



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

UFR SANTÉ

GDR Mi2b AG Marseille 2026 Hypofractionnement

Juliette THARIAT

LPC Caen / IN2P3 – Université de Caen Centre Baclesse



UFR SANTÉ





UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE



Origines du fractionnement

UFR SANTÉ



Normandie Université

Débuts de la Radiothérapie : dose unique et toxicité

- Découverte des rayons X par Röntgen en 1895 et du radium par les Curie en 1898
- Observations d'effets sur le vivant
- Premiers traitements en doses uniques: problèmes rapidement observés :
 - radiodermites sévères, nécroses tissulaires, fibroses tardives
- À cette époque :
 - aucune dosimétrie fiable
 - forte composante empirique
 - Intuition du fractionnement

Débuts de la démarche expérimentale en RT

		Démarche	Question posée	Réponse
Bergonié & Tribondeau	1906	Expérimentation biologique	Radiosensibilité tissulaire	Cellules + radiosensibles : peu différenciées, proliférantes (fenêtre thérapeutique implicite)
Claudius Regaud	1908–1914	Expérimentation animale	Irradier la tumeur sans détruire les tissus normaux	Même dose totale en plusieurs fractions : moins de lésions irréversibles que dose unique
Coutard	1919–1934	Expérimentation clinique	Validation clinique	Etalement et fractionnement pour conserver l'efficacité antitumorale; principe empirique : maintenir une réaction aiguë contrôlée sans nécrose irréversible: naissance du fractionnement moderne

Etapes de Modélisation

- Modèle empirique avec ajustement statistique Nominal Standard Dose (NSD) (1960's): prédiction des effets tardifs insuffisante pour l'usage
- Modèle multi target, semi mécanistique : plusieurs cibles indépendantes à inactiver, non utilisable en clinique
- **Modèle linéaire-quadratique, modèle mécanistique**, explicatif : relie la forme de la courbe de survie aux mécanismes de mort cellulaire (**composantes α et β**) et propriétés radiobiologiques propres à chaque tissu (rapport α/β), dose biologique efficace **BED** et dose équivalente en fractions de 2Gy **EQD2** pour chaque tissu

Modèle linéaire quadratique

- α : cassures létales directes, β : interactions entre lésions sublétales (pendant ou entre les séances).
- $S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$
- Simplification initiale :
- Tumeurs : $\alpha/\beta \approx 10$ Gy ;
- Tissus sains à risque d'effets tardifs : $\alpha/\beta \approx 2-3$ Gy.
- « Le fractionnement classique (≈ 2 Gy) protège les tissus sains »

Modèle linéaire quadratique et choix du fractionnement

Terme β : les ionisations dispersées produisent des lésions sublétales, potentiellement réparables ; 2 de ces lésions peuvent interagir pour former une cassure double brin de l'ADN ou une aberration chromosomique létale.

À faible dose par fraction :

$$\alpha D \gg \beta D^2$$

Le terme linéaire domine, la plupart des dommages viennent d'événements létaux directs.

À dose par fraction plus élevée :

$$\beta D^2$$

devient progressivement prépondérant.

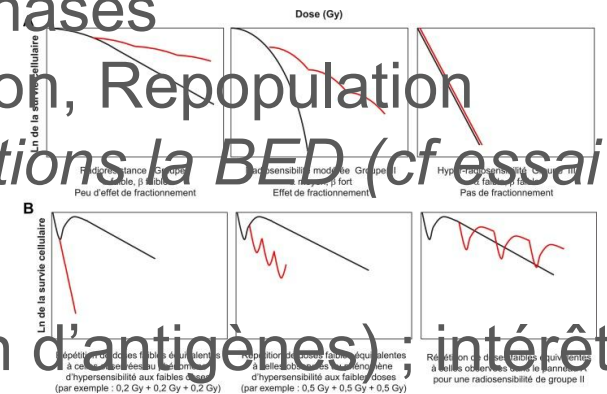
Interaction entre lésions sublétales : source importante de dommages irréparables.
Augmentation de la dose /fraction accroît l'effet biologique, fortement influencé par β . Pour un isoeffet, on diminue la dose totale

Definitions de l'hypofractionnement

- **Hypofractionnement** : Augmentation de la dose par fraction avec diminution correspondante du nombre de fractions, afin de conserver une dose biologique cible (BED) pour la tumeur ou les tissus sains.
- Fractionnement « classique / conventionnel » ($\approx 1,8-2$ Gy/fraction),
- Modéré: 2,2-6 Gy/fraction, sévère $>6-10$; extrême (ablatif) >10 (Hors du domaine de validité du modèle LQ)
- **Accélération** : Diminution du temps global de traitement sans modifier significativement la dose par fraction, afin de limiter la repopulation clonogénique

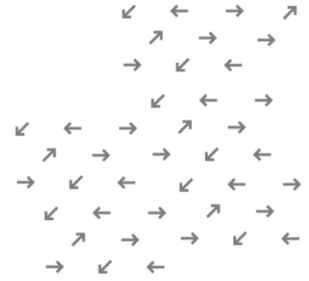
Besoins en modélisation ?

- Modèle LQ de survie clonogénique. incorpore implicitement la réparation des lésions sublétales, pas les autres "R" de la radiobiologie :
- Réparation, Redistribution dans les phases radiosensibles du cycle, Réoxygenation, Repopulation (*ajout d'un terme de dans les formulations la BED (cf essai ORL)*)
- Effets immunomodulateurs (libération d'antigènes); intérêt en immunothérapie; Effets vasculaires
- == > *extensions du modèle, nouveaux modèles*





UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

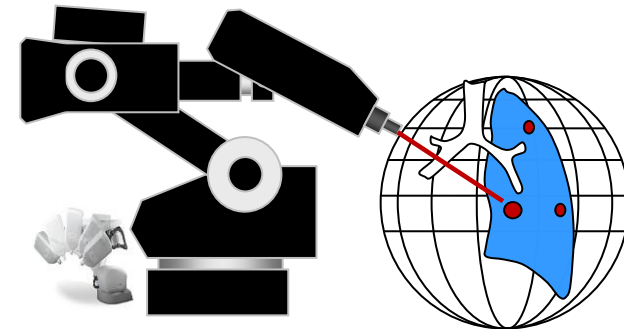
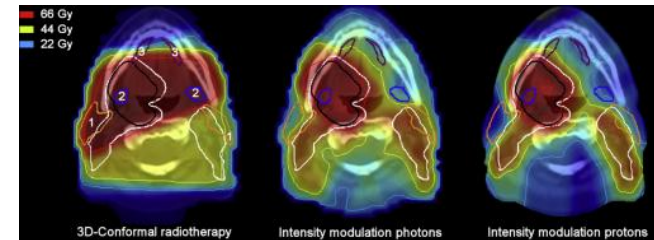


Contexte

Evolutions technologiques

Effet différentiel : Sélectivité spatiale

- Sélectivité spatiale
- Via la modulation d'intensité des photons en IMRT
- Via les multiples faisceaux non coplanaires collimatés sur les fortes doses avec la radiothérapie stéréotaxique
- Progrès technologiques et physiques ==> permettant cet hypofractionnement

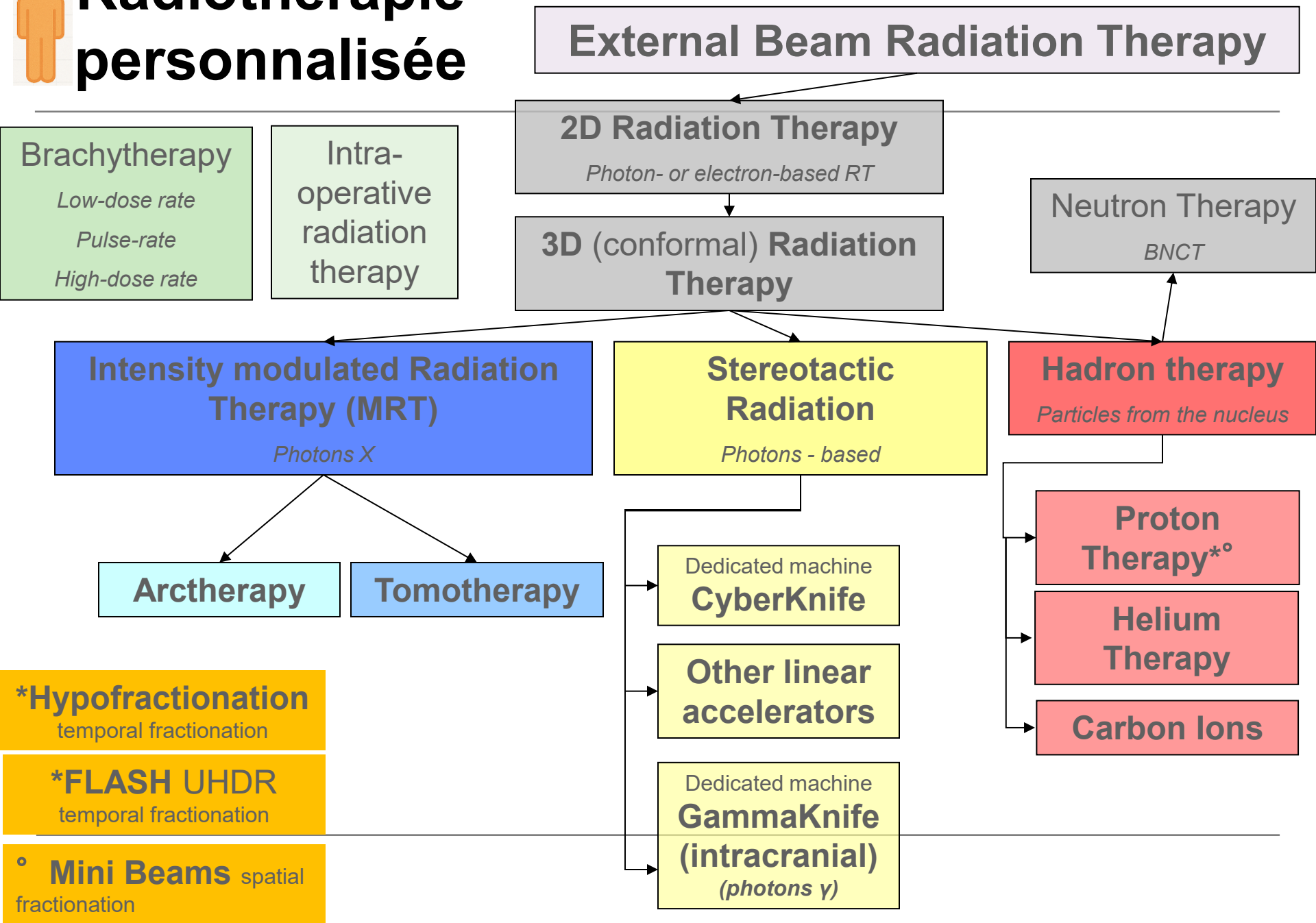


Sélectivité spatiale

- Maîtrise des incertitudes
- Guidage & précision : IGRT (CBCT, kV-kV), tracking / gating / inspiration bloquée DIBH (sein), marqueurs radio-opaques implantés / fiduciels, systèmes robotiques/couch 6D, upright.
- Délivrance : FFF (flattening-filter-free), débit, collimation, stéréotaxie (6–20 Gy/fraction) avec marges millimétriques.
- Contrôle qualité (QA) & sécurité : QA patient-spécifique, dosimétrie de transit EPID, audits multicentriques → fiabilité des schémas courts.



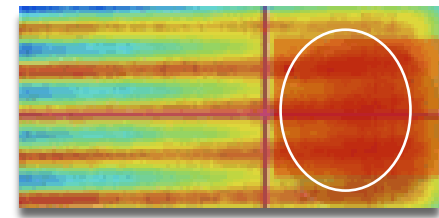
Radiothérapie personnalisée



Exemple de la stéréotaxie : Virage technologique == > radiobiologique

- Stéréotaxie ablative : Révolution technologique / changement de concept clinique
- Balistique, FFF, modulation, gradients, imagerie en ligne
- Hypofractionnement sévère : ablatif / 5R + déprivation vasculaire + nécrose tumorale
- Changement de concept sur l'homogénéité de la dose, hypofractionnement hétérogène

Sélectivité spatiale: changements de concept

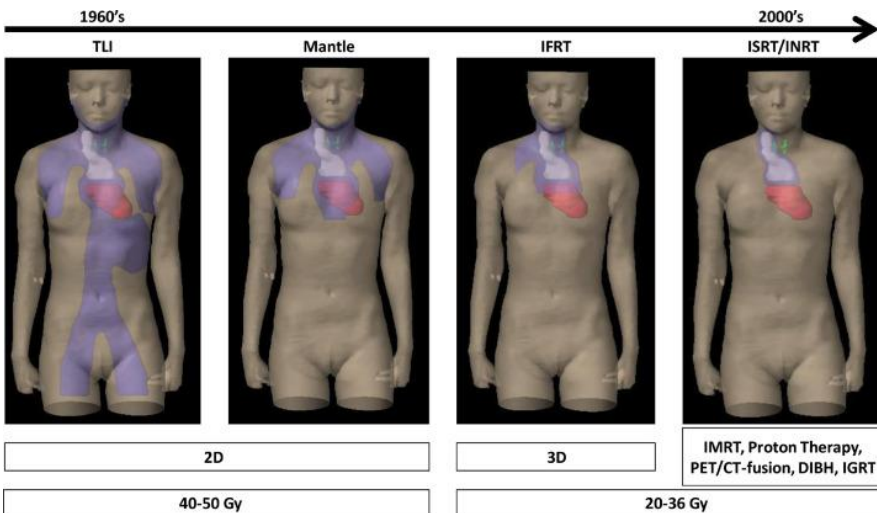


- Espace
 - **Conception historique challengée par la stéréo, les mini faisceaux, les « organes immunitaires »**
 - Sélectivité spatiale; gradients (au delà de la dose physique), modulation d'énergie, balistique, particules et imagerie en ligne
 - Dose ~~homogène~~ pour l'efficacité anti-tumorale
 - GTV versus CTV : Réduction globale des volumes; réactivation de l'immunité anti-tumorale
- Temps
 - Dose, débit de dose, Fractionnement temporel
- **Plusieurs solutions pour garder un effet différentiel**

Sélectivité spatiale: Réduction des volumes irradiés

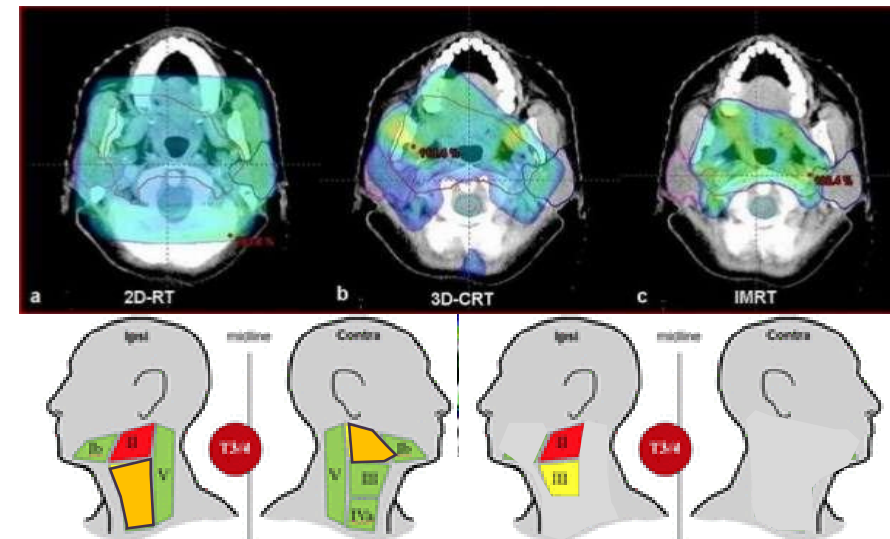
« Irradier large pour ne rien manquer » à « Irradier précisément ce qui est démontré, en épargnant le maximum de tissus sains »

Maladie de Hodgkin



Imagerie TEP cartographiant la maladie initiale
+ chimiothérapie
+ toxicités tardives

Cancer ORL

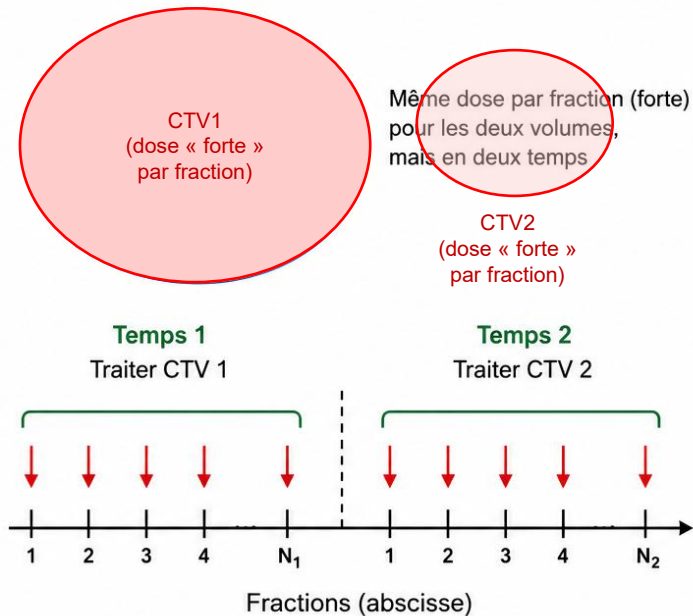


Imagerie cartographiant la maladie initiale
+ conformation
+ toxicités
+ permettre synergie immunothérapie
(RT ggl élective)

Irradiation différentielle selon le risque tumoral : du boost séquentiel au boost intégré (SIB)

SÉQUENTIEL

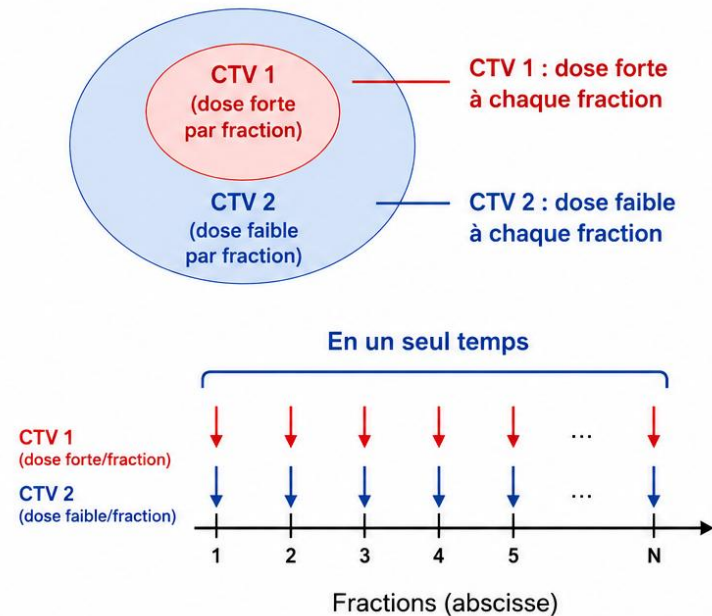
= en deux temps successifs



SÉQUENTIEL = les volumes sont traités l'un après l'autre, avec la même dose par fraction (forte).

SIB (SIMULTANEOUS INTEGRATED BOOST)

= en un seul temps

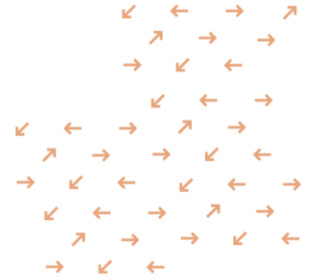


SIB = les deux volumes sont traités en même temps, avec des doses différentes par fraction.

Planimétrie inverse ; optimisation en un temps, + efficace; moins de QA



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE



Hypofractionnement

De l'éternel retour à l'intégration massive

UFR SANTÉ



Normandie Université

Hypofractionnement: une nouveauté ?

Cosset 2013 : « Hypofractionnement, l'éternel retour »

Schémas palliatifs : 1 séance de 8 Gy

Thérapie par ions Carbone: hypofractionnée

.....La FORFAITISATION

Intégration massive de l'hypofractionnement

- Motivations Economiques ? Logistiques?
 - Population vieillissante; # cancers croissant (et taux de guérison croissants): 1 personne sur deux dans sa vie fera un cancer ; parfois plusieurs; RT nécessaire dans 50% des cas
- Rationnel Biologique ?
 - pour tumeurs à bas α/β : Adénocarcinomes sein 3-4, prostate 1,5-3
 - Pour autres tumeurs : épidermoïdes ORL α/β 10 ?
- Faisabilité ?
 - Progrès technologiques et physiques épargnant les tissus sains



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

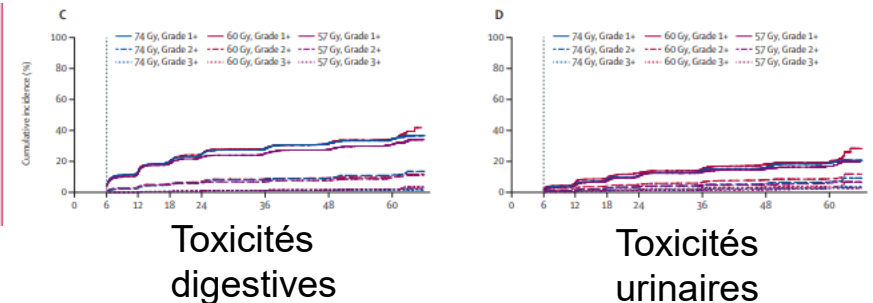
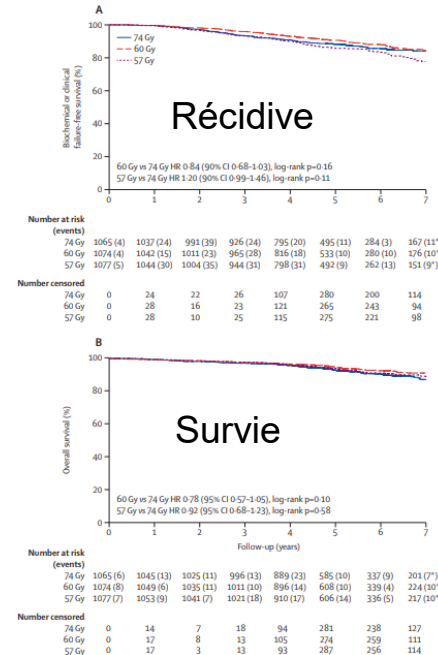


Applications cliniques

Méthodologie clinique et preuves accumulées

- Essais randomisés de “modéré hypo” ($\approx 2,5\text{--}3,4$ Gy/fx) montrant non-infériorité
 - prostate : HYPO-RT-PC/PROFIT/CHHiP 60 Gy/ 30 fx (vs 78 en 36)
 - sein : schémas 40–42,5 Gy/15 fx ; FAST-Forward 26 Gy/5 fx en cours d'investigation (vs 50 en 25)

Essai CHHiP dans les cancers de prostate



Cancers ORL

Essai HYPNO (IAEA 2026)

- Perte d'efficacité liée à la repopulation estimée à **0,65 Gy/jour**.
- Schéma **66 Gy/33 fractions sur 5,5 semaines** biologiquement équivalent à **72 Gy EQD2** délivrés sur la même durée, soit légèrement plus intensif qu'un schéma conventionnel de 70 Gy.
- Ce schéma accéléré retenu comme **bras contrôle**.
- Comparaison de deux stratégies accélérées :

HFX (expérimental) : 55 Gy / 20 fractions (2,75 Gy/fraction), 5 fractions /semaine.

NFX (contrôle) : 66 Gy / 33 fractions (2 Gy/fraction), 6 fractions /semaine

Fractionnement en hadronthérapie

Haut TEL : moins de dépendance au fractionnement
Réparabilité des dommages plus faible .

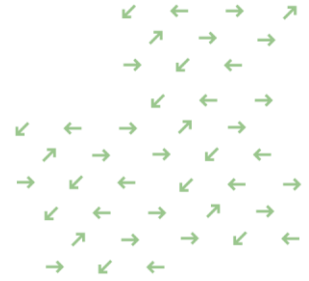
Radiation type	TEL	Epaulement	Bénéfice
Photons	faible	large	strong
Protons	intermédiaire	modéré	modéré
Carbon ions	haut	minimal	limité

Application de l'hypofractionnement à l'hadronthérapie et au FLASH

- Oui en protonthérapie
 - Limitation des volumes de tissus sains irradiés
 - Eviter les effets biologiques aux très faibles doses sur tissus sains : nous font parfois préférer boost séquentiel à boost intégré SIB
- Oui en carbone thérapie =
 - la base des fractionnements historiques et actuels : faible dépendance au cycle cellulaire (G2/M), à la repopulation et à la réoxygénation entre les fractions
- Oui en FLASH :
 - intrinsèquement hypofractionné: dose totale < 70 Gy, or 40-100 Gy / seconde)



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE



Conclusion

UFR SANTÉ



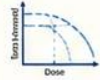
Normandie Université

HYPOFRACTIONATION: WHICH CAME FIRST?

The Chicken or the Egg?

THE CHICKEN = SCIENCE

The scientific rationale



Low tumor α/β ratio



Linear-Quadratic model
 $S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$



Randomized trials
confirming non-inferiority



Improved conformality
(IMRT, IGRT, Proton Therapy)



Radiobiological rationale
for fewer, larger fractions



Which came first
in the adoption of
hypofractionation?

**CLINICAL
VALIDATION**
Efficacy
Safety

THE EGG = ECONOMICS

The practical and societal impact



Fewer hospital visits
for patients



Increased machine
capacity



Reduced healthcare
costs



Improved patient
convenience



Better access
to radiotherapy



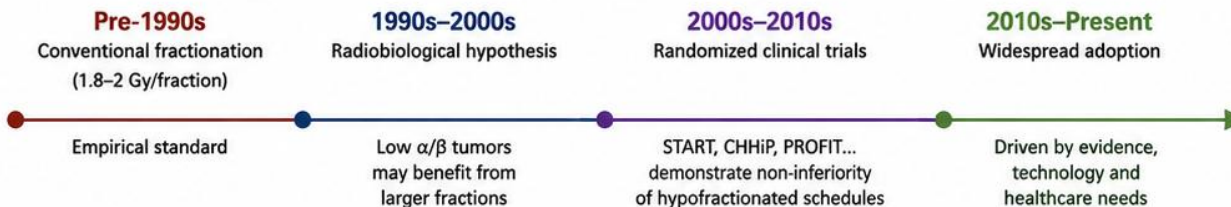
Did radiobiology drive hypofractionation,
with economics accelerating its adoption?

OR

Did economic pressure stimulate clinical trials,
which subsequently confirmed the
radiobiological hypotheses?



THE EVOLUTION OF HYPOFRACTIONATION



TAKE-HOME MESSAGE



Biology provided the
scientific justification.
Economics greatly
accelerated
implementation.

**Modern hypofractionation
is the product of both.**

Radiobiology opened the door; **economics** made hypofractionation the new standard.

Conclusion

Historique : observation → empirisme → expérimentation
→ modélisation, puis retour vers la clinique

Intrications : biologie, physique et technologie pour la
santé

Besoins en modélisation persistants

Hypofractionnement modéré : nouveau standard ;
motivations multifactorielles

Hypofractionnement extrême en cours d'investigations