



**HAL**  
open science

## État des lieux de la protonthérapie en France en 2019

R. Dendale, J. Thariat, J. Doyen, J. Balosso, D. Stefan, S. Bolle, L. Feuvret,  
P. Poortmans, J.-M. Hannoun-Lévi, P.-Y. Bondiau, et al.

► **To cite this version:**

R. Dendale, J. Thariat, J. Doyen, J. Balosso, D. Stefan, et al.. État des lieux de la protonthérapie en France en 2019. *Cancer/Radiothérapie*, 2019, 23 (6-7), pp.617-624. 10.1016/j.canrad.2019.07.129 . hal-02475828

**HAL Id: hal-02475828**

**<https://normandie-univ.hal.science/hal-02475828>**

Submitted on 7 Oct 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## État des lieux de la protonthérapie en France en 2019

### *Proton therapy in France in 2019*

Rémi DENDALE <sup>a</sup>, Juliette THARIAT <sup>b,c,d,e</sup>, Jérôme DOYEN <sup>f,g</sup>, Jacques BALOSSO <sup>b,c</sup>, Dinu STEFAN <sup>b,c</sup>, Stéphanie BOLLE <sup>h</sup>, Loïc FEUVRET <sup>i</sup>, Philipp POORTMANS <sup>a</sup>, Jean-Michel HANNOUN-LÉVI <sup>f,g</sup>, Pierre-Yves BONDIAU <sup>f</sup>, Magali MICAU <sup>b,c</sup>, Claire ALAPETITE <sup>a</sup>, Valentin CALUGARU <sup>a</sup>, Jean-Louis HABRAND <sup>b,c,d</sup>, Marc-André MAHÉ <sup>b\*,c,d</sup>

<sup>a</sup> Department of Radiation Oncology, institut Curie, Centre de protonthérapie d'Orsay. bâtiment 101, campus universitaire d'Orsay, 91898 Orsay cedex, France

<sup>b</sup> Department of Radiation Oncology, centre François-Baclesse, 3 avenue General-Harris, 14000 Caen, France

<sup>c</sup> Association Advanced Resource Center for HADrontherapy in Europe (Archade), 3 avenue General-Harris, 14000 Caen, France

<sup>d</sup> Normandie Université, 14000 Caen, France

<sup>e</sup> Laboratoire de physique corpusculaire IN2P3/UMR6534, Ensicaen, 14000 Caen, France

<sup>f</sup> Department of Radiation Oncology, centre Antoine-Lacassagne, 33 avenue Valombrose, 06000 Nice, France

<sup>g</sup> Université Nice-Sophia-Antipolis, 06000 Nice, France

<sup>h</sup> Department of Radiation Oncology, Gustave-Roussy 114, rue Édouard-Vaillant 94805 Villejuif cedex, France

<sup>i</sup> Department of Radiation Oncology, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, 47–83 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

**\*Auteur correspondant** : Pr Marc-André Mahé ; tél. : 02 31 45 50 50 ; e-mail: [ma.mahe@baclesse.unicancer.fr](mailto:ma.mahe@baclesse.unicancer.fr)

**Les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêts**

## **Résumé**

Il existe plus de 100 centres de protonthérapie dans le monde, et trois en France. La protonthérapie française est en phase de structuration et de montée en charge, avec l'ouverture récente des centres de Nice (2016) et Caen (2018) en plus du centre d'Orsay (2010) pour les indications corps entier. La prise en charge des enfants et adolescents-jeunes adultes est une priorité nationale partagée par les trois centres. L'action des trois centres français est coordonnée en termes d'adressage via le portail Protonshare sous l'égide de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO). Les trois centres ont aussi une dynamique coordonnée d'offre de soin à des patients étrangers dans le cadre du réseau French Health Care du ministère des Affaires étrangères. Ils sont inscrits dans une démarche nationale et internationale (en particulier en Europe, via l'European Proton Therapy Network) de participation à des essais thérapeutiques et des bases de données. Des actions concertées sont désormais favorisées en recherche préclinique via le réseau Radiotransnet. Dans ses développements, la protonthérapie française est bien représentée dans les congrès internationaux d'hadronthérapie. L'enseignement de la protonthérapie en France est proposé à plusieurs niveaux et ouvert aux centres photons, potentiellement adresseurs. La participation de l'ensemble des acteurs de la radiothérapie française est ainsi encouragée pour favoriser la participation de tous à la construction du niveau de preuve médicocientifique requis pour une éventuelle extension future du parc de protonthérapie français.

## **Mots clés**

cancer, radiothérapie, protonthérapie, réseau, organisation des soins, recherche

## **Abstract**

Among over 100 proton therapy centres worldwide in operation or under construction, French proton therapy is coming to full maturity with the recent opening of the Nice (1991, upgrade in 2016) and Caen (2018) facilities next to the Orsay (1991, upgrade in 2010) centre. Proton therapy is a national priority for children and young adults in all three centres. The patient-related activity of the three French centres is coordinated via the Protonshare portal to optimise referral by type of indication and available expertise in coordination with the French society of radiation oncology SFRO and French radiotherapy centres. The centres are recognised by the French Health Care excellence initiative, promoted by the ministry of Foreign Affairs. The three centres collaborate structurally in terms of clinical research and are engaged at the international level in the participation to European databases and research initiatives. Concerted actions are now also promoted in preclinical research via the Radiotransnet network. Ongoing French developments in proton therapy are well presented in international hadron therapy meetings, including European Proton Therapy Network and Particle Therapy Cooperative Oncology Group. Proton therapy teaching in France is offered at several levels

and is open to colleagues from all radiation oncology centres, so that they are fully informed, involved and trained to facilitate recognition of possible indications and thereby to contribute to appropriate patient referral. This close collaboration between all actors in French radiation oncology facilitates the work to demonstrate the required level of medical and scientific evidence for current and emerging indications for particle therapy. Based on that, the future might entail a possible creation of more proton therapy facilities in France.

## **Keywords**

cancer, radiotherapy, proton therapy, network, health care, research

## **1. Introduction**

La protonthérapie apparaît pour beaucoup d'oncologues comme la « dernière-née » de la radiothérapie. Pourtant, l'utilisation des protons en physique, radiobiologie et radiothérapie a coïncidé avec quelques grandes dates qui ont jalonné la physique nucléaire et l'ingénierie, depuis le début du XXe siècle : découverte du pic de Bragg (1904), suivie de celle du proton (Rutherford, 1919), invention de l'accélérateur adapté à ce rayonnement, le cyclotron (Lawrence, 1930), enfin promotion d'études radiobiologiques et des premières études cliniques au début des années 1950 aux USA et en Suède. Dans l'intervalle, Wilson avait publié l'article « fondateur » sur les perspectives d'utilisation du pic de Bragg en radiothérapie (1946). La mise en route de traitements ophtalmologiques, pour les mélanomes oculaires au début des années 1970 à Boston, inaugura les traitements (hypo)fractionnés et connut un retentissement important, à une époque où l'énucléation était remise en cause pour son risque de dissémination métastatique. La primeur d'utilisation d'un fractionnement « conventionnel » revient à l'équipe de HD Suit au Massachusetts General Hospital (Boston), qui définit également la première indication « phare », les sarcomes de bas grade de la base du crâne et du rachis cervical (chordomes et chondrosarcomes).

L'intérêt de la France a été marqué par le traitement de tumeurs oculaires à Orsay et à Nice dès 1991, suivi rapidement par celui des tumeurs profondes à Orsay (incluant des enfants à partir de 1993). La protonthérapie paraissait mal armée au tournant des années 2000, pour rivaliser avec les formidables développements de la radiothérapie photonique, en dépit des caractéristiques intrinsèques très attractives de son faisceau. Elle est toutefois revenue ces 10 dernières années au premier plan des technologies de pointe proposées par les industriels, sous forme d'installations compactes à implantation hospitalière, disposant de bras isocentriques, délivrant des faisceaux modulés. Dans le monde, le parc compte actuellement plus de 100 centres, à raison d'une à cinq salles de traitement par centre. A titre de comparaison, le Danemark qui compte 12 fois moins d'habitants que la France (1) et

dispose d'un parc qui lui permettra de traiter au moins autant de patients en protonthérapie que la France. Les ressources humaines et financières sont également plus contraintes en France que dans beaucoup de pays européens. Ces aspects ne seront pas abordés dans cet article. De la même façon, les spécificités techniques et physiques de la protonthérapie ne sont pas le sujet de cet article. La protonthérapie est en phase de structuration et de montée en charge avec l'ouverture récente de nouvelles salles de traitement dans les centres de Nice (2016) et Caen (2018) en plus du centre d'Orsay (2010) pour les indications du corps entier. Cet article dresse un état des lieux de la protonthérapie en France.

## **2. Localisations tumorales prises en charge**

Dans le rapport de la Haute autorité de santé (HAS) et de l'Institut national du cancer (INCa) 2016 qui fait référence, la protonthérapie est une indication prioritaire pour les tumeurs de l'enfant du fait d'une diminution de la dose intégrale et du risque de cancers secondaires (2,3). Avec un recul de 20 ans, les taux de contrôle sont au moins équivalents à ceux obtenus avec les techniques photons (4), et la protonthérapie en pédiatrie doit permettre également de limiter la toxicités aiguë (cytopénie, nausées, œsophagite, etc.) et les séquelles à long terme sur les fonctions neurocognitives, endocrines, cardiaques et la croissance (5-7). La tranche d'âge 15-25 ans des adolescents et jeunes adultes est également concernée, ce qui représenterait environ 600 personnes (400 enfants et 200 adolescents et jeunes adultes jusqu'à 25 ans) à prendre en charge par an par protonthérapie en France.

Les tumeurs nécessitant des doses élevées pour assurer le contrôle tumoral et situées à proximité d'organes à risque en série, dont la tolérance est limitante, sont une autre indication de la protonthérapie. C'est notamment le cas des mélanomes oculaires (8, 9). La curiethérapie, l'héliumthérapie ou la protonthérapie ont permis de remplacer l'énucléation primaire à la suite des résultats d'une étude de phase III et d'une méta-analyse rapportant des taux de contrôle local de 95% sans dégradation de la survie sans métastase et une diminution potentielle du risque de dégradation visuelle (10-12). La protonthérapie est aujourd'hui un traitement standard des mélanomes oculaires (13). D'autres indications comme les mélanomes et carcinomes conjonctivaux paraissent prometteuses comparées aux autres techniques par photons et électrons (13). Les chondrosarcomes et chordomes de la base du crâne et du rachis/sacrum sont à proximité immédiate de structures radiosensibles et ne sont curables qu'avec des doses élevées (supérieures à 70 Gy) (14-16). Pour les chondrosarcomes, l'expérience française a montré des taux de contrôle local à 5 ans de 85 à 100%, confirmés par des études internationales (17-19).

D'autres indications sont en marge du rapport de la HAS. D'après les résultats d'une méta-analyse, la protonthérapie, du fait de l'escalade de dose relative qu'elle permet, s'est montrée intéressante pour les tumeurs des sinus (alors qu'avec la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, le

risque de récurrence est augmenté de 1,44,  $p=0,04$ ) (20). Une autre situation est celle des réirradiations : avec l'allongement de la survie des patients, il est de plus en plus fréquent d'avoir à retraiter un patient en terrain irradié (21). La protonthérapie permet de limiter les doses intermédiaires et faibles. Enfin, elle est d'intérêt pour les tumeurs de bon pronostic, pour lesquelles il est important d'éviter la toxicité à long terme. C'est le cas de la maladie de Hodgkin, des cancers du nasopharynx à forme ganglionnaire limitée et des tumeurs bénignes comme les méningiomes, adénomes hypophysaires, paragangliomes, schwannomes et craniopharyngiomes (22-26).

Enfin, les patients pour lesquels l'indication de radiothérapie est impérative mais qui présentent une radiosensibilité individuelle intermédiaire pourraient être sélectionnés sur la base de tests prédictifs de toxicité (en cours d'évaluation dans cette indication).

### **3. Activité en protonthérapie en France en nombre de patients pris en charge et de pathologies traitées**

La protonthérapie a débuté en France en 1991 dans deux centres, le centre Lacassagne à Nice en juin 1991 et le centre d'Orsay en septembre 1991. Le centre de Caen a ouvert en 2018. Le nombre de patients traités de 1991 à fin 2018 est d'environ 15 900 patients, 9500 pour Orsay et 6400 patients pour Nice (environ 1% des indications de radiothérapie). En nombre de patients traités depuis le début de leur activité, les centres d'Orsay et de Nice sont respectivement classés troisième et septième parmi les 70 centres de protonthérapie en fonctionnement dans le monde (site [www.PTCOG.ch](http://www.PTCOG.ch), [année 2017](#)).

L'éventail de localisations pris en charge par les centres français a évolué au cours des années. Cette évolution est intimement liée à l'installation de nouveaux équipements et l'appropriation par les équipes des nouvelles techniques d'irradiation.

Le centre de Nice a débuté avec un cyclotron, une ligne fixe, une salle dédiée aux traitements ophtalmologiques. La délivrance du faisceau se faisait en mode passif ou *double scattering technique*. Cette salle est encore opérationnelle et a pris en charge 231 patients pour des tumeurs oculaires en 2018. En 2016, le centre de Nice s'est équipé d'un nouveau synchrocyclotron supraconducteur connecté à un bras isocentrique. La délivrance du faisceau se faisant en mode actif ou *pencil beam scanning technique*. Cette salle a pris en charge 78 patients en 2018, dont 21 enfants (27%). Le centre fonctionne actuellement avec deux salles de traitement.

Le centre d'Orsay a débuté avec un synchrocyclotron délivrant un faisceau dans une première salle ouverte en 1991 via une ligne fixe et pour des patients en position de traitement assise. Cette salle a

permis de traiter des tumeurs ophtalmiques ainsi que des tumeurs intracrâniennes. Elle est encore fonctionnelle et actuellement dédiée aux patients ophtalmologiques (380 patients en 2018). En 1996, une deuxième salle a été ouverte (ligne fixe, position de traitement assise et/ou allongée). Elle est dédiée aux tumeurs intracrâniennes avec une délivrance passive du faisceau (*double scattering technique*), et est encore en fonction actuellement (123 patients en 2018). En 2010 le centre d'Orsay s'est équipé d'un cyclotron (en remplacement du synchrocyclotron) et d'une nouvelle salle équipée d'un bras isocentrique. La délivrance du faisceau dans cette salle est active (*pencil beam scanning*) ou passive (*double scattering*) (105 patients pris en charge en 2018). L'anesthésie en salle a débuté à Orsay en 2006, permettant de traiter les enfants de moins de 5 ans. En 2018, 112 enfants ont été pris en charge à Orsay dont 29 patients (26%) sous anesthésie générale. La mise en route de la technique de *pencil beam scanning* en 2017, a permis de prendre en charge des tumeurs pelviennes, rachidiennes et thoraciques. Le début, en 2017, de l'irradiation par modulation intensité a permis de prendre en charge les irradiations craniospinales. Le centre fonctionne actuellement avec trois salles de traitement. Depuis 1991, deux centres partenaires sont impliqués dans la prise en charge des patients sur le site d'Orsay, le département de radiothérapie de l'hôpital Gustave-Roussy et le service de radiothérapie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

Le centre de Caen s'est équipé en 2018 d'un système équivalent à celui de Nice : un synchrocyclotron supraconducteur connecté à un bras isocentrique. La délivrance du faisceau est faite en mode actif. Le centre fonctionne actuellement avec une salle de traitement.

Compte tenu des contraintes technologiques présentes durant de nombreuses années à Orsay et à Nice (énergie maximale limitée, ligne horizontale et fixe, délivrance par diffusion passive, etc.), les localisations traitées en France concernaient exclusivement les tumeurs oculaires et intracrâniennes pour les adultes, et les tumeurs intracrâniennes pour les enfants. Dans une étude analysant le fonctionnement des dix centres de protonthérapie oculaire dans le monde, les centres d'Orsay et de Nice tiennent respectivement la première et la deuxième place en nombre de patients traités par an (9). Les tableaux 1 à 3 représentent la distribution des tumeurs traitées par localisations et principales histologies chez l'adulte et chez l'enfant.

Le processus d'adressage des patients pour une protonthérapie en France est décrit ci-dessous.

#### **4. Adressage en protonthérapie**

Chaque centre de protonthérapie a initialement fonctionné de manière autonome avec son propre réseau d'adressage (correspondants et régulation d'accès) des patients par les centres de radiothérapie de son secteur géographique. Ainsi, chaque centre a mis en place une réunion de concertation technique destinée à évaluer les indications de protonthérapie proposée par les adresseurs (niveau de preuve, cadre de prise en charge, faisabilité technique, physique et clinique) et ouverte aux centres ne

disposant pas de protonthérapie. Des médecins, physicien(s), dosimétriste(s) au minimum et, si possible, des personnels de secrétariat et des manipulateurs en électroradiologie y participent. L'accès est réalisé par un système de visioconférence spécifique à chaque centre. Les modalités d'accès sont expliquées et facilitées par prise de contact préalable auprès du centre pressenti (selon la proximité géographique, le choix personnel, l'accès à un essai clinique, etc., cf. ci-après, paragraphe sur la recherche clinique). Chaque visioconférence est ouverte aux oncologues souhaitant un avis de protonthérapie pour un patient. Cette démarche nécessite une inscription préalable du dossier. La présentation du dossier du patient nécessite un envoi préalable par les adresseurs d'un certain nombre d'éléments de dossier (au minimum : nom, prénom, date de naissance, numéro d'assuré le cas échéant, coordonnées téléphoniques, compte rendu de réunion de concertation pluridisciplinaire, compte-rendu histologique si disponible, courrier médical, compte rendu de dernière imagerie diagnostique, ancienne dosimétrie en format *digital imaging and communications in medicine* (dicom) s'il y a eu une radiothérapie antérieure). Ces réunions se tiennent :

– à Orsay, le mercredi de 17h à 19h ; contact : **à compléter** ;

– à Nice, le lundi de 8h30 à 11h, contact : **à compléter** ;

– à Caen, le lundi de 12h30 à 14h (réunion poursuivie jusqu'à 15h30 par une réunion dosimétrique dans le cadre d'une démarche de qualité), contact : [protontherapie.caen@baclesse.unicancer.fr](mailto:protontherapie.caen@baclesse.unicancer.fr).

Une organisation plus intégrée, collaborative et transparente a été initiée dès 2015 avec le soutien de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), dans le cadre du projet « ProtonShare », qui comprend la création d'un portail d'adressage (Figure 1) permettant :

1/ à tout oncologue radiothérapeute de solliciter une prise en charge par protonthérapie des patients lorsque qu'une réunion de concertation pluridisciplinaire aura proposé ce recours via le site de la SFRO ;

2/ de soumettre rapidement le dossier des patients éligibles (numéro d'enregistrement ProtonShare) aux centres de protonthérapie en une seule démarche ;

3/ aux patients éligibles d'avoir accès rapidement à une prise en charge régulée aux différents centres de protonthérapie fondée sur la proximité géographique, la technicité adaptée ou le délai d'accès, ou encore les réseaux existants, etc. ;

4/ et par ailleurs, d'avoir des informations statistiques continues et exhaustives sur l'activité (nombre de cas, origine géographique, structure d'âge des patients, délais de prise en charge, l'inclusion dans un protocole de recherche clinique, etc.) afin de documenter les besoins exprimés via ProtonShare à



l'attention du ministère de la Santé, de l'INCa, la HAS et la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS).

Ce système permet aux centres de protonthérapie de coordonner l'offre nationale de soins par une prise en charge territoriale adaptée et rapide. Ce système sera opérationnel via le site de la SFRO à partir de septembre 2019.

En dehors des indications validées, cette démarche d'adressage, via le portail ProtonShare accessible sur le site de la SFRO, doit également permettre des moyens d'accès équitables à la recherche clinique en protonthérapie sur l'ensemble du territoire national. Ainsi, le portail permettra-t-il de renseigner les possibilités de chaque centre pour les indications validées mais également pour l'accès à des essais cliniques.

## **5. Recherche**

### ***5.1. Recherche clinique***

#### *5.1.1. Consolidation des indications en protonthérapie*

Les indications aujourd'hui jugées classiques de la protonthérapie ont été construites à une époque à laquelle la protonthérapie apportait une supériorité dosimétrique nette du fait de la balistique rudimentaire des techniques photons. Pour contribuer à une consolidation du niveau de preuve dans ces indications validées, il est important de réaliser une évaluation prospective et la plus exhaustive et structurée possible (à l'aide de questionnaires standardisés si possible et d'une évaluation auprès des patients de leur qualité de vie, et de l'impact médicoéconomique des traitements). La participation des trois centres à des cohortes prospectives est prévue dans le cadre du projet ProtonShare et de bases de données internationales (tableau 4). La mutualisation des données est d'autant plus nécessaire que les indications validées de protonthérapie sont actuellement encore rares. En l'absence d'essais randomisés possible dans ces indications, des études comparatives restent néanmoins possibles. Des méthodes statistiques utilisant des ajustements a posteriori sur les biais de sélection (comme par exemple avec scores de propension) pourraient être encouragées.

En termes d'incidence et de recrutement, les indications validées (si elles étaient systématiquement traitées par protons et non traitées par photons/modulation d'intensité ou stéréotaxie) suffiraient à saturer l'offre actuelle de traitement en France, ce qui est en soi un facteur limitant à l'ouverture vers de nouvelles indications.

#### *5.1.2. Ouverture de la protonthérapie à de nouvelles indications*

La faible accessibilité actuelle à la protonthérapie en France rend actuellement difficile la réalisation d'études randomisées de phase III à la fois en termes de promotion et d'investigation. En outre, cette recherche de niveau de preuve entre protonthérapie et radiothérapie par photons s'inscrit dans un

contexte d'essais concurrentiels (utilisant majoritairement la radiothérapie par photons) en termes d'inclusion et de financement. L'implication des centres photons (d'une part en réalisant les traitements photons et, d'autre part, en étant partie prenante des traitements en protons) est un élément fort pour favoriser une dynamique d'inclusions (27). Une autre solution partielle mais essentielle au problème des inclusions est la participation à des essais internationaux, tel l'essai de phase III Emperor de l'European Proton Therapy Network (EPTN) promu par l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Cet essai intègre une démarche d'enrichissement par pré-sélection des patients sur la base d'un bénéfice en probabilité de complication (delta Normal Tissue Complication Probability,  $\Delta$ NTCP). Le développement d'outils de sélection personnalisée des patients fondée sur des éléments quantitatifs de gain significatif en probabilité de contrôle tumoral (delta Tumor Control Probability,  $\Delta$ TCP) et/ou de réduction de la toxicité handicapante ( $\Delta$ NTCP)(28) repose sur la modélisation des effets des traitements. Cette approche est nécessaire mais complexe et comporte encore des biais et incertitudes (29). Elle est intégrée dans le programme de la Plateforme de modélisation des effets de la radiothérapie, débuté en 2018 et conforme au projet ProtonShare (tableau 4).

Pour les enfants, il faut noter que la plupart des essais thérapeutiques autorise la réalisation d'une protonthérapie (sans que cela soit considéré comme une strate). Les rapports de dose étant différents, une réflexion est en cours en vue de les harmoniser.

L'activité de recherche clinique en protonthérapie doit pouvoir également favoriser l'innovation via la proposition d'essais de phases précoces, dont certains projets évoqués ci-dessous. Un exemple pourrait être celui des combinaisons entre protonthérapie et traitements systémiques (platines, ou inhibiteurs de la poly(ADP-ribose) polymérase [PARP] par une approche de létalité synthétique, par exemple) ou intratumoraux (nanoparticules par exemple, tableau 1). L'objectif est de mettre à profit de façon synergique l'effet des médicaments et des lésions complexes induites par la protonthérapie dans le pic de Bragg étalé ou au contraire préserver le couloir d'entrée dans lequel les lésions seraient proches de celles produites par les photons.

## ***5.2. Activité de promotion en protonthérapie***

Les centres de protonthérapie français proposent plusieurs essais thérapeutiques (Tableau 4). Plusieurs projets ont été proposés par les centres à des financements publics pour tester la place de la protonthérapie dans les situations suivantes : maladie de Hodgkin médiastinale, méningiomes agressifs avec nanoparticules d'Aguix<sup>R</sup>, réirradiation avec nanoparticules d'Aguix<sup>R</sup>, réirradiation avec immunothérapie en ORL, glioblastomes avec nanoparticules d'Aguix<sup>R</sup>, tumeurs à la limite de la résécabilité du pancréas.

### **5.3. Recherche préclinique en protonthérapie**

Par ailleurs, la recherche appliquée en protonthérapie comporte plusieurs axes technicophysiques qui nécessitent une étroite collaboration avec les physiciens médicaux et les radiobiologistes en miroir de RadioTransNet (30).

Ces axes comprennent l'intégration de méthodes de robustesse (pour prendre en compte des incertitudes de parcours et de repositionnement) et d'algorithmes de calcul de dose optimisés, la comparaison des cartographies de dose à des cartographies de transfert d'énergie linéique et d'efficacité biologique relative (EBR), la modélisation et la prédiction des effets de la radiothérapie (photon/proton) pour la qualité des traitements. L'extension d'indications passe par ailleurs par des problématiques de calibration, de dosimétrie et mesure des minifaisceaux, l'utilisation de collimateurs et de dégradeurs versatiles sur des faisceaux balayés, et la gestion de l'*interplay* et des interfaces pour les tumeurs mobiles.

### **5.4. Financement de la recherche en protonthérapie**

L'accès à des modes de financement public est rendu difficile par la proportion faible des patients concernés proportionnellement à ceux relevant d'une radiothérapie par photons. Les sources de financement privé par *crowdsourcing*, donateurs, etc., sont encore peu utilisées en France. La possibilité de dégager des ressources propres par les établissements de soins équipés en protonthérapie nécessite, elle, une capacité d'autofinancement rare pour des établissements de soins à but non lucratif et d'autant plus que l'investissement que requièrent ces équipements est de plusieurs dizaines de millions d'euros et que la tarification des séances de protonthérapie et les subventions sont faibles en regard. L'activité de recherche clinique via les inclusions dans des essais thérapeutiques testant l'impact de la protonthérapie (Système d'information et de gestion de la recherche et des essais cliniques [sigrec]) et de production scientifique par des publications sur la protonthérapie (Système d'interrogation, de gestion et d'analyse des publications scientifiques [sigaps]) pourrait être une source de financement potentielle pour des développements en protonthérapie.

### **5.5. Activité de production scientifique en protonthérapie**

Une recherche des publications cliniques des années 2015 à 2019 issues des trois centres de protonthérapie français (excluant les cas cliniques, lettres et éditoriaux) a permis de relever dans la littérature internationale : 15 travaux originaux en protonthérapie ophtalmologique, neuf en protonthérapie de haute énergie (en majorité sur des tumeurs du système nerveux central) et 18 revues ou consensus (dont un quart en pédiatrie) ; ainsi que deux travaux originaux et neuf revues/mises au point en français. Il y avait également six travaux originaux ou 11 revues en anglais ou français avec des contributeurs français en dehors des centres de protonthérapie français.

## 6. Enseignement de la protonthérapie

L'enseignement de la protonthérapie doit non seulement concerner les professionnels utilisant directement la protonthérapie mais également les adresseurs potentiels. Ceux-ci doivent en effet connaître, au-delà des indications cliniques validées dans le cadre du rapport français sur la protonthérapie 2016, les spécificités techniques et physiques (cinétique tumorale rapide et mal limitée, matériaux métalliques dans le champ, etc.) ainsi que les modalités de prescription spécifiques (dose *relative biological effectiveness* [RBE], robustesse intégrée dans l'optimisation se traduisant par une prescription dans le volume cible anatomoclinique et renseignée ainsi sur le compte rendu de fin de traitement etc.). Cet enseignement est dispensé dans le cadre de modules du diplôme inter-universitaire français en radiothérapie haute technicité, d'enseignement post universitaire internationale de l'institut Curie-Centre de protonthérapie d'Orsay (reconduit tous les deux ans), de la Société française des jeunes radiothérapeutes oncologues (SFjRO), du master santé Unicaen, du master international Erasmus Mundi de physique nucléaire et médicale Unicaen, du réseau French Health Care du ministère des Affaires étrangères, de l'European Society of Therapeutic Radiation Oncology (ESTRO) et du Particle Therapy Cooperative Oncology Group (PTCOG) (liste non exhaustive). La participation de l'ensemble des acteurs de la radiothérapie française est ainsi encouragée pour favoriser la participation de tous à la construction du niveau de preuve médicocientifique requis et une éventuelle extension future du parc de protonthérapie français.

## 7. Conclusion

La structuration de la protonthérapie en France s'est inscrite en collaboration entre les trois centres de protonthérapie et s'intègre dans le paysage international. La protonthérapie pédiatrique (et des adolescents et jeunes adultes) est une priorité nationale. Une démarche prospective scientifique commune à tous les centres et impliquant les centres photons est en cours pour recenser l'activité et exprimer les besoins. La mise en place effective du réseau des centres de protonthérapie en France est un objectif important pour une recherche clinique française de qualité et bien implantée dans un contexte international. L'objectif pourrait être, à terme, d'utiliser la technique la moins irradiante possible pour les tissus sains à efficacité au moins identique (31).

## Contribution des auteurs

RD, JT, MAM : collecte de données ; RD, JT, MAM, JD, JB, LF : rédaction initiale et révision du manuscrit ; JT, MAM : coordination ; DS, SB, PP, JMHL, PYB, MM, CA, VC, JLH : révision du manuscrit.

## Références

1. Anon. Particle therapy facilities in clinical operation. Villigen-PSI: Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG); 2019. [informations sur Internet]. Consultable en ligne à l'adresse : <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>
2. Samb A, Le Bihan-Benjamin C, Bousquet PJ, Scemama O, Besnard S, Morois S, et al. La protonthérapie, indications et capacité de traitement, juin 2016, appui à la décision. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer; 2016. Disponible en ligne à l'adresse : [https://www.e-cancer.fr/content/download/160652/2051347/file/Protontherapie-indications-capacite-traitement\\_2016-V2.pdf](https://www.e-cancer.fr/content/download/160652/2051347/file/Protontherapie-indications-capacite-traitement_2016-V2.pdf)
3. Habrand JL, Bolle S, Datchary J, Alapetite C, Petras S, Helfré S, et al. La protonthérapie en radiothérapie pédiatrique. *Cancer Radiother* 2009;13(6-7):550-5.
4. Laprie A, Hu Y, Alapetite C, Carrie C, Habrand JL, Bolle S, et al. Paediatric brain tumours: A review of radiotherapy, state of the art and challenges for the future regarding protontherapy and carbontherapy. *Cancer Radiother*. 2015;19(8):775-89.
5. Chung CS, Yock TI, Nelson K, Xu Y, Keating NL, Tarbell NJ. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(1):46-52.
6. Yeh JM, Hanmer J, Ward ZJ, Leisenring WM, Armstrong GT, Hudson MM, et al. Chronic conditions and utility-based health-related quality of life in adult childhood cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(9):djw046.
7. Haas-Kogan D, Indelicato D, Paganetti H, Esiashvili N, Mahajan A, Yock T, et al. National Cancer Institute workshop on proton therapy for children: considerations regarding brainstem injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(1):152-68.
8. Mishra KK, Quivey JM, Daftari IK, Weinberg V, Cole TB, Patel K, et al. Long-term Results of the UCSF-LBNL Randomized Trial: charged particle with helium ion versus iodine-125 plaque therapy for choroidal and ciliary body melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(2):376-83.
9. Hrbacek J, Mishra KK, Kacperek A, Dendale R, Nauraye C, Auger M, et al. Practice patterns analysis of ocular proton therapy centers: the international OPTIC survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95(1):336-43.
10. Wang Z, Nabhan M, Schild SE, Stafford SL, Petersen IA, Foote RL, et al. Charged particle radiation therapy for uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(1):18-26.

11. Dendale R, Lumbroso-Le Rouic L, Noël G, Feuvret L, Levy C, Delacroix S, et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: results of Curie Institute-Orsay proton therapy center (ICPO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(3):780-7.
12. Thariat J, Grange JD, Mosci C, Rosier L, Maschi C, Lanza F, et al. Visual outcomes of parapapillary uveal melanomas following proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):328-35.
13. Mathis T, Cassoux N, Tardy M, Piperno S, Gastaud L, Dendale R, et al. Prise en charge des mélanomes oculaires, le minimum pour les oncologues. *Bull Cancer.* 2018;105(10):967-80.
14. Ares C, Hug EB, Lomax AJ, Bolsi A, Timmermann B, Rutz HP, et al. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(4):1111-8.
15. Hug EB, Loredò LN, Slater JD, DeVries A, Grove RI, Schaefer RA, et al. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg.* 1999;91(3):432-9.
16. Fung V, Calugaru V, Bolle S, Mammar H, Alapetite C, Maingon P, et al. Proton beam therapy for skull base chordomas in 106 patients: A dose adaptive radiation protocol. *Radiother Oncol.* 2018;128(2):198-202.
17. Indelicato DJ, Rotondo RL, Begosh-Mayne D, Scarborough MT, Gibbs CP, Morris CG, et al. A prospective outcomes study of proton therapy for chordomas and chondrosarcomas of the spine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):297-303.
18. Feuvret L, Bracci S, Calugaru V, Bolle S, Mammar H, De Marzi L, et al. Efficacy and safety of adjuvant proton therapy combined with surgery for chondrosarcoma of the skull base: a retrospective, population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):312-21.
19. Weber DC, Murray F, Combescure C, Calugaru V, Alapetite C, Albertini F, et al. Long term outcome of skull-base chondrosarcoma patients treated with high-dose proton therapy with or without conventional radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2018;129(3):520-6.
20. Patel SH, Wang Z, Wong WW, Murad MH, Buckey CR, Mohammed K, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):1027-38.
21. Romesser PB, Cahlon O, Scher ED, Hug EB, Sine K, DeSelm C, et al. Proton beam reirradiation for recurrent head and neck cancer: multi-institutional report on feasibility and early outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):386-95.

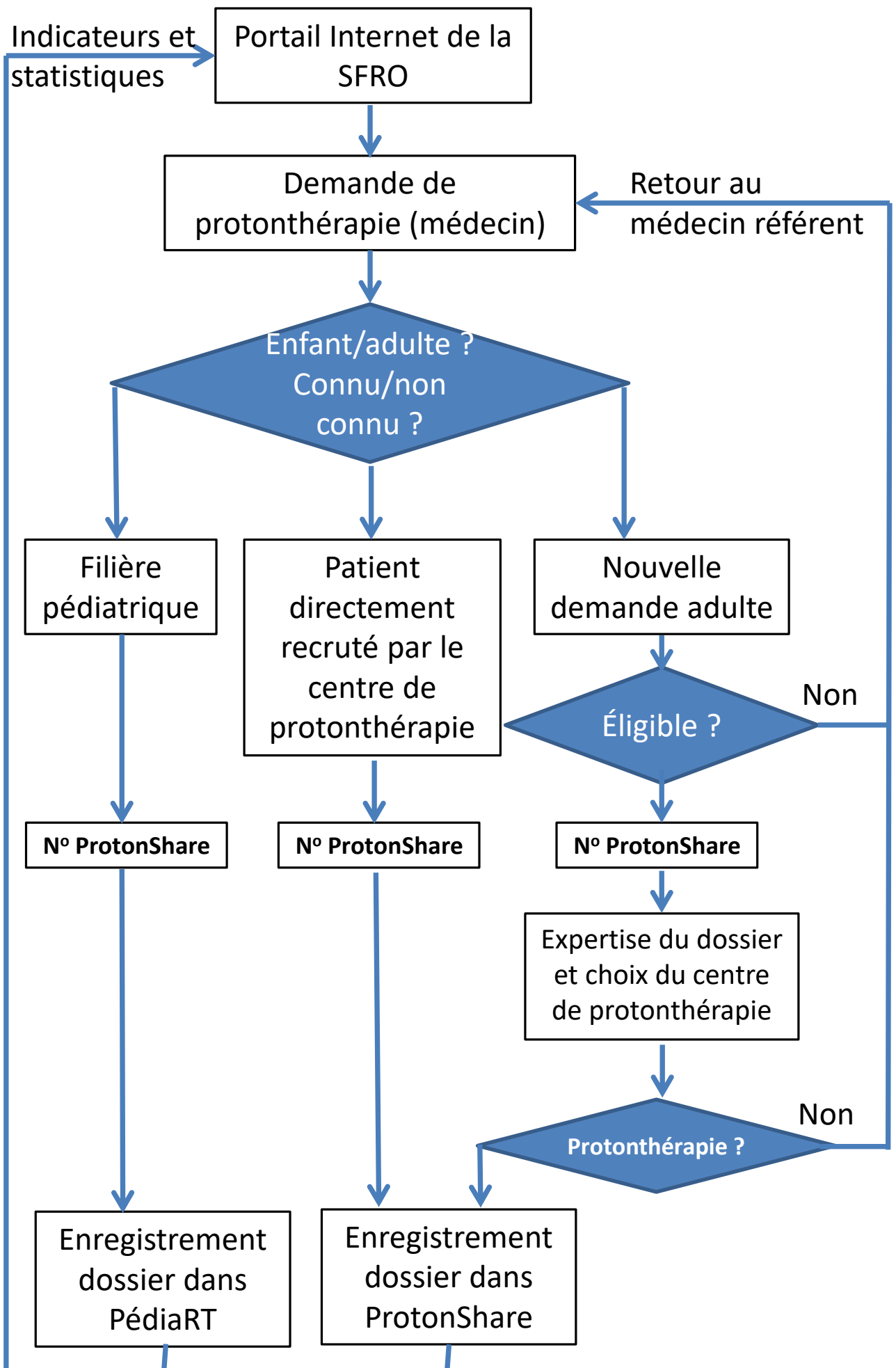
22. Hoppe BS, Tsai H, Larson G, Laramore GE, Vargas C, Tseng YD, et al. Proton therapy patterns-of-care and early outcomes for Hodgkin lymphoma: results from the Proton Collaborative Group Registry. *Acta Oncol.* 2016;55(11):1378-80.
23. Tseng YD, Cutter DJ, Plastaras JP, Parikh RR, Cahlon O, Chuong MD, et al. Evidence-based review on the use of proton therapy in lymphoma from the Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) Lymphoma Subcommittee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(4):825-42.
24. Hoppe BS, Hill-Kayser CE, Tseng YD, Flampouri S, Elmongy HM, Cahlon O, et al. Consolidative proton therapy after chemotherapy for patients with Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2017;28(9):2179-84.
25. Beddok A, Feuvret L, Noël G, Bolle S, Deberne M, Mammar H, et al. Efficacy and toxicity of proton with photon radiation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Acta Oncol.* 2019;58(4):472-4.
26. Lesueur P, Calugaru V, Nauraye C, Stefan D, Cao K, Emery E, et al. Proton therapy for treatment of intracranial benign tumors in adults: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2019;72:56-64.
27. Grau C, Baumann M, Weber DC. Optimizing clinical research and generating prospective high-quality data in particle therapy in Europe: Introducing the European Particle Therapy Network (EPTN). *Radiother Oncol.* 2018;128(1):1-3.
28. Widder J, van der Schaaf A, Lambin P, Marijnen CA, Pignol JP, Rasch CR, et al. The quest for evidence for proton therapy: model-based approach and precision medicine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):30-6.
29. Chaikh A, Calugaru V, Bondiau PY, Thariat J, Balosso J. Impact of the NTCP modeling on medical decision to select eligible patient for proton therapy: the usefulness of EUD as an indicator to rank modern photon vs proton treatment plans. *Int J Radiat Biol.* 2018;94(9):789-97.
30. Bayart É, Azria D, Balosso J, Benderitter M, Cohen-Jonathan Moyal É, Delpon G, et al. RadioTransNet : réseau national de radiothérapie oncologique préclinique. *Cancer Radiother* 2019;23(this issue); DOI: [à venir](#)
31. Anon. Directive 97/43/Euratom du Conseil du 30 juin 1997 relative à la protection sanitaire des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants lors d'expositions à des fins médicales, remplaçant la directive 84/466/Euratom. *J Off Union Eur* 9.7.1997. Consultable en ligne à l'adresse : <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31997L0043:FR:HTML>.

**Légende de la figure**

**Figure 1.** Protonthérapie en France : schéma d'adressage via la plateforme ProtonShare. RT : radiothérapie.

*Referral for proton therapy in France via the Protonshare portal.*





**Tableau 1.** Localisations tumorales traitées par protons en France de 1991 à 2018.

*Tumour locations treated with protons in France from 1991 to 2018*

| <b>Localisation tumorale</b> | <b>Adultes</b> | <b>Enfants</b> |
|------------------------------|----------------|----------------|
| Ophtalmiques                 | 78%            | 4%             |
| Tête et cou                  | 18%            | 63%            |
| Système nerveux central      | 3%             | 29%            |
| Rachis et pararachidiennes   | <1%            | <4%            |
| Thoraciques ou pelviennes    | 0,1%           | 0,2%           |

**Tableau 2.** Tumeurs oculaires de l'adulte traitées par protons en France de 1991 à 2018.

*Adult eye tumours treated with protons in France from 1991 to 2018.*

| Type de tumeur oculaire   | Proportion |
|---------------------------|------------|
| Mélanome de la choroïde   | 88%        |
| Tumeur conjonctivale      | 5%         |
| Hémangiome de la choroïde | 4%         |
| Mélanome de l'iris        | 2%         |
| Autres                    | 1%         |

**Tableau 3. Histologie des tumeurs traitées par protons en France de 1991 à 2018.**

*Main adult and paediatric histologies treated with protons in France from 1991 to 2018.*

| Histologie                         | proportion |
|------------------------------------|------------|
| <i>Adultes</i>                     |            |
| Chordome                           | 37%        |
| Craniopharyngiome                  | 37%        |
| Méningiome (dont nerf optique)     | 34%        |
| Adénome hypophysaire               | 33%        |
| Chondrosarcome                     | 14%        |
| Germinome                          | 9%         |
| Carcinome (dont adénoïde kystique) | 8%         |
| Astrocytome                        | 5%         |
| Médulloblastome                    | 5%         |
| Gliome du nerf optique             | 4%         |
| Sarcome                            | 1%         |
| Autres                             | 13%        |
| <i>Enfants</i>                     |            |
| Rhabdomyosarcome                   | 45%        |
| Craniopharyngiome                  | 41%        |
| Chordome                           | 21%        |
| Épendymome                         | 16%        |
| Sarcome autre                      | 14%        |
| Médulloblastome                    | 11%        |
| Germinome                          | 8%         |
| Astrocytome                        | 7%         |
| Gliome                             | 6%         |
| Méningiome                         | 6%         |
| Chondrosarcome                     | 3%         |
| Schwannome                         | 2%         |
| Autres                             | 11%        |
| Autres                             | 9%         |

**Tableau 4.** Bases de données auxquelles les centres de protonthérapie français participent.

*Databases in which French proton therapy centers are involved*

| Type de tumeur, nom de base de données         | Type de donnée             | Source de financement                                       | Orsay | Nice | Caen |
|--|----------------------------|---|-------|------|------|
| Melachonat                                     | patients                   | Institut national du cancer                                 | oui   | oui  | NA   |
| ProtonShare                                    | Traçabilité, patients      | interne   | oui   | oui  | oui  |
| European Proton Therapy Network                | patients                   | interne   | oui   | oui  | oui  |
| Particle Therapy Cooperative Oncology Group    | statistiques de population | interne   | oui   | oui  | oui  |
| Plateforme de modélisation de la radiothérapie | patients                   | Europe/état /région Normandie Contrat plan interétat région |       |      | oui* |

**Tableau 5.** Essais cliniques de protonthérapie en France.

*French proton therapy trials*

| Type de tumeur, non d'étude   | Type d'étude                                  | Source de financement  | Promotion  | Orsay | Nice | Caen | Réseau  |
|---|---|--|--|-------|------|------|---|
| Chordomes, Protonchord01  | II  | programme hospitalier de recherche clinique                      | Institut Curie   | oui   | non  | non  | non (surcoût transport TEP/Faza)                        |
| Carcinomes adénoïdes kystiques, sarcomes et chordomes (hors base du crâne) Étoile | III, bras standard protonthérapie optionnelle | programme hospitalier de recherche clinique et Assurance maladie | Hospices civils de Lyon  | non   | oui  | oui  | France-Italie   |
| Carcinomes des glandes salivaires/sinus (hors épidermoïdes) Santal                | III, stratégie protonthérapie                 | GCO  | Groupe d'oncologie radiothérapie des tumeurs de la tête et du cou (Gortec)-Intergroupe ORL | oui   | oui  | oui  | Intergroupe ORL et International Rare Cancer Initiative |
| Gros mélanomes, Hygromel  | IIR   | Interne  | Promotion interne  | non   | oui  | non  | Melachonat sud  |
| Plateforme de modélisation des effets de la RadioThérapie                         | II, <i>model-based</i>                        | Europe/État /région Normandie (Contrat plan intérêt région)      | Centre national de la recherche scientifique   | non*  | non* | oui  | Cancéropôle Nord-Ouest                                  |

\*extension après phase d'initiation

TEP : tomographie par émission de positons ; Faza : ?