

Deuxième Partie du cours EBR

Effets Biologiques des Rayonnements

SOMMAIRE

7. CLASSIFICATION DES RAYONNEMENTS

8. CYCLE CELLULAIRE ET MORT CELLULAIRE

9. IRRADIATION DES CELLULES

10. TYPE DE DOMMAGES DES RADIATIONS

11. COURBES DE LA SURVIE CELLULAIRE

12. COURBES DE RESPONSE

13. CELLULES NORMALALES ET TUMORALES

14. EFFET D'OXYGÈNE

15. EFFECACITÉ BIOLOGIQUE RELATIVE

16. FRACTIONATIONNEMENT

17. RADIOPROTECTEUR ET RADIOSENSIBILISATEURS

BIBLIOGRAPHIE

7. CLASSIFICATION DES RAYONNEMENTS

Les rayonnements ionisants peuvent être classifiés en deux classes :

(1) On classifie les rayonnements selon leur nature (voir figure1):

a. Rayonnements particuliers : représentent les particules possédant une masse au repos. Elles peuvent être :

- chargées : électrons, positons, protons, ions (particules chargées lourdes). Elles interagissent avec le milieu par interactions coulombiennes, principalement avec les électrons atomiques (interaction plus probables) et moins fréquemment avec les noyaux.
- Neutres : les neutrons. Lors de leur passage dans le milieu, les neutrons perdent de l'énergie, soit, par ralentissement par collisions sur les noyaux du milieu traversé (interaction favorable pour les neutrons rapides), soit par capture neutronique et réactions nucléaires (interactions très probables pour les neutrons lents et thermiques).

b. Rayonnements électromagnétiques : qui sont les photons γ résultant de transitions nucléaires, les rayons X caractéristiques émis lors des transitions des électrons en orbites atomiques Et les rayonnements de freinage (Bremsstrahlung) envoyés lors des interactions coulombiennes des électrons rapides avec le noyau atomique (décélération des électrons rapides au voisinage du noyau). Les rayonnements électromagnétiques interagissent avec la matière par différents processus : effet photoélectrique, diffusion Compton, production des paires électron-positron, ...

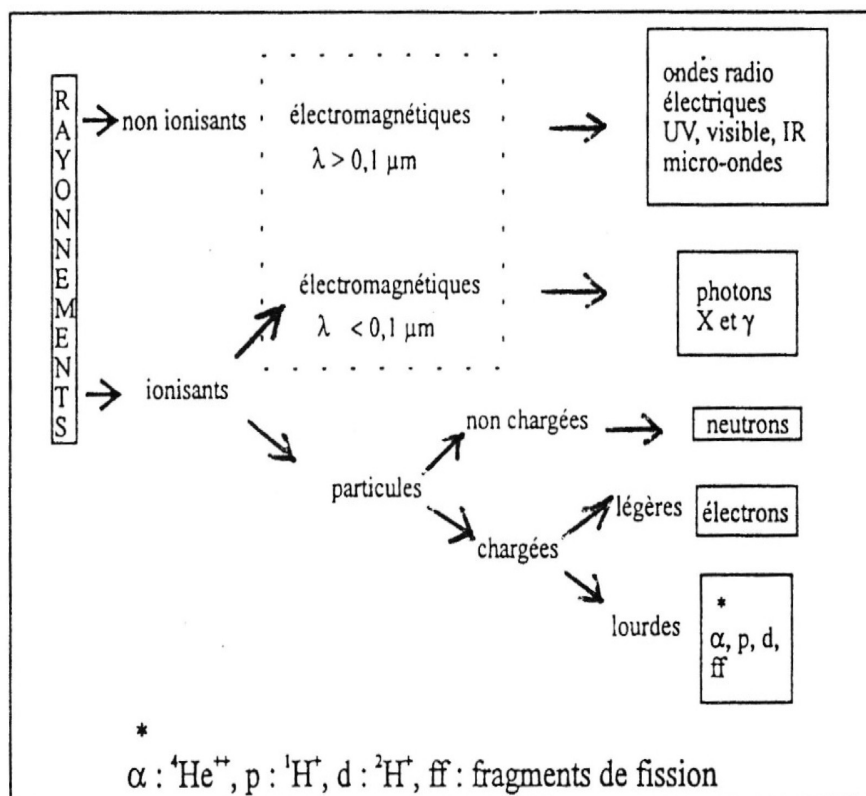


Figure1 : Les radiations sont classifiées principalement en deux catégories ; ionisantes et non-ionisantes.

Les rayonnements ionisants se distinguent en deux catégories:

- **Rayonnements directement ionisants** : sont toutes les particules chargées ; électrons, protons, particules α et ions lourds. Ils déposent directement leurs énergies aux électrons atomiques du milieu (ou moins probablement au noyau) à travers l'interaction coulombienne.
- **Rayonnements indirectement ionisants** : sont les rayonnements neutres ; neutrons, photons γ et RX. Ils transfèrent leurs énergies en deux étapes :
 - i. En première étape, le rayonnement libère une particule chargée dans le milieu (les photons relâchent des électrons ou des positons. Les neutrons libèrent des protons ou ions lourds).
 - ii. Dans la deuxième étape, les particules chargées libérées déposent leurs énergies au milieu à travers l'interaction coulombienne.

(2) On classe les rayonnements selon leur effet sur le milieu :

En domaines de la radiobiologie et de la radioprotection, le **transfert d'énergie linéaire (TEL)** est la quantité physique utile pour définir la qualité d'un faisceau de rayonnements ionisants.

* **Définition du TEL** : représente le taux linéaire d'absorption ou de **transfert** de l'énergie par **unité de distance** lorsque un rayonnement ionisant traverse un milieu donné.

En d'autre terme, le TEL d'un rayonnement est l'énergie transférée dE par ce rayonnement à la matière le long d'un élément infiniment petit dl de trajectoire:

$$\text{TEL} = dE / dl \quad (1)$$

Le TEL est exprimé en keV/ μm .

Les rayons X, les photons γ et les électrons rapides sont considérés comme des rayonnements à faible TEL (rayonnements faiblement ionisants), tandis que les neutrons, les protons et les particules chargées lourdes sont des radiations à TEL élevé (rayonnements fortement ionisants). La valeur de séparation (la valeur limite) entre TEL faible et élevé est d'environ **10 keV / μm** .

Quelques valeurs typique du TEL :

Rayons X de 250 kVp : TEL = 2 keV/ μm .

Photons γ de Cobalt-60 : TEL = 0.3 keV/ μm .

RX 3 MeV: TEL = 0.3 keV/ μm .

Electrons de 1 MeV : TEL = 0.25 keV/ μm .

Neutrons 14 MeV: TEL = 12 keV/ μm .

Particules chargées lourdes : TEL = 100–200 keV/ μm .

Electrons de 1 keV électrons: TEL = 12.3 keV/ μm .

Electrons de 10 keV : TEL = 2.3 keV/ μm .

8. CYCLE CELLULAIRE ET MORT CELLULAIRE

8.1. Notions fondamentales sur la cellule

Les cellules de la matière vivante sont de deux types : cellules eucaryotes qui constituent les plantes et les animaux et cellules procaryotes qui constituent les bactéries.

Les cellules contiennent des composés inorganiques (eau et minéraux) ainsi que des composés organiques (protéines, glucides, acides nucléiques et lipides). Une cellule eucaryote est constituée, d'une manière très simplifiée, par deux composantes :

- le noyau qui contient les chromosomes qui sont constitués par des gènes, support de l'hérédité et contenant les informations nécessaires aux activités spécifiques de la cellule. Les gènes sont constitués par des molécules d'ADN comportant deux brins appariés. Le noyau est entouré d'une membrane nucléaire le séparant d'autres composantes, mais permettant le passage de certaines molécules.
- le cytoplasme qui prend en charge toutes les fonctions métaboliques au sein de la cellule. Il est entouré par une membrane faite de lipides et de protéines qui contrôle les échanges (nutriments, oxygène. . .) nécessaires au métabolisme de la cellule avec le milieu extérieur.

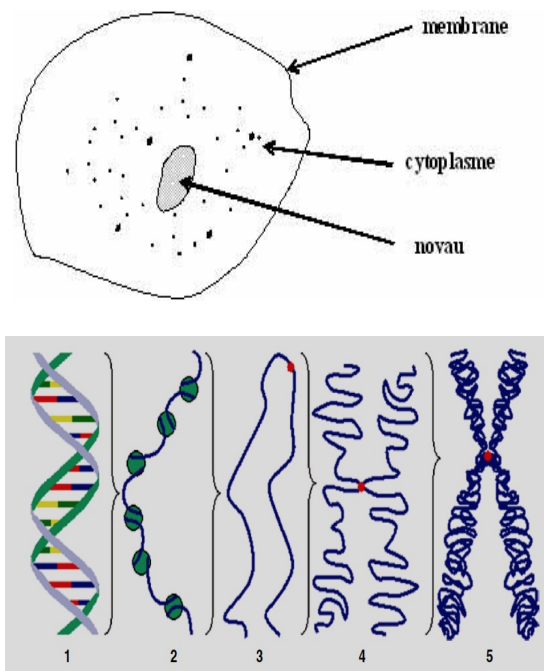


Figure 2 : En haut, schéma simplifié d'une cellule eucaryote.

En bas, Relation entre ADN et chromosomes.

1: ADN, 2: ADN+protéine, 3: chromatine, 4: chromatides, 5: chromosome. Les molécules d'ADN se combinent pour former des protéines, les protéines composent les chromatines, les chromatines se regroupent les un avec les autres et devient chromatides, et les chromatides s'associent pour former les chromosomes.

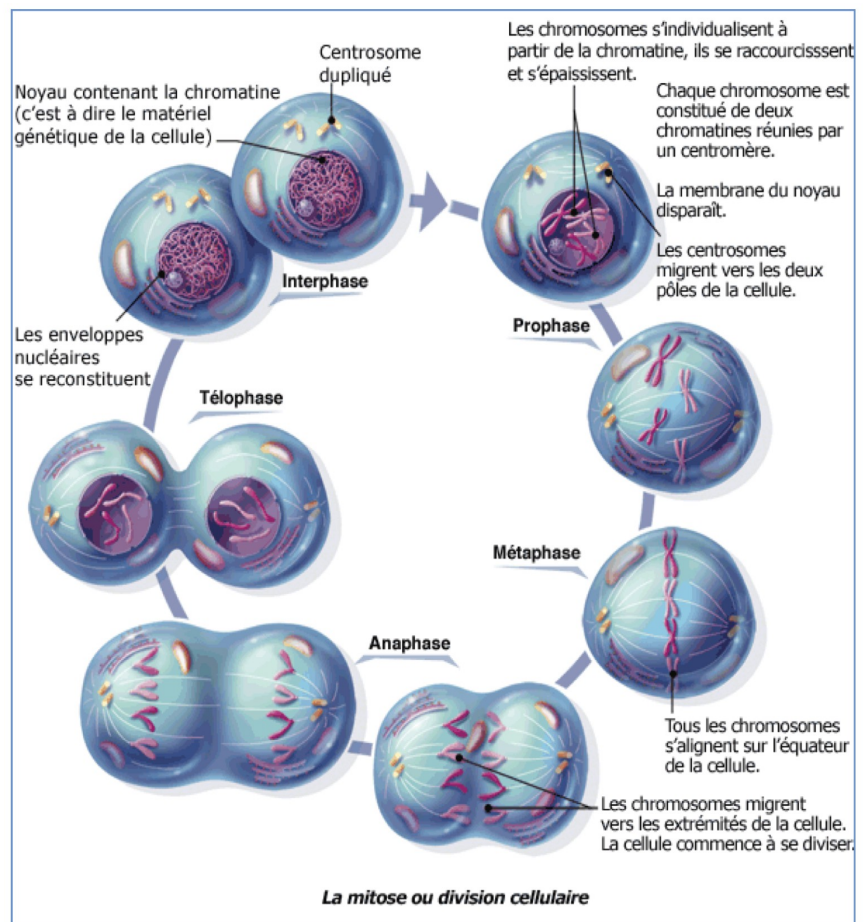


Figure 3 : Illustration du survol des étapes de la mitose.

Les cellules sont de deux catégories : des cellules somatiques et des cellules germinales. Les cellules somatiques contiennent $2n$ chromosomes associés en paires, alors que les cellules germinales (gamètes et spermatozoïdes) en contiennent n ($n=23$ pour l'espèce humaine).

Les cellules se multiplient et prolifèrent par **division**. La multiplication des cellules somatiques est appelée **mitose**, tandis que la division des cellules germinales est appelée **méiose**.

Lorsqu'une cellule somatique se divise, deux cellules filles sont produites, et comportant un nombre identique de chromosomes à celui de la cellule d'origine. Les nouvelles cellules elles-mêmes peuvent subir une nouvelle division et ainsi de suite le processus se poursuit (voir figure3).

8.2. Cycle cellulaire

Le cycle de prolifération cellulaire est défini par l'ensemble des phases biologiques qui s'évaluent en fonction du temps entre deux divisions (mitoses) successives. Il se sépare en **4 phases** :

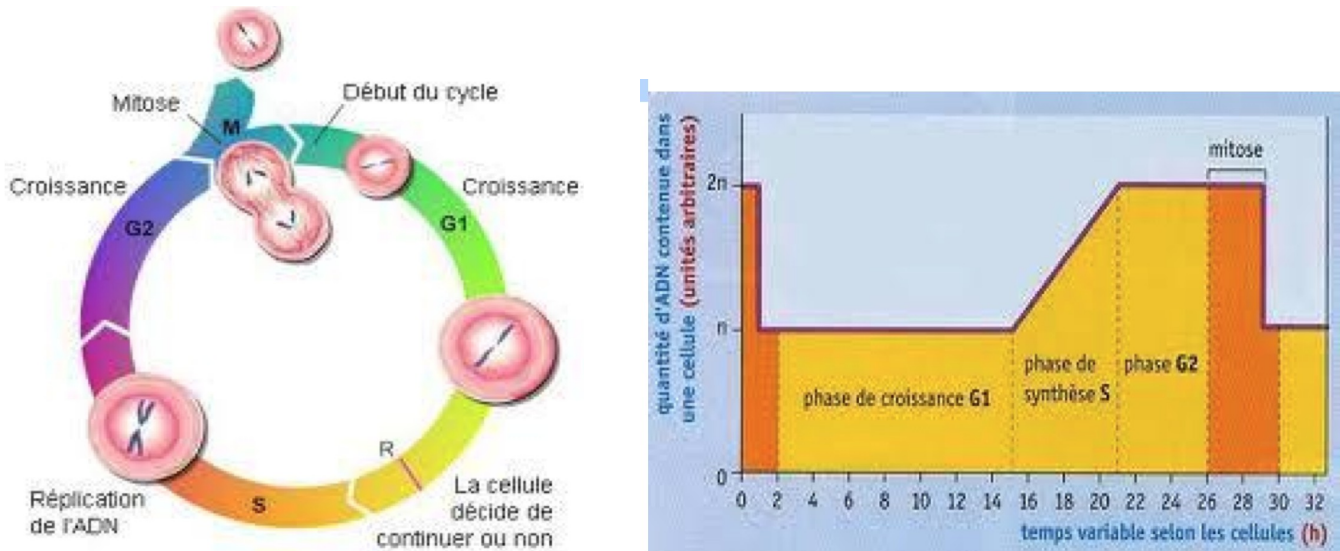


Figure 4 : Survol des phases de cycle cellulaire. La durée de chaque étape varie selon le type de cellule.

- **La phase G1 :** c'est une période de croissance et activité cellulaire normale. Elle se situe après la télophase (fin de la mitose), plus précisément après la cytokinèse (= division du cytoplasme) et avant la synthèse de l'ADN. La phase G₁ a durée très variable (1 à environ 15h).

- **La phase S :**

elle correspond à la synthèse et la réplication de l'ADN. Pendant cette phase, la cellule double la quantité d'ADN contenu dans son noyau, en effet : un brin de l'ADN en provenance de la cellule mère apparie avec un nouveau brin qui vient d'être synthétisé durant cette phase. la période de S est généralement de 6 à 8 heures.

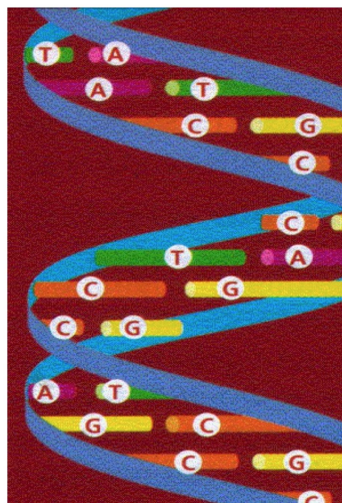


Figure 5 : La molécule d'ADN est constituée de deux chaînes (brins) complémentaires et formant une hélice. Elles sont unies par des liaisons hydrogènes entre les bases. En face de la base Thymine (T) d'une chaîne se trouve l'Adénine (A) de l'autre, et en face d'une Guanine (G) se trouve une Cytosine (C). L'ordre d'enchaînement des bases définit le code génétique.

- **La phase G2 :** elle suit la phase S. C'est une autre phase de croissance cellulaire et de la préparation à la division. Elle représente la période de la prophase et de la métaphase, lorsque l'ADN a été synthétisé mais d'autres processus métaboliques sont en cours (voir processus correspondants dans la figure3). La phase G₂ dure entre 2 et 4 heures.

- **La phase M** : c'est la phase de la mitose ou la division cellulaire pour donner lieu à deux cellules filles contenant chacune la totalité de l'information génétique de la cellule initiale. (Les deux brins de l'ADN se séparent et chacun sert de modèle pour la synthèse d'une nouvelle chaîne complémentaire plus tard en phase S). Cette phase dure environ 1 heure.

Le temps de cycle cellulaire (temps entre deux mitoses successives) pour les mammifères est de l'ordre de 10 à 20 heures, mais il peut atteindre environ 10 jours dans certains types de cellules.

8.2. Mort cellulaire

Il existe différentes formes de mort cellulaire reliées aux types des cellules qui constituent le tissu ou l'organe vivant. Les cellules peuvent alors être classées en

- ◆ cellules indifférenciées : elles sont proliférantes, c-à-d elles effectuent des mitoses. Elles sont plus sensibles aux rayonnements ionisants.
- ◆ cellules différenciées : elles sont statiques (elles n'effectuent pas de mitose), elles assurent des fonctions physiologiques particulières (hématies ou globules rouges, cellules nerveuses ou neurones, . . .). elles sont moins sensibles aux rayonnements.

La mort cellulaire représente pour les cellules différenciées la perte de leurs fonctions spécifiques et pour les cellules indifférenciées la perte de leur possibilité de se multiplier et proliférer (la perte de l'intégrité reproductive, appelée aussi la mort clonogénique).

Les cellules différenciées peuvent être généralement détruites sous une irradiation de typiquement de 100 Gy, tandis que les cellules indifférenciées sont détruites par une dose de 2 Gy.

L'effet des rayonnements sur une cellule dépend beaucoup de la phase du cycle cellulaire dans laquelle elle se trouve. En général, les cellules sont plus radio-sensibles dans les phases M et G2 et elles sont plus radio-résistantes (sensibilité minimale) durant la phase S notamment vers sa fin. En effet, **l'ADN est plus condensée, donc plus de cassures mais aussi plus de protéines de réparation sont présentes, donc plus de radiorésistance.**

9. IRRADIATION DES CELLULES

Lorsque les cellules sont exposées à un rayonnement ionisant, les interactions physiques entre le rayonnement et les atomes ou les molécules des cellules se produisent en premier lieu, puis il s'ensuit des dommages biologiques possibles aux composantes et aux fonctions cellulaires.

Les effets biologiques des rayonnements résultent principalement des dommages et altérations causés à l'ADN, qui représente la cible la plus critique de la cellule. En revanche, l'endommagement d'autres composantes (dans le cytoplasme) peuvent entraîner également la mort des cellules.

Lorsque un rayonnement ionisant irradie une cellule, les dommages peuvent se produire en deux manières: directes ou indirectes.

9.1. Dommages cellulaires par action directe des radiations

En action directe, le rayonnement à TEL élevé interagit directement avec la cible critique de la cellule, l'ADN (transfert d'énergie directement sur les macromolécules, probabilité de 15 - 20%). Les atomes et les molécules de l'ADN peuvent alors être ionisés ou excités par des interactions coulombiennes, conduisant à une chaîne d'événements physiques et chimiques qui finissent par produire des dommages biologiques.

9.2. Dommages cellulaires par action indirecte des radiations

Environ deux tiers des dommages biologiques cellulaires sont causées par les rayonnements de faibles TEL (rayonnements faiblement ionisant) tels que les photons ou les électrons, dus à une action indirecte. En effet, ces rayonnements interagissent principalement (très favorablement) avec les molécules d'eau, car environ 80% d'une cellule est composée de l'eau, pour produire des électrons solvatés (e^-_{aq}) et des radicaux libres tels que H_2O^+ (ion eau) et OH^\cdot (radical hydroxyle), qui sont de courte vie mais extrêmement réactifs à cause de l'électron de valence non apparié. Les radicaux libres à leur tour rompent les liaisons chimiques des molécules de l'ADN et produisent des changements qui conduisent à des dommages biologiques.

◆ La radiolyse de l'eau

Elle représente l'ensemble des réactions radio-chimiques induites par les rayonnements dans l'eau conduisant à plusieurs ions et radicaux libres :

1. La molécule de l'eau peut se dissocier par ionisation : $h\nu + H_2O \rightarrow H_2O^+ + e^- \rightarrow H_2O^+ + e^-_{aq}$

et $H_2O^+ \rightarrow OH^\cdot + H^+$

2. La molécule de l'eau peut se décomposer par excitation : $h\nu + H_2O \rightarrow H_2O^* \rightarrow H^\cdot + OH^\cdot$

(Le radical hydroxyde agit comme agent oxydant (accepteur d'électron). Il peut détruire des lésions importantes au niveau de l'ADN et des protéines, notamment en s'additionnant sur les doubles liaisons ou en arrachant des atomes d'hydrogène).

3. Les radicaux libres peuvent se recombinaer entre eux et donner :

$OH^\cdot + OH^\cdot \rightarrow H_2O_2$ (l'eau oxygénée)

$H^\cdot + H^\cdot \rightarrow H_2$ (gaz d'hydrogène)

$OH^\cdot + H^\cdot \rightarrow H_2O$

$e^-_{aq} + O_2 \rightarrow O_2^-$ (peroxyde ; il cause beaucoup de dégats à l'ADN)

Remarques :

- L'ionisation de l'eau nécessite au moins 13eV. Et la décomposition par excitation requit 5 eV.
- L'action indirecte peut être modifiée par des sensibilisateurs chimiques ou des radio-protecteurs (voir dernier titre du cours).

Les étapes impliquées dans la production de dommages biologiques par l'action indirecte des photons sont les suivantes:

- **Étape 1** (étape physique) : L'interaction standard des photons primaires (effet photoélectrique, effet Compton et production de paires, ...) qui produit des électrons très énergétiques. Cette étape dure environ 10^{-15} s.
- **Étape 2** (étape chimique) : Ces électrons très énergétiques se déplacent dans les tissus et produisent des radicaux libres par radiolyse de l'eau, dont leur durée de vie est typiquement entre 10^{-10} s et 10^{-5} s.
- **Étape 3** (étape radio-biologique) : Les radicaux libres peuvent produire des changements dans l'ADN suite à la rupture des liaisons chimiques.
- **Étape 4** (étape radio-biologique) : les modifications des liaisons chimiques entraînent des effets biologiques.

9.3. Conséquences de l'irradiation cellulaire

Lors de l'irradiation cellulaire, de nombreuses lésions de l'ADN ont été étudiées, parmi lesquelles, on cite les coupures simple ou double des brins d'ADN (csb, cdb) et les altérations des bases. Les modifications des brins peuvent générer des aberrations qui agit sur le sort de la cellule. Des mutations peuvent se produire dans la cellule et se propager dans la descendance. La cellule peut aussi être incapable de se multiplier (mort cellulaire), ...

Les neuf résultats (effets) possibles qu'une irradiation cellulaire peut entraîner sont les suivants:

- Aucun effet.
- Retardement de la division: l'irradiation provoque un ralentissement de la synthèse de l'ADN, donc un allongement de la phase S, et un blocage temporaire des cellules en G2, avec un retard à la mitose.
- Apoptose: la cellule meurt avant de pouvoir se diviser. Ou elle se fragmente en plus petits corps, qui seront absorbés par les cellules voisines.
- Échec de la reproductivité: la cellule meurt en phase de la mitose.
- Instabilité génomique: c'est une une forme de l'échec de la reproductivité mais elle est retardée à cause de l'instabilité génomique induite.
- Mutation: la cellule survit mais elle contient une mutation.
- Transformation: la cellule survit mais la mutation conduit à un phénotype (un caractère) transformé et éventuellement à une cancérogenèse (ou cancer = la cellule perd son identité).
- Effets spectateurs: La cellule irradiée peut envoyer des signaux aux cellules voisines non irradiées et y provoquer des dommages génétiques.
- Réponses adaptatives: la cellule irradiée devient plus résistante à l'irradiation ultérieure.

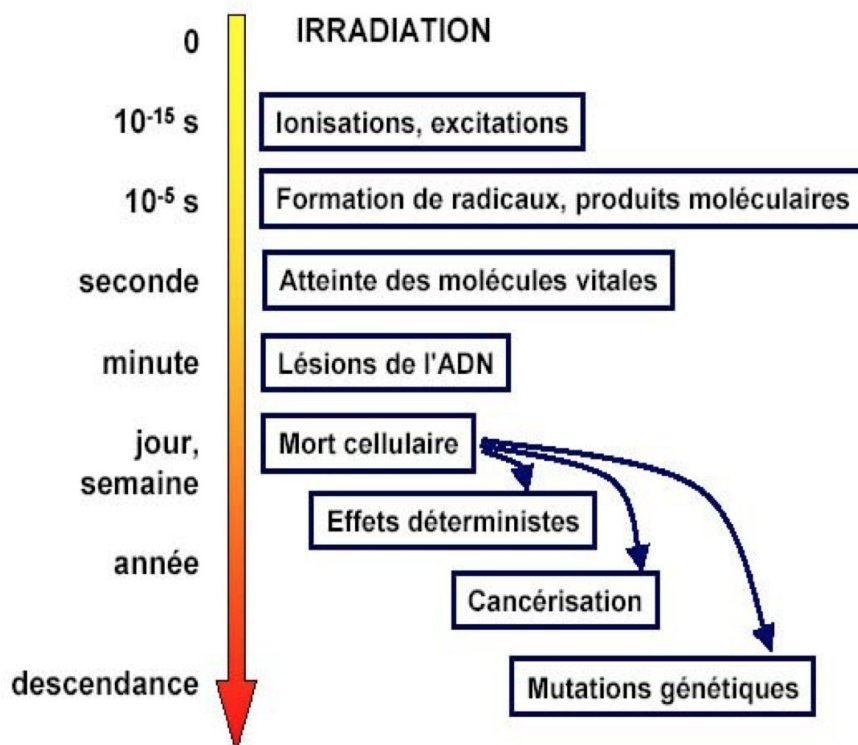


Figure 6 : Chronologie des effets biologiques.

10. TYPE DE DOMMAGES DES RADIATIONS

10.1. Classification des dommages d'irradiation

Les dommages des radiations sur les cellules peuvent être classés en 5 catégories :

1^{ère} catégorie : Un classement selon le degré de la gravité de l'effet.

Les dommages cellulaires mammifères causés par les radiations, dans ce cas, sont divisés en trois types:

1a- Dommages létaux (mortels) ; qui sont irréversibles, irréparables et entraînent la mort cellulaire.

1b- Dommages sublétaux ; qui peuvent être réparés en quelques heures à moins que des dommages sublétaux supplémentaires ne soient ajoutés (accumulés) ce qui conduit éventuellement à des dommages mortels;

1c- Dommages potentiellement létaux; qui représentent la mort cellulaire suite à une division rapide mais ils peuvent se réparer sous certaines conditions favorables et lorsque les cellules restent statiques (dans un état sans division).

2^{ème} catégorie : Un classement des effets sur l'être humain.

Les effets des rayonnements sur la population humaine peuvent être classés en somatiques et génétiques:

2a- Les effets somatiques : sont des dommages que les individus exposés subissent au cours de leur vie, tels que les cancers radio-induits (cancérogenèse), la stérilité, l'opacification du cristallin, ...

2b- Les effets génétiques ou héréditaires : sont des mutations induites par l'irradiation au niveau des gènes et de l'ADN d'un individu et qui peuvent impliquer des malformations aux descendants (la naissance des descendants défectueux).

3^{ème} catégorie : Un classement en effets stochastiques et effets déterministes (non stochastique).

3a- Les effets stochastiques : représentent l'ensemble des effets génétiques et induction du cancer. Ces effets ont la probabilité d'apparition qui croît avec l'augmentation de la dose d'irradiation mais la sévérité chez les individus affectés ne dépend pas de la dose. Il n'y a pas de dose seuil pour ces effets, car on suppose qu'il y a toujours une faible probabilité que l'événement se produise même à de très petites doses.

3b- Les effets déterministes : sont des événements causés par des dommages aux populations cellulaires. Ils décrivent une réaction tissulaire, leur la gravité augmente avec l'augmentation de la dose, et ils apparaissent généralement au-dessus d'une dose seuil (exemple : dysfonctionnement d'organe, fibrose, opacification du cristallin, changements sanguins, diminution du nombre de spermatozoïdes, ...).

4^{ème} catégorie : Un classement en effets aigus et effets chroniques sur la base du facteur temps

Un organe ou un tissu exprime la réponse aux dommages causés par les radiations, soit comme un effet aigu, soit comme un effet tardif (chronique).

4a- Les effets aigus : se manifestent peu de temps après l'exposition aux rayonnements et se caractérisent par ; une inflammation, un œdème, une dénudation des épithéliums et des tissus hémo-poïétiques et une hémorragie.

4b- Les effets tardifs (chroniques) : sont retardés et sont, par exemple, la fibrose, l'atrophie, l'ulcération, la sténose ou l'obstruction de l'intestin. Les effets tardifs peuvent être génériques et causés par l'absorption de rayonnement directement dans le tissu cible, ou consécutifs à des dommages aigus dans les tissus sus-jacents tels que la muqueuse ou l'épiderme.

5^{ème} catégorie : Un classement sur la base du facteur temps

Selon le type de dommage, la période entre la rupture des liaisons chimiques et l'effet biologique peut aller de quelques heures à plusieurs années.

La destruction (la mort) cellulaire pendant sa division (effets précoces des radiations) peut se produire en quelques heures ou jours. Si de nombreuses cellules sont tuées au même période, cela peut entraîner des réactions tissulaires précoces (effets déterministes).

Si le dommage est oncogène (induction du cancer), il peut être alors retardé pendant des années (effets tardifs des radiations). Il a été prouvé que les rayonnements ionisants provoquent la leucémie et provoquent de nombreux autres cancers dans les tissus tels que les os, les poumons, la peau, la thyroïde et le sein.

En plus de la cancérogenèse, les effets tardifs des rayonnements peuvent comprendre : - des réactions tissulaires retardées (effets déterministes) telles que les déficiences vasculaires, la fibrose, ...; - des dommages génétiques qui apparaissent dans les générations suivantes (les descendants); - et les effets potentiels sur le fœtus.

10.2. La réponse du corps entier

L'exposition aiguë du corps entier (Total Body Irradiation ;TBI) aux rayonnements provoque la réponse de tous les organes constituant l'organisme. On donne des syndromes spécifiques apparent après d'une irradiation avec une dose au delà de 1 Gy :

- 1 Gy < dose < 10 Gy : syndrome de la moelle osseuse.
- 10 Gy < dose < 100 Gy : syndrome gastro-intestinal.
- Dose > 100 Gy : syndrome du système nerveux central.

Remarque : Les données humaines sur ces syndromes de rayonnement spécifiques ont été collectées auprès des sources suivantes: - exposition médicale des humains aux irradiations corporelles totales (TBI), - accidents dans l'industrie et les laboratoires de recherche, - exposition aux retombées radioactives résultant des essais d'armes nucléaires ou de l'accident de la centrale nucléaire de Tchernobyl, - exposition des humains à des niveaux élevés de rayonnement à Hiroshima et Nagasaki.

10.3. Irradiation Foetale

Entre la conception et la naissance, le fœtus passe par trois stades de développement fondamentaux: la pré-implantation (1 à 10 jours), l'organogenèse (11 à 42 jours), le stade de la croissance (43^{ème} jour jusqu'à la naissance).

Le rayonnement est connu un tératogène (c'est-à-dire qu'il provoque des malformations congénitales). Les effets des rayonnements sur le fœtus dépendent de deux facteurs: la dose et le stade de développement au moment de l'exposition. Les principaux effets des radiations sur le fœtus sont la mort foetale ou néonatale, les malformations, le retard de croissance, les malformations congénitales et l'induction du cancer.

11. COURBES DE LA SURVIE CELLULAIRE

La survie et la mort cellulaire se mesurent par des tests clonogéniques où la mort cellulaire représente l'impossibilité des cellules à se multiplier et à proliférer. Ces test s'effectuent, avec des techniques in vivo (dans l'être vivant, dans l'organisme) ou in vitro (en milieu artificiel au laboratoire). On met des cellules (en nombre connu) dans un milieu nutritif dans des conditions convenables. Chaque cellule survivante est capable de produire des colonies (appelées aussi clones et qui représente

un ensemble de cellule comportant plus de 50 cellules issues d'une cellule par division cellulaire). Après irradiation à des doses progressives, on dénombre (mesure) les colonies formées pour donner une estimation du nombre de cellules encore survivantes. Par exemple, si on met 3 000 cellules et qu'on observe 600 clones on dira que la survie cellulaire est de 20 %.

On désigne par la survie cellulaire S la fraction de cellules irradiées qui maintiennent leur intégrité de reproduction (cellules clonogéniques), $S = N/N_0$, N_0 est le nombre de cellules initiales et N est le nombre de cellules restant en vie après l'irradiation.

Une courbe de survie cellulaire décrit la relation entre la fraction de cellules survivantes S et la dose absorbée D . Cette courbe est représentée graphiquement en traçant $S(D)$ sur une échelle logarithmique en ordonnée contre la dose sur une échelle linéaire en abscisse (figure 7).

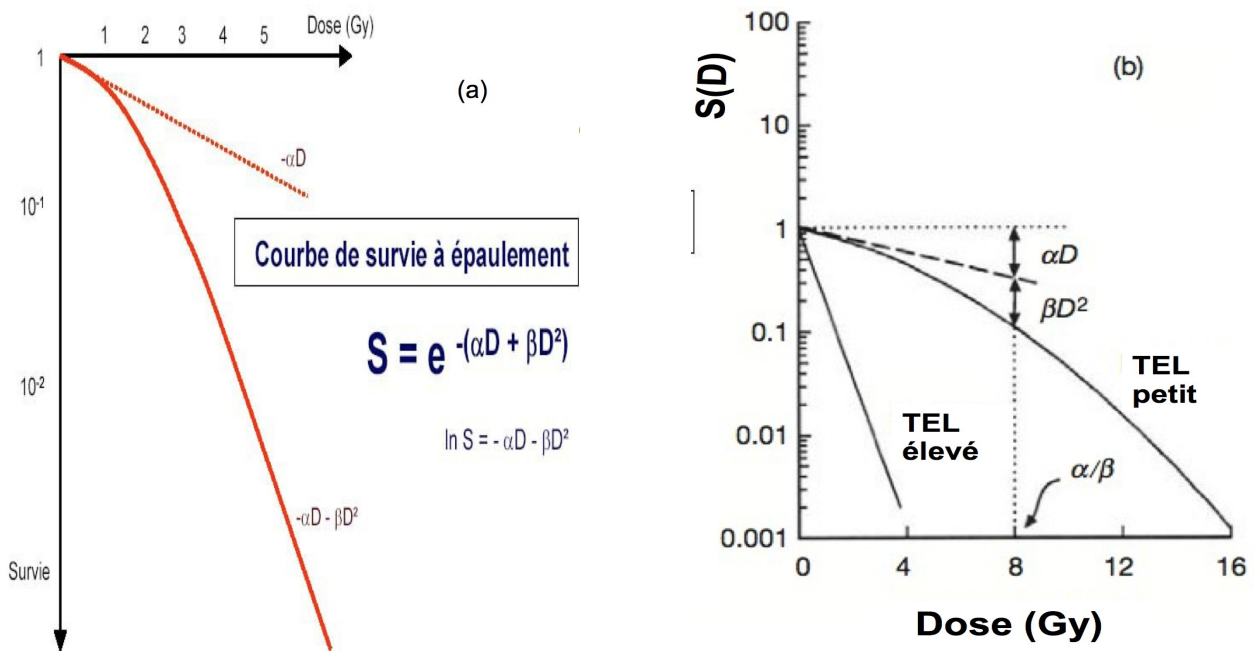


Figure. 7. Courbe de survie cellulaire - Le modèle quadratique linéaire.

La qualité physique du rayonnement influence la forme de la courbe de survie cellulaire. Les radiations fortement ionisantes (à TEL élevé) présentent une courbe de survie cellulaire qui est presque une fonction exponentielle de la dose, représentée par une ligne droite sur le graphique log-linéaire. En revanche, pour les rayonnements faiblement ionisants (avec petit TEL), les courbes montrent une pente initiale suivie d'une région d'épaulement, puis deviennent presque droites à des doses plus élevées.

Plusieurs méthodes mathématiques ont été développées pour définir la forme des courbes de survie cellulaires, toutes basées sur le concept de la nature aléatoire du dépôt énergétique par le rayonnement.

Le modèle empirique **quadratique-linéaire** est actuellement le plus souvent utilisé pour décrire la courbe de survie cellulaire, en supposant qu'il existe deux composantes pour la mortalité cellulaire par le rayonnement (fig. 7):

$$S(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (1)$$

Où : $S(D)$ est la fraction des cellules survivantes à une dose D ; la survie cellulaire.

α est une constante décrivant la pente initiale de la courbe de survie cellulaire;

β est une constante plus petite décrivant la composante quadratique de la destruction cellulaire (la partie d'épaulement).

Le rapport α/β donne la dose pour laquelle les composantes linéaire et quadratique de la survie cellulaire sont égales (8 Gy dans l'exemple montré sur la figure 7).

Le rapport α/β a la dimension d'une dose, il mesure la contribution respective des deux modes de mort cellulaire. α/β est grand lorsque le terme en αD prédomine, et il devient petit lorsque les courbes ont un épaulement (terme en βD^2) important.

Ce modèle peut avoir l'interprétation suivante: la partie linéaire αD décrit la mortalité de la cellule induite par un seul événement (événement léthal), et le terme quadratique βD^2 traduit la mort cellulaire résultant de deux événements sublétaux indépendants produits par le passage de deux particules distinctes.

Les particules ionisantes de haut TEL, par exemple les ions atomiques ou les neutrons, produisent de grandes densités d'ionisation, ce qui favorise la production de lésions létales par un seul passage d'une particule ionisante. La loi de survie des cellules est linéaire. Les courbes de survie cellulaire ne présentent pas, ou peu, d'épaulement aux petites valeurs de la dose.

12. COURBES DE RESPONSE

La représentation d'un effet biologique observé (par exemple, induction d'une tumeur ou réponse tissulaire déterministe, ...) en fonction de la dose d'irradiation est appelé la courbe de réponse à une dose. Généralement, plus la dose augmente, plus l'effet augmente aussi.

On trouve trois types de relation dose – réponse tissulaire sont connus: linéaire; quadratique linéaire; et sigmoïde.

Les courbes de réponse à la dose peuvent avoir ou ne pas avoir un seuil (valeur de dose en dessous de laquelle aucun effet n'est observé). Différentes courbes dose-réponse sont présentées sur la figure 8.

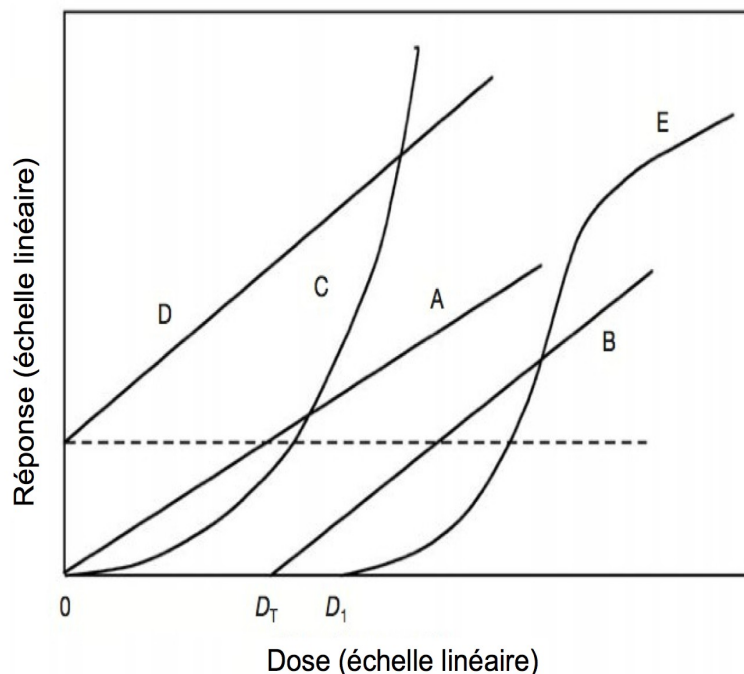


Figure. 8 : Courbes schématiques réponse- dose typiques pour induction du cancer (courbes A, B, C et D) et pour réponse tissulaire (courbe E). La courbe A représente une relation linéaire sans seuil; la courbe B représente une relation linéaire avec le seuil D_T ; la courbe C représente une relation quadratique linéaire sans seuil (supposée pour les effets stochastiques, par exemple la cancérogenèse); la courbe D représente une relation linéaire sans seuil (la zone en dessous de la ligne pointillée représente une incidence naturelle d'un effet); et la courbe E représente une relation sigmoïde avec le seuil D_1 , par exemple les effets déterminants dans les tissus.

13. CELLULES NORMALES ET TUMORALES

Le but de la radiothérapie est de délivrer suffisamment de rayonnement (une dose d'irradiation externe) à la tumeur pour la détruire sans irradier les tissus normaux (sains) afin d'éviter des complications graves (morbidité).

La figure 9 montre, le principe de la radiothérapie. On trace généralement deux courbes sigmoïdes, la première représente la probabilité de contrôle de la tumeur (TCP) (courbe A) et la deuxième représente la probabilité de complication des tissus normaux (NTCP) (courbe B).

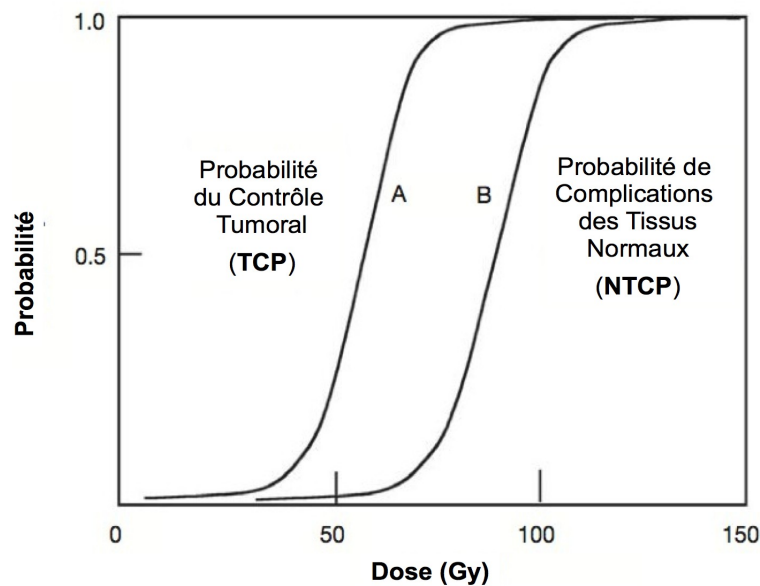


Figure. 9 : Le principe du rapport thérapeutique. La courbe A représente le TCP, la courbe B la probabilité de complications des tissus normaux NTCP.

Dans cette technique, le choix optimal de la dose prescrite dans le traitement d'une tumeur donnée est tel qu'il maximise le TCP et simultanément minimise le NTCP. Pour un bon traitement typique de radiothérapie, $TCP \geq 0,5$ et $NTCP \leq 0,05$.

Plus la courbe B (NTCP) est le plus loin possible à droite de la courbe A (TCP), plus il est facile d'atteindre l'objectif radiothérapeutique.

* **Le rapport thérapeutique** : est calculé par le rapport des doses du TCP et du NTCP à un niveau de réponse spécifié (généralement 0,05) pour les tissus normaux. plus le rapport thérapeutique est grand, moins le traitement entraînera de complications .

Le rapport thérapeutique varie en fonction de nombreux facteurs, tels que le débit de dose et la TEL de l'irradiation, la présence de radiosensibilisateurs ou de radioprotecteurs, la conception du plan de traitement et sa précision.

Remarque : La figure 9 montre une situation idéale; en réalité, la courbe TCP est généralement moins profonde que la courbe NTCP, parce que les tumeurs sont plus hétérogènes que les tissus normaux. De plus, la courbe TCP n'atteint jamais une valeur de 1.0, en raison de la propagation microscopique ou métastatique de la maladie au-delà du site tumoral primaire. Il est impératif que les doses moyennes aux tissus normaux soient maintenues inférieures aux doses aux tumeurs afin de minimiser les complications du traitement et d'optimiser les résultats du traitement.

14. EFFET D'OXYGÈNE

Les cellules peuvent être distinguées en hypoxique (peu oxygénée), anoxique ou oxique (bien oxygénée), si le taux d'oxygène y présent est faible, normal ou élevé, respectivement.

La présence ou l'absence de la molécule d'oxygène dans une cellule influence l'effet biologique des rayonnements ionisants. En effet : plus l'oxygénation des cellules est supérieure à l'anoxie (taux normal d'oxygène dans la cellule), plus l'effet biologique des rayonnements ionisants est important. L'oxygène a donc un effet de sensibilisateur pour la cellule, ceci dit que les cellules hypoxiques sont plus radio-résistantes par rapport aux cellules bien oxygénées. La dose nécessaire pour détruire une cellule hypoxique est 2,5 à 3 fois plus importante que celle nécessaire pour détruire la même cellule bien oxygénée. L'effet d'oxygène est encore plus grand pour les rayonnements à faible TEL (voir figure 10).

Une interprétation de l'effet oxygène est relié à la grande affinité électronique de la molécule d'oxygène pour former l'ion moléculaire négatif O^{-2} . La molécule d'oxygène capte les électrons secondaires émis par les rayonnements ionisants et diminue alors les possibilités de réparation par recombinaisons électroniques des molécules biologiques ionisées ce qui rend le milieu favorable à la destruction cellulaire (formations de peroxydes responsables de lésions de l'ADN).

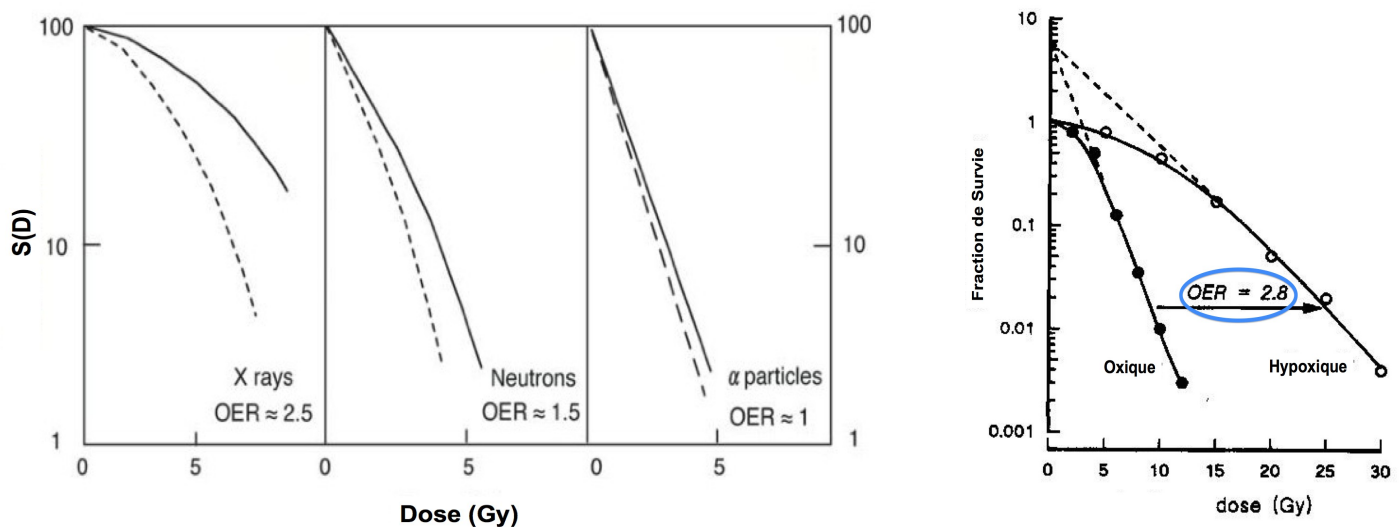


Figure. 10 : A gauche : courbes de survie cellulaires typiques pour les rayons X, les neutrons et les particules α . Les courbes solides représentent la survie des cellules hypoxiques, et les courbes en pointillés sont pour les cellules bien oxygénées. A droite : OER.

La figure 10 (à gauche) montre bien que l'effet est assez dramatique (plus important) pour les rayonnements à faible TEL (faiblement ionisants), tandis que pour les rayonnements à TEL élevé (fortement ionisants), il est beaucoup moins prononcé.

* **OER**: On définit le rapport de renforcement (ou d'amélioration) de l'oxygène (*the Oxygen Enhancement Ratio*) OER par le rapport des doses en absence et en présence d'oxygène dans les cellules (cellules hypoxiques contre cellules bien oxygénées (figure 10 (à droite)) pour produire un même effet biologique (par exemple taux de mortalité de 50 %).

$$\text{OER} = \frac{\text{Dose pour produire un effet donné en absence de l'oxygène}}{\text{Dose pour produire le même effet en présence de l'oxygène}} \quad (2)$$

- L'OER ne s'observe que si l'oxygène est présent pendant l'irradiation. Il croît avec la pression d'oxygène jusqu'à la saturation pour les valeurs de pressions supérieures à environ 30 mm de mercure.

- Le rapport OER des rayons X et des électrons est d'environ 3 à des doses élevées et il est égal à 2 pour des doses de 1 - 2 Gy.

- L'OER diminue avec l'augmentation du TEL. Il s'approche de la valeur 1 pour environ TEL = 150 keV / μm (voir figure 11).

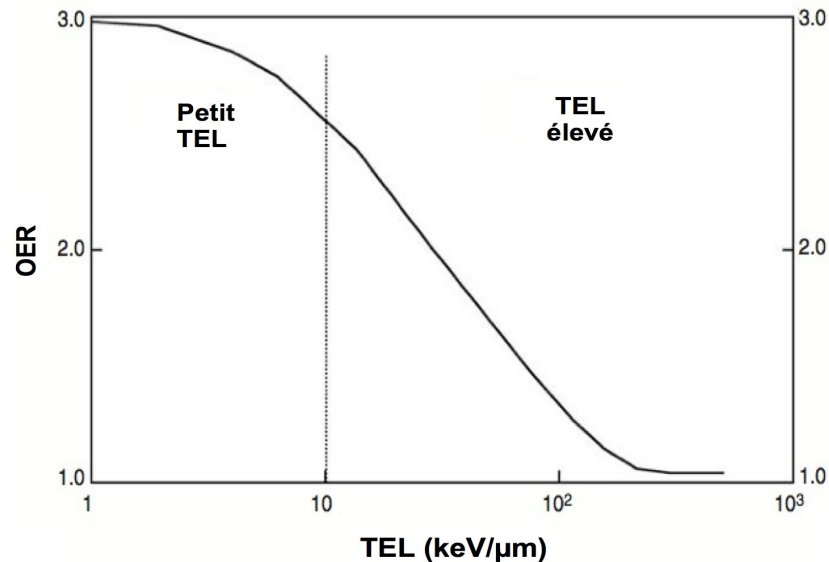


Figure. 11 : Variation de l'OER en fonction du TEL. La ligne pointillée verticale sépare la région TEL faible (TEL < 10 keV/ μm), et la région TEL élevée (TEL > 10 keV/ μm).

Remarques :

- Les cellules à la périphérie des cordons tumoraux qui se développent autour des vaisseaux sanguins deviennent hypoxiques de manière chronique en raison de la consommation de la plupart de l'oxygène près du vaisseau sanguin.
- La réoxygénation est le processus par lequel les cellules hypoxiques deviennent bien oxygénées après irradiation ce qui permet la destruction et l'élimination des cellules après avoir les rendre plus radiosensibles.

15. EFFICACITÉ BIOLOGIQUE RELATIVE

L'efficacité biologique relative EBR (*relative biological effectiveness RBE*) compare la dose du rayonnement standard (ou de *référence*) à la dose produite par le rayonnement considéré (de test) pour produire un même effet biologique spécifique. Historiquement, le rayonnement standard a été considéré les rayons X de 250 kVp, mais actuellement il est recommandé d'utiliser les rayons γ de ^{60}Co . L'EBR est défini par le rapport (> 1 par définition) suivant:

$$\text{EBR} = \frac{\text{Dose du rayonnement de référence pour produire un effet biologique}}{\text{Dose du rayonnement considéré pour produire le même effet biologique}} \quad (3)$$

- L'EBR dépend de type de rayonnement (du TEL), de type de cellule ou de tissu, de l'effet biologique étudié, de la dose, du débit de la dose et du fractionnement de la dose (qu'on étudiera dans la section suivante).

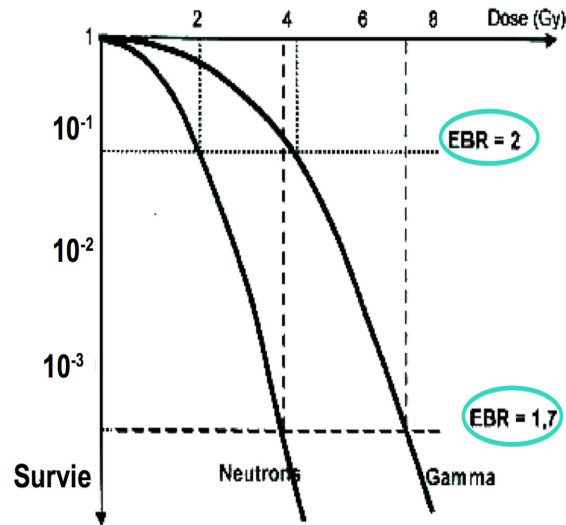


Figure. 12 : Un exemple de valeurs de EBR à deux niveaux de survie différents (deux effets différent). L'E.B.R. est toujours défini par rapport à un effet biologique donné et n'est pas donc le même pour une qualité de rayonnement donné pour tout les effets.

- En général, le EBR augmente avec le TEL pour atteindre une valeur maximale de 3 à 8 (en fonction du niveau de la destruction des cellules) à TEL égal à 200 keV/ μ m, puis il diminue en raison d'une surcharge énergétique, comme le montre la figure 13.

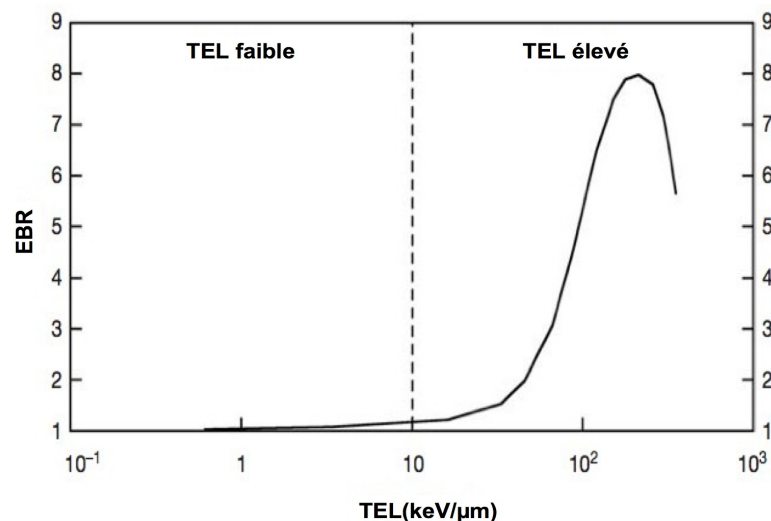


Figure. 13 : Variation du RBE en fonction du TEL. La ligne verticale en pointillée sépare la région du TEL faible (où $EBR \sim 1$) à la région TEL élevé (où le EBR croit avec le TEL pour atteindre un pic d'environ 8 pour $TEL = 200 \text{ keV}/\mu\text{m}$, puis diminue).

- Une augmentation de l'EBR en elle-même n'offre aucun avantage thérapeutique à moins qu'il n'y ait un effet différentiel rendant l'EBR pour les tissus normaux plus petit que celui pour la tumeur, augmentant le niveau relatif de destruction des cellules tumorales et le rapport thérapeutique.

16. FRACTIONNEMENT

les effets biologiques d'une dose donnée sont différents si cette dose est délivrée en une seule fois ou si elle est fractionnée. Le rayonnement délivré à petit débit de dose produit moins de dommages cellulaires et la réparation des dommages sublétaux peut être effectuée très efficacement pendant l'exposition fractionnée.

Expérimentalement, on a observé que lorsque le débit de dose diminue, la pente de la courbe de survie devient moins profonde (plus petite) et l'épaulement tend à disparaître (voir figure 14, les courbes discontinues). Dans le modèle quadratique linéaire α ne change pas de manière significative, cependant β diminue et tend vers 0).

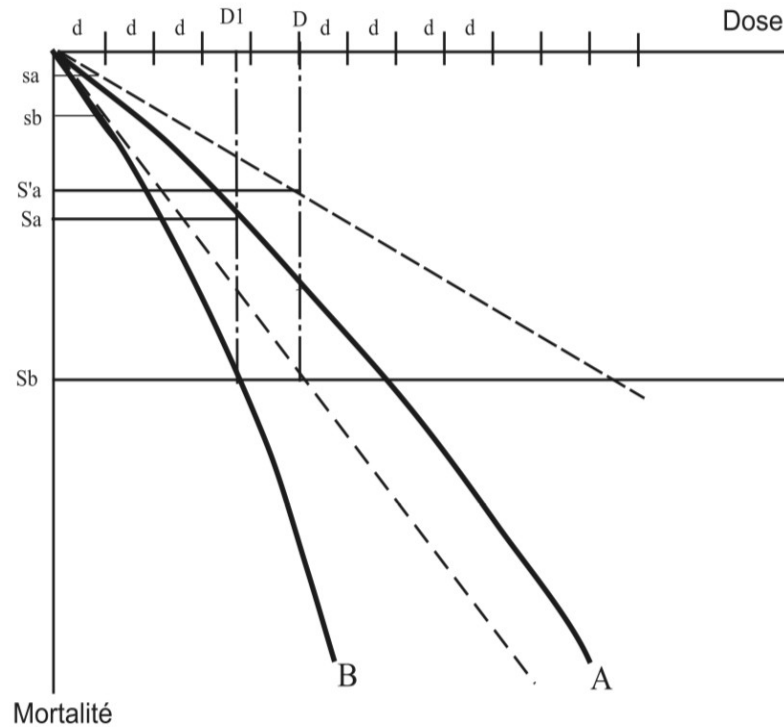


Figure. 14 : Illustration du fractionnement de dose. Les lignes discontinues représentent la survie des cellules des populations cellulaires A et B après fractionnement.

Des débits de dose typiques utilisés en radiothérapie sont de l'ordre de:

- 1 Gy/min en radiothérapie standard et en curiethérapie à haut débit de dose (HDR);
- 0,1 Gy/min en TBI (Total Body Irradiation);
- 0,01 Gy/min en curiethérapie à faible débit de dose (LDR).

* Le principe de la technique de la radiothérapie est basé sur le fractionnement du traitement en plusieurs séances de façon à ce que la dose globale soit délivrée sur une période de plusieurs semaines ce qui entraîne un meilleur rapport thérapeutique. Cependant, pour atteindre un niveau souhaité de dommages biologiques, la dose totale dans un traitement fractionné doit être beaucoup plus grande que celle fournie par séance.

* Le fractionnement est fondé sur 5 facteurs biologiques principaux appelés les **5R** de la radiothérapie:

- **Radiosensibilité** : Les cellules de mammifères ont différentes radiosensibilités.
- **Réparation** : Les cellules peuvent réparer les dommages sublétaux causés par les radiations. Il s'agit d'un processus biologique (*les mécanismes de protection*) qui implique une variété

d'enzymes de réparation, ...

- **Repeuplement** (repopulation) : Les cellules se repeuplent en recevant des doses fractionnées.
- **Redistribution** : La redistribution dans les populations de cellules proliférantes tout au long des phases du cycle cellulaire augmente la destruction cellulaires dans un traitement fractionné par rapport à un traitement en une seule fois.
- **Réoxygénation** : La réoxygénation des cellules hypoxiques tumorales se produit au cours d'un traitement fractionné, ce qui les rend plus radiosensibles aux doses de rayonnement suivantes.

* Le fractionnement conventionnel est expliqué comme suit: la division de la dose en fractions multiples épargne les tissus normaux par la réparation des dommages sublétaux entre les fractions de dose et le repeuplement des cellules. La réparation des dommages sublétaux est plus importante pour les tissus à réaction tardive et le repeuplement est plus important pour les tissus à réaction précoce.

* Le fractionnement augmente les dommages causés aux tumeurs par la réoxygénation et la redistribution des cellules tumorales. Un équilibre est atteint entre la réponse de la tumeur et les tissus normaux à réaction précoce et tardive, de tel sorte que de petites doses par fraction conservent préférentiellement les réactions tardives, et une durée de programme raisonnable permet la régénération des tissus à réaction précoce et la réoxygénation de la tumeur.

* **L'action du fractionnement de dose sur deux populations différentes** :

On considère deux populations cellulaires :

- la population B, présente faible un épaulement et une pente initiale à l'origine (droite discontinue) plus grande et dont le taux de mortalité est important.
- la population A est caractérisée par une faible pente initiale à l'origine et un plus grand épaulement.

Soient S_a et S_b les taux de survies de deux populations cellulaires irradiées en une seule fois par la dose D_1 (figure 14).

On souhaite comparer l'évolution des taux de survies des deux populations après un fractionnement. Partant du principe de fixer un effet biologique donné (c-à-d un taux de survie (mortalité) bien déterminé, par exemple S_b) produit par la dose D_1 délivrée en seule fois pour la population B.

On suppose, ensuite, fractionner en N irradiations la dose D délivrée **pour obtenir le même taux de survie S_b** pour les deux populations A et B, ($D = N d$ est appelée la dose iso-effet pour S_b).

Les taux de survies obtenus après le fractionnement sont présentés par les courbes discontinues. On observe bien que la survie S'_a de la population A a augmenté (la mortalité est diminuée) ; S'_a est plus grand que S_a . Ce qui implique que le fractionnement de la dose a entraîné une protection relative de la population A par rapport à B.

On peut estimer les rapports des taux de survie en fonction du nombre de fractions N . Soient s_a et s_b respectivement les taux de survie pour une dose de fractionnement élémentaire d , on a alors :

$$s_a = \exp(-\alpha_a d) \quad \text{et} \quad s_b = \exp(-\alpha_b d)$$

les valeurs des α_i représentent les pentes des droites tangentielles à l'origine des courbes de survie (les droite en pointillée).

Et après le fractionnement, les taux de survie mesuré sur ces droite en pointillée en coordonnées semi-logarithmique, s'écrivent par les relations :

$$S'_a = \exp(-\alpha_a D) \quad \text{et} \quad S_b = \exp(-\alpha_b D)$$

Et on a : $D = N d$, on obtient :

$$\frac{S'_a}{S_b} = \left(\frac{s_a}{s_b} \right)^N \quad (4)$$

Le taux de survie de la population B est bien plus petit que celui de la population A. Une petite différence initiale dans les taux de survie est alors considérablement amplifiée par le fractionnement.

Remarques :

* Le fractionnement standard actuel est basé sur :

- 5 traitements quotidiens par semaine
- une durée totale de traitement de plusieurs semaines.

* D'autres régimes de fractionnement sont aussi à l'étude dans le but d'améliorer le rapport thérapeutique :

- (i) L'hyperfractionnement utilise plus d'une fraction par jour avec une plus petite dose par fraction (<1,8 Gy) pour réduire les complications à long terme et pour permettre la délivrance d'une dose tumorale totale plus élevée.
- (ii) Le fractionnement accéléré réduit le temps de traitement global, minimisant le repeuplement des cellules tumorales au cours du traitement.
- (iii) CHART (radiothérapie accélérée hyperfractionnée continue) est un programme expérimental utilisé avec 3 fractions par jour pendant 12 jours continus.

17. RADIOPROTECTEUR ET RADIOSENSIBILISATEURS

Divers agents chimiques peuvent influencer la réponse cellulaire aux rayonnements ionisants, en réduisant ou en améliorant la réponse cellulaire.

1- Les agents chimiques qui diminuent la sensibilité cellulaires à l'irradiation sont appelés **radio-protecteurs**. Ils influencent généralement les effets indirects des rayonnements en éliminant (ou diminuant) la production de radicaux libres. Les meilleurs sont les thiols (présence d'un groupe R-SH), ce sont des donneurs de H• (il neutralisent un radical), exemple: Amifostine. *D'autres molécules comme les alcools, la vitamine C ou le diméthylsulfoxyde DMSO captent très efficacement les radicaux hydroxyles. L'expérience montre qu'une concentration de DMSO de 1% du volume de la solution aqueuse diminue environ 70 à 80 % les effets des rayonnements.*

* On définit le facteur de modification de la dose (DMF) est défini comme suit:

$$\text{DMF} = \frac{\text{Dose pour produire un effet biologique avec radioprotecteur}}{\text{Dose pour produire un effet biologique sans radioprotecteur}} \quad (5)$$

2- Les agents chimiques qui augmentent la sensibilité cellulaires au rayonnement sont appelés **radio-sensibilisateurs** et ils agissent sur les deux effets directs et indirects du rayonnement. Quelques exemples de ces agents :

- les pyrimidines halogénées, qui s'intercalent entre les brins d'ADN et empêchent la réparation.
- l'oxygène a un effet important en radiothérapie ; le centre des tumeurs est généralement hypoxique (très résistant), d'où la nécessité de l'oxygénation pour augmenter la sensibilité). Les réactions de l'oxygène sont :

- avec les radicaux de l'eau : $H^{\bullet} + O_2 = HO_2^{\bullet}$
 - et avec les électrons aqueux: $e^{-} + O_2 = O_2^{-}$ (superoxyde).
- les composés contenant du bore, qui améliore les effets de la radiothérapie par neutrons thermiques (énergie cinétique de l'ordre de 0,025 eV). Le bore 10 a une section efficace (probabilité d'interaction par unité de surface) élevée pour la réaction avec les neutrons thermiques. Lorsqu'un neutron thermique interagit avec ^{10}B , un nucléide instable ^{11}B se forme qui subit une fission et produit des particules délivrant une dose élevée à proximité immédiate du composé contenant du bore.
- Parmi les composés qui sont des capteurs d'électrons secondaires et qui peuvent présenter des capacités de radiosensibilisation analogue à l'oxygène, le métronidazole (un antibiotique) est un bon radiosensibilisateur des cellules hypoxiques, son efficacité est d'autant plus importante que le rayonnement ionisant a un petit TEL.

BIBLIOGRAPHY

- I. E.B.Podgorsak, Radiation oncology physics : A Hand Book for Teachers and students, International Atomic Energy Agency, Vienna ISBN, 2005.
- II. M. Danielson, Le Cycle Cellulaire : la Mitose et la Méiose, SBI3U, 2014.
- III. Claude le Sech . Christian. Ngo, Physique Nucléaire des quarks aux applications, Dunod. Paris, 2010.
- IV. [RADIOBIOLOGIE, RADIOPATHOLOGIE, RADIOPROTECTION, Dr. Elif Hindié, Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Saint-Louis](#)