

**EXERCICE 1.** Définir la fraction de survie (SF) et l'efficacité de placage (PE). Représentez cela sur un graphique.

**EXERCICE 2.** Dans une expérience radiobiologique, cinq populations du même type cellulaire ont été irradiées avec 6Gy de rayons X. Des groupes témoins ont également été étudiés et les résultats obtenus 8 jours plus tard sont :

Populations Témoins (100 cellules étalées dans chaque groupe). Nombre de colonies formées : 75, 67, 71, 77 et 70.

Populations irradiées (3000 cellules étalées dans chaque groupe) Nombre de colonies formées : 101, 125, 114, 105 et 120

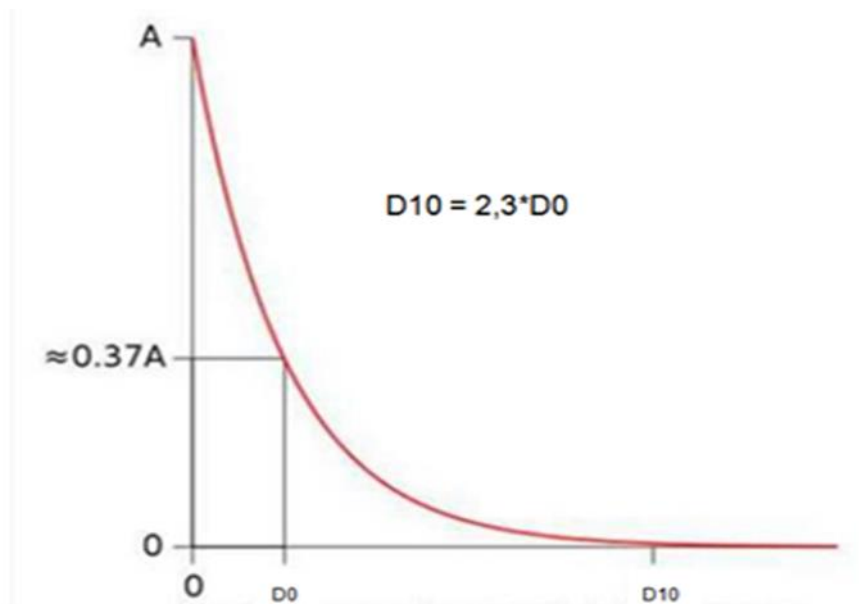
- Quelle est la Fraction de survie de ces cellules pour une dose de 6 Gy de rayons X ?

**EXERCICE 3.** Que décrit une « courbe de survie cellulaire » ?

**EXERCICE 4.** Décrire le modèle quadratique linéaire. Tracez un graphique pour expliquer.

**EXERCICE 5.** Décrire la variation de la radiosensibilité avec la position dans le cycle cellulaire.

**EXERCICE 6.** Que représente le graphique suivant ?



**EXERCICE 7 :** Répondez aux problèmes de mots suivants en ce qui concerne la courbe de survie exponentielle.

- 1- 100 cellules,  $D_0 = 2$  Gy, quelle est la dose totale nécessaire pour tuer la tumeur ? (En supposant que non repeuplement)
- 2- Une tumeur est constituée de  $10^8$  cellules clonogéniques. La courbe dose-réponse efficace donnée en fractions de dose quotidienne de 2Gy n'a pas d'épaulement et un  $D_0$  de 3Gy. Quelle dose totale est nécessaire pour donner 90 % de chances de guérison de la tumeur ? Nombre de cellules =  $10^8$
- 3- Supposons que, dans l'exemple précédent, les cellules clonogéniques aient subi trois doublement pendant le traitement. À peu près quelle dose totale serait nécessaire pour obtenir la même probabilité de contrôle de la tumeur ?
- 4- Au cours de la radiothérapie, une tumeur contenant  $10^9$  cellules reçoit 40Gy. Si la  $D_0$  est de 2,2 Gy, combien de cellules tumorales restera-t-il ?
- 5- Si  $10^7$  cellules étaient irradiées selon une cinétique d'impact unique de sorte que le nombre moyen d'impacts par cellule soit de un, combien de cellules survivraient ?

**EXERCICE 8 :** Qu'est-ce que la OER ?

**EXERCICE 9** Que signifie l'énoncé suivant : rayonnement à faible TLE,  $OER \approx 3$  à des doses élevées, mais doses quotidiennes typiques de RT (2 Gy),  $OER \approx 2$ .

**EXERCICE 10** Les cellules à croissance exponentielle ont été maintenues à 37 °C dans 95 % d'air/5 % de CO<sub>2</sub> et irradiées soit avec une dose unique de 8 Gy de rayons X, soit avec deux fractions de 4 Gy séparées de 2 heures ou de 8 heures. Les fractions survivantes pour les trois traitements étaient de 0,02, 0,15 et 0,08, respectivement. Les deux processus R qui expliquent le mieux ces différences de survie sont ?

**EXERCICE 11** Discuter de l'influence du débit de dose sur la réponse au rayonnement.

**EXERCICE 12** Définir le transfert d'énergie linéaire (LET) et l'efficacité biologique relative (RBE).

**EXERCICE 13** Dans une expérience radiobiologique, la survie de cellules de mammifères a été étudiée après des doses uniques de rayonnement ionisant. Pour les neutrons, 30 % des cellules ont survécu à une dose de 1,5 Gy alors que pour les rayons X, une dose de 6,0 Gy était nécessaire pour produire la même survie.

- Quelle est l'efficacité biologique relative (EBR) des neutrons pour cette expérience ?

**EXERCICE 14** Comment le RBE varie-t-il avec l'augmentation du LET ?

**EXERCICE 15** Quelles cellules humaines normales sont les plus sensibles aux rayons X ?

**EXERCICE 16** Expliquer les effets du temps, du fractionnement et du volume sur l'irradiation des tissus

**EXERCICE 1.** Définir la fraction de survie (SF) et l'efficacité de placage (PE). Représentez cela sur un graphique.

**Solution :**

- Une courbe de survie identifie la relation entre la dose de rayonnement et la proportion de cellules qui survivront.
- L'efficacité de placage (PE) indique le % de cellulesensemencées qui se développent en colonies.
- Efficacité de placage %  $PE = (\text{Nombre moyen de colonies par boîte})/(\text{Nombre de cellules étalées par boîte}) \times 100$
- Fraction survivante après la dose D

$SF = (\text{Nombre moyen de colonies après dose D par boîte}/\text{Nombre moyen de cellules étalées par boîte}) \times (100/PE)$

**EXERCICE 2.** Dans une expérience radiobiologique, cinq populations du même type cellulaire ont été irradiées avec 6Gy de rayons X. Des groupes témoins ont également été étudiés et les résultats obtenus 8 jours plus tard sont :

Populations Témoins (100 cellules étalées dans chaque groupe). Nombre de colonies formées : 75, 67, 71, 77 et 70.

Populations irradiées (3000 cellules étalées dans chaque groupe) Nombre de colonies formées : 101, 125, 114, 105 et 120

- Quelle est la Fraction de survie de ces cellules pour une dose de 6 Gy de rayons X ?

**Solution :**

$$(75 + 67 + 71 + 77 + 70)/5=72$$

Nombre moyen de colonies par boîte = 72

$PE = (\text{Nombre moyen de colonies par boîte}/\text{Nombre de cellules étalées par boîte}) \times 100$

$$PE = (72/100) \times 100 = 72 \%$$

$$(101 + 125 + 114 + 105 + 120)/5= 113$$

Nombre moyen de colonies après dose D = 113

$SF = (\text{Nombre moyen de colonies après dose D par boîte}/\text{Nombre moyen de cellules étalées par boîte}) \times (100/PE)$

$$SF = (113/3000) \times (100/72) \Rightarrow SF = (11300/216000)$$

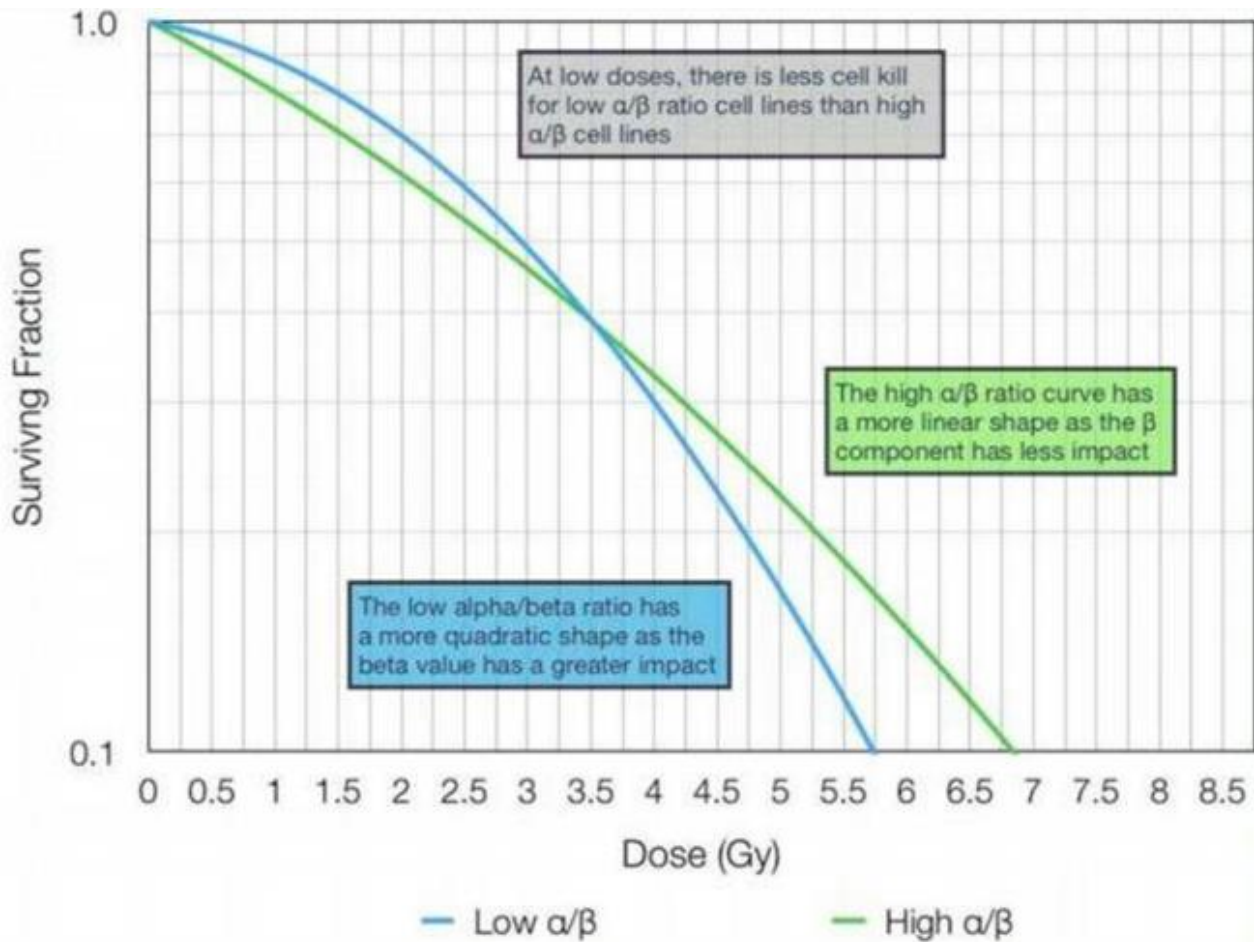
$$SF = 113/2160$$

**EXERCICE 3.** Que décrit une « courbe de survie cellulaire » ?

**Solution :** La relation entre la dose de rayonnement et la proportion de cellules qui restent clonogéniques (cellules qui peuvent proliférer en une colonie de cellules génétiquement identiques).

**EXERCICE 4.** Décrire le modèle quadratique linéaire. Tracez un graphique pour expliquer.

**Solution :**



Ce modèle est utilisé pour décrire la forme des courbes de survie cellulaire. Alpha crée la relation relativement directe entre la dose et la survie. La bêta crée plus de courbure sur le graphique entre la dose et la survie. Lorsqu'il y a un faible rapport alpha/bêta (plus de bêta que d'alpha), nous aurons une relation courbe. Lorsqu'il y a un rapport alpha/bêta élevé (plus d'alpha que de bêta), nous aurons une relation relativement linéaire.

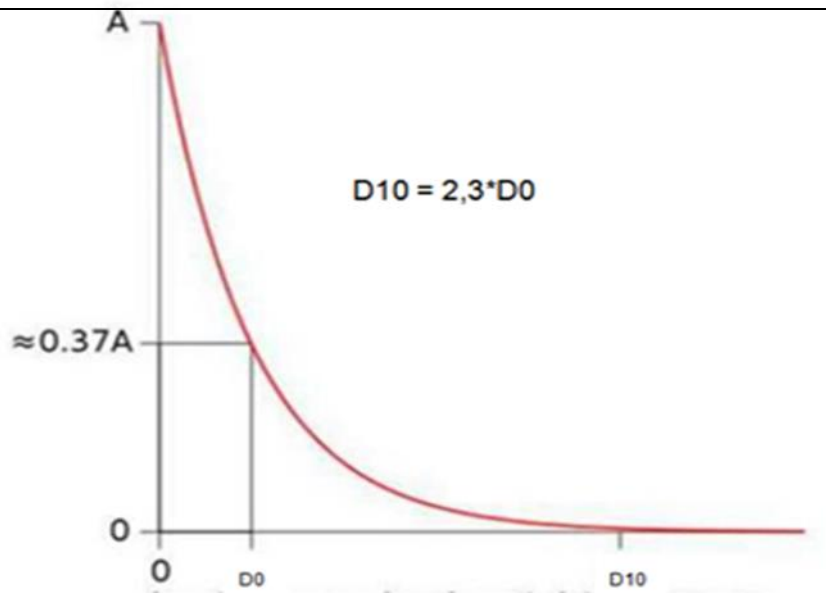
**EXERCICE 5.** Décrire la variation de la radiosensibilité avec la position dans le cycle cellulaire.

**Solution :**

Late S est la plus radorésistante. Début S moins radorésistant. Phase G1 encore moins. G2 très radiosensible et M très, très radiosensible.

Phase S tardive < Phase S précoce < Phase G1 < Phase G2 < Phase M.

**EXERCICE 6.** Que représente le graphique suivant ?



**Solution :**

$D_0$  est la dose moyenne que nous recevons d'un coup de rayonnement par cellule. Et en un seul coup, nous nous attendons à ce que 37% survivent. Le  $D_{10}$  est la dose qui tue la population à 90 %. Nous appelons  $D_{10}$  un hit de la décennie. En d'autres termes, cette relation montre que  $D_{10} = 2,3 * D_0$

**EXERCICE 7 :** Répondez aux problèmes de mots suivants en ce qui concerne la courbe de survie exponentielle.

**Solution :**

1. **100 cellules,  $D_0 = 2$  Gy, quelle est la dose totale nécessaire pour tuer la tumeur ? (En supposant que non repeuplement)**

100 cellules,  $D_0 = 2$ Gy  $D_{10} = 2,3 * 2 = 4,6$ Gy

1 lot de  $D_{10}$  réduit 100 cellules à 10. Par conséquent, 4,6 Gy nous amène à 10 cellules. Faites un lot de plus, nous avons 1 cellule. Par conséquent, un autre 4,6 Gy sont utilisés. Un autre lot et nous avons 0,1 cellule, donc 4,6 Gy supplémentaires ont été utilisés. Ce n'est pas exactement 0 cellule restante, mais 0,1 suffit. Nous avons utilisé 13,8 Gy.

2. **Une tumeur est constituée de  $10^8$  cellules clonogéniques. La courbe dose-réponse efficace donnée en fractions de dose quotidienne de 2Gy n'a pas d'épaule et un  $D_0$  de 3Gy. Quelle dose totale est nécessaire pour donner 90 % de chances de guérison de la tumeur ? Nombre de cellules =  $10^8$**

$D_0 = 3$ Gy  $D_{10} = 2,3 * 3$   $D_{10} = 6,9$ Gy

De  $10^8$  à  $10^7$  .....  $10^1$  à  $10^0$  à  $10^{-1}$  c'est 9 décades

$9 * D_{10} = 6,9 * 9 = 62,1$ Gy

3. **Supposons que, dans l'exemple précédent, les cellules clonogéniques aient subi trois doublement pendant le traitement. À peu près quelle dose totale serait nécessaire pour obtenir la même probabilité de contrôle de la tumeur ?**

Après 3 doublements, les fractions de dose quotidienne de 2Gy sont triplées.  $2*2*2 = 8$  décades, près de 10Gy qui est une décade donc nous devons ajouter un autre coup équivalent à une décade pour le contrôler. Un coup de décennie est de 6,9 Gy comme nous l'avons calculé auparavant, donc  $62,1 + 6,9 = 69$  Gy.

**4. Au cours de la radiothérapie, une tumeur contenant  $10^9$  cellules reçoit 40Gy. Si la D0 est de 2,2 Gy, combien de cellules tumorales restera-t-il ?**

$$D10 = 2,3*2,2 = 5,06\text{Gy Dose}$$

$$\text{Totale} = 40\text{Gy}$$

$$40/5.06 = 7.91 \text{ soit environ } \cong 8 \text{ décades } 10^9 \times 10^{-8} = 10^1$$

$$= 10 \text{ cellules restantes}$$

**5- Si  $10^7$  cellules étaient irradiées selon une cinétique d'impact unique de sorte que le nombre moyen d'impacts par cellule soit de un, combien de cellules survivraient ?**

C'est la définition de D0

En D0 il nous reste 37% de cellules

$$\text{donc : } 0.37*10^7 = 3700000 \text{ cellules restantes} = 3.7 \times 10^6$$

**EXERCICE 8 : Qu'est-ce que la OER ?**

**Solution :**

OER (Oxygen Enhancement Ratio) est le rapport entre les doses hypoxiques et aérées nécessaires pour obtenir le même effet biologique.

OER = (Dose en conditions anoxiques)/(Dose en conditions oxiques) pour le même effet biologique.

L'OER ne varie pas dans les différentes phases du cycle cellulaire.

**EXERCICE 9 Que signifie l'énoncé suivant : rayonnement à faible TEL, OER $\approx$ 3 à des doses élevées, mais doses quotidiennes typiques de RT (2 Gy), OER $\approx$ 2.**

**Solution :**

OER = 3 signifie que la destruction des cellules est trois fois plus efficace dans des conditions oxiques par rapport à des conditions anoxiques pour un rayonnement à action indirecte.

Gardez à l'esprit : pour un faible TEL, le taux d'amélioration de l'oxygène est beaucoup plus faible que pour un TEL élevé, où les dommages sont causés qu'il y ait ou non de l'oxygène.

**EXERCICE 10 Les cellules à croissance exponentielle ont été maintenues à 37 °C dans 95 % d'air/5 % de CO2 et irradiées soit avec une dose unique de 8 Gy de rayons X, soit avec deux fractions de 4 Gy séparées de 2 heures ou de 8 heures. Les fractions survivantes pour les trois traitements étaient de 0,02, 0,15 et 0,08, respectivement. Les deux processus R qui expliquent le mieux ces différences de survie sont ?**

**Solution :**

Nous sommes passés de 0,02 à 0,15 cellules survivantes indiquant qu'il y a eu une certaine réparation, mais nous sommes redescendus à 0,08, ce qui indique que la phase cellulaire suivante était plus sensible aux radiations, ce qui a facilité la destruction de certaines des cellules survivantes.

Il s'agissait d'un processus de réassortiment.

D'où : Réparation et réassortiment.

### **EXERCICE 11 Discuter de l'influence du débit de dose sur la réponse au rayonnement.**

#### **Solution :**

Si nous baissions le débit de dose et prolongeons le temps d'exposition → l'effet biologique est réduit

1. Débit de dose réduit → Plus de dommages sublétaux réparés (courbes de survie cellulaire progressivement moins raides).
2. La prolifération cellulaire se produit si le débit de dose est suffisamment faible ou si la durée du cycle cellulaire est suffisamment courte.
3. Réassortiment : un faible débit de dose diminue la prolifération à mesure que les cellules sont arrêtées et s'accumulent dans G2 → phase radiosensible, ce qui tue davantage les cellules (effet de débit de dose inverse !).

### **EXERCICE 12 Définir le transfert d'énergie linéaire (TEL) et l'efficacité biologique relative (RBE).**

#### **Solution :**

TEL est la quantité d'énergie déposée par distance. Une ionisation clairsemée (faible TEL) et dense (élevé TEL) signifie que nous obtenons beaucoup de radicaux libres. Le rayonnement a tendance à être plus pénétrant lorsqu'il n'y a pas beaucoup de distance à parcourir. Un faible TEL signifie que le dépôt d'énergie est rare et que les photons peuvent passer à travers sans déposer d'énergie. Un TEL élevé signifie que les événements de perte d'énergie sont plus rapprochés, ce qui entraîne le dépôt d'une énergie importante sur toutes les parties de la voie.

L'EBR est le rapport de dose entre le test et les radiations standard pour donner un certain effet biologique.

$$EBR = \frac{\text{Dose de rayons X de 250 kVp requise pour produire l'effet X}}{\text{Dose de rayonnement d'essai requise pour produire l'effet X}}$$

L'EBR dépend de :

- La qualité du rayonnement (TEL)
- La dose de rayonnement
- Le nombre de fractions de dose
- Débit de dose
- Système biologique ou point final

Remarque : ajouter plus d'énergie ne signifie pas nécessairement que nous obtenons plus d'énergie, car si la distance est longue, l'énergie se perd tout simplement sur cette distance. Donc, nous avons besoin d'une distance proche si nous voulons que les dégâts soient efficaces (pénétration réussie). Par conséquent, à dose plus faible, l'EBR augmente réellement.

### **EXERCICE 13 Dans une expérience radiobiologique, la survie de cellules de mammifères a été étudiée après des doses uniques de rayonnement ionisant. Pour les neutrons, 30 % des cellules ont**

survécu à une dose de 1,5 Gy alors que pour les rayons X, une dose de 6,0 Gy était nécessaire pour produire la même survie.

- Quelle est l'efficacité biologique relative (EBR) des neutrons pour cette expérience ?

**Solution :**

$EBR = \frac{\text{Dose de rayons X de 250 kVp requise pour produire l'effet X}}{\text{Dose de rayonnement d'essai requise pour produire l'effet X}}$

$$EBR = 6/1,5 \quad EBR = 4$$

**EXERCICE 14 Comment le EBR varie-t-il avec l'augmentation du TEL ?**

**Solution :**

Il augmente avec les valeurs TEL jusqu'à 100 keV/micromètre et diminue ensuite avec l'augmentation du TEL.

**EXERCICE 15 Quelles cellules humaines normales sont les plus sensibles aux rayons X ?**

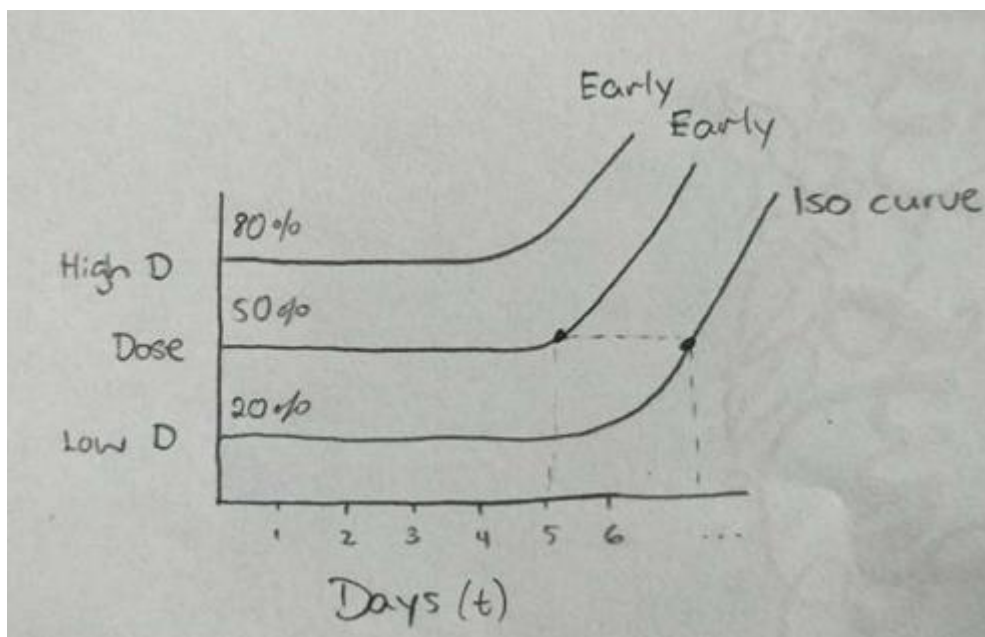
**Solution :**

Moelle osseuse.

**EXERCICE 16** Expliquer les effets du temps, du fractionnement et du volume sur l'irradiation des tissus

**Solution :**

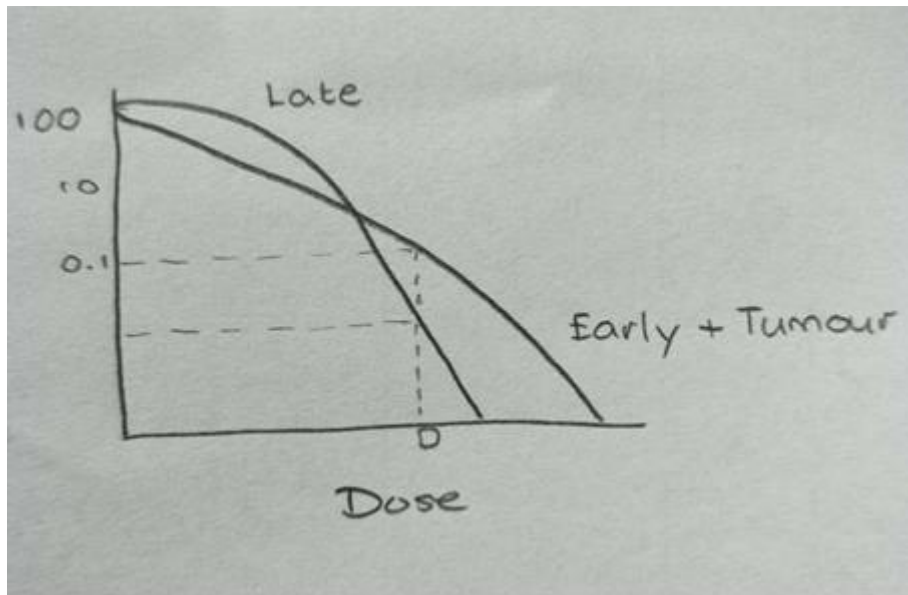
Les tissus à réponse précoce commencent à se repeupler après 1 à 2 semaines de traitement fractionné. La réparation des dommages sublétaux se produit. C'est bon pour les tissus normaux, mais ce n'est pas bon pour les tumeurs parce que nous ne voulons pas de repeuplement des tumeurs. En prolongeant le temps de traitement, vous permettez plus de chances de repeupler les cellules tumorales mais également de réparer les tissus normaux, ce qui réduit la radiocurabilité. Laisser du temps peut également donner une chance à la réoxygénation des cellules tumorales. Tissus à effet tardif - pas de repeuplement, la durée du traitement n'a pas d'effet sur les effets tardifs, mais sur les effets précoces dus au repeuplement.



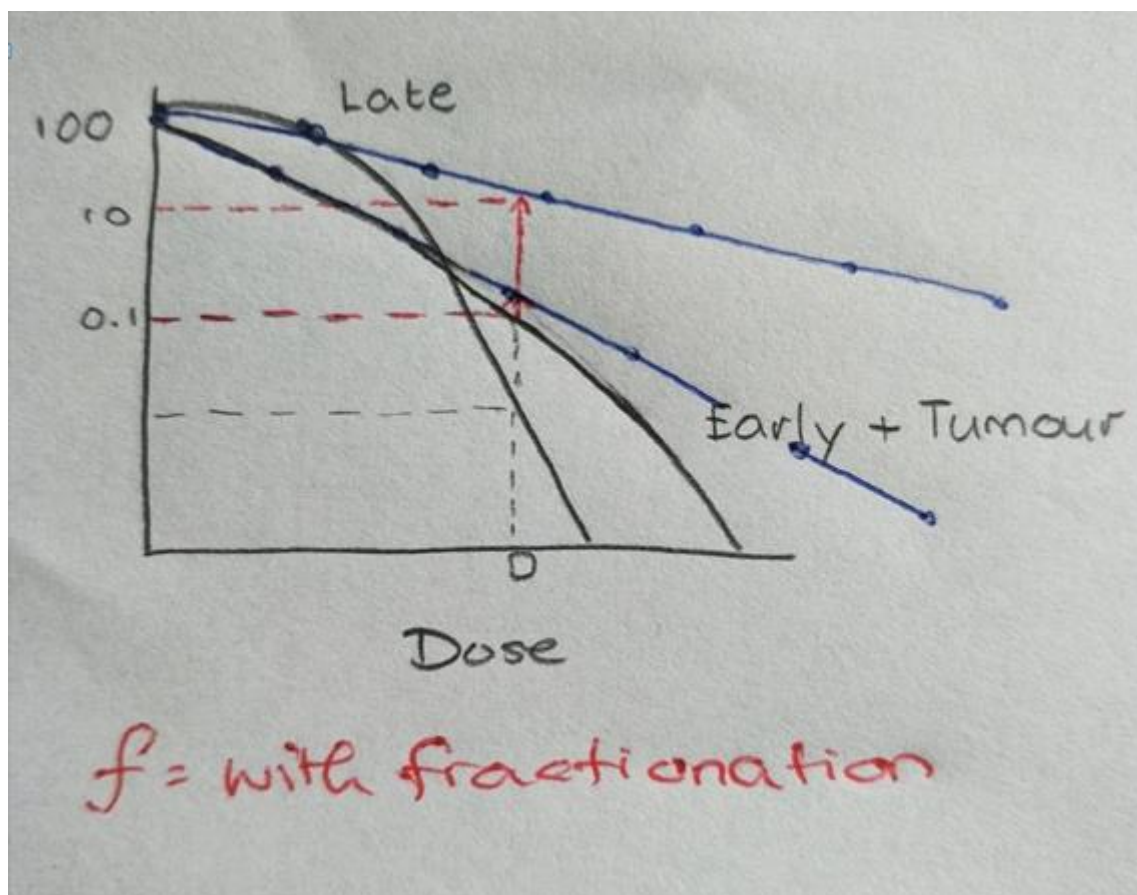


Nous devons également tenir compte de la quantité de dose parallèlement à l'effet du temps. Lorsque nous délivrons une dose élevée (disons 50 %) et que nous laissons le temps de réparer, il faut disons 5 jours avant que les effets précoces ne réapparaissent alors que si nous avons choisi une faible dose (disons 20 %), cela prendrait plus de temps, disons 7/8 jours. pour que les effets augmentent à nouveau.

**Les graphiques suivants illustrent l'effet du fractionnement**



Ce graphique montre les courbes d'effet tardif et précoce avant fractionnement. Comme nous pouvons le voir, les effets tardifs ont un peu une épaule initiale. Pour une certaine dose D, les effets tardifs ont peu ou pas d'effet sur les tissus contrairement aux effets précoces. Lorsque nous ajoutons le fractionnement :



Nous traçons deux lignes relativement linéaires pour représenter une version simplifiée des deux courbes. Lorsque nous fractionnons, nous pouvons voir qu'il y a très peu d'effet sur la tumeur précoce + (petite flèche rouge) à partir du moment où nous avons eu une dose unique. Cependant, le fractionnement a un impact significatif sur les effets tardifs (grande flèche rouge) ce qui montre que le fractionnement donne un index thérapeutique plus important.