



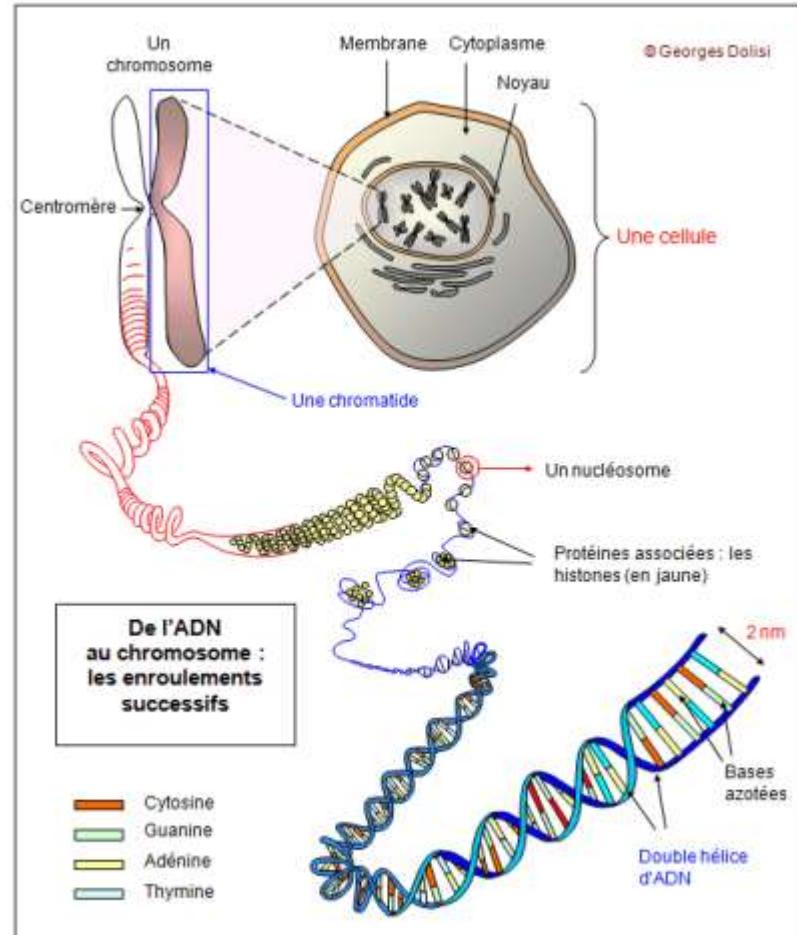
Notions fondamentales de radiobiologie

Notions fondamentales sur la cellule

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 nécessaire 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



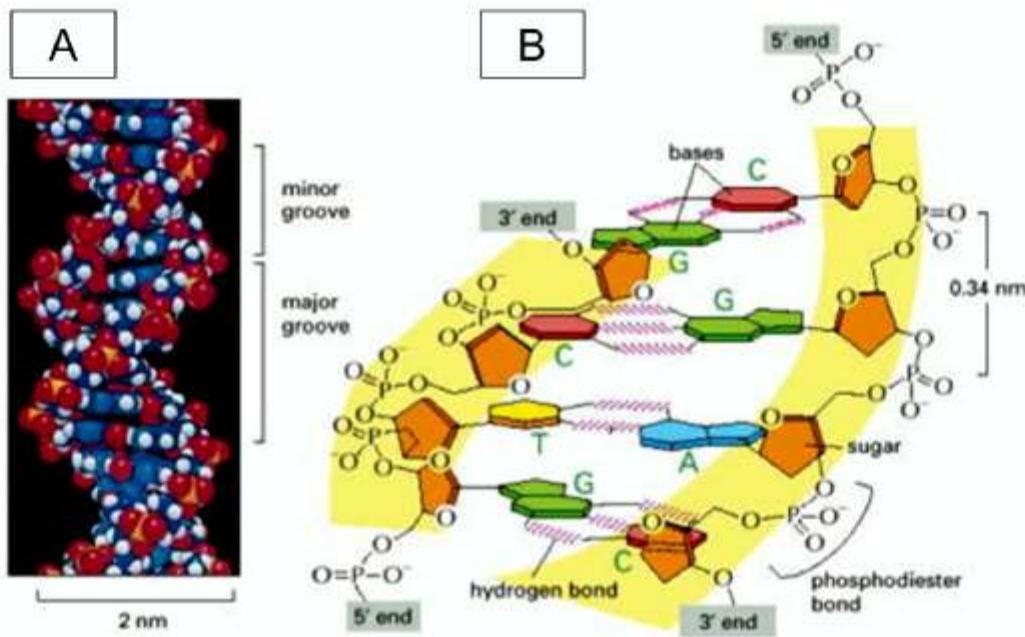


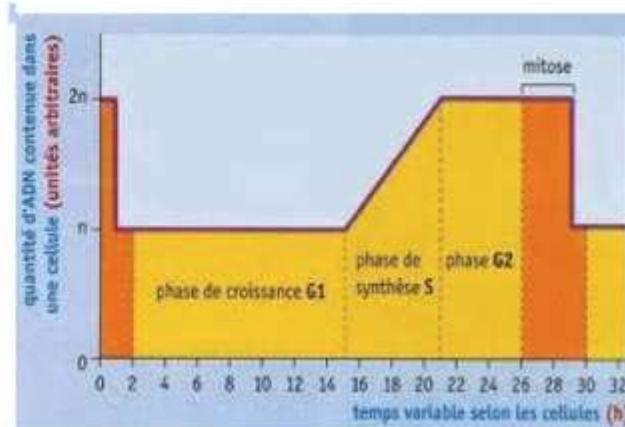
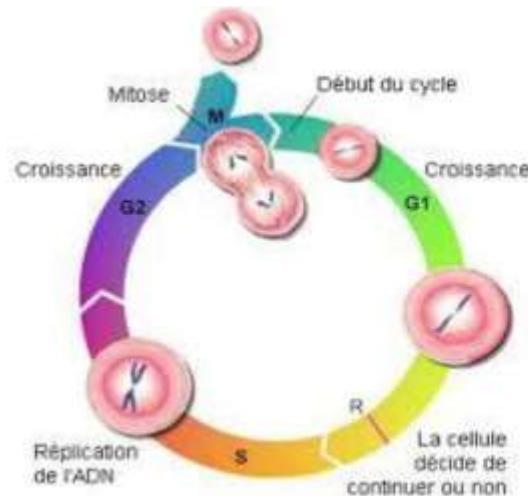
FIGURE 2.1 – Une molécule d'ADN est formée par deux brins d'ADN qui s'associent en orientation opposée, avec les bases orientées vers l'intérieur et les squelettes sucre-phosphate en surface. Les 2 brins s'enroulent en double hélice. La double hélice est stabilisée par des liaisons hydrogène qui s'établissent entre les bases : les bases A ne peuvent s'apparier qu'avec les bases T, et les bases C qu'avec les bases G. De ce fait, on dit que les 2 brins d'ADN sont de séquence inverse complémentaire. L'enroulement en double hélice créé deux sillons, un majeur et un mineur.

- A : modèle en boule de la double hélice. blanc = H, rouge = O, gris = C, jaune = P, bleu = N, vert = S
- B : Schéma de la structure en double hélice

Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est l'ensemble des phases (G₁, S, G₂, M) par lesquelles une cellule mère se divise en deux cellules filles (Figure I-6). On considère que la durée du cycle est de 20 heures : (phase G₁ = 8 heures ; phase S = 6 heures ; phase G₂ = 5 heures ; phase M = 1 heures).

- Phase G₁ (grossissement) : la cellule grossit régulièrement et intensifie son métabolisme
- Phase S (synthèse) : la cellule réplique son ADN.
- Phase G₂ (grossissement) : la cellule continue de grossir et synthétise des protéines en vue de la mitose.
- La mitose (M) : la cellule se divise en deux cellules filles. On assiste à une répartition du matériel génétique



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).

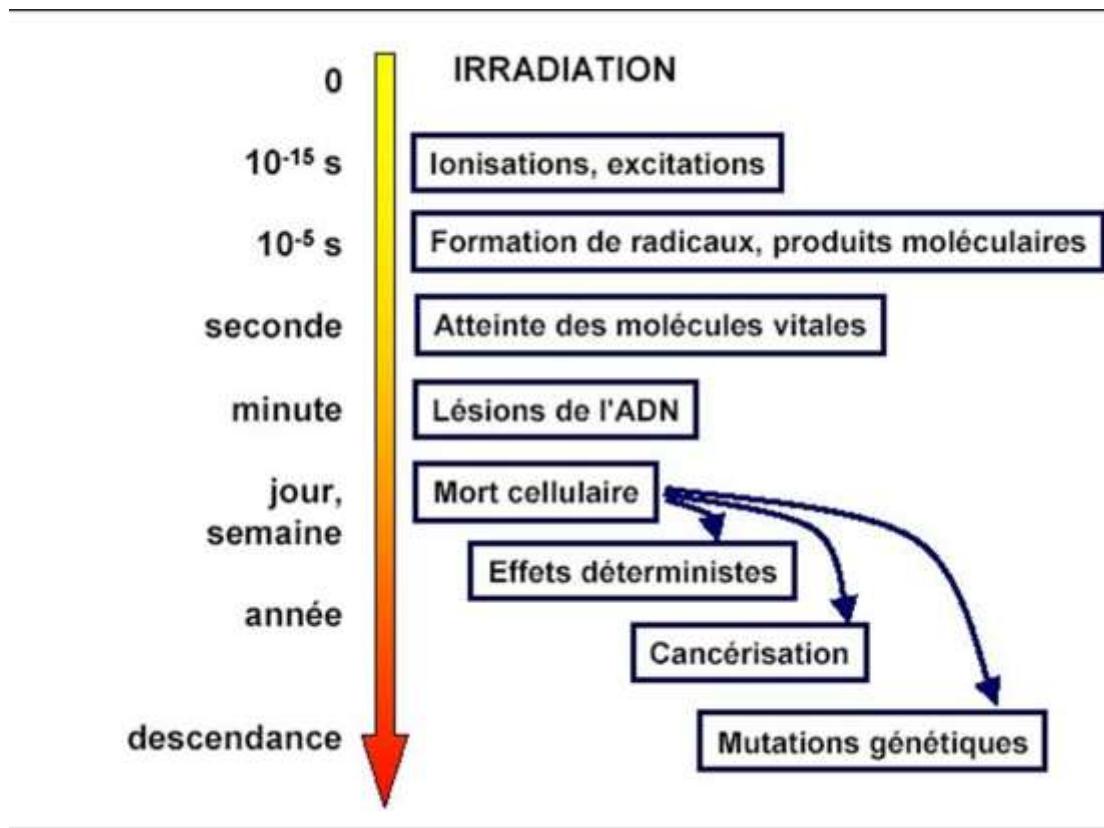
Les cellules différenciées peuvent être généralement détruites sous une irradiation de typiquement de 100 Gy, tandis que les cellules indifférenciées sont détruites par une dose de 2 Gy. L'effet des rayonnements sur une cellule dépend beaucoup de la phase du cycle cellulaire dans laquelle elle se trouve. 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.**

Les rayonnements ionisants peuvent également perturber le déroulement du cycle cellulaire et entraîner la mort de la cellule, en sachant que la cellule est plus radiosensible en phase G2 et en phase M.

II. Action des rayonnements ionisant et effet biologique

- 1) Action directe : transfert d'énergie directement sur les macromolécules (15-20%)
- 2) Action indirecte : formation de radicaux libres par radiolyse des molécules d'eau (mécanisme prépondérant)

Chronologie des effets biologiques



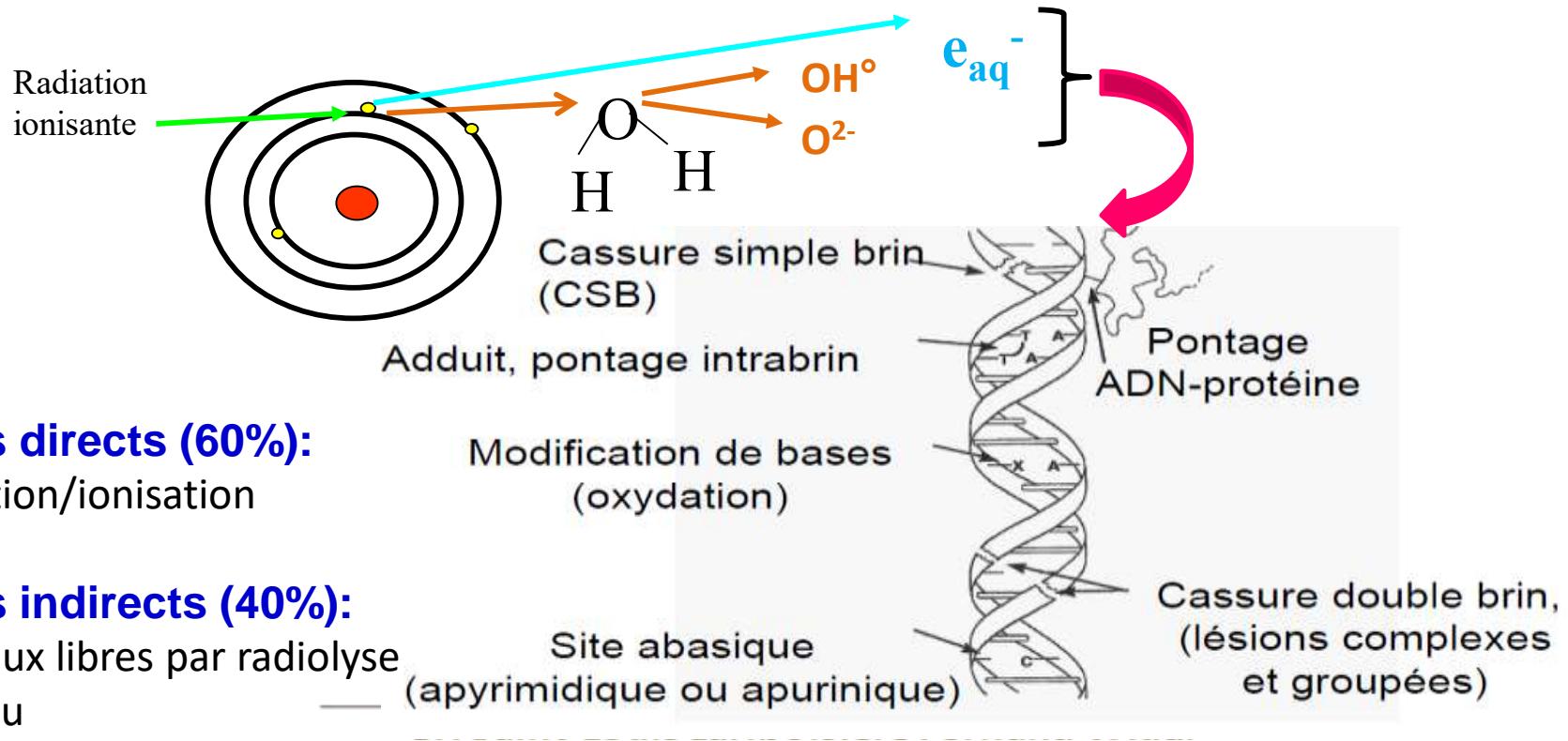
Etape physique

- 1) Excitation** : transfert d'énergie à un atome provoquant le passage d'un électron d'un orbite donné à un orbite plus externe d'énergie supérieure (électron moins lié)
- 2) Ionisation** : transfert d'énergie provoquant l'expulsion d'un électron, avec la création d'un vide dans le cortège électronique de l'atome

Etape chimique

- 1) Action directe** : transfert d'énergie directement sur les macromolécules (15-20%)
- 2) Action indirecte** : formation de radicaux libres par radiolyse des molécules d'eau (mécanisme prépondérant)

Lésions sur l'ADN



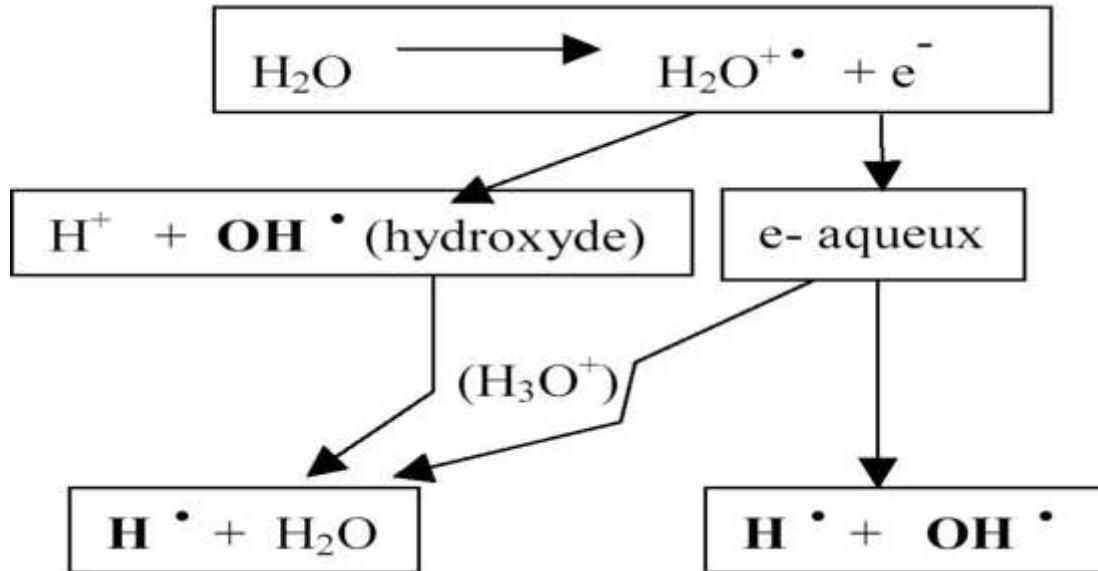
Effets directs (60%):

Excitation/ionisation

Effets indirects (40%):

Radicaux libres par radiolyse de l'eau

Radiolyse de l'eau



Recombinaison de radicaux



Les radicaux Hydroxydes OH[·]

Le radical OH[·] issu de la radiolyse de l'eau n'est pas un ion mais une molécule comportant un électron célibataire.

Cette molécule très réactive a une demi-vie très brève. Elle agit comme agent « oxydant », accepteur d'électron.

les radicaux hydroxydes OH[·] peuvent infliger 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

Radio-sensibilisateurs « Effet oxygène »

Effet important en radiothérapie

Les cellules hypoxiques sont jusqu'à 3 fois plus radiorésistantes

⇒ Le centre des tumeurs est d'habitude hypoxique!

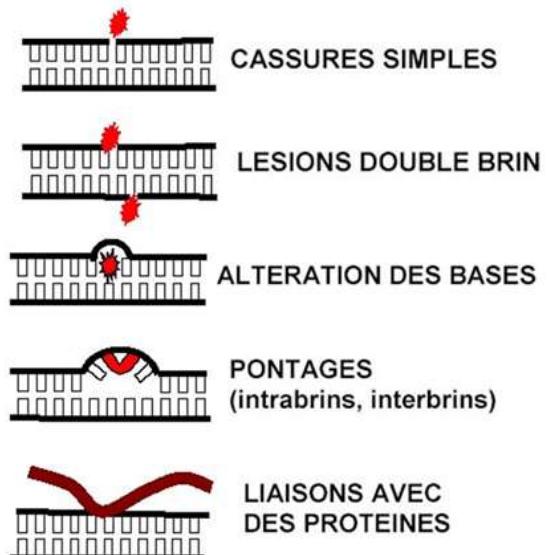
Atteintes des molécules

1) Lésions cytoplasmiques. 2) Lésions membranaires. 3) Lésions au noyau

Lésions nucléaires (à l'ADN)

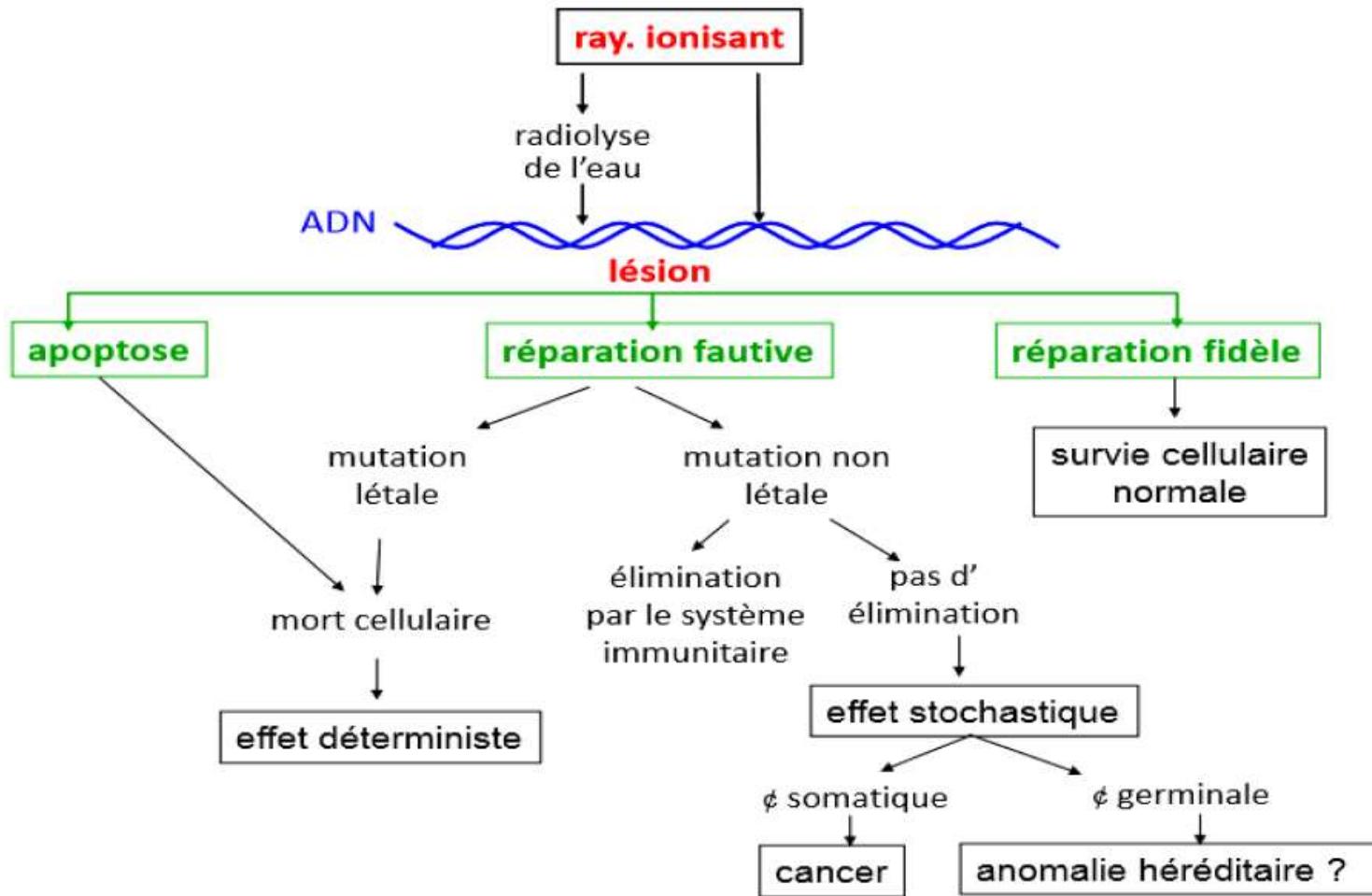
Cible volumineuse et fragile. Par rapport aux membranes, il suffit d'une dose 1000 fois inférieure pour provoquer la mort cellulaire.

- Cassures simple-brin : fréquentes; réparation facile
- Cassures double-brin : plus rares, de réparation difficile
- Altération des bases (bases pyrimidiques ++)
- Pontages intra-ADN (ex: dimères de thymidine)
- Liaison avec des protéines



☒ Ces lésions ne sont pas spécifiques aux rayonnements ionisants !

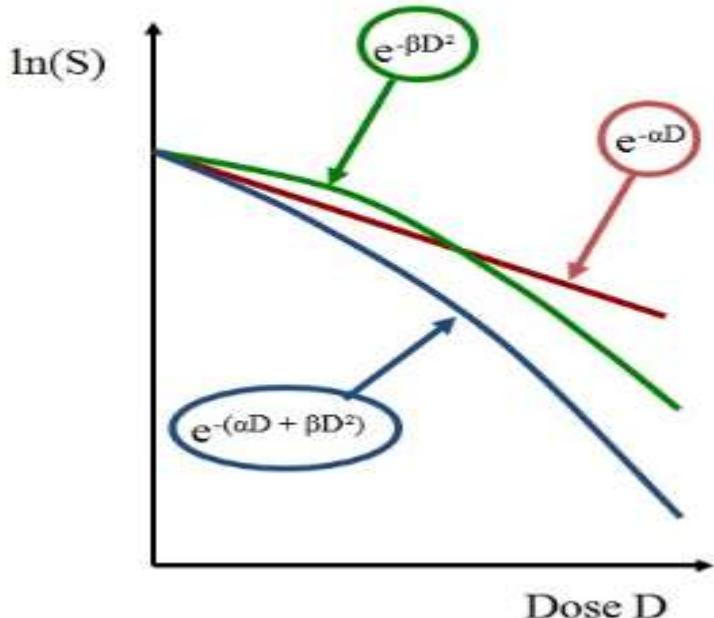
Mécanismes de réparation



Courbe de survie

Puisque la probabilité de mort cellulaire dépend de la dose absorbée, la question se pose quant à la loi qui exprime l'une en fonction de l'autre. La "courbe de survie" est la courbe $S(D)$ qui donne le pourcentage S de cellules qui survivent après une exposition à une dose D . Le modèle linéaire-quadratique est le modèle qui fait consensus actuellement. Il superpose une exponentielle décroissante pure (donc linéaire dans un graphe semi-log) de caractéristique α à une exponentielle décroissant selon D^2 (donc quadratique en vue semi-log) et de caractéristique β .

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



$S(D)$ 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

$\alpha \rightarrow$ lésions létale

$\beta \rightarrow$ lésions sub-létale

Efficacité biologique relative

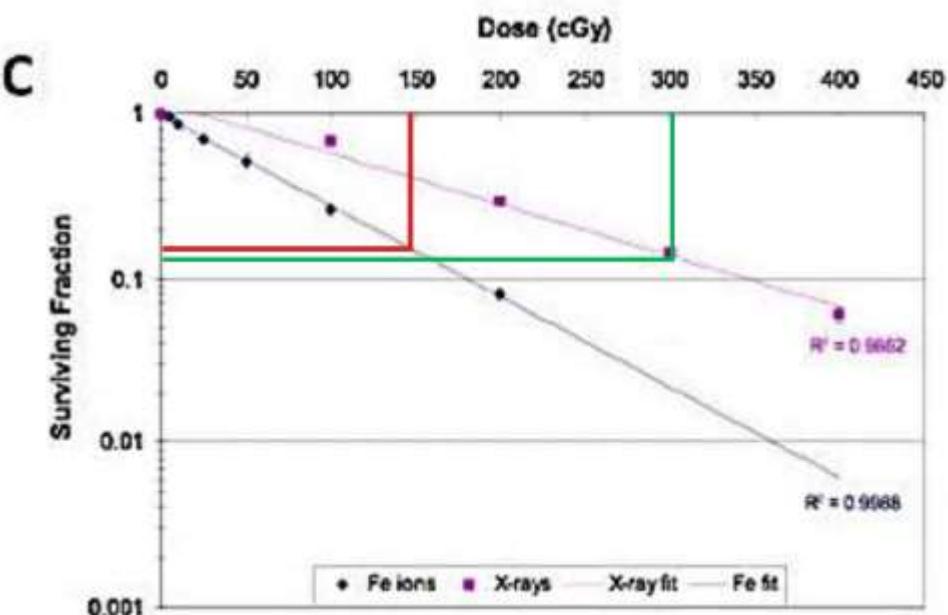
L'efficacité biologique relative EBR (relative biological effectiveness RBE) compare la dose du rayonnement standard (ou de référence) à la dose produite par le rayonnement considéré (de test) pour produire un même effet biologique spécifique. Historiquement, le rayonnement standard a été considéré les 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:

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

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.

(C) courbes de survie comparant les ions fer aux rayons X de 250 kV et permettant de calculer graphiquement l'efficacité biologique relative.

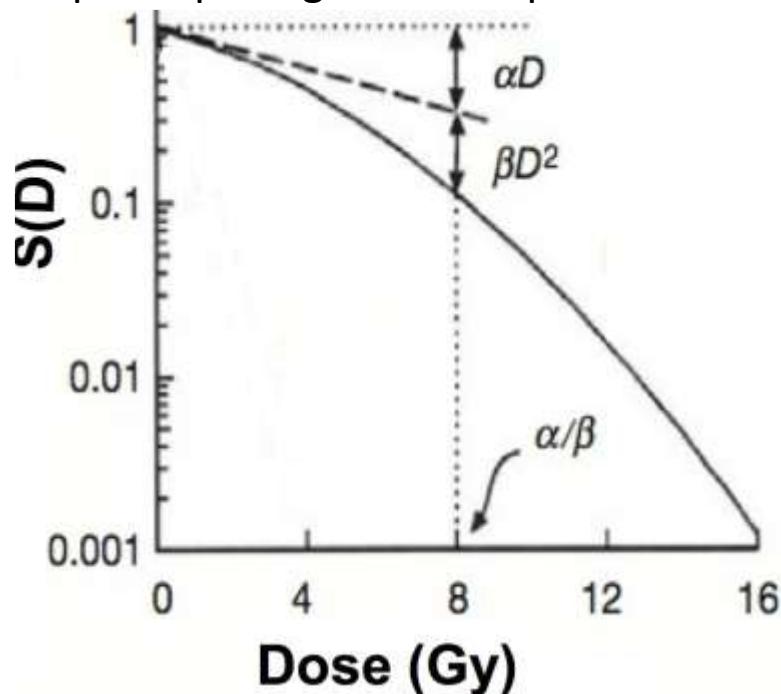
Efficacité biologique relative (EBR) : rapport de la dose d'un rayonnement de référence à la dose physique du rayonnement étudié produisant un même effet biologique (=même fraction de survie),
Ici EBR X = $300/150 = 2$



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 létal), et le terme quadratique βD^2 traduit la mort cellulaire résultant de deux événements sublétaux indépendants produits par le passage de deux particules distinctes



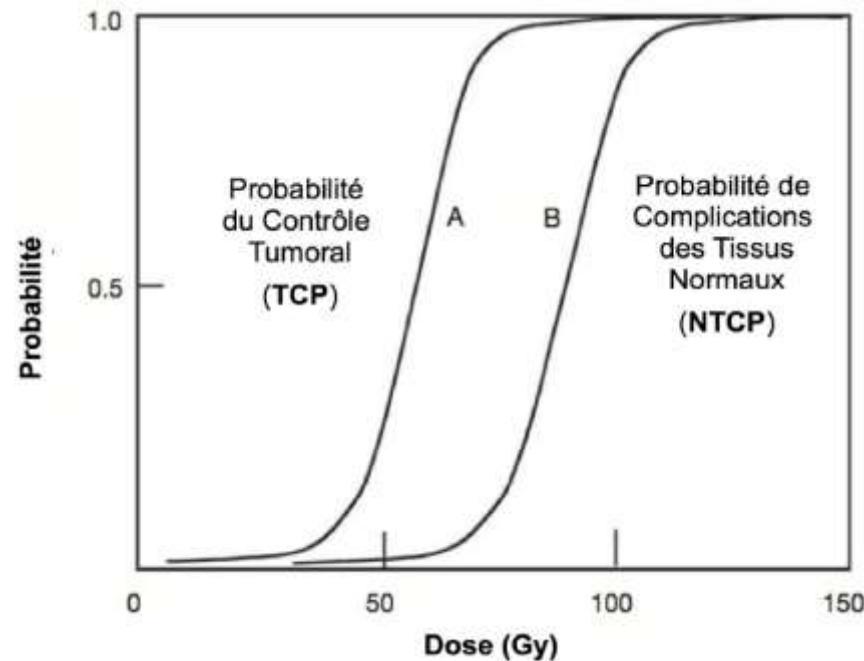
CELLULES NORMALALES ET TUMORALES

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 (morbilité). La figure 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).

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 radio thérapeutique.

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 radio sensibilisateurs ou de radio protecteurs, la conception du plan de traitement et sa précision.



Effet différentiel

La valeur du rapport α/β correspond à la dose pour laquelle la contribution des dommages létaux et sublétaux sur la survie est équivalente

$\alpha/\beta = 10$ Tissus à renouvellement rapide	Peau, Carcinomes
$\alpha/\beta = 3$	Poumon, Tube digestif, Mélanomes
$\alpha/\beta = 1$ Tissus à renouvellement lent	Moelle épinière, Tissu nerveux en général

La dose équivalente biologique

- BED: Fowler, 1989
- Pour comparer différents fractionnements

$$D [1 + d / (\alpha/\beta)] = \text{BED (en Gy)}$$

Equivalence de dose

- On cherche la dose D' équivalente délivrée en fractions de 2 Gy ($D' = n'.2$)
- À la dose D= 30 Gy/10 fractions
 - Pour la tumeur ?
 - Pour la moelle épinière ?
- $BED = D [1 + d/ (\alpha/\beta)]$
- $D (1 + d/ (\alpha/\beta)) = D' (1 + d'/ (\alpha/\beta))$

$$D' = D \cdot \frac{(\alpha/\beta + d)}{(\alpha/\beta + d')}$$

Nous avons: D = 30 Gy; d' = 3 Gy; d = 2 Gy;
Nous cherchons: D'

Pour un α/β de 10 Gy: $D' = 32.5 \text{ Gy}$

Pour un α/β de 2 Gy: $D' = 37.5 \text{ Gy}$

Facteurs modifiant les courbes de survie pour une dose donnée

1) Sensibilité aux rayonnements de la lignée cellulaire

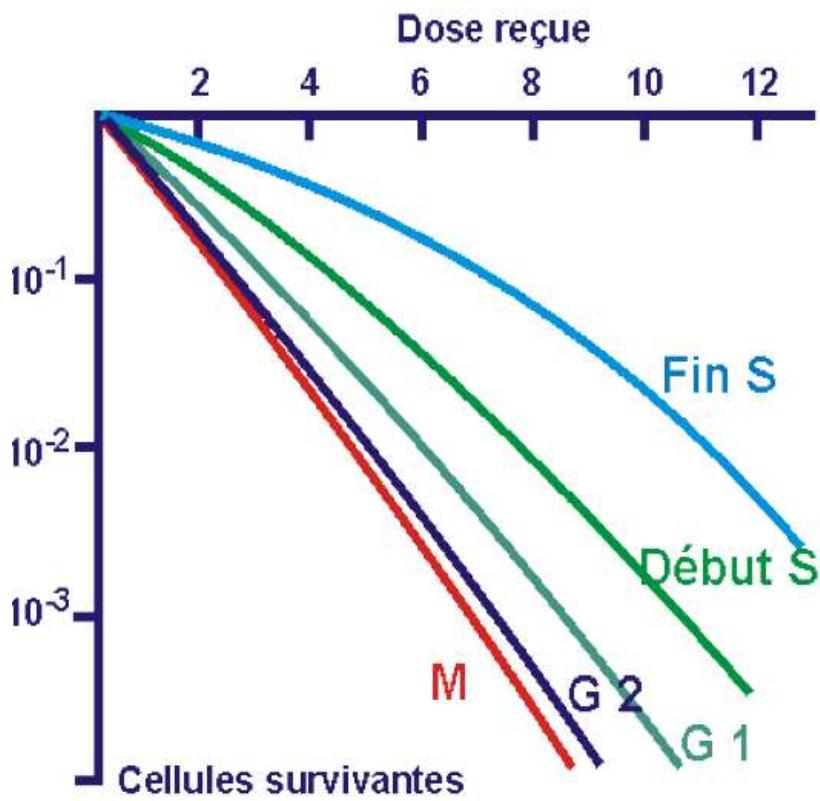
Ex: Les cellules souches de la moëlle osseuse sont plus sensibles que des fibroblastes

2) Nature du rayonnement : $\alpha > \beta, \gamma$ et X

3) Débit de dose : Une dose délivrée à haut débit cause plus de mortalité que la même dose étalée dans le temps.

4) Oxygénation : Les cellules en hypoxie sont plus résistantes

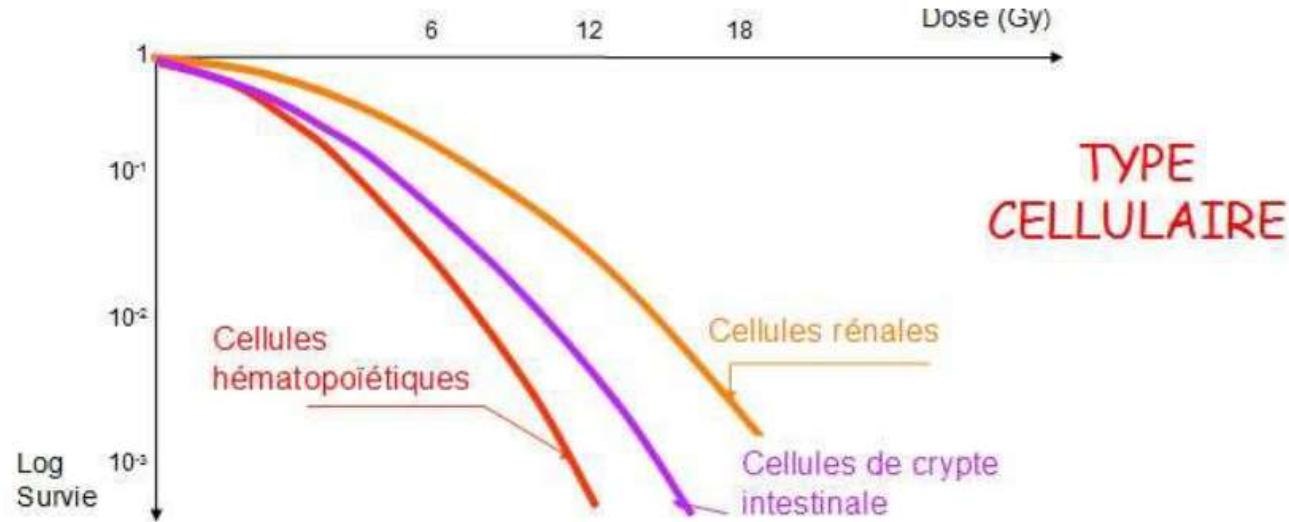
Sensibilité aux radiations ionisantes en fonction du cycle cellulaire



Courbe de survie des cellules de hamster chinois irradiées à diverses phases du cycle mitotique, après blocage et relargage du cycle cellulaire.

On remarque la sensibilité très importantes des phases M, G₂ et G₁ (là où existent des points de contrôle démontrés), et à l'inverse une sensibilité moindre pendant la phase S

Sensibilité aux radiations ionisantes en fonction du type cellulaire

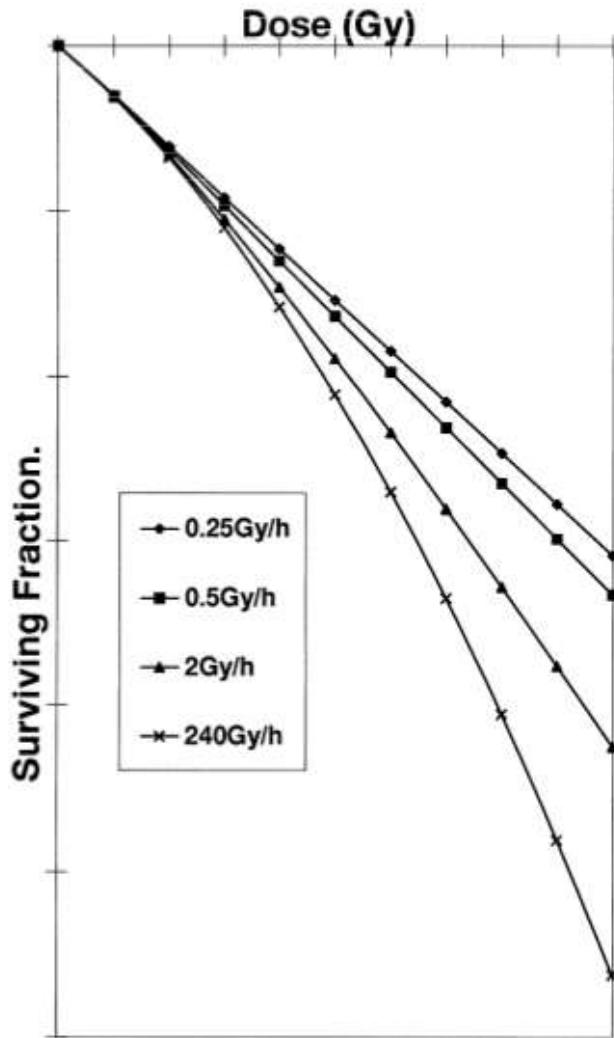


Courbes de survie pour différentes souches cellulaires et pour un même rayonnement

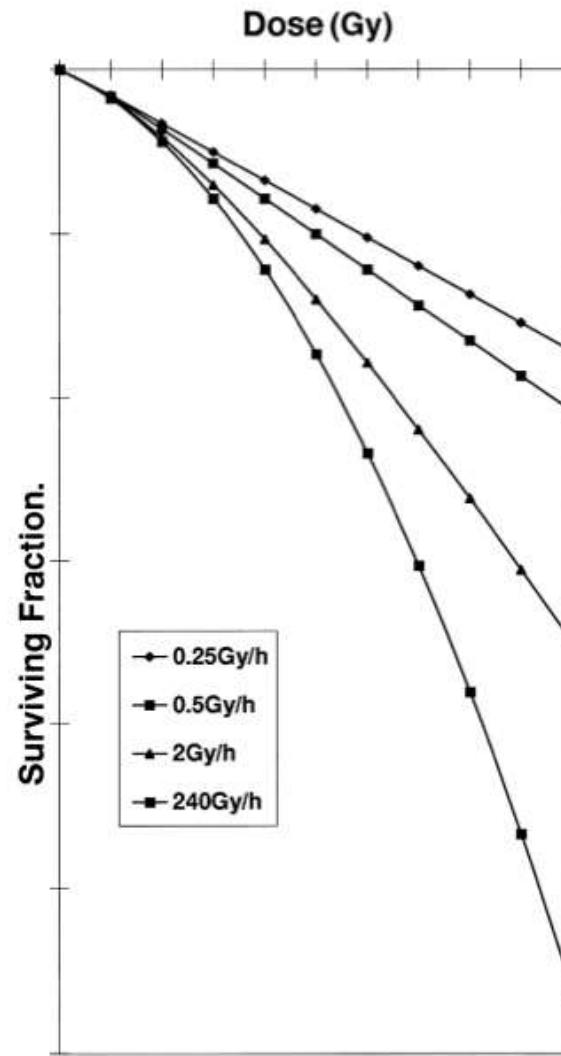
TYPE CELLULAIRE

La radiosensibilité est différente d'une lignée à l'autre ; les cellules souches hématopoïétiques et les cellules souches de la lignée germinale sont les plus radiosensibles. En général, moins une cellule est différenciée, plus elle est radiosensible.

Débit de dose et effet biologique



Effect of changing dose rate on a tumour
(assumed $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$, $\mu = 0.5 \text{ h}^{-1}$).



i. Effect of changing dose rate on a late-reacting normal tissue (assumed $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$, $\mu = 0.5 \text{ h}^{-1}$).

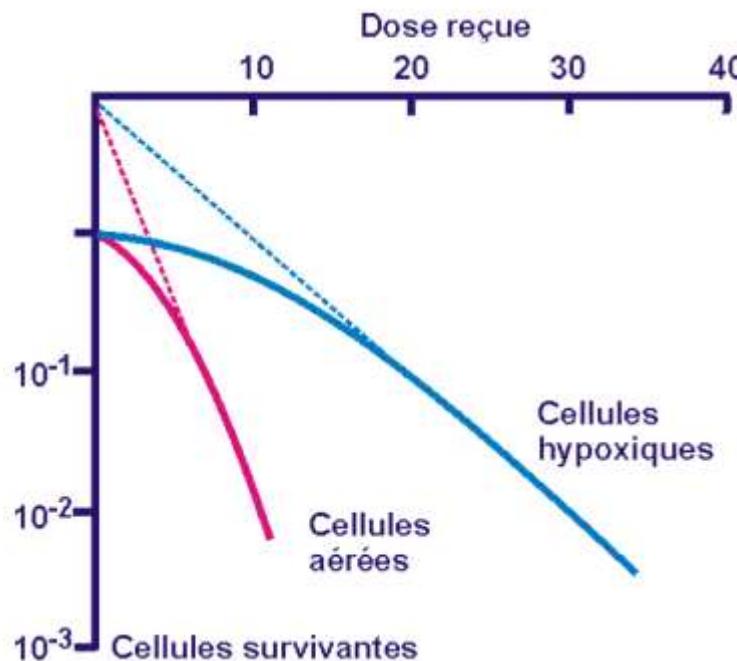
Sensibilité aux radiations ionisantes et effet oxygène

Les dérivés réactifs de l'oxygène :

(DRO ; en anglais : ROS, pour *Reactive Oxygen Species*) espèces chimiques oxygénées telles que des radicaux libres, des ions oxygénés et des peroxydes, rendus chimiquement très réactifs par la présence d'électrons de valence non appariés.

Exemples:

- l'anion superoxyde O_2^- ,
- l'oxygène singulet O_2^* ,
- peroxyde d'hydrogène H_2O_2 ,
- l'ozone O_3 .



La forme des courbes de survie est la même dans les deux cas, mais la dose nécessaire pour obtenir un taux de survie donné est environ 3 fois plus élevée en hypoxie.

L'OER (Oxygen Enhancement Ratio) est égal à 3 et il ne varie pas en fonction du taux de survie considéré ; l'oxygène est donc un simple « facteur modificateur de dose ».

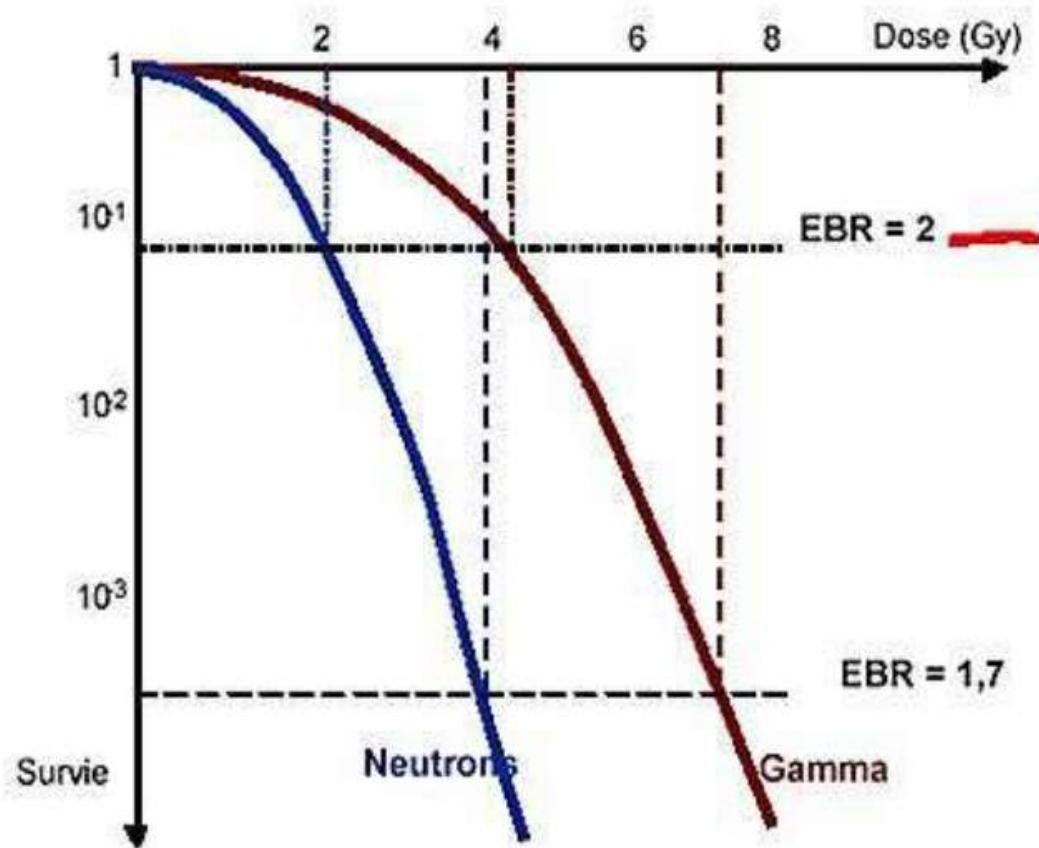
OER : On définit le rapport de renforcement (ou d'amélioration) de l'oxygène (the Oxygen Enhancement Ratio) OER par le rapport des doses en absence et en présence d'oxygène dans les cellules (cellules hypoxiques contre cellules bien oxygénées (figure 10 (à droite)) pour produire un même effet biologique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

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

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 .

Sensibilité aux radiations ionisantes en fonction de la nature du rayonnement



L'EBR_i, d'un rayonnement donné i, par rapport à un rayonnement de référence j, est égal au rapport des doses absorbées du rayonnement de référence j, et du rayonnement considéré, D_i, nécessaires à l'obtention d'un même effet biologique. $EBR_i = D_j/D_i$

L'EBR varie avec le TEL et la dose absorbée

rôle du transfert linéique d'énergie. Cette grandeur physique caractérise la densité d'ionisations par unité de longueur de trajectoire. Plus le transfert linéique d'énergie est élevé, plus la létalité sera grande car la cellule aura plus de difficulté à réparer correctement les lésions induites.

Différentiel de récupération: Principe du fractionnement.

Quand une région du corps est soumise à une dose de l'ordre du gray, par la suite la récupération des tissus sains est meilleure que la récupération des tumeurs, ce que la biologie explique mieux que la physique (le lecteur intéressé orientera utilement sa recherche vers ce que les biologistes appellent la règle des 4 "R": Réparation cellulaire, Réoxygénéation, Redistribution cellulaire et Repopulation).

On en tire le principe du fractionnement de la dose, largement utilisé dans le traitement des cancers: Une dose totale de quelques dizaines de grays est administrée en plusieurs séances séparées de 24 heures, à raison de deux grays, typiquement, par séance. L'idée est que dans l'intervalle séparant deux irradiations, les tissus sains récupèrent un peu mieux que les autres, ce qui permet un effet cumulatif appréciable sur l'ensemble du traitement.

