure double-brin se produit en phase plus précoce (G1/S), avec de la chromatine non répliquée, la cellule va mettre des bases au hasard pour combler les trous. Cela va poser problème car c’est un mécanisme à haut risque mutationnel.

1. **Association radiothérapie/chimiothérapie**

On a plusieurs effets liés à cette association :

-La coopération spatiale : la radiothérapie est ciblée sur une zone spécifique, donc s’il y a une maladie micro-métastatique, les cellules tumorales circulantes ne sont pas attaquées avec la radiothérapie seule. Mais la chimiothérapie agit sur l’organisme entier et détruit donc une éventuelle maladie micro-métastatique.

-La coopération temporelle : en fonction de la période du cycle cellulaire au moment de la séance de radiothérapie, le nombre de cellules détruites peut varier. Or, la chimiothérapie est choisie pour agir en phase S qui est une phase de relative chimio-sensibilité.

-Additivité : l’effet sera plus important en combiné qu’en séquentiel

-Protection des tissus sains : les cellules saines entourant la tumeur pourraient poser problème, mais leur système enzymatique de réparation est mieux conservé que celui des cellules tumorales. C’est l’effet différentiel : on cherche à avoir un bénéfice maximal avec un effet secondaire minimal.

-Supra-additivité : c’est l’effet « boule de neige »

Les mécanismes moléculaires de cette interaction radiothérapie/chimiothérapie sont : la création de nouvelles lésions à distance de celles déposées par les rayons ; la transformation de lésions sub-létales en lésion létales ; et l’inhibition de la réparation – en effet, on sature les systèmes de réparation, il devient très difficile pour la cellule tumorale de réparer les dégâts induits par les rayons et la chimiothérapie en même temps.

Exemple de la cisplatine qui entraîne l’apparition d’adduits inter-brins : on a des pontages de molécules de platine sur les brins d’ADN ; s’il se produit un pontage inter-brin, cela bloque la phase S et oblige la cellule à faire des cassures double-brin pour éliminer la drogue.

L’interaction de la cisplatine avec l’irradiation fait qu’on passe de 2 lésions individuellement réparables (cassure simple-brin par irradiation + adduit de cisplatine sur un autre brin) à une lésion irréparable du fait de l’accumulation des dégâts.

1. **Association radiothérapie/thérapie ciblée**

L’inhibition de l’EGFR, surexprimé dans beaucoup de cancers humains, est un outil thérapeutique très important puisqu’il permet de bloquer la prolifération, l’invasion, l’angiogenèse, la formation de métastases, et l’inhibition de l’apoptose.

Lorsqu’on compare la radiothérapie exclusive avec l’association radiothérapie + Cetuximab (anticorps anti-EGFR), on voit qu’avec l’association, les patients font moins de récidives au niveau loco-régionale et ont une meilleure survie qu’avec la radiothérapie seule.

1. **Risques à long terme de la radiothérapie**

La radiothérapie présente des bénéfices en termes de contrôle tumoral et de survie, mais elle a aussi des aspects négatifs.

A long terme, on peut voir chez des patients guéris, la survenue d’autres cancers. En effet, on expose non seulement les cellules tumorales à l’irradiation mais aussi des cellules saines. Si celles-ci n’arrivent pas à réparer entièrement les dégâts (notamment les cassures double-brins), on peut voir des mutations résiduelles. Il peut alors se produire un effet boule de neige : la cellule accumule des mutations, avec une haute probabilité de créer de nouvelles lésions dans les systèmes de prolifération et de réparation. Il se produit une cascade mutationnelle et plusieurs dizaines d’années après, on peut voir apparaître des cancers radio-induits. De plus, les enfants sont plus à même de développer des cancers radio-induits car leurs systèmes de réparation sont moins matures.

Exemples :

-On a fait des études de cohorte concernant les survivants de Hiroshima et de Nagasaki – on voit un pic de leucémies puis une diminution de leur incidence, suivi d’une incidence croissante d’autres cancers au bout d’une dizaine d’années.

-Chez des patients irradiés pour des lésions bénignes, par exemple la spondylarthrite ankylosante (la radiothérapie est efficace pour guérir les maladies inflammatoires), on voit apparaître plus tard des cancers très rares qu’on ne verrait pratiquement pas sinon.

-Actuellement, ce qui est plus problématique, ce sont des patients irradiés pour des lésions cancéreuses, par exemple pour le cancer du sein ou le lymphome de Hodgkin. On voit, quelques dizaines d’années plus tard, l’augmentation de la mortalité par des maladies cardiovasculaires ou des cancers radio-induits chez ces patients, alors que la mortalité à cause du Hodgkin s’est stabilisée.