



Principes de la radiobiologie et de la radiothérapie

Y azid Belkacémi



Plan

- **Chimie des rayonnements**
- **Effets cellulaires des radiations ionisantes**
- **Effets tissulaires des radiations ionisantes**
- **Exemples en radiothérapie**
- **Radioprotection**

Chimie des rayonnements ionisants

- **Evénements initiaux**
- **Radiolyse de l'eau**
- **Formation des radicaux libres**
- **Action des RI directe et indirecte**
- **Effets oxygène**
- **Effets des modificateurs de la radiosensibilité**

Chimie des rayonnements ionisants

■ Evénements

Interactions des **particules ionisantes** avec le milieu biologique :

Selon l'importance de l'énergie transférée la molécule :

- Subit une ionisation
- Excitation
- Acquiert un supplément d'énergie thermique

Evénements physiques produits par une particule : la durée est très brève $< 10^{-13}$ s = étape physico-chimique

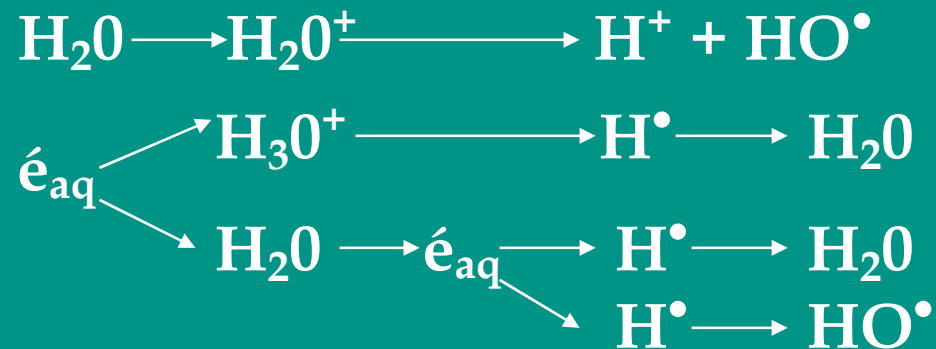
Chimie des rayonnements ionisants

■ Radiolyse de l'eau

- Environ 80% du poids des organismes = EAU
- Radical = atome qui présente un é non apparié = ce qui lui confère une forte réactivité chimique
- Un radical peut-être neutre ou chargé

Radicaux HO• et H• naissent lors de la radiolyse de H₂O

Ionisation :



Chimie des rayonnements ionisants

■ Echelle des temps en chimie

Temps (s)	Evénements
10^{-18}	Une particule traverse une molécule
10^{-15}	Intervalle de temps entre ionisations successives
10^{-12}	Diffusion des radicaux
10^{-11}	Électrons solvatés dans le milieu
10^{-10}	Les réactions de diffusion rapides sont terminées
10^{-5}	Capture des radicaux par des capteurs réactifs
1	La plupart des réactions chimiques sont terminées.

Chimie des rayonnements ionisants

■ Effets directs et indirects

Directs : les molécules excitées et ionisées présentent un excédent d'énergie et sont instables. Cette énergie peut-être expulsée:

- Emission de photons fluorescent (+ retour état initial)
- Rupture d'une liaison covalente avec scission moléculaire en 2 radicaux éphémères (10^{-5} s) qui portent un électron célibataire = grande réactivité

Indirects : Interaction des produits de radiolyse de l'eau avec les molécules contenues dans la solution aqueuse.

Exemple des RX :

Absorption de photons...Mise en mvt Ires...ionisations (RL) et excitation...Attaques des molécules=altérations chimiques dues à la rupture des liaisons...Réactions biochimiques...Effets biologiques

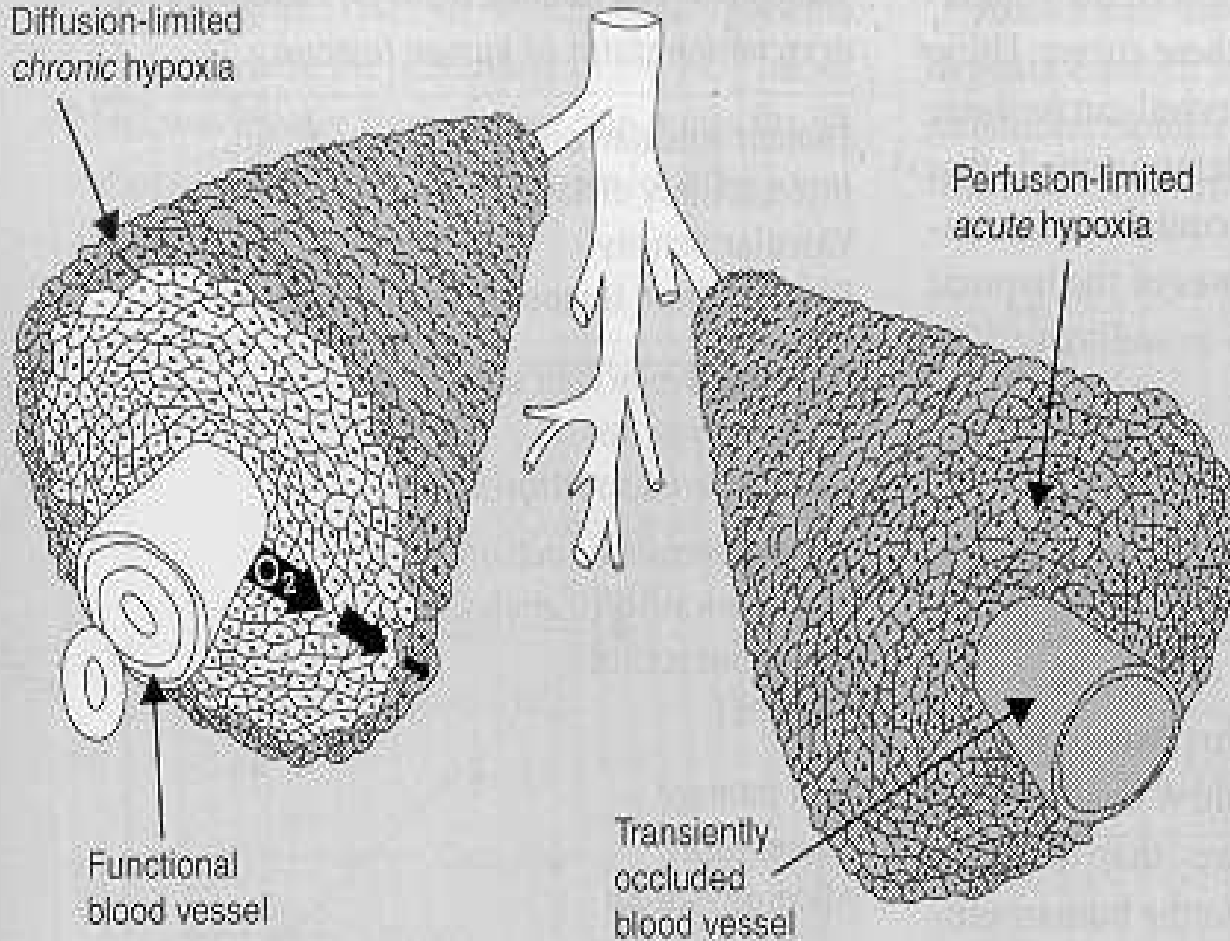
Chimie des rayonnements ionisants

■ Effet Oxygène

- L'oxygène est un radiosensibilisateur puissant : il augmente l'effet de l'irradiation
- Pour des ray. de faible TEL : en anoxie il est nécessaire de multiplier la dose par 2.5 à 3 pour obtenir un effet id qu'en présence de O₂
- OER : Oxygen enhancement ratio = le rapport des doses nécessaires pour obtenir le même effet qu'en présence d'O₂
- O₂ : puissant oxydant car affinité pour les é. La capture d'é lors de l'ionisation empêche sa recombinaison immédiate
- Réactions avec les radicaux produits par la radiolyse de H₂O₂

Perfusion - Oxygenation

Diffusion-limited
chronic hypoxia



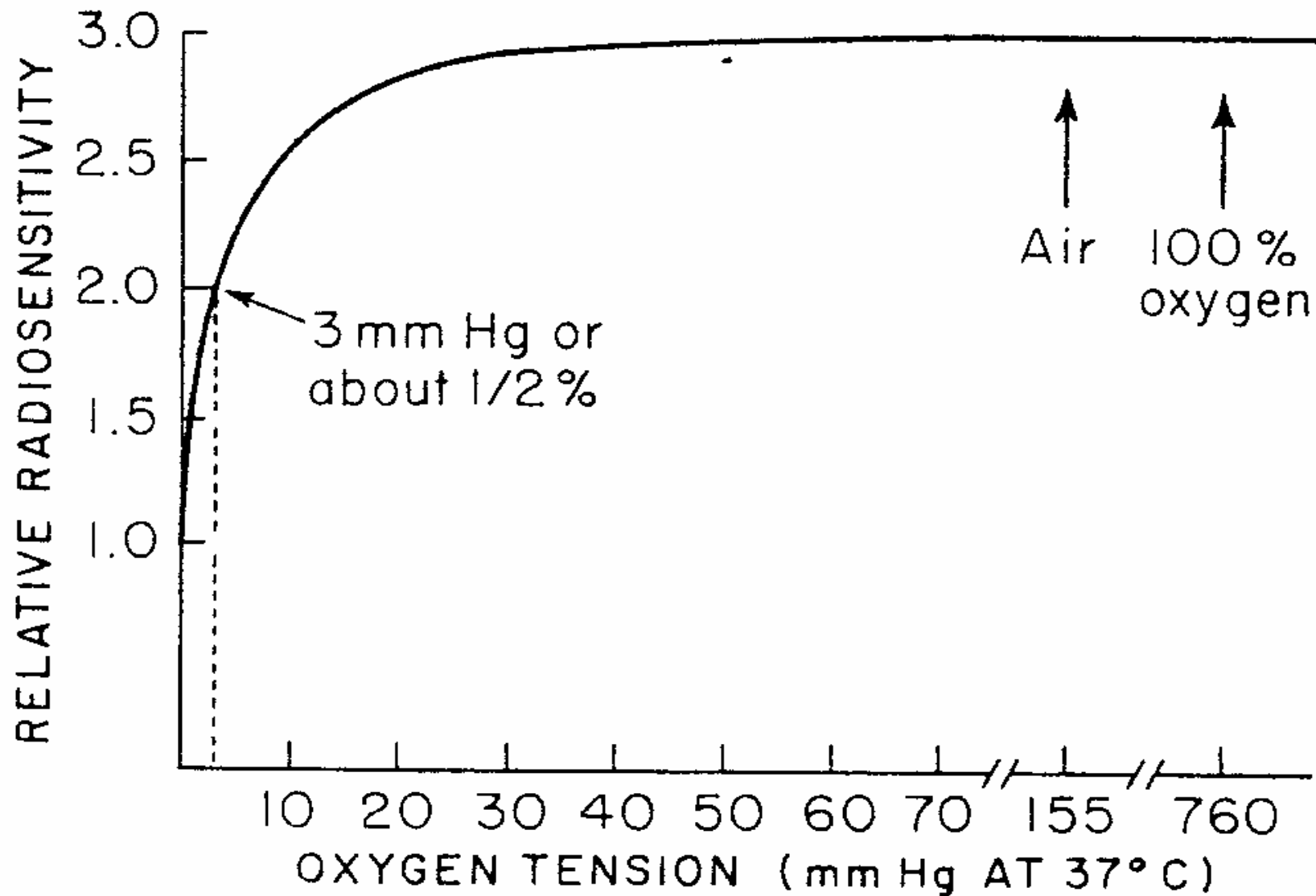
Perfusion-limited
acute hypoxia

Functional
blood vessel

Transiently
occluded
blood vessel

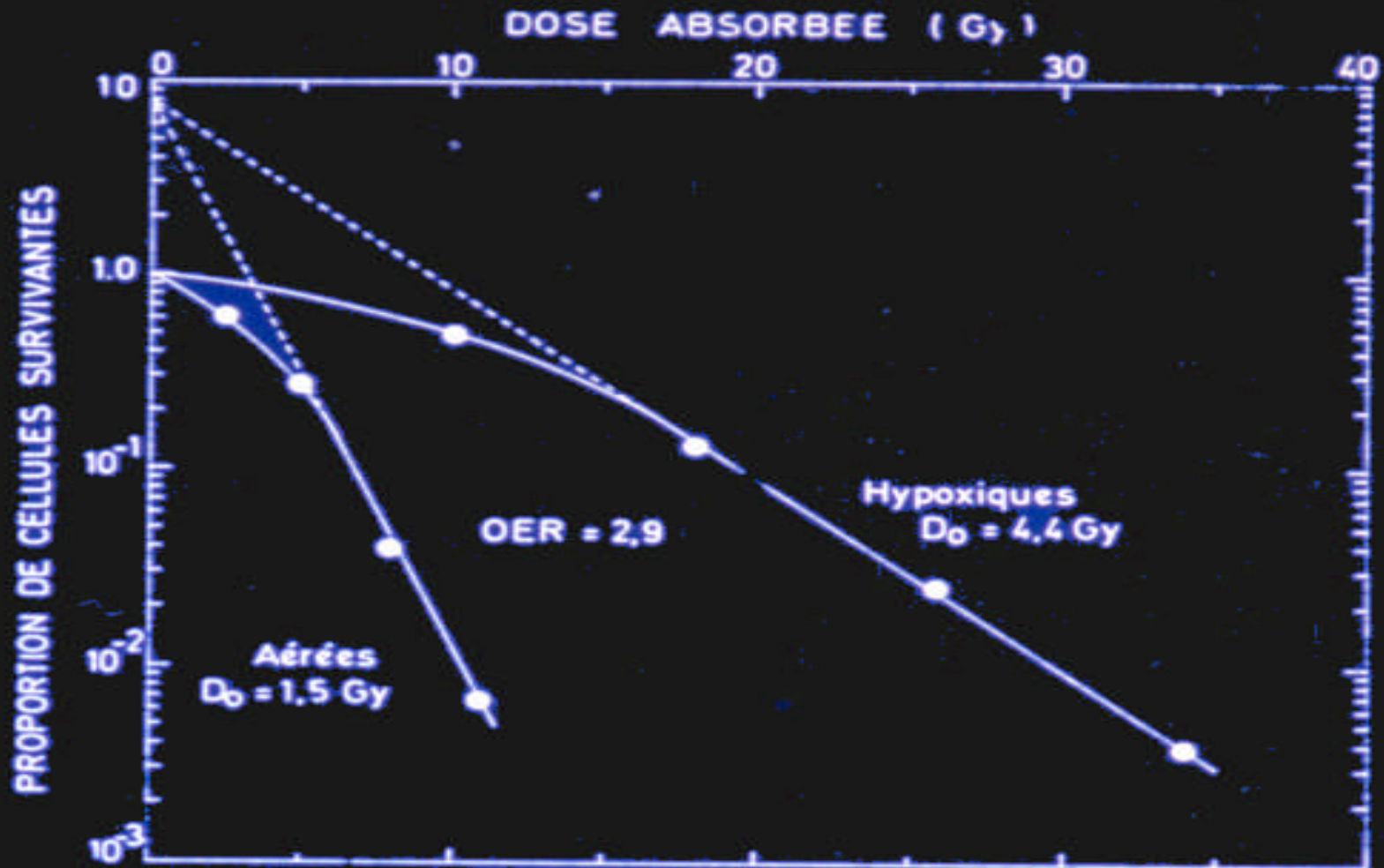
Schematic
representation of
diffusion-limited chronic
hypoxia and perfusion-limited
acute hypoxia within tumour
cords. From Horsman (1998),
with permission.

Facteur d'amplification de l'oxygène

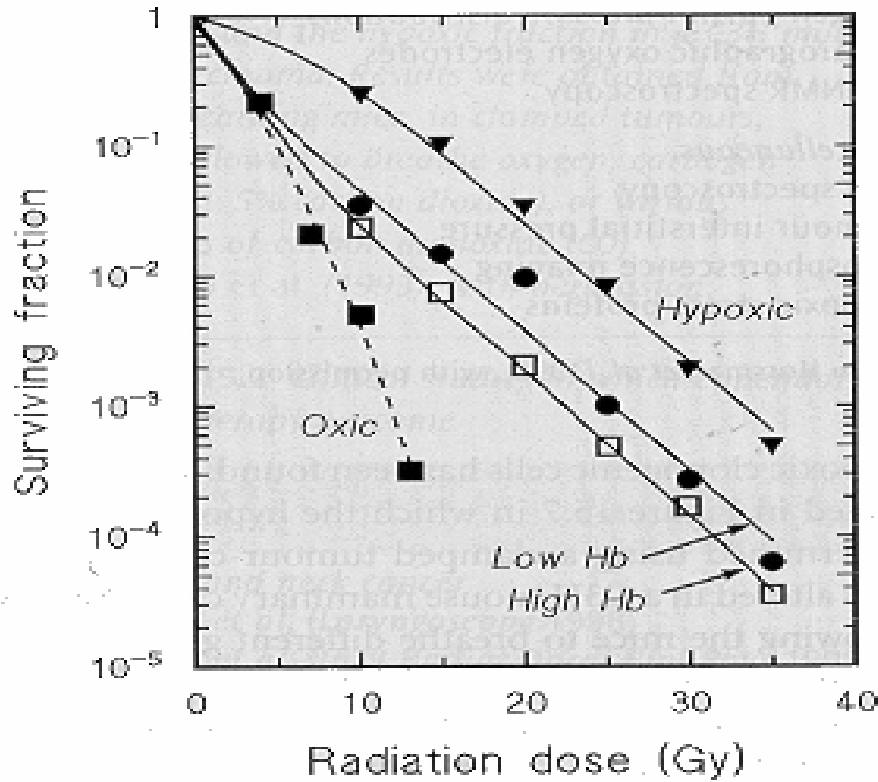


FACTEUR D'AMPLIFICATION DE L'OXYGENE

L'EFFET OXYGENE

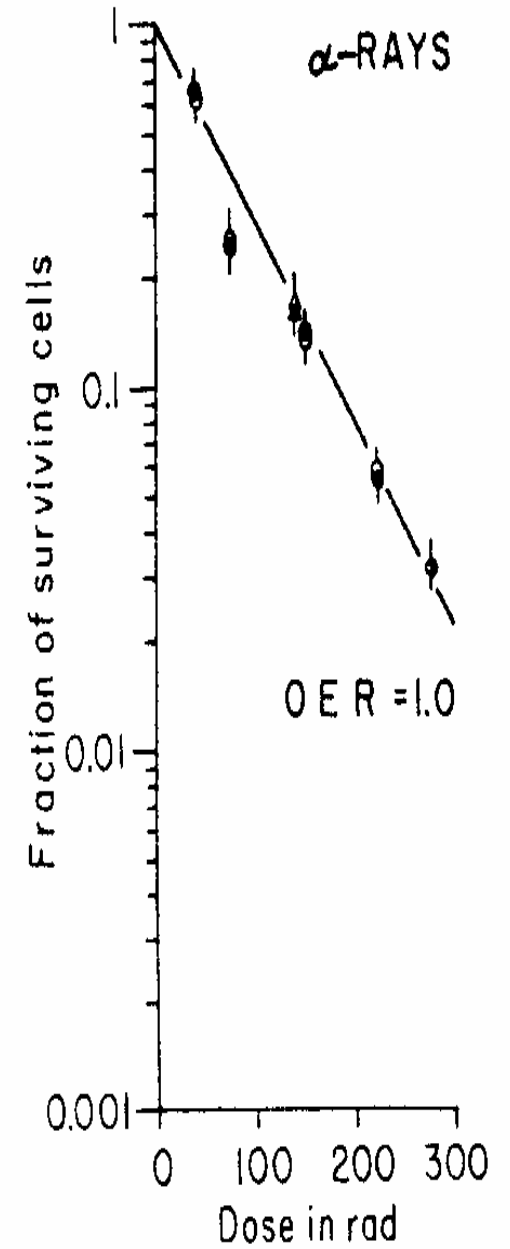
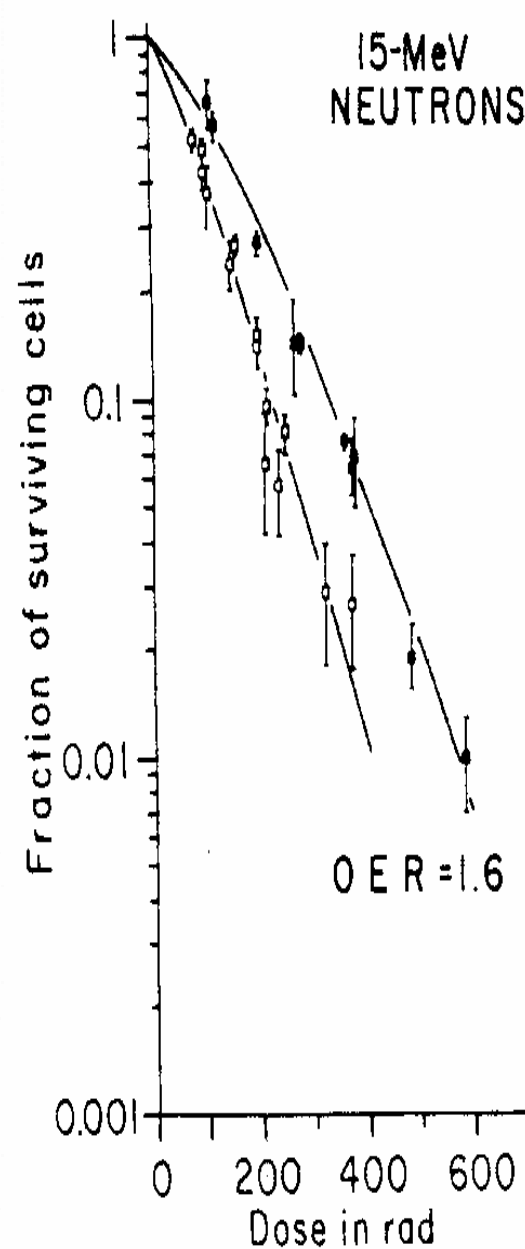


Effet de l'hémoglobine



Cell survival curves for KHT mouse sarcoma cells irradiated under aerobic or hypoxic conditions. The hypoxic data were obtained by killing the mice shortly before irradiation. Two sets of data for tumours in air-breathing mice are shown, with high and low haemoglobin levels. The dashed curve shows the in vitro survival of oxic cells. From Hill et al. (1971), with permission.

Effet du TEL



RADIOSENSIBILITE CELLULAIRE ET TISSULAIRE

- Radiosensibilité intrinsèque
- Prolifération cellulaire
- Nombre de cellules clonogènes
- Cassures et réparations
- Contrôle du cycle cellulaire
- Oncogènes et anti-oncogènes

Effets des RI sur l'ADN

- **Structures de l'ADN** : constitué par des nucléotides comprenant
 - une base purique (adénine, guanine) ou pyrimidique (cytosine, thymine)
 - un sucre (désoxyribose) lié à la base
 - une molécule d'acide phosphorique liée au sucre
- **La molécule d'ADN** = 2 chaînes compl. unies par des H entre les base
En face de T-A; et C-base complémentaire G
- **Les 2 chaînes sont enroulées pour former une double hélice**
- **Noyau** de la cellule humaine est dit diploïde, contient 1 m d'ADN réparti en 46 chromosomes, soit $3 \cdot 10^9$ de nucléotides ou de bases

Lésions produites par les RI

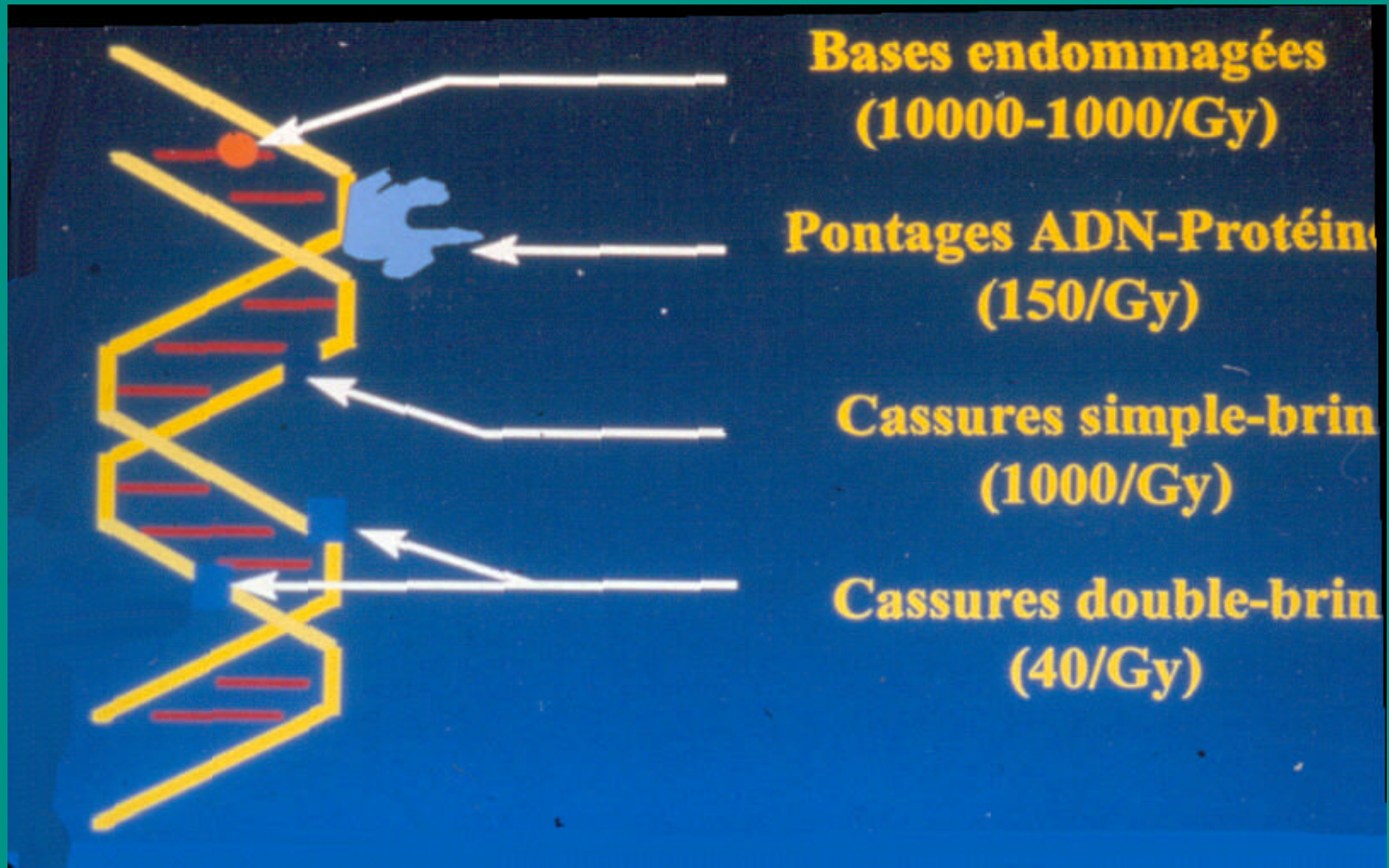
Cassures de chaînes, simples ou doubles

Altérations des bases

Destruction des sucres

Pontages et formation des dimères

Induction des dommages

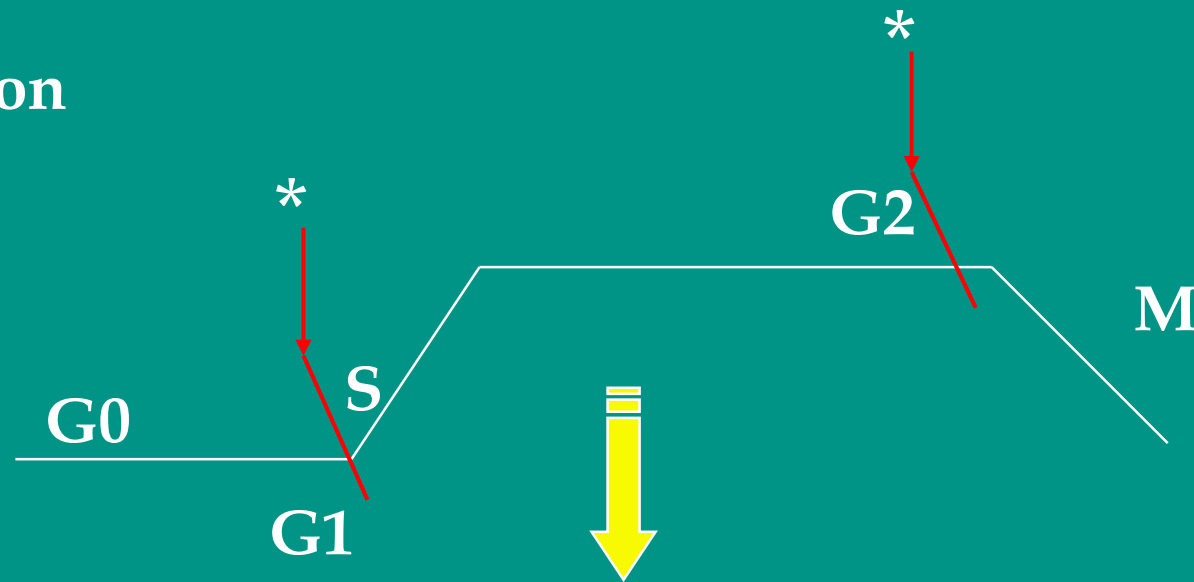


Cinétique de prolifération tissulaire

Après une mitose la cellule est dans une phase de "repos" = G0

Une irradiation peut arrêter la progression cellulaire dans le cycle

Synchronisation



Accumulation des cellules en G2-M

Durée : G1 (1-11h); S (6-8h); G2 (3-4h); M (1h).

* Contrôles

Altération des bases



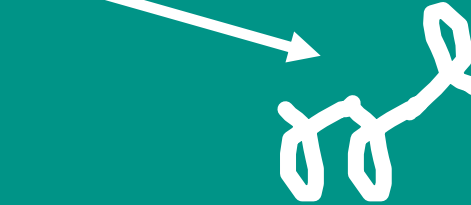
Modifiées
chimiquement



Bases pyrimidiques + sensibles
ordre de RS : T >> C >> A >> G



Destruction



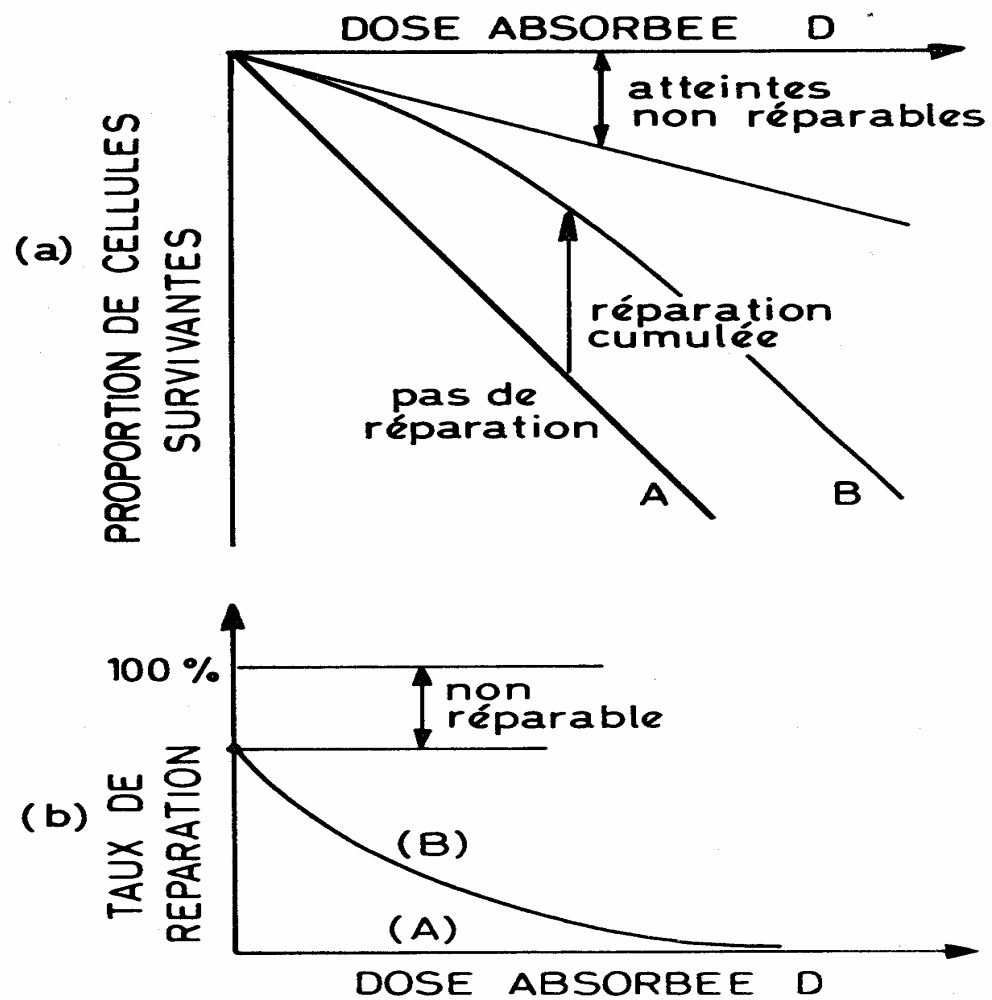
Hydroxylation



OH°
(Thymine+++)

1 à 2 altérations de bases pour 100 SSB

Courbes de survie cellulaire



Interprétation de la courbe de survie par la réparation cellulaire.

Lésions de l'ADN



Réparation
fidèle



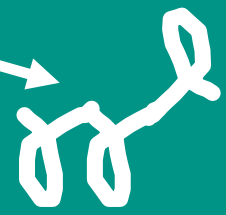
Survie



Défaut de
réparation



Radiosensibilité

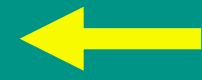


Réparation
fautive

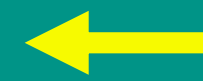


Prédisposition
au cancer

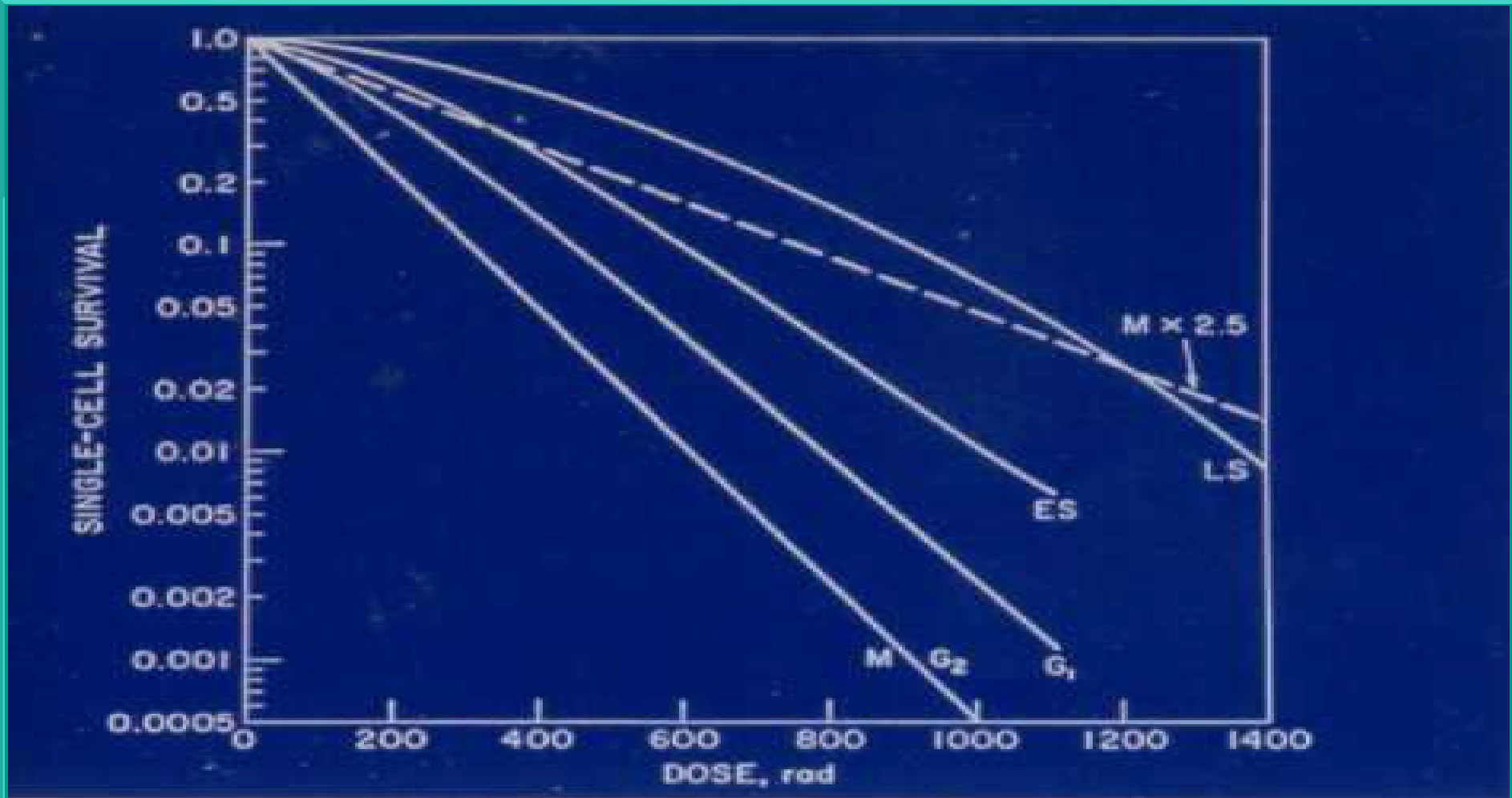
BRCA1
BRCA2



p53



Courbes de survie selon le cycle cellulaire (hamster chinois)



- Les cellules sont plus radiosensibles dans G₂ et M : courbes exp.
- Maximum de résistance en fin de S : courbe avec épaulement
- RS intermédiaire des cellules en G₁ et début de S

Effets tissulaires des RI

	Effets aigus	Effets tardifs
Période de latence	<90j; 3-9 sem Dommages étendus: non	>90j; 6-60mois Dommages étendus :↓ délai
Fractionnement	α/β :10Gy sensibilité au fr (+)	α/β :1-5Gy (-)
Clinique	Temporaires, reversibles mais sequelles	Irréversibles

Lésions de l'ADN



Réparation
fidèle



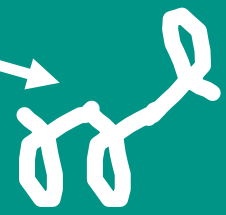
Survie



Défaut de
réparation



Radiosensibilité

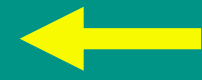


Réparation
fautive



Prédisposition
au cancer

BRCA1
BRCA2



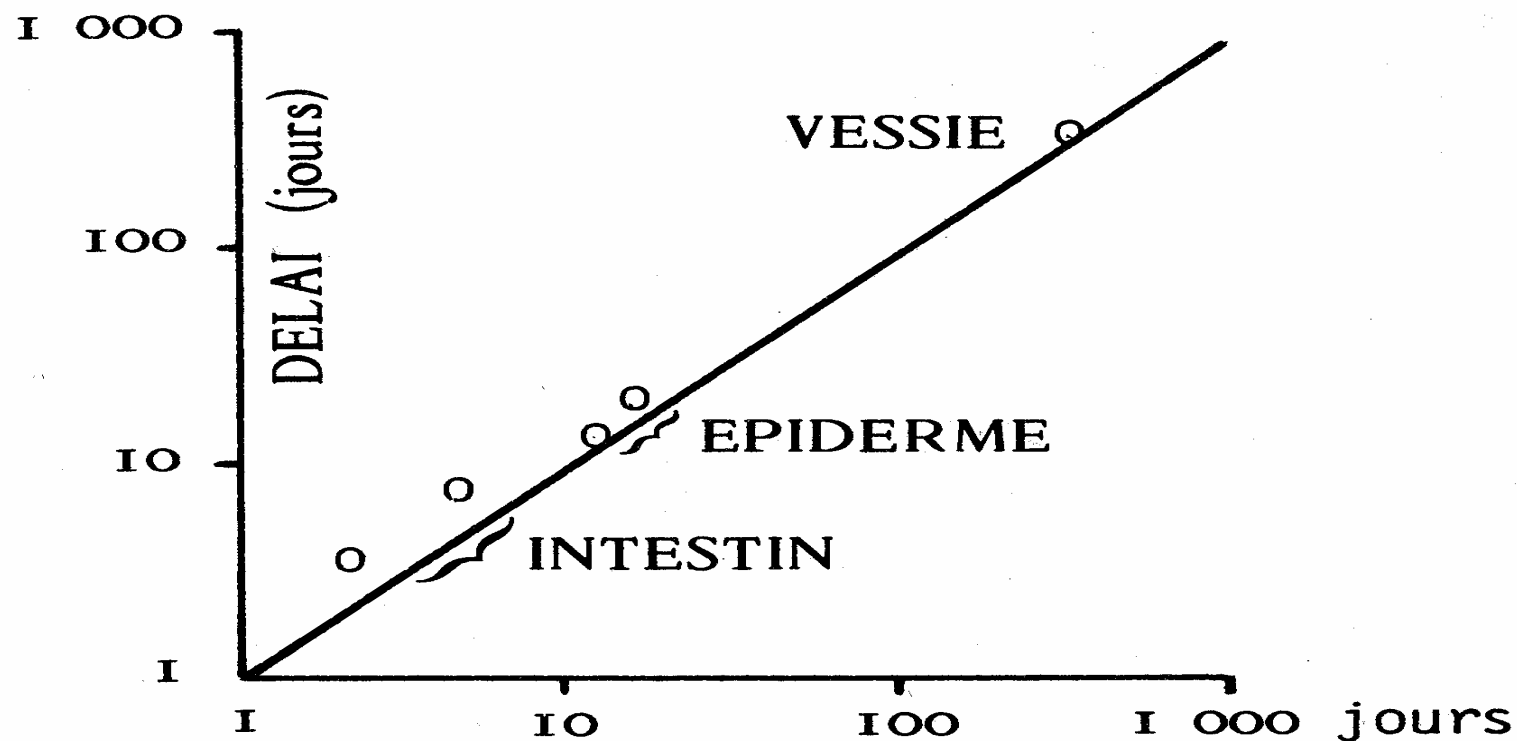
p53



Radiobiologie

Effets tissulaires

Délais d'apparition des réactions sur les tissus sains



Durée de l'intervalle entre l'irradiation et l'apparition des lésions tissulaires maximales, en fonction de la durée de vie des cellules différenciées.

Muqueuse intestinale

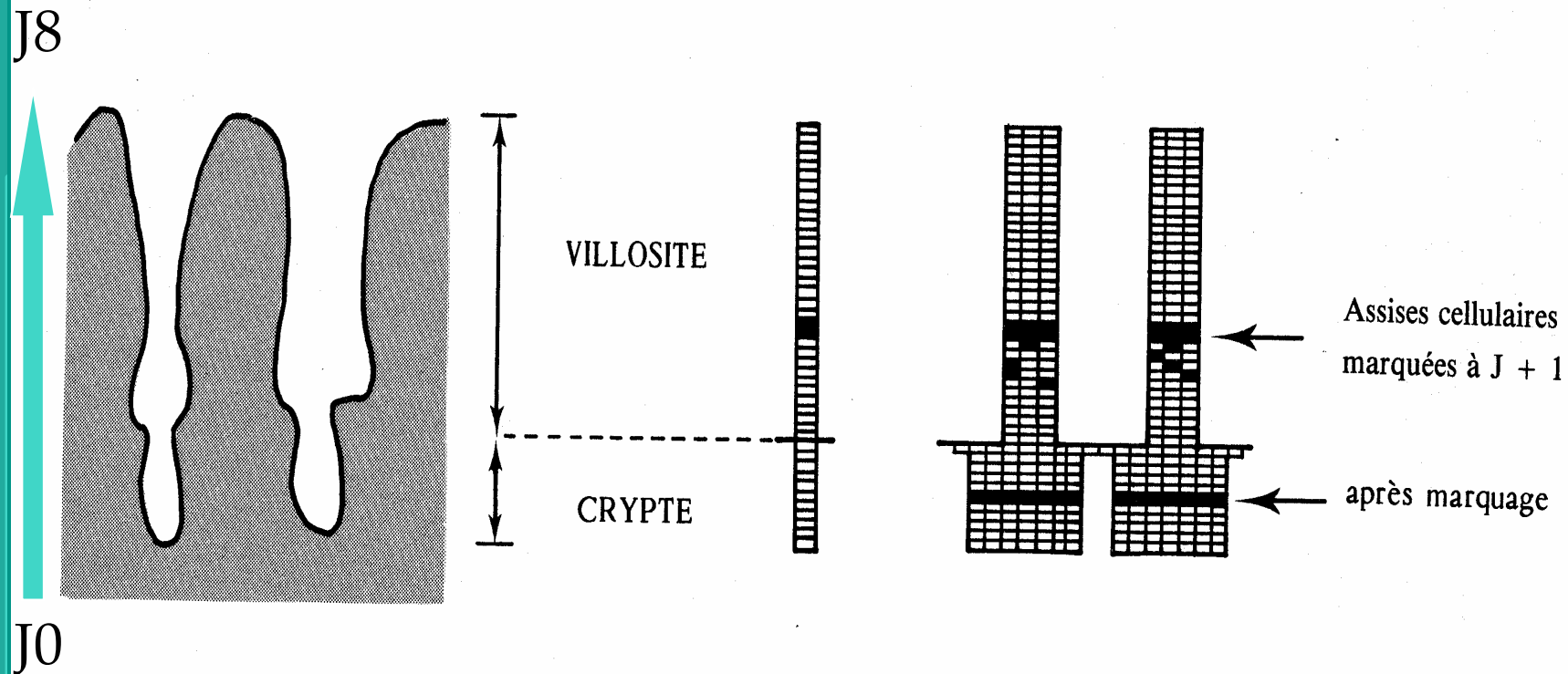
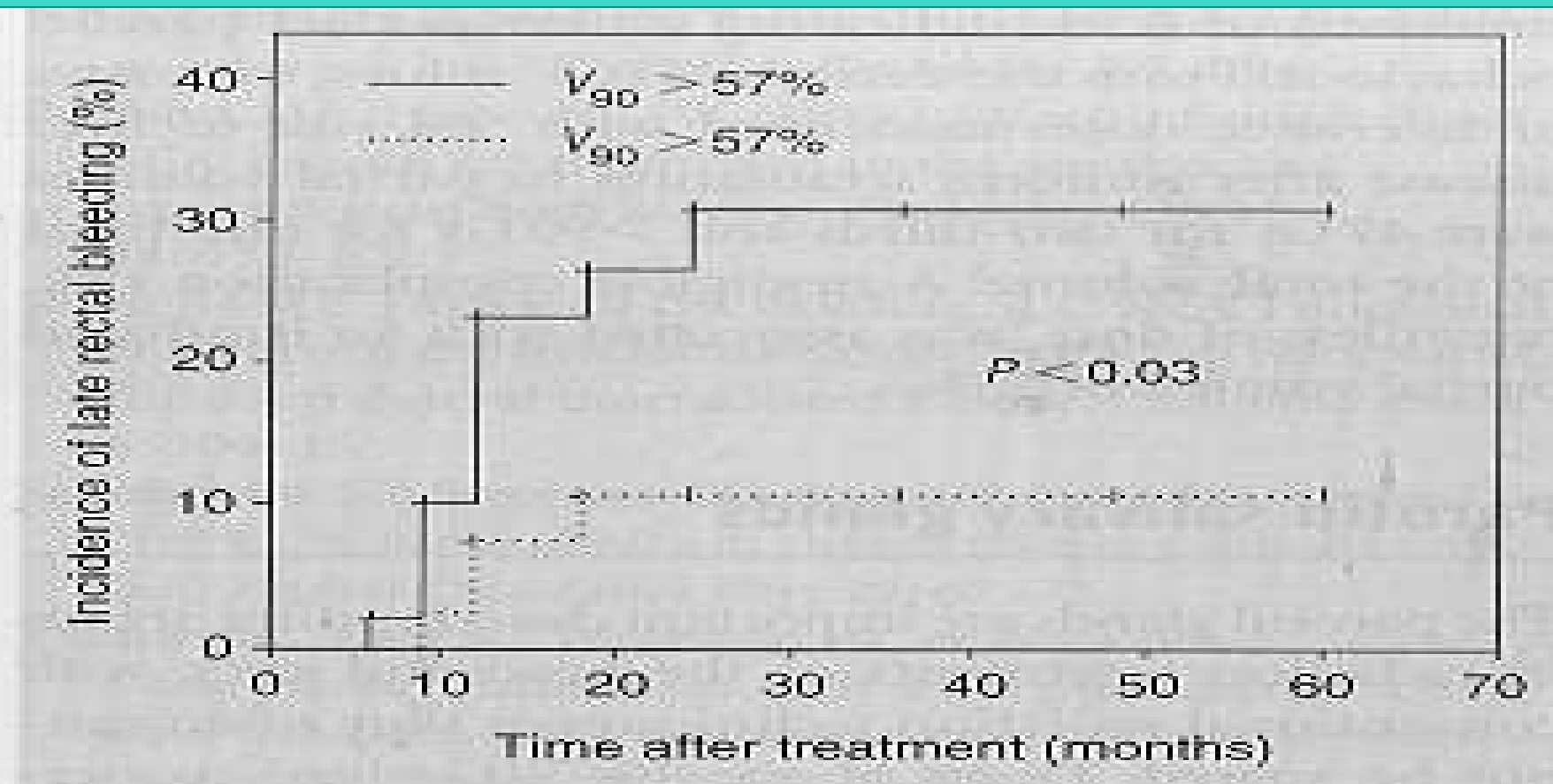


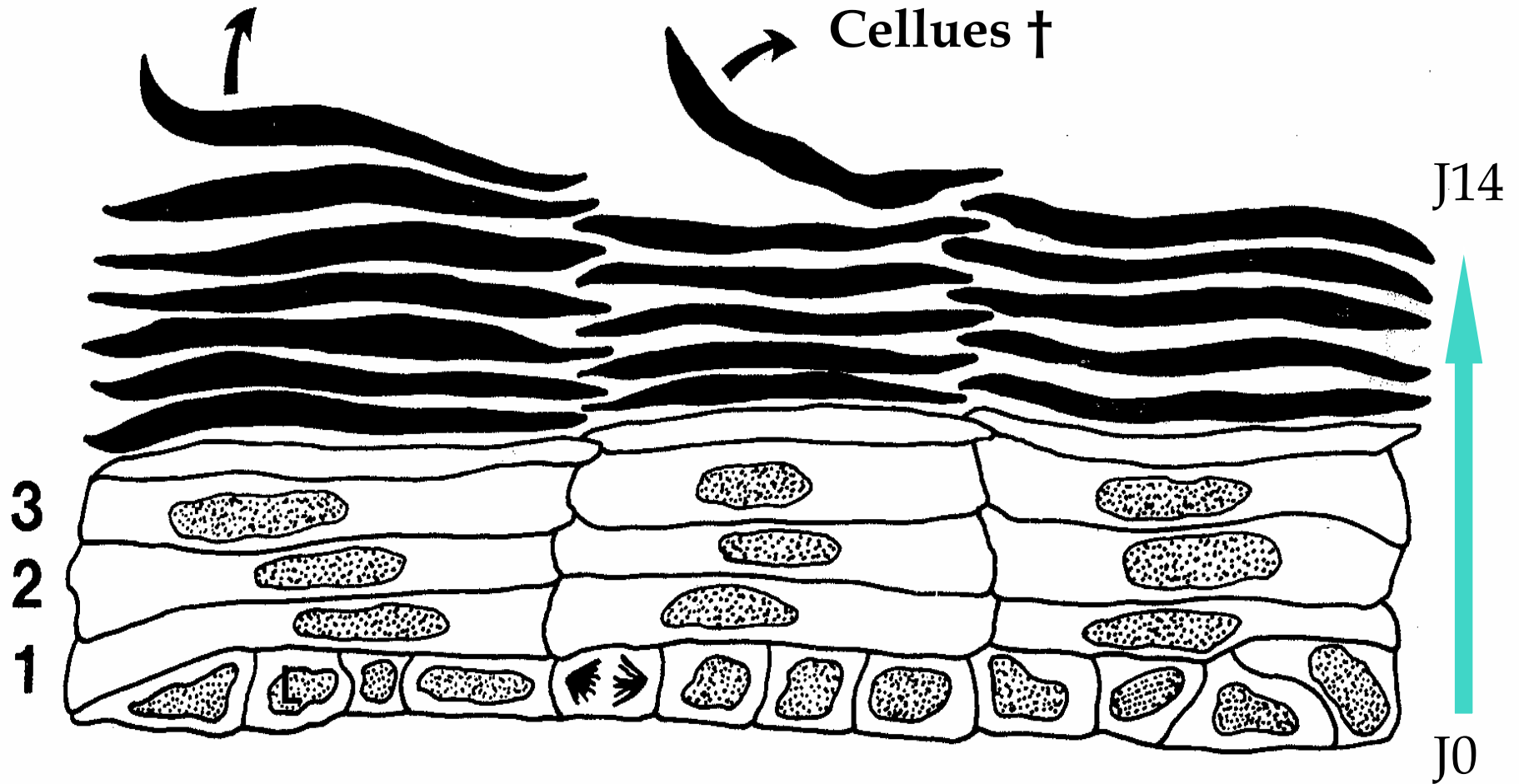
Schéma d'une crypte intestinale. Les cellules se multiplient à la partie moyenne de la crypte, seule région où les cellules sont en phase S et incorporent un précurseur de l'ADN. Les cellules migrent ensuite le long de la villosité et se détachent vers la lumière intestinale quand elles meurent.

DVH : effet du volume et de la dose sur la toxicité digestive



Actuarial incidence of rectal bleeding in patients with rectal volumes irradiated to at least 90% of the isodose (~60 Gy) of greater than 57% or less than 57%. From Wachter et al. (2001).

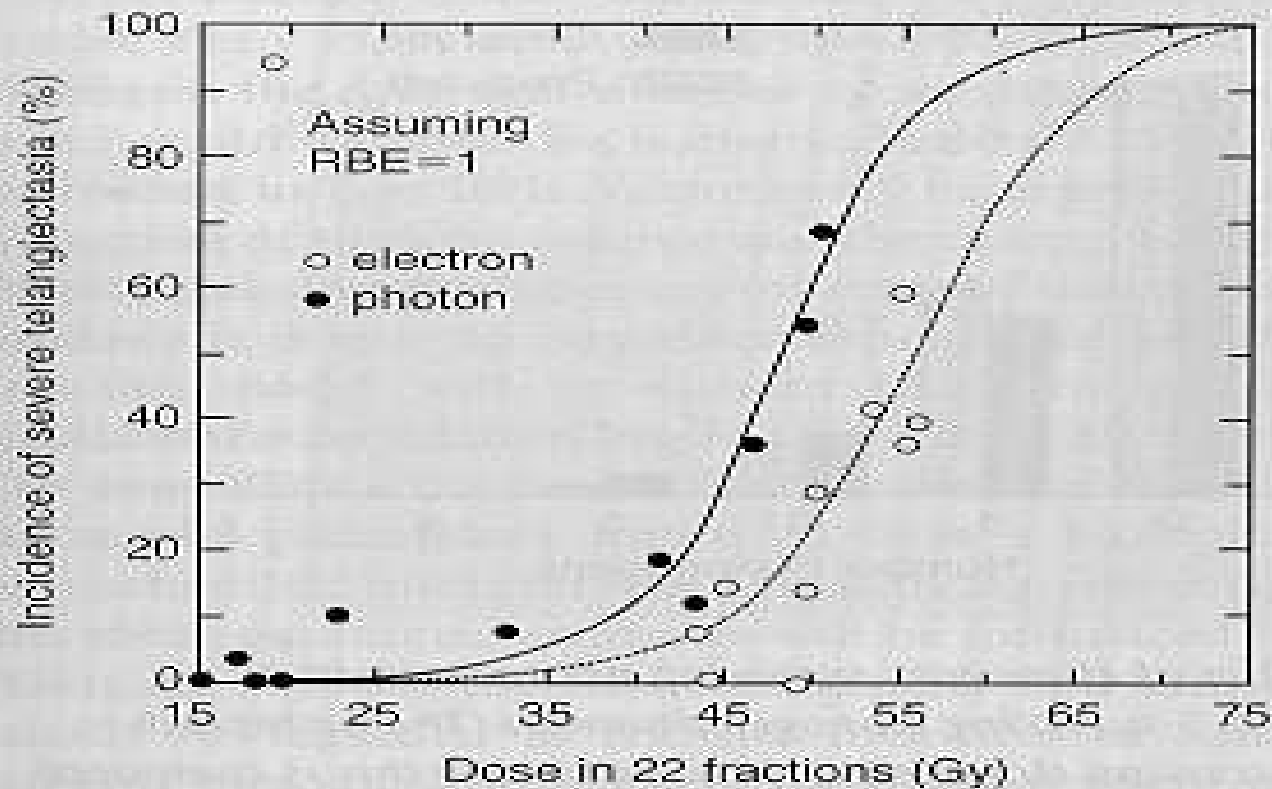
Peau



(2 & 3) Cellules ± différenciées

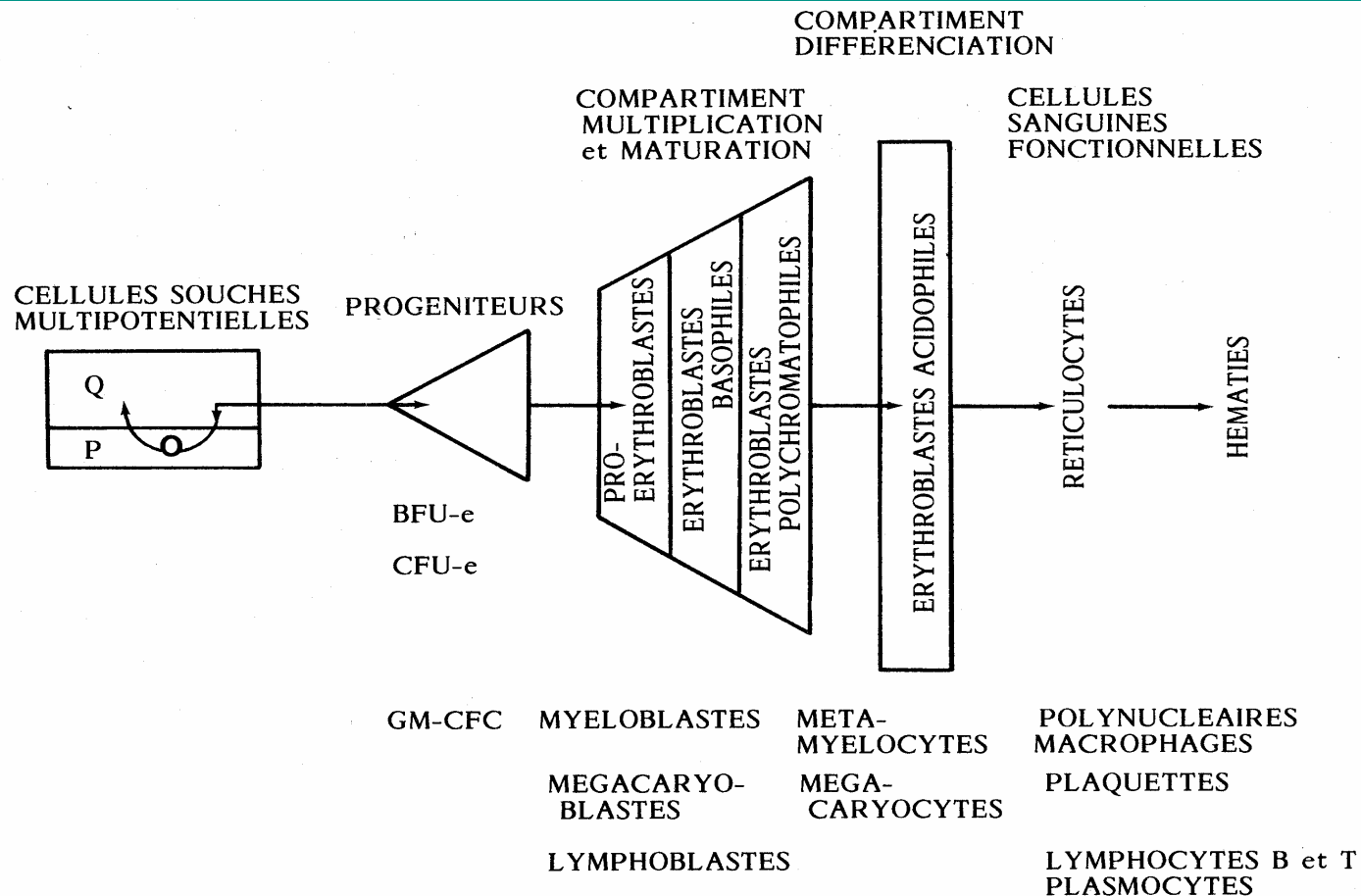
(1) Cellules de la couche géminative

Effets tardifs cutanés



Examples of dose–response relationships in clinical radiotherapy. Data are shown on the incidence of severe telangiectasia following electron or photon irradiation. From Bentzen and Overgaard (1991), with permission.

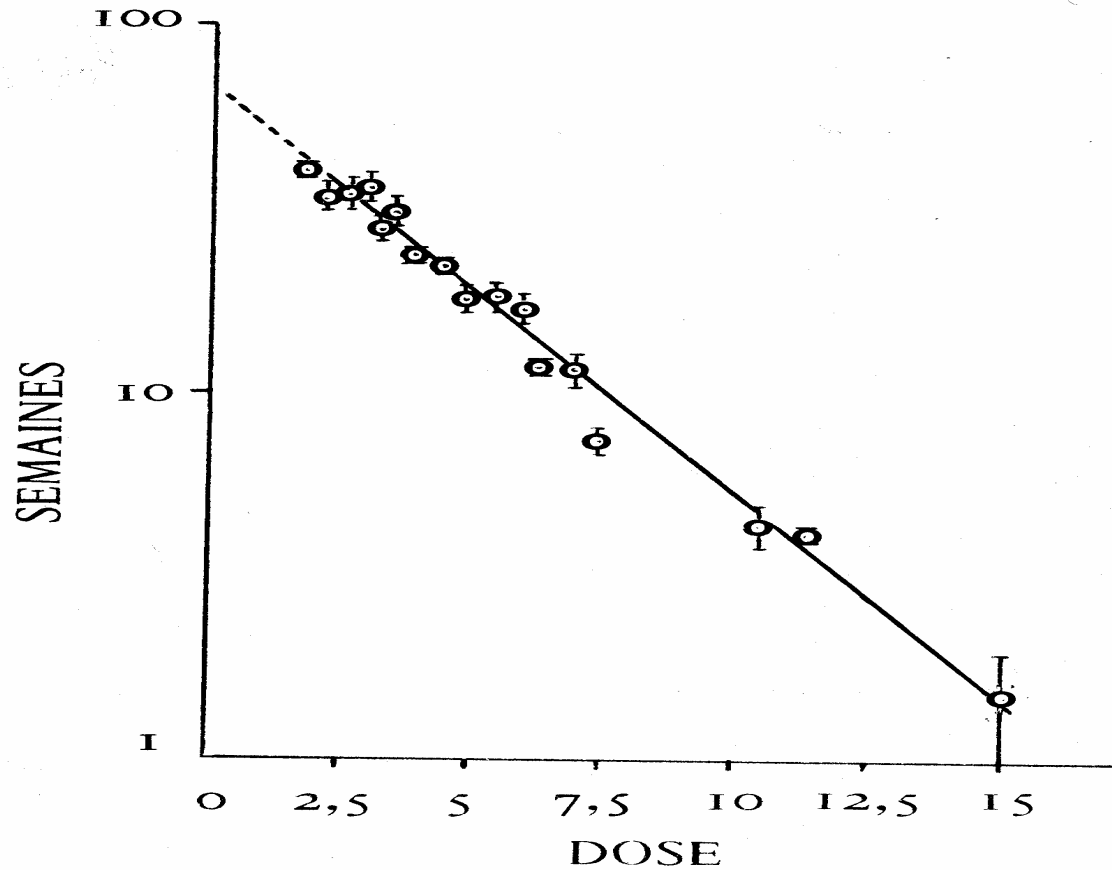
Moelle osseuse



J0 —————→ J12-15

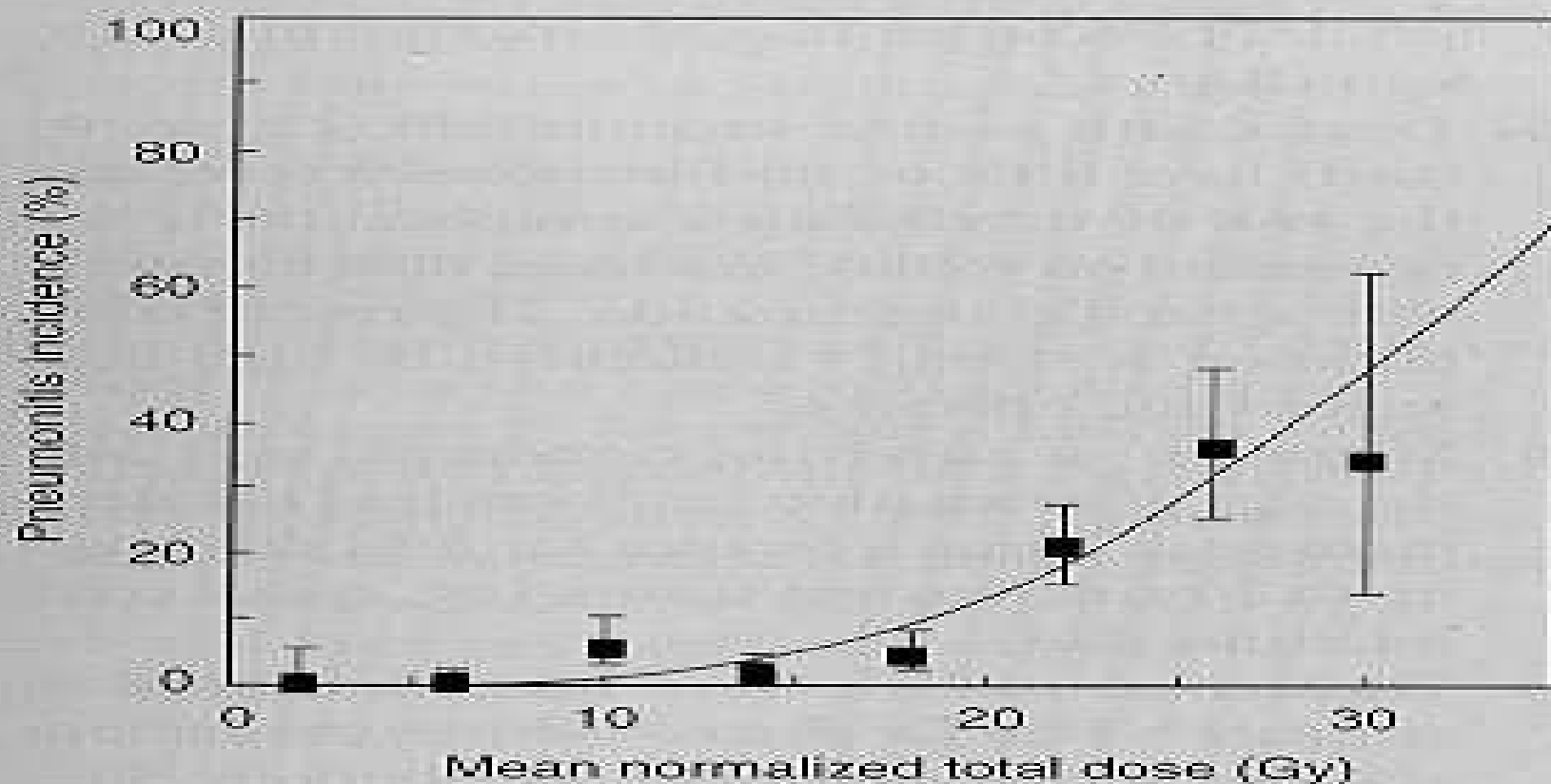
Schéma des différents compartiments cellulaires de la moelle osseuse. A l'origine des 4 lignées hématopoïétiques, on trouve les mêmes cellules souches multipotentielle. Celles-ci se différencient en progéniteurs spécifiques pour chacune des lignées. A titre d'exemple, le schéma représente plus en détail la lignée érythropoïétique. Les cellules se multiplient et se différencient progressivement dans le compartiment des progéniteurs puis celui des cellules proérythroblastiques et érythroblastiques qui contiennent de l'hémoglobine. Les érythroblastes acidophiles se différencient mais ne se divisent pas et donnent naissance aux réticulocytes puis aux hématies.

Moelle épinière



Variation avec la dose du délai entre l'irradiation et l'induction d'une paraplégie chez le rat.
(D'après Geraci et al., *Radiat. Res.*, 1974, 54 : 496.)

Poumons



Incidence of radiation pneumonitis as a function of mean normalized total dose to the whole lung. Pooled data are shown from a group of 264 patients with lung cancer, breast cancer or malignant lymphoma, treated in five different centres. From Kwa et al. (1998).

LA RADIOTHERAPIE

Traitement des cancers

CURABILITE

Chirurgie : 60 %

Radiothérapie : 25 %

Chimiothérapie : 5 %

↗ % associations : >10 %

Paramètres de la radiosensibilité

- Nombre de cellules clonogènes++++
- Effet oxygène
- RS intrinsèque/ cassures et réparations
- Prolifération cellulaire
- Contrôle du cycle cellulaire

Principe de la radiothérapie

- “Chirurgie quotidienne” : même geste avec un même patient de façon quotidienne.
- Nécessité de contention, informatisation, automatismes tout en conservant la dimension humaine de la relation soignant/soigné.

PROGRES TECHNIQUES

- Moyens de contention
- Imagerie : TDM, IRM, PET
- Dosimétrie :
 - programmes
 - - ordinateurs
- Modalités :
 - conformation
 - - modulation
d'intensité
- Equipements :
 - collimateur
multilames

RADIOTHERAPIE

- Externe : cobalt, A Linéaire
- Curiothérapie : LDR, PDR, HDR
Césium -
Iridium

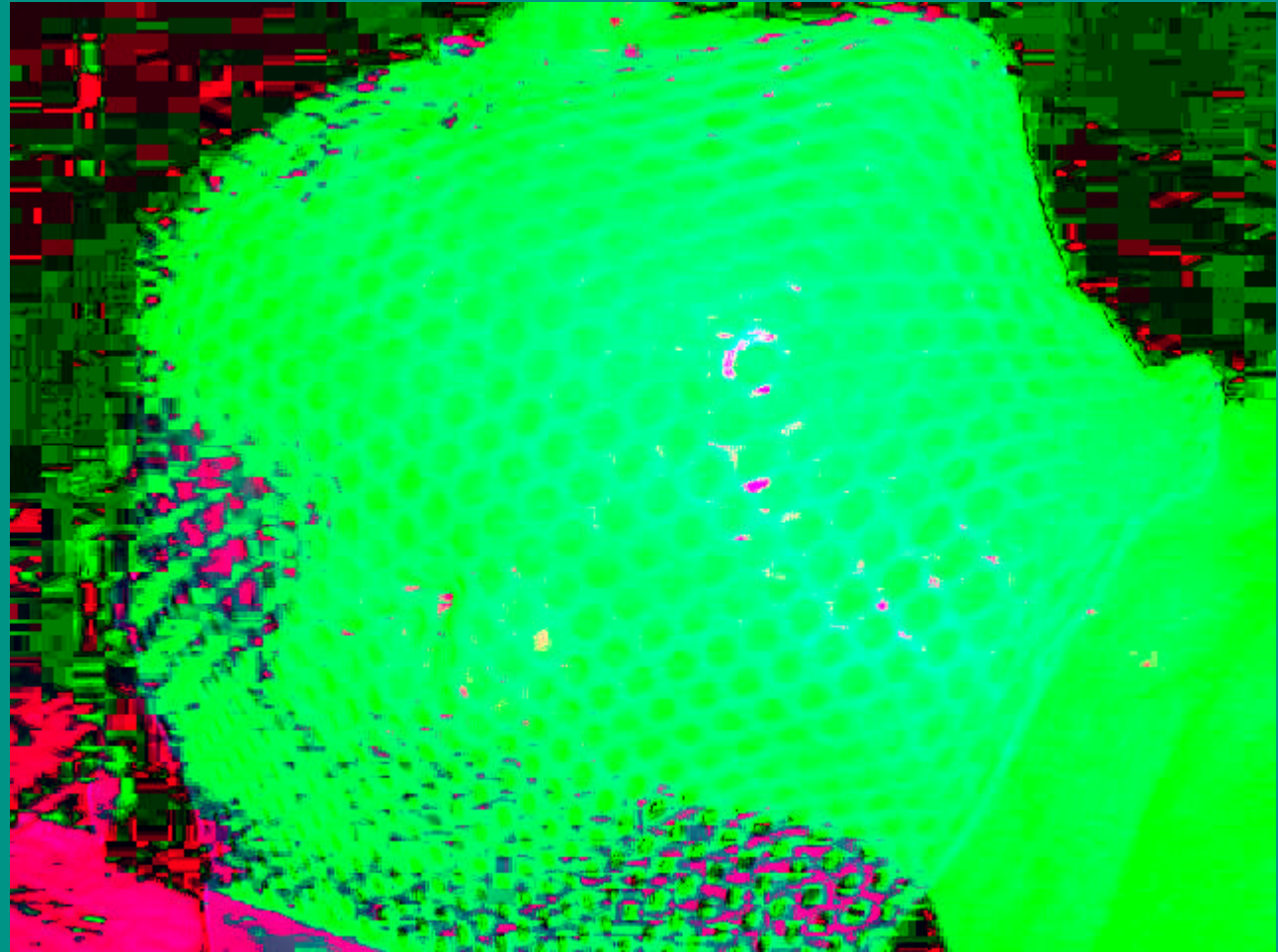
RADIOTHERAPIE

- Délivrer une dose suffisante à un volume cible (VC)
- Tumeur et marges de sécurité
- Pb : Comment définir le VC ??
= Radiothérapie de conformation

Radiothérapie de conformation : les étapes

- Position du patient : contention
- Acquisition des images (TDM, IRM, PET) en conditions de traitement
- Planification
- Vérification au simulateur
- Mise en route du traitement+ contrôles

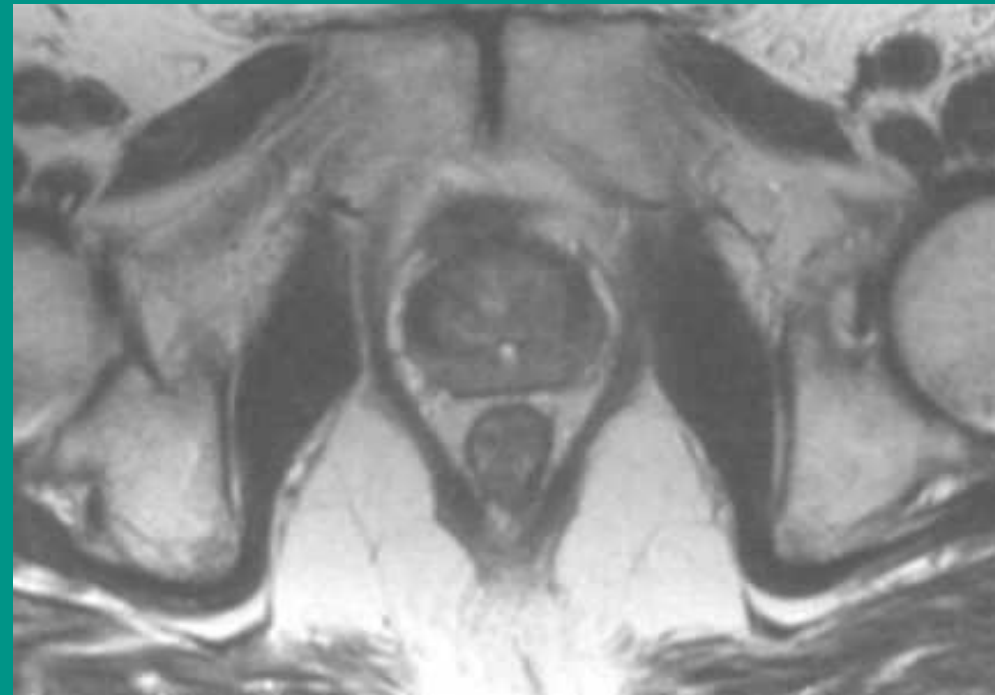
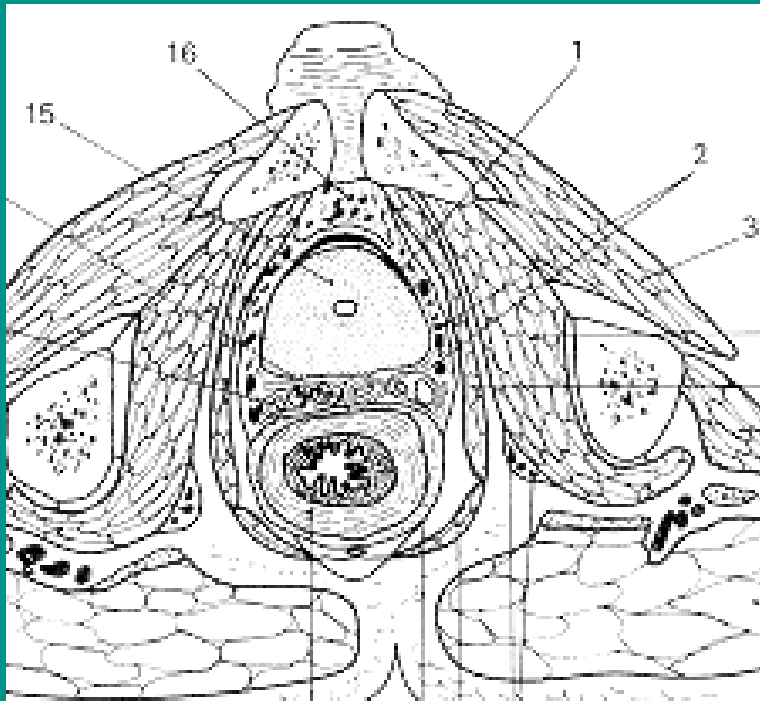
Contention par masque thermoformé



VOLUME CIBLE

- Tumeur + marges de sécurité
- Clinique (expérience)
- Imagerie
- Histoire naturelle de la tumeur
- Tissus sains

Anatomie et imagerie



Imagerie et volume cible



GTV

DOSIMETRIE : planification

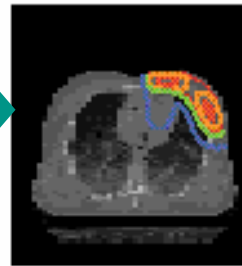
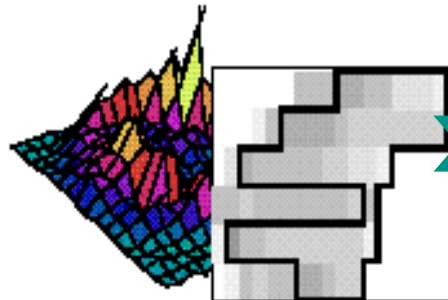
- Dose au volume cible
- Courbes isodoses
- Imagerie et informatique

Planification

Dosimétrie

Traitement

Transfert des données



CTV



PTV



Traitement
automatisé

RADIOTHERAPIE

■FACTEUR LIMITANT

·
·
pas la tumeur mais les tissus sains!!!!

Vérification au simulateur



Simulateur : contention et centrage



Mise en route : installation du patient



Séance en cours : surveillance



SURVEILLANCE POST TRAITEMENT

TOLERANCE DES TISSUS SAINS

- Ovaire/ testicule : 10/2 Gy
- Poumon, rein : 20 Gy
- Foie, grêle : 20/40 Gy
- Vessie, peau : 60 Gy

Modifications cutanées après irradiation

■ Aiguës

Tardives

■ Erythème

Atrophie

■ Pigmentation

Minceur

■ Desquamation sèche

Dépigmentation

■ Desquamation humide

Atrophie

■ Nécrose

Télangiectasies,

Fibrose

Enregistrement de la morbidité

- Aiguë : < 6 mois
- Tardive : > 6 mois

Cancer du sein : tolérance de la Radiothérapie



Toxicité après 32 Gy



Après 1 semaine d'arrêt

Cancer du sein : tolérance de la Radiothérapie



Pojection du faisceau de sortie CMI

Cancer du sein : tolérance de la Radiothérapie



Tolérance cutanée après 40 Gy

Cancer du sein : tolérance de la Radiothérapie

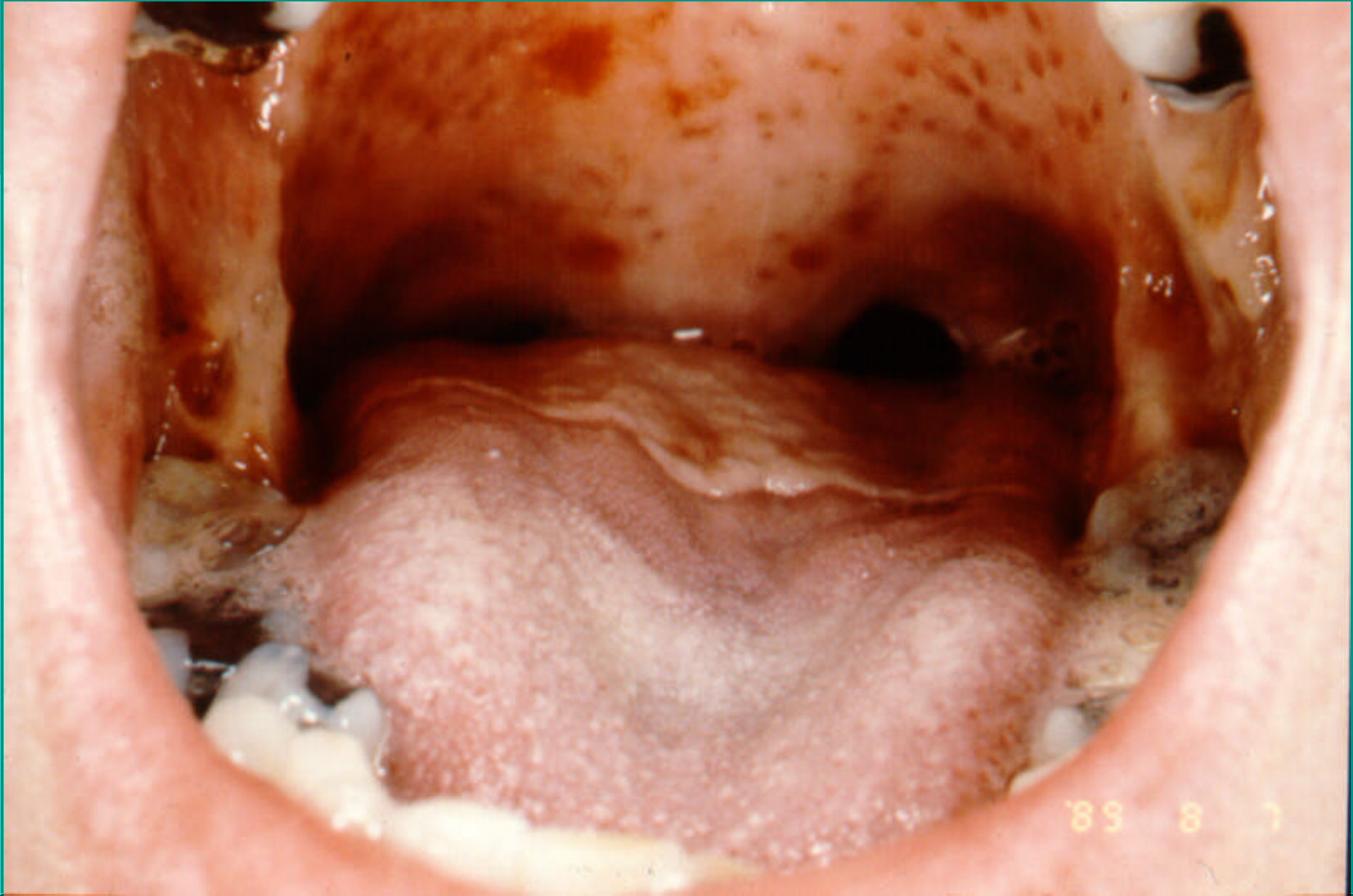


A J4 du traitement par Mammosite à haut débit de dose

EPITHELITE et PIGMENTATION A DISTANCE



MUCITE



TELANGIECTASIES



Enregistrement de la morbidité

- Recommandations
- Développer un système uniforme
- Définir des critères de temps
- Valider de nouveaux systèmes
- Enregistrer les séquelles à très long terme
- Publier les résultats

CONCLUSION

- Index thérapeutique
- Guérison versus morbidité