HAL
open science

Les ions légers: arme anti-cancéreuse innovante et danger pour les vols spatiaux habités

Guillaume Vogin

To cite this version:

Guillaume Vogin. Les ions légers: arme anti-cancéreuse innovante et danger pour les vols spatiaux habités. Sciences du Vivant [q-bio]. 2010. hal-01733178

HAL Id: hal-01733178

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733178

Submitted on 14 Mar 2018

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

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1 FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
2010 N°

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Guillaume VOGIN

le 18 juin 2010

LES IONS LEGERS : ARME ANTI-CANCEREUSE INNOVANTE ET DANGER POUR LES VOLS SPATIAUX HABITES.

Examinateurs de la thèse :

Monsieur le Professeur D. PEIFFERT, président

Monsieur le Professeur J-P. CRANCE, juge

Monsieur le Professeur J. BALOSSO, juge

Madame le Docteur L. SABATIER, juge

Madame le Docteur C. HAIGNERE, juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1 FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
2010

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Guillaume VOGIN

le 18 juin 2010

LES IONS LEGERS : ARME ANTI-CANCEREUSE INNOVANTE ET DANGER POUR LES VOLS SPATIAUX HABITES.

Examinateurs de la thèse :

Monsieur le Professeur D. PEIFFERT, président

Monsieur le Professeur J-P. CRANCE, juge

Monsieur le Professeur J. BALOSSO, juge

Madame le Docteur L. SABATIER, juge

Madame le Docteur C. HAIGNERE, juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances » :* Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « *Recherche* » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	**Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ**
- 1er Cycle :	**Professeur Bernard FOLIGUET**
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	**M. Christophe NÉMOS**
- 2ème Cycle :	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3ème Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
« DES Spécialité Médecine Générale	**Professeur Francis RAPHAËL**
- Filières professionnalisées :	**M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue :	**Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Commission de Prospective :	**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- Développement Professionnel Continu :	**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Professeur Bernard FOLIGUET
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***

Professeur Ali DALLOUL

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***

Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)***

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2ème sous-section : ***(Réanimation médicale ; médecine d'urgence)***

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT
Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND
Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD
2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***
Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE
4ère sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication***
Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Docteur François SCHOONEMAN
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***
Docteur Lina BOLOTINE
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER
4ème sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Docteur Patrick ROSSIGNOL

50ème Section : RHUMATOLOGIE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteur Anne-Christine RAT

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66ème section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

========

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale
Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Remerciements

A Monsieur le Professeur **Didier PEIFFERT**
Professeur de Cancérologie-Radiothérapie,

J'exprime ma reconnaissance pour l'ensemble de son enseignement, pour sa patience envers ma curiosité parfois impérieuse, et pour la liberté qu'il m'a octroyée durant mon internat. Il a toujours été à l'écoute. J'ai particulièrement apprécié son ouverture d'esprit et ses qualités humaines. Il est l'instigateur du bon esprit sans égal qui règne dans le département de radiothérapie du Centre Alexis Vautrin. Il restera pour moi un guide et un exemple de médecin et de père de famille conjuguant le savoir, le savoir-faire et le savoir-être pour le bien de ses patients, étudiants et proches.

A Monsieur le Professeur **Jean-Pierre CRANCE**
Professeur Émérite de Physiologie
Chevalier dans l'Ordre National de la Légion d'Honneur
Chevalier dans l'Ordre National du Mérite
Commandeur de l'Ordre des Palmes Académiques,

J'assure ma plus grande sympathie. Il m'a offert l'opportunité de m'intégrer dans le monde de l'astronautique et a incarné un véritable mentor en m'enseignant les préceptes de l'art oratoire. Toujours disponible pour ses étudiants, il est capable de les faire se sublimer. De par son expérience et son charisme, il m'inspire un niveau de respect que peu de Maîtres ont su trouver à mes yeux. Qu'il soit considéré comme un membre de ma famille.

A Monsieur le Professeur **Jacques BALOSSO**
Professeur de Cancérologie-Radiothérapie,

J'adresse mes plus chaleureux remerciements pour participer à ce jury et pour la confiance qu'il m'accorde. J'admire son intégrité intellectuelle et l'énergie qu'il déploie pour convertir ses idées en projets ambitieux au service du patient et de la Science. Je souhaite que nos projets communs puissent aller en ce sens et le remercie une nouvelle fois pour son accueil.

A Madame le Docteur **Laure SABATIER**
Docteur ès Sciences
Directeur de recherche au Commissariat à l'Energie Atomique,

Je témoigne de mon amitié. J'ai été séduit par son franc-parler, sa curiosité, son écoute et ses conseils avisés. L'année qui vient de s'écouler nous a permis d'entrevoir les sujets communs qui nous passionnent et de construire un projet de thèse d'université trans disciplinaire et international. Je suis ravi de rejoindre son équipe.

A Madame le Docteur **Claudie HAIGNERE**

Présidente de la Cité des Sciences et de l'Industrie et du Palais de la Découverte
Ancienne Ministre déléguée à la Recherche et aux nouvelles Technologies
Ancienne Ministre déléguée aux Affaires européennes
Spationaute du CNES et membre de l'ESA
Commandeur dans l'Ordre National de la Légion d'Honneur
Chevalier dans l'Ordre national du Mérite
Décorée de l'Ordre russe de l'Amitié des peuples
Docteur Honoris Causa de la Faculté polytechnique de Mons,

Je garantis mon plus profond respect pour les risques qu'elle a pris en mission pour la Science et que nous ne devons jamais oublier. Son expérience médicale et scientifique apportent une plus-value inestimable à mon travail et je la remercie sincèrement de sa présence malgré un emploi du temps chargé. Son parcours et en particulier son récit de la mission Cassiopée sont pour moi une source d'inspiration aussi bien scientifique que philosophique : *« J'ai vu le soleil se coucher sur le Canada, avec ses couleurs flamboyantes, vertes, violettes, jaunes... maintenant, c'est la nuit, avec la Voie lactée, la Lune presque pleine, c'est hallucinant ! Si j'avais raté un moment pareil, j'aurais manqué beaucoup de ma vie. »*

A mes parents qui m'ont transmis d'abord la Vie mais également leur générosité, leur perfectionnisme et leur empathie,

A Matthias, mon frère, et Laura, ma sœur, Guillaume, sans qui les années passées auraient été bien ternes... Que nos coudes restent serrés et nos coeurs liés.

A mes grands parents qui m'ont enseigné la valeur du travail mannuel et du temps.

J'ai une pensée émue envers mon papi qui m'a initié très tôt à la contemplation des merveilles de la Nature et aux bonheurs simples.

A Anny, Grinch' et Ar(ba)lette, ma belle famille, Fred, Carole & Christophe,

A Séverine, Cynthia, Fabien, Sophie, Anthony, Brice, Julien, Lény, Jess, Cindy et Fabrice mes amis d'enfance, toujours disponibles et intègres,

A ces soirées d'été passées sur les toits à se noyer dans le firmament.

A Mathieu, Anne-Lise, Matthieu, Elise, Cyril, Claire, Fred, Chadia, Stéph, Ginie, Antoine, la nébuleuse thionvilloise ;

A Antoine & Valérie, Polo, Etienne & Mathide mes amis carabins ;

A mes compagnons d'arme : Ginie, Hélène, Ghizlane, Laetitia, Mathilde, Alice, Anne-Sophie, Sophie, Anne-Agathe, Céline, Axelle, Fabien, Mohamed, Benjamin, Cédrik, Nicolas, Jean-Christophe, Philippe, François, Bertrand,

A mes Maîtres, les Prs Chastagner, Conroy, Bey, Guillemin, Bollaert, Lederlin, Feugier, Bordigoni, Habrand ; les Drs Bernier, Charra-Brunaud, Beckendorff, Ennen-Simard, Mecellem, Toussaint, Helfre, Alapetite, Claude, Bolle, Bonmati, Ranta, Guerci-Bresler, Becuwe, Weber, Rios, Luporsi, Kaminsky, Fouissac, Salmon, Clément, Schmitt et Marchal, Levitchi, Graff, Rousselot, El-Hajj, Bollet, Dendale, Calugaru, Feuvret, Carrie, Liebsch, Krakowski, Geoffrois, Uwer, Bologna, Hulin, Witz, Daguindau, et Mansuy.

A toutes les manip' et physiciens médicaux du Centre Alexis Vautrin, du CHR de Thionville, du Centre Jean-Monnet d'Epinal, du Centre de protonthérapie de l'institut Curie-Orsay,

Aux infirmières, aides-soignantes et secrétaires du CAV, du service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique du CHU,

A mes camarades outre Atlantique et en particulier Dhvanit, Eric, Julio, Corey, Shamina, Franck, Geraldine et Fanny,

A nos patients petits et grands,

Et enfin à Célestine, mon étoile binaire, qui m'a offert le plus beau des cadeaux et me rend heureux comme je n'avais pu l'imaginer.

Rien n'est laissé au hasard dans la vie ; savais-tu que ton prénom dérive de l'adjectif latin *caelestis* qui signifie « *venant du ciel* » ?

Sois assurée de tout mon amour et que la vie continue à nous gâter...

A la petite étoile qui va orner notre sphère céleste,

Je serai toujours là pour toi et pour le reste de la Constellation.

Serment d’Hippocrate

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Tables des matières

REMERCIEMENTS **9**

SERMENT D'HIPPOCRATE **15**

TABLES DES MATIERES **17**

INTRODUCTION **23**

PREFACE **25**

ORGANISATION DE LA MATIERE 26
Les particules ou quanta de matière *27*
Les particules ou quanta de champ ou de rayonnement *28*
DESCRIPTION DE LA STRUCTURE D'UNE TRACE INDUITE PAR UNE PARTICULE LEGERE CHARGEE ACCELEREE ... 30
Transfert linéique d'énergie *31*
Fluence (planaire) *34*
Dose absorbée (D) *35*
Dose équivalente (H) *36*

PARTIE 1 : RADIOBIOLOGIE DES IONS LEGERS **37**

PROPRIETES PHYSIQUES 38
Distribution de dose en profondeur très avantageuse *38*
Irradiation de tumeurs de tailles variables à des profondeurs variables *42*
Faible irradiation des tissus environnants *43*
⇒ arrêt du dépôt de dose après le pic ou *« range straggling »* 44
⇒ pénombre latérale ou *« multiple scattering »* 44
Maniabilité *45*
PROPRIETES BIOLOGIQUES 46
L'efficacité biologique relative (EBR) *49*
Effets physico chimiques *51*
Description générique 51
Effet du TEL 52
Lésions de l'ADN et de la chromatine *53*
Description générique 53
Effet du TEL 57
Effets cellulaires *64*
Description générique 64
Effet du TEL 67
mort mitotique 67
apoptose 69
effet cycle cellulaire : 69
mutagénèse 70
carcinogénèse 72
effets non ciblés 72
Effets tissulaires *78*
Description générique 78
Effet du TEL sur les tissus sains : données expérimentales 81
Effet du TEL sur les tissus tumoraux : données expérimentales 83
Modélisation : le LEM *85*

PARTIE 2 : **91**

LA RADIOTHERAPIE PAR IONS LEGERS **91**

LES TECHNIQUES INNOVANTES DE RADIOTHERAPIE EN 2010 92
INTRODUCTION ET DEFINITION 97
REVUE HISTORIQUE 101
La neutronthérapie *101*
La protonthérapie *103*
L'hadronthérapie par ions légers *104*
CENTRES ET PROJETS EUROPEENS 106
Le centre d'Heidelberg *107*

Le centre ETOILE (source : site centre-etoile.org) *109*
ARCHADE (Advanced Ressource Center for HADrontherapy in Europe) *112*
Le CPICO (Centre de Protonthérapie de l'Institut Curie-Orsay) *113*
Statistiques globales *115*
PRODUCTION DES PARTICULES ET « FAISCEAULOGIE » 117
L'accélérateur de particules *117*
le cyclotron 119
Le synchrocyclotron 120
Le synchrotron 120
Le collisionneur 121
Acheminement du faisceau au patient et transformations pour le rendre utilisable *123*
Mise en forme du faisceau *125*
Méthode passive 125
Méthode active 126
LES SYSTEMES DE PLANIFICATION DU TRAITEMENT (TPS) 127
TEP IN VIVO 129
ARCHITECTURE D'UN CENTRE DE TRAITEMENT, RADIOPROTECTION 130
CONTROLE QUALITE 134
RATIONNEL MEDICO ECONOMIQUE 135
PRESCRIPTION 137
INDICATIONS ACTUELLES 141
Pour les protons (TEL variant de façon inverse avec l'énergie) *141*
Applications ophtalmologiques 142
Tumeurs céphaliques 143
Pour les ions carbone (TEL élevé) *145*
EFFICACITE-TOLERANCE : LES DONNEES CLINIQUES 147
APPLICATIONS PEDIATRIQUES DE LA RADIOTHERAPIE PAR IONS LEGERS 149
Rationnel de la protonthérapie pédiatrique *149*
Application au traitement des médulloblastomes *152*
Les ions carbone en pédiatrie *158*
PERSPECTIVE : LES (ANTI)PARTICULES « EXOTIQUES » 159
Potentialisation des neutrons de thermalisation par le ^{10}Bore : la boron neutron capture therapy (BNCT) *159*
Les particules hybrides : mésons π et anti protons *160*
La particule idéale ??? *163*

PARTIE 3 : **169**

LES IONS LEGERS DU RAYONNEMENT COSMIQUE **169**

L'ENVIRONNEMENT SPATIAL ET LES ADAPTATIONS PHYSIOLOGIQUES 170
ORIGINE ET COMPOSITION DE L'UNIVERS 171
La théorie du Big Bang *171*
Composition de l'Univers : le modèle standard *174*
la matière ou les particules non-relativistes 175
les radiations ou les particules relativistes 175
L'Univers actuel *181*
LE RAYONNEMENT COSMIQUE : HISTORIQUE 182
PRODUCTION ET ACCELERATION 187
Production *187*
Accélération *189*
EFFETS BIOLOGIQUES DU RAYONNEMENT COSMIQUE 194
Exposition relative au sol et dans l'espace *194*
Au sol… 195
En orbite terrestre basse… 197
Dans le milieu inter planétaire… 198
A la surface de Mars… 199
Etudes épidémiologiques *201*
Expérimentation in vitro et chez l'animal *203*
Programmes internationaux d'étude du rayonnement cosmiques *205*
Effets aigus en rapport avec des circonstances d'exposition exceptionnelles *208*
Effets neurologiques centraux aigus et tardifs *209*
Effets tardifs tissulaires dégénératifs *212*

Risque carcinogénétique *214*
Contre-mesures et radioprotection *220*

PARTIE 4 : **223**

SYNTHESE ET EXPERIENCES **223**

SUJETS COMMUNS 224
Test prédictif de la tolérance des tissus sains *225*
Carcinogenèse *225*
LA NSRSS 226
Organisation & objectifs de la formation *226*
Le NSRL *230*
Activités expérimentales *233*
Expériences physiques : description de la ligne de faisceau, étalonnage et étude de la fragmentation 233
Culture cellulaire (J-1) 239
Irradiation (J0) 239
Courbes de survie clonogénique et EBR 240
Apoptose radio induite détectée par cytométrie en flux 243
Signalisation et réparation des dommages radio induits sur l'ADN par immunofluorescence indirecte γ-H2AX 244
Dommages chromosomiques 246
Projet final : X turkeys *248*

CONCLUSION **251**

GLOSSAIRE **252**

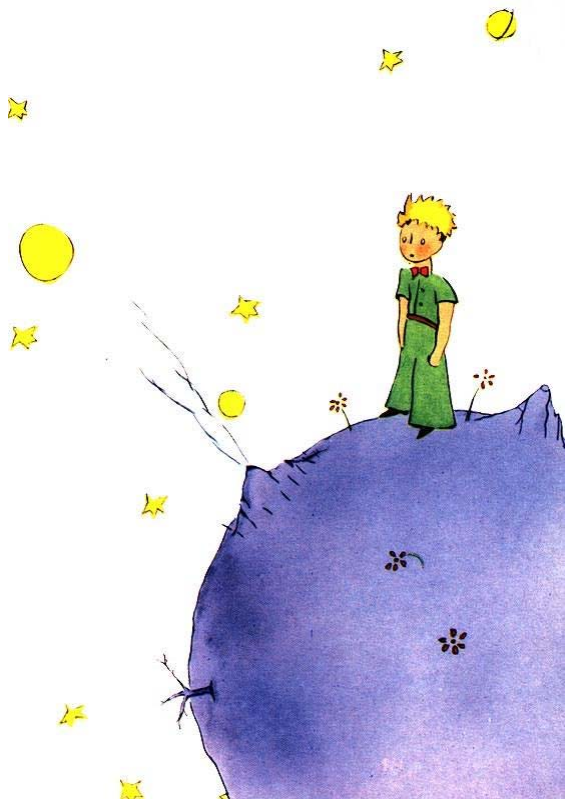
BIBLIOGRAPHIE **265**

LISTE DES DOCUMENTS **277**

TABLEAUX 277
FIGURES 278

« Les gens ont des étoiles qui ne sont pas les mêmes. Pour les uns, qui voyagent, les étoiles sont des guides. Pour d'autres elles ne sont rien que de petites lumières. Pour d'autres enfin qui sont savants, elles sont des problèmes. »

Antoine de Saint-Exupéry, Le Petit Prince, 1943.



Introduction

En 1904, Antoine Béclère, l'un des pères de la radiothérapie écrivit « *Les rayons de Röntgen sont comme la lance d'Achille, ils blessent et ils guérissent*. » Depuis la découverte des rayons X en 1895 par W.C. Röntgen, les radiothérapeutes aspirent à délivrer une dose suffisante à la cible tumorale en épargnant totalement les organes à risque et tissus sains environnants. L'amélioration de la précision balistique et ainsi de la distribution de la dose physique grâce au développement de nouvelles technologies au fil des décennies a fait office de pierre angulaire au succès de la radiothérapie moderne. La dose peut désormais être délivrée au millimètre près grâce à la radiochirurgie ou se conformer à des cibles de géométrie complexe via la modulation d'intensité, la tomothérapie, ou encore s'adapter aux mouvements du patient et des organes internes (gating, IGRT). Pour accroître encore l'effet différentiel tumeur/tissus sains, plusieurs disciplines ont apporté d'inestimables contributions : meilleure connaissance des mécanismes moléculaires impliqués dans l'effet biologique des radiations ionisantes, progrès en radiobiologie clinique ayant abouti à l'optimisation du fractionnement, radiosensibilisation par la chimiothérapie et les thérapies ciblées, cytoprotection des tissus sains, informatisation, perfectionnement des logiciels dosimétriques, imagerie de plus en plus précise et informative tant sur le plan morphologique que fonctionnel. Dans 5 à 10% des indications, le radiothérapeute se heurte à des tumeurs malignes ou bénignes intrinsèquement radiorésistantes que les photons ne parviennent à contrôler en raison d'un effet différentiel peu ou non favorable). Wilson avait postulé en 1946 que la meilleure façon d'augmenter la précision et l'efficacité biologique serait d'utiliser des particules chargées(2) et mit son idée en application. L'hadronthérapie utilisant les protons ou les ions légers de TEL élevé tel le ^{12}C apparaît clairement comme un atout magistral en ce sens.

Les protons possèdent les mêmes propriétés biologiques que les rayons X, mais sont beaucoup plus précis. Il existe actuellement 2 centres cliniques de protonthérapie en France à Orsay et à Nice qui traitent environ 800 patients par an, essentiellement pour des tumeurs oculaires. Près de 70 000 patients ont été traités dans le monde depuis les années cinquante. L'hadronthérapie par ions ^{12}C est de développement plus récent et présente un double avantage par rapport aux rayons X. Outre leur balistique d'une précision superposable aux protons, et pour un même niveau de tolérance des tissus sains, la dose qui peut être délivrée dans la tumeur peut voir son efficacité biologique multipliée par un facteur 1,5 à 3 ce qui constitue une véritable révolution apportée dans le domaine de la radiothérapie.… Depuis 1994, plus de 7 000 patients ont bénéficié de ce traitement et les indications thérapeutiques fleurissent.

Aussi plusieurs projets de recherche fondamentale, clinique ou de thérapie ont vu le jour notamment en Europe et plus particulièrement en France (projets ETOILE et ARCHADE).(3, 4)

Sur un tout autre plan, nous sommes tous exposés à ce type de particules en provenance de l'espace. Le rayonnement cosmique ambiant atteint le sol après avoir été largement dévié et atténué par la magnétosphère puis l'atmosphère et participe de façon négligeable à l'irradiation naturelle. Sans lui, la vie n'aurait pu se développer puisqu'il est intervenu à la fois dans les réactions chimiques pré biotiques

et fut un des moteurs de l'Evolution des espèces via la constante mutagénèse imposée aux êtres vivants.

Les équipages des vols spatiaux habités y sont toutefois exposés de façon beaucoup moins négligeable et la dose reçue à cette occasion pourrait avoisiner des doses thérapeutiques. Le rayonnement cosmique constitue le facteur limitant des missions habitées vers Mars et au-delà à ce jour de par ses effets aigus parfois létaux mais aussi tardifs.

Bien que les patients et les spationautes ne sont pas exposés de la même manière, de nombreux sujets de recherche sont communs aux intérêts de la communauté médicale et des agences spatiales, rapprochant ainsi les propriétés de l'infiniment petit subatomique et celles de l'infiniment grand astronomique.

Préface

Organisation de la matière

Dans l'Antiquité, des philosophes grecs se sont intéressés à la matière qui compose l'Univers. Parmi eux, Leucippe, quatre siècles avant J-C, développa une théorie atomiste selon laquelle l'Univers est composé d'un fluide subtil appelé *« éther »* où un nombre infini d' *« atomes »* constitués d'une même substance indestructible composait la matière telle que l'on pouvait la voir sous ses différentes formes.

Depuis les travaux de Rutherford et Bohr publiés en 1913, la matière apparaît comme un agrégat de molécules elles-mêmes constituées d'atomes, eux mêmes résultant d'un agencement de particules fondamentales en mouvement constant. Notons tout de suite que les forces qui unissent les agrégats de matière entre eux sont croissantes plus les particules sont petites. A titre indicatif, le nuage électronique est lié au noyau atomique par des énergies de l'ordre de l'électron-volt (eV) au keV ; les nucléons sont unis entre eux par des forces attractives de l'ordre du MeV. Enfin les particules élémentaires sont liées entre elles par des forces encore plus énergétiques (GeV au TeV d'où la puissance des collisionneurs de particules que nous reverrons par la suite).

Dans les années 1950-1960, avec les expériences de collisions et suite aux travaux sur le rayonnement cosmique, une diversité étonnante de particules a été découverte mais au final, le grand nombre de ces particules résulte de combinaisons d'un relativement petit nombre de particules fondamentales qui purent être classées.

Ils firent la distinction entre particules (ou quanta) de matière et de champs, aboutissant au Modèle Standard qui explique comment des particules de matière (fermions) avec des particules de champ (bosons) organisent la matière, intégrant les 4 forces qui régissent l'Univers.

La force de ce modèle est d'avoir pu prédire des particules fondamentales dont l'existence fut expérimentalement affirmée par la suite.

Les forces fondamentales de l'univers

Elles sont au nombre de quatre :

1. la force de gravitation : elle s'exerce sur toutes les particules proportionnellement à leur masse. Elle est régie par la loi de relativité générale.
2. la force électromagnétique : elle s'exerce sur les particules de matière électriquement chargées. Elle est régie par la loi d'électrodynamique quantique.
3. la force nucléaire faible : elle concerne seulement certains quarks et les leptons et est responsable des radioactivités β^- et β^+. Elle est régie par la théorie électrofaible
4. la force forte, qui s'exerce entre les quarks, et dont dérive la force nucléaire, qui assure la cohésion du noyau atomique ; elle est régie par la chromodynamique quantique

Les particules ou quanta de matière

Les particules élémentaires de matière sont des fermions, de spin ½.

Ils se répartissent en leptons et en quarks, suivant trois générations qui ne diffèrent l'une de l'autre que par la masse, plus élevée à chaque génération. Seules les particules de première génération forment la matière ordinaire constituant l'Univers visible : électrons et neutrinos électroniques d'une part, quarks up (u) et down (d) entrant dans la constitution des nucléons (protons et neutrons) d'autre part.

En effet, les protons sont formés de deux quarks up et d'un down, tandis que les neutrons sont formés d'un quark up et de deux down. Les particules de deuxième et troisième génération sont instables et se désintègrent rapidement en particules de première génération, plus légères.

Toutefois elles peuvent parfois former de la matière dite exotique, instable, dans les particules issues du rayonnement cosmique, ou créés par les accélérateurs de particules. Nous le verrons par la suite…

Leptons

leurs antiparticules ont une charge électrique opposée

Symbole	Nom	Charge électrique	Masse (GeV/c^2)	Spin
ν_L	Neutrino électronique	0	$(0\text{-}0{,}13).10^{-9}$	½
e	Electron	-1	0,000511	½
ν_M	Neutrino muonique	0	$(0.009\text{-}0{,}13).10^{-9}$	½
μ	Muon	-1	0,106	½
ν_H	Neutrino tauique	0	$(0{,}04\text{-}0{,}14).10^{-9}$	½
τ	Tau	-1	1,777	½

Quarks

leurs antiparticules ont une charge électrique opposée

Symbole	Nom	Charge électrique	Masse (GeV/c^2)	Spin
u	Up	⅔	0,002	½
d	Down	- ⅓	0,005	½
c	Charm	⅔	1,3	½
s	Strange	- ⅓	0,1	½
t	Top	⅔	173	½
b	Bottom	- ⅓	4,2	½

Tableau 1 : ***Caractéristiques des fermions***

Les deux leptons les plus connus sont l'électron et le neutrino. Ils ne sont sensibles qu'à l'interaction faible et éventuellement l'interaction électromagnétique.

Comme le neutrino est électriquement neutre, il n'est sensible qu'à l'interaction faible. Ainsi, les neutrinos interagissent extrêmement peu avec la matière, ils sont donc très difficiles à détecter et peuvent facilement traverser la Terre sans subir le moindre choc.

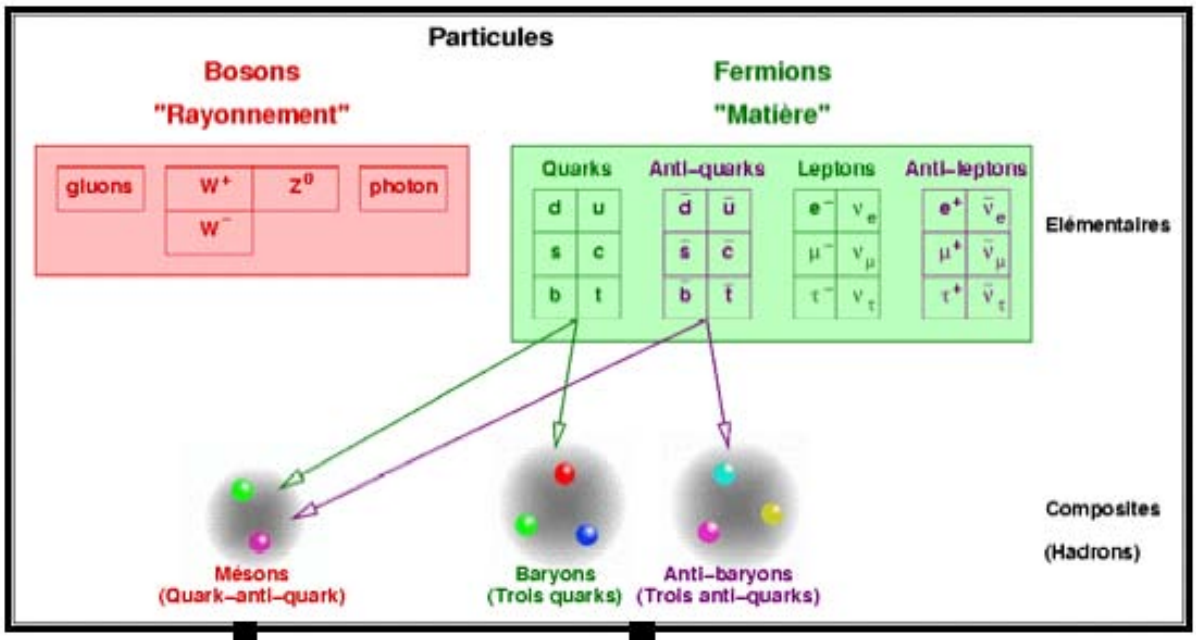
Les quarks au contraire sont sensibles à toutes les interactions. Ce sont toutefois les seules particules élémentaires sensibles à l'interaction forte.

Ils ne peuvent exister isolément. On regroupe sous le terme hadrons l'ensemble des structures composites à base de quarks. Il existe plus de 350 hadrons différents.

On en distingue deux catégories :

- les hadrons formés de trois quarks sont des baryons, comme les protons ou les neutrons,
- les hadrons formés d'un quark et un anti-quark sont des mésons.

Cette propriété fait que les particules observées à l'état libre ont toutes une charge électrique entière ou nulle.



Mésons = bosons hadroniques

Symbole	Nom	Contenu en quarks	Charge électrique	Masse (GeV/c²)	Spin
π^+	Pion	$u\bar{d}$	+1	0,140	0
K^-	Kaon	$s\bar{u}$	-1	0,494	0
ρ^+	Rho	$u\bar{d}$	+1	0,776	1
B^0	B-zéro	$d\bar{b}$	0	5,279	0
η_c	Eta-c	$\bar{c}c$	0	2,980	0

Baryons et anti baryons = fermions hadroniques

Symbole	Nom	Contenu en quarks	Charge électrique	Masse (GeV/c²)	Spin
p	Proton	uud	1	0,938	½
$\bar{p}$	Anti proton	$\bar{u}\bar{u}\bar{d}$	-1	0,938	½
n	Neutron	udd	0	0,940	½
Λ	Lambda	uds	0	1,116	½
Ω^-	Oméga	sss	-1	1,672	$^3/_2$

Tableau 2 : ***Vue globale et caractéristiques des hadrons***

Les particules ou quanta de champ ou de rayonnement

Pour chacune des forces fondamentales, il existe des particules, dites de champ, supports de ces forces. Ce sont des bosons, c'est-à-dire qu'elles obéissent à la statistique de Bose-Einstein. Les bosons ont un spin entier et peuvent coexister entre eux dans le même état quantique.

Les particules de champ peuvent être réelles ou virtuelles. Dans ce dernier cas, elles ont une durée d'existence extrêmement brève et sont observées indirectement par leur action, qui consiste essentiellement à transmettre les forces fondamentales. C'est d'ailleurs pourquoi ces particules virtuelles sont aussi appelées particules messagères ou médiateurs.

Les différents bosons décrits par le Modèle Standard sont :

- le photon γ (de spin 1, et de masse et charge nulles), médiateur de la force électromagnétique ;
- 3 bosons intermédiaires (de spin 1 et de masse élevée), dits aussi bosons faibles, médiateurs de la force faible : les bosons W^+, W^- et Z^0 ;
- 8 gluons (de spin 1 et de masse nulle), médiateurs de la force forte
- le graviton, médiateur de la force de gravité, encore théorique à ce jour.

Bosons					
Symbole	Nom	Charge électrique	Masse (GeV/c^2)	Spin	Force
γ	photon	0	0	1	électromagnétique
W^-	W^-	-1	80,4	1	
W^+	W^+	+1	80,4	1	faible
Z^0	Z^0	0	91,187	1	
g	Gluon	0	0	1	forte
?	Graviton	?	?	?	gravitation

Tableau 3 : ***Caractéristiques des bosons***

À ces particules de rayonnement, il faut ajouter un ou plusieurs bosons de Higgs (de spin 0), supposé(s) conférer leur masse aux autres particules par un mécanisme de brisure spontanée de symétrie appelé dans ce cadre le mécanisme de Higgs. Ces bosons n'ont pas encore été officiellement détectés, bien que l'on soupçonne avoir aperçu leur trace dans certaines collisions observées au CERN. Leur existence sera en principe définitivement établie ou réfutée dans le cadre des nouvelles expériences mises en place au LHC qui a été mis en service le 10 septembre 2008.

Constante	**Symbole**	**Valeur**
Vitesse de la lumière	c	299792458 m/s
Constante de Planck	h	$6,63 \times 10^{-34}$ J.s
Charge électrique du proton	e	$1,6 \times 10^{-19}$ coulomb
Masse au repos du proton	m_p	$1,67 \times 10^{-27}$ kg
Masse au repos de l'électron	m_e	$9,11 \times 10^{-31}$ kg
Constante de la gravitation	G	$6,67 \times 10^{-11}$ $m^{-3}.kg^{-1}.s^{-2}$
Constante de l'interaction faible	g_w	$1,43 \times 10^{-62}$ $J.m^3$
Constante de l'interaction forte	g_s	$47,4 \times 10^{-26}$ J.m

Tableau 4 : ***Les constantes utiles***

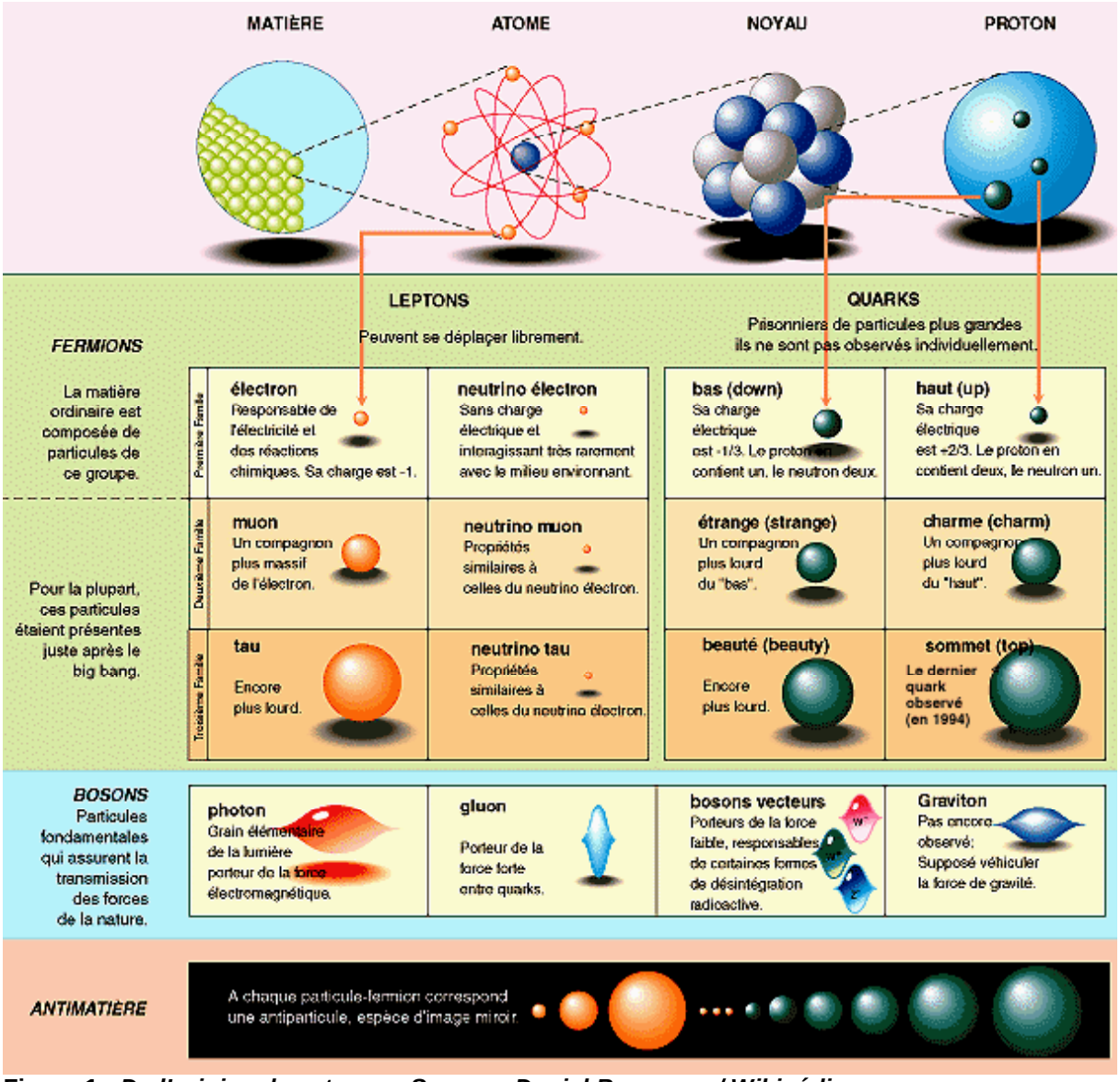


Figure 1 : ***De l'origine des atomes, Source : Daniel Bonnerue / Wikipédia***

Description de la structure d'une trace induite par une particule légère chargée accélérée

Les particules neutres légères déposent leur énergie de façon diffuse dans la matière. Il y a absorption stochastique de leur énergie incidente de sorte que cette dernière décroît de façon exponentielle avec la pénétration dans la matière. Ceci est du à leur mode d'interaction (diffusion).

Au contraire, les particules chargées réagissent par interactions coulombiennes. Dans une émulsion photographique, la trace d'une particule chargée accélérée possède une structure caractérisée par :

- un coeur central linéaire : l'ion incident a une masse telle qu'il ne diffuse pas (sauf suite à une collision). Il est hautement ionisant.
- une pénombre périphérique : l'ion incident crée par ionisation des électrons énergétiques sur son passage. Ces électrons secondaires δ génèrent leur propre trace de façon radiale au coeur et ont un pouvoir d'ionisation qui décroît de façon exponentielle avec la distance radiale électron-coeur central.(5)

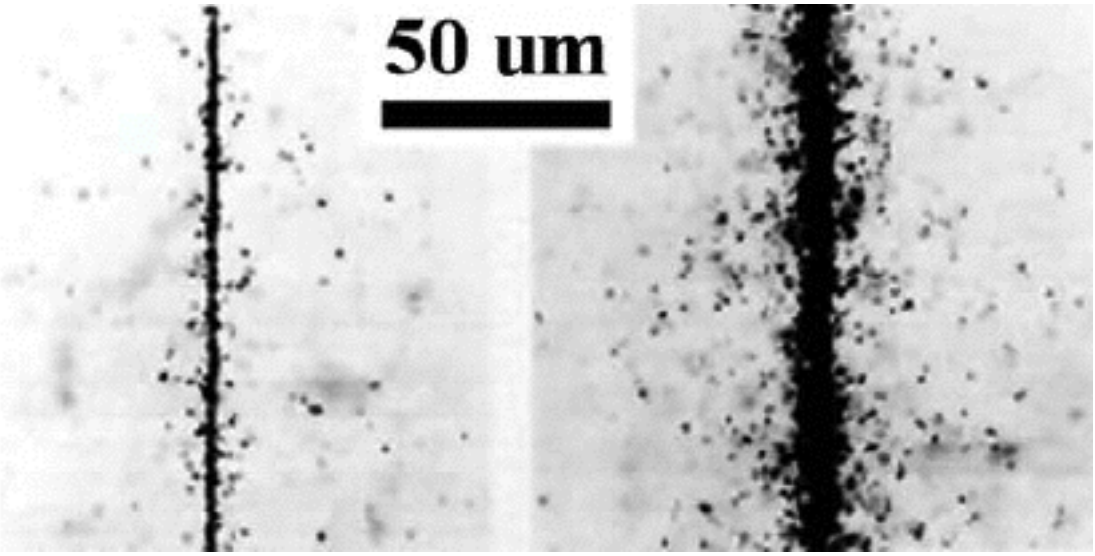


Figure 2 : ***Traces de particules chargées retrouvées dans des émulsions photographiques rapportées de la mission Apollo 8, Schaefer & Sullivan, 1976***

Au cours de réactions nucléaires, les ions incidents peuvent produire de multiples particules secondaires (protons, neutrons, alpha) qui vont générer leur propre trace en aval de la trace primaire (*range straggling*)
Pour caractériser la trace d'une particule incidente, divers paramètres sont à définir.

Transfert linéique d'énergie

Tous les rayonnements incidents perdent leur énergie le long de leur trajet dans la matière. L'effet produit sur la matière vivante dépend de la quantité d'énergie cédée au milieu, et plus précisément de la densité d'énergie absorbée. Une manière de quantifier le transfert d'énergie d'une particule consiste à définir son transfert d'énergie linéique ou TEL qui représente l'énergie moyenne transférée à la matière par unité de longueur de la trajectoire de la particule. Il est exprimé en keV/µm. Plus la perte d'énergie est importante, moins la distance traversée par la particule est grande, et plus la zone traversée va subir d'ionisations.

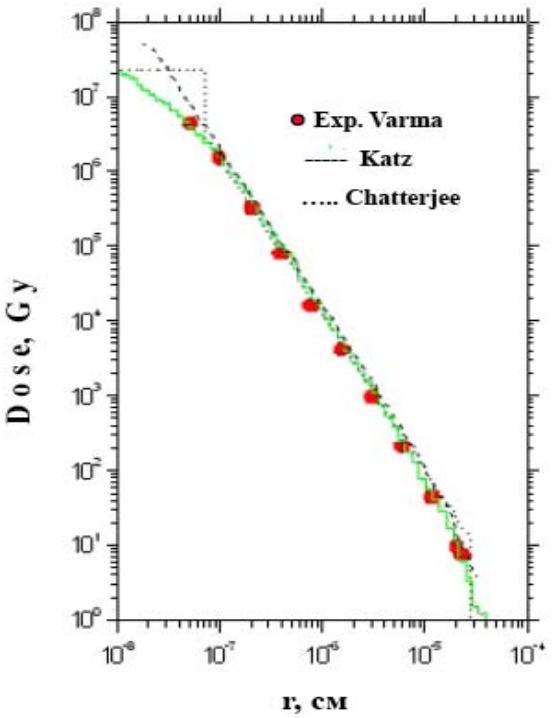


Figure 3: ***Distribution de dose radiale le long de la trace d'un ion ^{12}C d'énergie 2,57 MeV/n***

Protons de haute énergie, photons et électrons ont un transfert linéique d'énergie faible : les électrons rapides secondaires produits ont des trajets bien séparés dans l'espace. Les ionisations et excitations dues à ces électrons sont diffuses dans la matière.

Par opposition, les ions légers, constitués d'un plus ou moins grand nombre de protons et neutrons, sont des particules plus lourdes et plus lentes. Ils donnent lieu à des ionisations et excitations très proches les unes des autres. On y rapproche les protons de faible énergie. Ces radiations sont « densément » ionisantes. Leur TEL est élevé. Au début de leur trajet, elles se déplacent vite et le temps d'interaction avec la matière est faible : les ionisations sont peu nombreuses. Puis à chaque ionisation, elles perdent progressivement de la vitesse et le dépôt d'énergie par unité de longueur augmente jusqu'à l'arrêt de la particule. Ainsi, la plus grande quantité d'énergie est déposée en fin de parcours (pic de Bragg). En plus d'être ralentis (s'ils sont chargés), les hadrons peuvent entrer en collision avec les noyaux et provoquer des réactions inélastiques (excitation ou fragmentation du noyau, production d'autres particules). A l'arrêt, ils se désintègrent si leur charge est positive ou si l'ion est exotique ; en revanche ils subissent une capture électronique s'ils portent une charge négative. Finalement, la trace de ce type de particule est déterministe. Les dommages biologiques sont générés directement par les particules incidentes le long de la trace (fort transfert énergétique) mais aussi par les électrons delta (faible transfert énergétique, E>100 eV par convention) diffusant de façon radiale à la trace. Ils vont casser les liaisons moléculaires aboutissant aux dommages dits directs. Ils sont d'autant plus énergétiques que la particule incidente est véloce. D'après la figure 3, la dose déposée décroît rapidement plus on s'éloigne du coeur de la trace.

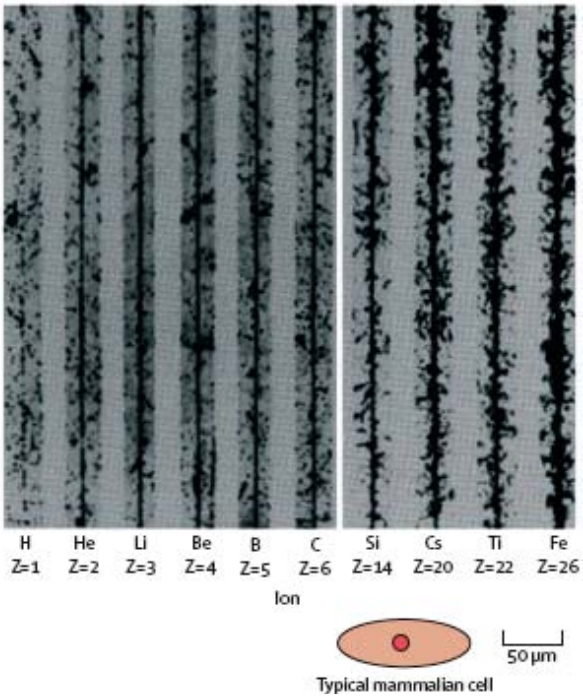


Figure 4 : ***Traces de divers ions de charge croissante : la densité d'ionisation est proportionnelle à z^2, Durante et al.***

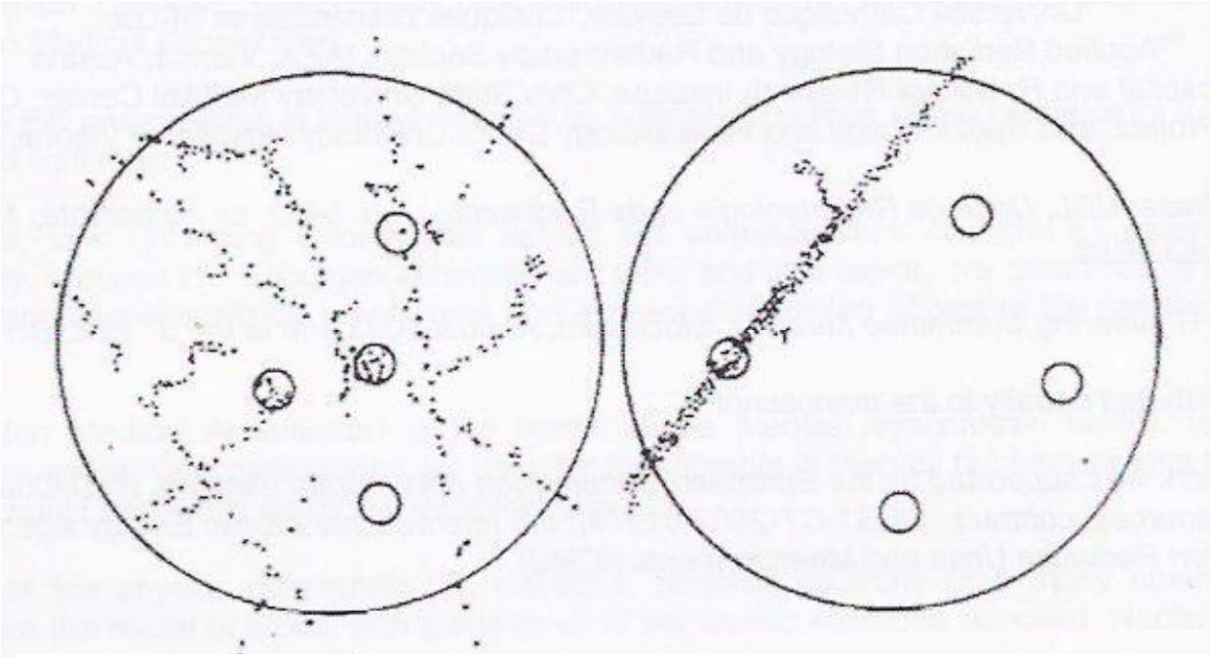


Figure 5 : ***Traces dans un noyau cellulaire d'un rayonnement de faible (gauche) et de fort (droite) TEL. Chaque point correspond à une ionisation créée par un électron secondaire. Respectivement 1000 et 4 traces sont nécessaires pour déposer une dose de 1 Gy. Tubiana, Hermann ed, 1986***

Le TEL est lié au pouvoir d'arrêt (perte moyenne d'énergie cinétique de la particule par distance parcourue) des particules chargées obtenu par la formule de Bethe où :

matériau *particule*

$$S = \frac{dE}{dx} = 4\pi r_0 . mc^2 \left(\frac{\rho N_0 z}{A}\right) . \left(\frac{Z^2}{\beta^2}\right) . \left\{ \ln \left(\frac{2mc^2\beta^2}{I(1-\beta^2)}\right) \right\}$$

β	= v / c (vélocité de la particule)
v	vitesse de la particule
S	pouvoir d'arrêt
E	énergie cinétique de la particule
x	longueur du parcours (de la trace)
r_0	rayon de la particule
Z	numéro atomique (charge) de la particule
N_0	nombre d'Avrogadro
c	vitesse de la lumière
z	numéro atomique du matériau
A	nombre de masse du matériau
ρ	densité du matériau
I	potentiel d'excitation moyen du matériau

Il est primordial de noter que le TEL varie proportionnellement au carré de la charge et de manière inversement proportionnelle au carré de la vitesse de la particule de sorte que les particules très chargées et très lentes sont les plus ionisantes.

En première approximation, le seuil pour parler de particule de TEL élevé est de 20 keV/µm.(6) Nous verrons qu'il s'agit de la quantité d'énergie suffisante pour déposer 40 eV sur une distance de 2 nm, largeur de la molécule d'ADN, créant ainsi en moyenne une ionisation à l'origine d'une cassure double brin.

Types de radiations	TEL (keV/µm)
Photons	
γ du 60Co (1,25 MV)	0,3
X de 200 keV	2,5
Electrons	
1 MeV	0,2
100 keV	0,5
10 keV	2
1 keV	10
Particules chargées	
protons de 2 MeV	17
protons de 10 MeV	4,7
protons de 50 MeV	1,3
protons de 100 MeV	0,7
particules alpha de 2,5 MeV/n	166
particules alpha de 5 MeV/n	90
carbone de 100 MeV/n	160
carbone de 200 MeV/n	16,2
fer de 1 GeV/n	150
fer de 2 GeV/n	1000
Neutrons	
2,5 MeV	15-80
14 MeV	3-30

Tableau 5 : ***TEL des principales radiations utilisées à des fins médicales***

Le TEL n'est cependant pas suffisant pour caractériser une particule donnée à un instant donné puisque diverses particules possédant le même rapport charge/vitesse cinétique peuvent avoir le même TEL. D'autres paramètres doivent être décrits...

Fluence (planaire)

Il s'agit du nombre de particules d'une trace rapporté à une aire. L'unité internationale est le cm^{-2}. Le nombre de cibles (par exemple cellules, noyaux) atteintes par un ion est fonction de la surface de cette cible et de la fluence des particules incidentes.

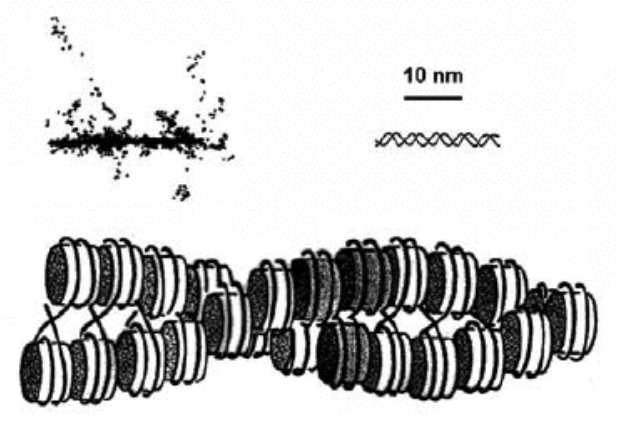


Figure 6 : ***Simulation de la trace d'un ion carbone de 5 MeV/n juxtaposée avec un brin d'ADN et de chromatine. Alberts, et al., 1983.***

La cible en question peut être ainsi touchée ou non par la particule (variable binaire) de sorte que la probabilité suit une loi de Poisson.

$P(n) = x^n.e^{-x}/n!$
où x représente le nombre moyen de particules traversant la cible de surface considérée (x est la fluence multipliée par l'aire de la cible) et n, le nombre de fois où la cible sera touchée.

Dose absorbée (D)

C'est la quantité d'énergie absorbée par unité de masse d'un matériau cible (par exemple organisme vivant).

1 Gy = 1 J/kg = 6.10^{20} eV/kg = 2.10^{17} ionisations/kg = 2.10^{5} ionisation/cellule.

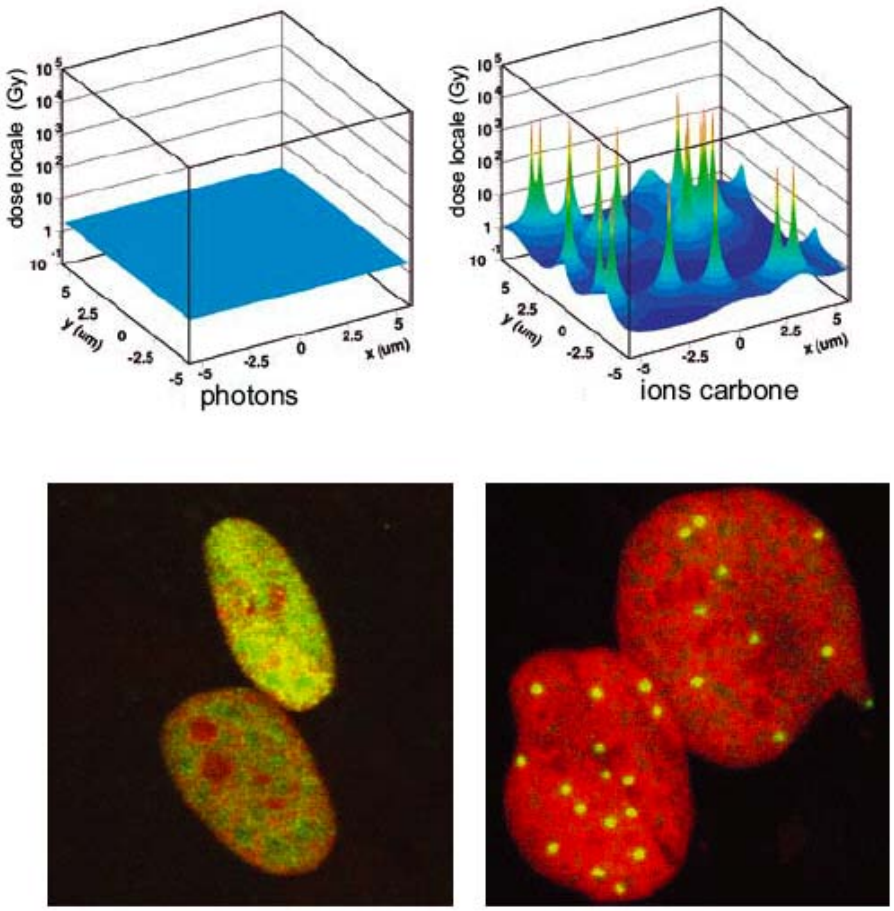


Figure 7 : ***Comparaison du dépôt d'énergie par des ions légers (carbone) et des rayons X (photons) à l'échelle sub micrométrique dans le noyau cellulaire. Dans le cas des rayons X, la distribution de la dose est homogène. En revanche, les particules plus lourdes ne frappent pas l'ensemble du noyau, et la dose est concentrée dans leurs traces, qui se comportent comme des pics. La répartition des lésions de l'ADN suit le même schéma.***

La dose physique se mesure mais ne renseigne toutefois pas sur la distribution spatiale de l'énergie au sein des sous unités fonctionnelles d'un volume considéré (par exemple ADN ou chromatine). Ceci n'est pas génant pour les particules conventionnelles qui ont une distribution homogène.

Une dose physique de 0,1 Gy apportée par un ion carbone accéléré à 5 MeV/n peut ainsi atteindre 80 000 Gy localement au niveau d'un nucléosome de 5x10 nm) touché par le coeur de la trace ce qui équivaut à une exposition de plusieurs heures à des particules conventionnelles (débit 10 Gy/min) pour créer le même effet local.(7)

Dose absorbée = $1{,}602.10^{-7}$ x fluence x TEL
Avec cette formule, la dose est obtenue en cGy si le TEL est donné en $keV.\mu m^{-1}$ et la fluence en cm^{-2}.

Dose équivalente (H)

Ce terme utilisé à des fins de radioprotection est obtenu en multipliant la dose absorbée par un facteur de pondération (w_R) spécifique de la particule incidente considérée. Nous l'utilisons pour décrire les effets tardifs stochastiques (carcinogénèse en particulier). L'unité est le Sievert (Sv).

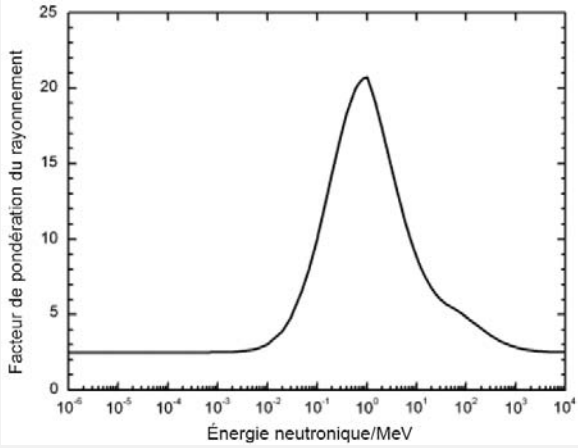
Type de rayonnement	W_R
Photons	1
Electrons, muons	1
Protons et pions chargés	2
Particules alpha, fragments, ions légers	20
Neutrons	

Tableau 6 : ***Facteur de pondération des principales radiations utilisées à des fins médicales***

Le Gray-équivalent cobalt (GyE) est l'unité de dose utilisé en hadronbiologie et hadronthérapie. Il s'agit du produit de la dose physique absorbée par un facteur de pondération biologique d'une particule incidente pour un effet biologique déterministe (non carcinogénétique par définition) donné.

$$D_{isoE} = D \times W_{isoE}$$

Partie 1 : Radiobiologie des ions légers

Propriétés physiques

L'intérêt de l'hadronthérapie réside dans quatre propriétés physiques fondamentales :

Distribution de dose en profondeur très avantageuse.

Avec l'irradiation par photons, la dose est à son niveau maximal à quelques centimètres sous la peau, puis diminue de façon exponentielle. Par conséquent, pour l'irradiation d'une tumeur profonde via un unique point d'entrée, la dose délivrée avant d'atteindre la tumeur est plus élevée que la dose atteignant le volume cible. Pour que la dose atteignant la tumeur soit suffisamment élevée sans pour autant endommager les tissus sains, il est donc nécessaire d'utiliser de nombreux points d'entrée, c'est-à-dire d'irradier la tumeur en utilisant de multiples faisceaux. Cette technique a pour effet non pas de réduire la dose intégrale, mais de la distribuer sur un volume plus étendu. Le meilleur exemple est la RCMI. Seuls les faisceaux d'ions légers permettent de réduire de manière significative l'irradiation des tissus sains car ils présentent des interactions physiques différentes de celles des photons et assurent, par là-même, une meilleure distribution de dose en profondeur.(8) Globalement deux types d'intéractions avec la matière se produisent :

- réactions avec les électrons (recherchées) : Les interactions inélastiques avec les électrons représentent le processus principal de la perte d'énergie du proton le long de sa trajectoire et provoquent l'excitation ou l'ionisation de l'atome, ainsi qu'une faible déflexion du proton incident. Cependant l'énergie transférée à chaque interaction est faible. La perte différentielle d'énergie par collisions sur un parcours élémentaire d'un proton est donnée par le pouvoir de ralentissement ou d'arrêt, ou, lorsque l'on considère uniquement le dépôt d'énergie autour de la trace, il devient le transfert d'énergie linéique (TEL). Ces deux expressions, très proches pour les particules chargées, dans la gamme d'intérêt de ce travail, sont proportionnelles à l'inverse du carré de la vitesse, au nombre de charge du milieu et à une fonction plus complexe de la vitesse de la particule et du potentiel d'ionisation du milieu. Ainsi, lorsque l'énergie du proton diminue en fin de parcours, sa capacité à ioniser le milieu est d'autant plus forte qu'il ralentit. L'ionisation résultante dans un faisceau "large" de protons, provient d'une combinaison entre la fluence des protons et le transfert linéique d'énergie, donnant lieu à la courbe de rendement en profondeur caractéristique des particules lourdes chargées, la courbe de Bragg. Le rapport entre la dose à l'entrée et la dose au niveau du pic varie entre 20 et 30% ; la dose au delà du pic est nulle.
- collisions inélastiques avec les noyaux (indésirables) dans les matériaux interposés sur la ligne de champ avant le patient mais surtout dans le patient en fin de parcours. Les interactions élastiques avec les noyaux provoquent une déviation du proton incident, avec un faible transfert d'énergie vers le noyau cible. Seulement quelques particules subissent des déviations uniques à fort angle de déviation.

En revanche, la multiplicité du phénomène de déviation à petits angles le long du parcours du proton est responsable de la diffusion multiple coulombienne. Elle va altérer la forme du champ et sa qualité physico-biologique : les particules secondaires ou fragments ainsi créés (neutrons, protons, pions, ions) engendrent un *build-up* sur la courbe de rendement en profondeur après le pic de Bragg (queue de fragmentation). Ces réactions sont d'autant plus probables que la charge, la masse et l'énergie incidentes sont élevées. Nous verrons dans la troisième partie que ces réactions ne deviennent plus négligeables dans les intéractions des particules du rayonnement cosmique primaire. Les fragments d'ions légers diffusent largement dans le corps du patient, intéragissant à distance et augmentant le risque de cancer secondaire dans les tissus sains. Toutefois l'impact sur la dosimétrie est très faible (<5% de la dose spécifiée)(9) pour les énergies incidentes utilsées en thérapie (< 450 MeV/n) et certains de ces fragments peuvent se révéler intéressants (figures 10 & 11). Par exemple l'ion ^{11}C peut être obtenu par fragmentation des ions ^{12}C. Il est émetteur β^+ et a une demi-vie suffisante pour être détecté par une caméra TEP simultanément ou juste après la séance de traitement. Nous verrons qu'il peut nous permettre de vérifier le positionnement du patient et la dose apportée. Sur le plan de la radioprotection en particulier, des expériences menées au GSI à Darmstadt ont mis en évidence la production de neutrons rapides « indésirables » vers l'avant de la trajectoire par un mécanisme d'ablation-abrasion (figure 9). Ils sont émis selon un spectre énergétique continu dont le maximum atteint environ la moitié de l'énergie des ions primaires incidents. Le rendement par ion primaire d'énergie incidente variant de 25 à 500 MeV avoisine les 0,43 ± 0,1. Toutefois la dose estimée apportée par cette composante neutronique apparaît négligeable, inférieure à 1% de la dose totale prescrite en protonthérapie. A noter que la fragmentation revêt une toute autre importance pour les espèces de numéro atomique élevé ou très véloces comme nous le constaterons dans la partie expérimentale du manuscrit.

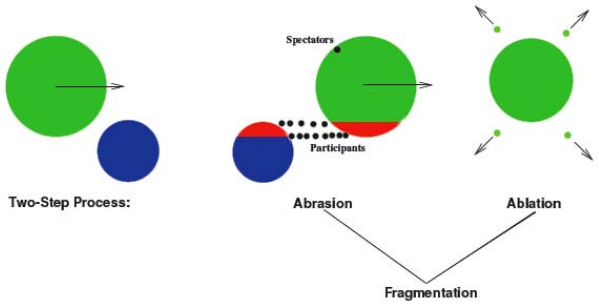


Figure 8 : ***Le modèle d'abrasion-ablation : au cours de l'abrasion, l'ion incident percute le noyau de l'atome cible ; chacun perd des nucléons. Chaque pré fragment résultant se « désexcite » en laissant échapper des protons, neutrons et ions légers par fission et désintégration γ.***

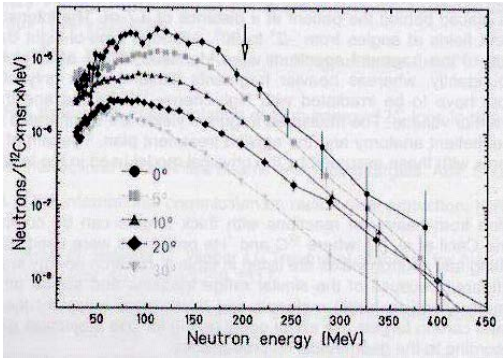
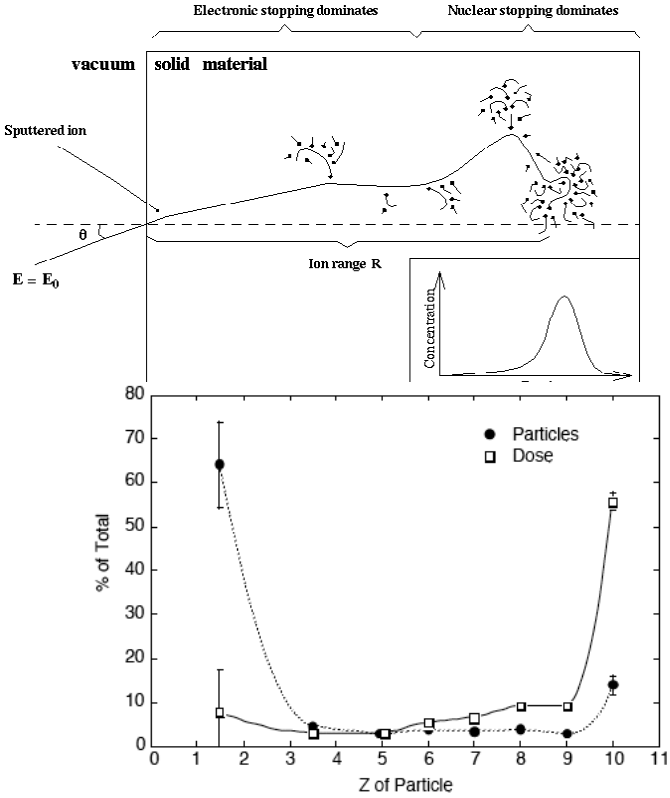


Figure 9 : ***Spectre des neutrons secondaires mesuré selon différents angles pour un faisceau d'ions C de 200 MeV, couche d'eau de 12,78 cm d'épaisseur.***



Fragmentation
$^{12}C \rightarrow {}^{11}B + {}^{1}H$
$^{12}C \rightarrow {}^{11}C + n$
$^{12}C \rightarrow {}^{10}B + {}^{2}H$
$^{12}C \rightarrow {}^{8}Be + {}^{4}He$
$^{12}C \rightarrow {}^{6}Li + {}^{6}Li$
$^{12}C \rightarrow {}^{4}He + {}^{8}Be$

Figure 10 : ***Réactions de fragmentation des ions carbone (Z=12)***

Figure 11 : ***Spectre de fragmentation des ions néon (Z=10) traversant 16 cm d'eau et dose relative déposée par chaque fragment.***

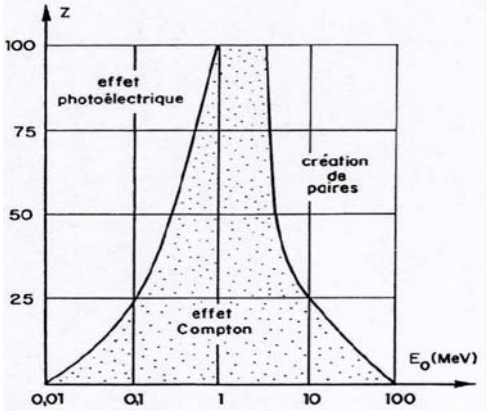
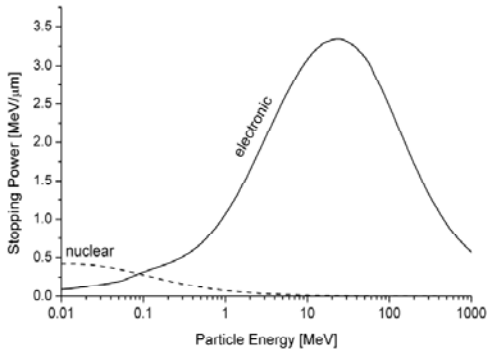
	Photons	Particules chargées
	Indirectement ionisants	Directement ionisantes
Régime d'interaction	Probabiliste	Déterministe
Interaction dominante et courbe des interactions selon l'énergie incidente	 Avec les électrons périphériques : effet Compton ⇒ collision, (éjection de l'e^- et diffusion du photon incident avec une longueur d'onde accrue). Les photons peuvent aussi déposer leur énergie par effet photoélectrique, production de paires ou réactions nucléaires.	 Le pouvoir d'arrêt électronique provient du ralentissement par les collisions inélastiques entre les électrons du matériau et l'ion passant. Le pouvoir d'arrêt nucléaire est produit par les collisions élastiques entre l'ion et les atomes du milieu (répulsions coulombiennes). Il peut enfin exister d'autres types d'interactions : rayonnement de Tcherenkov, réactions nucléaires, brehmstrahlung.
Explication	En une seule interaction, le photon peut être complètement absorbé et disparaître. Mais, à l'inverse, il est susceptible de traverser des quantités importantes de matière sans interagir du tout.	Les particules chargées perdent obligatoirement et de façon prévisible leur énergie par des ionisations successives. Plus la vitesse de départ (l'énergie incidente) des particules est élevée, plus les interactions sont brèves et non productives. Le pouvoir d'arrêt, et par conséquent la densité d'ionisation, croissent normalement avec la décélération jusqu'au pic puis s'annule avec l'arrêt de la particule incidente. Parfois on observe un dépôt d'énergie en pente douce après le pic (queue de fragmentation)
Description de la courbe de rendement en profondeur	Décroissance exponentielle après un passage par un maximum.	Croissance en pente douce, puis un peu devant la fin du parcours, la perte d'énergie passe par un maximum, le pic de Bragg.
Caractéristique principale	Coefficient d'atténuation	Pouvoir d'arrêt
Trajectoire	Hasard : les photons traversent une certaine distance sans être affectés puis déposent brutalement de l'énergie.	Rectiligne, l'absorption des ions légers peut être schématisée sous la forme d'une colonne d'ionisations qui augmente en densité quand les particules ralentissent.

Tableau 7 : ***Comparaisons des propriétés physiques des photons avec les particules chargées***

La profondeur du pic de Bragg dépend de l'énergie de la particule incidente et sa largeur, de la dispersion énergétique du faisceau. L'ensemble de ces interactions a un caractère stochastique. En conséquence, il existe une fluctuation du parcours des particules en profondeur, d'environ 1% du parcours total. Le parcours médian se trouve en coïncidence avec le 80% distal de la courbe de Bragg. L'énergie la plus probable au niveau du pic est d'environ 10% de l'énergie cinétique initiale de la particule.

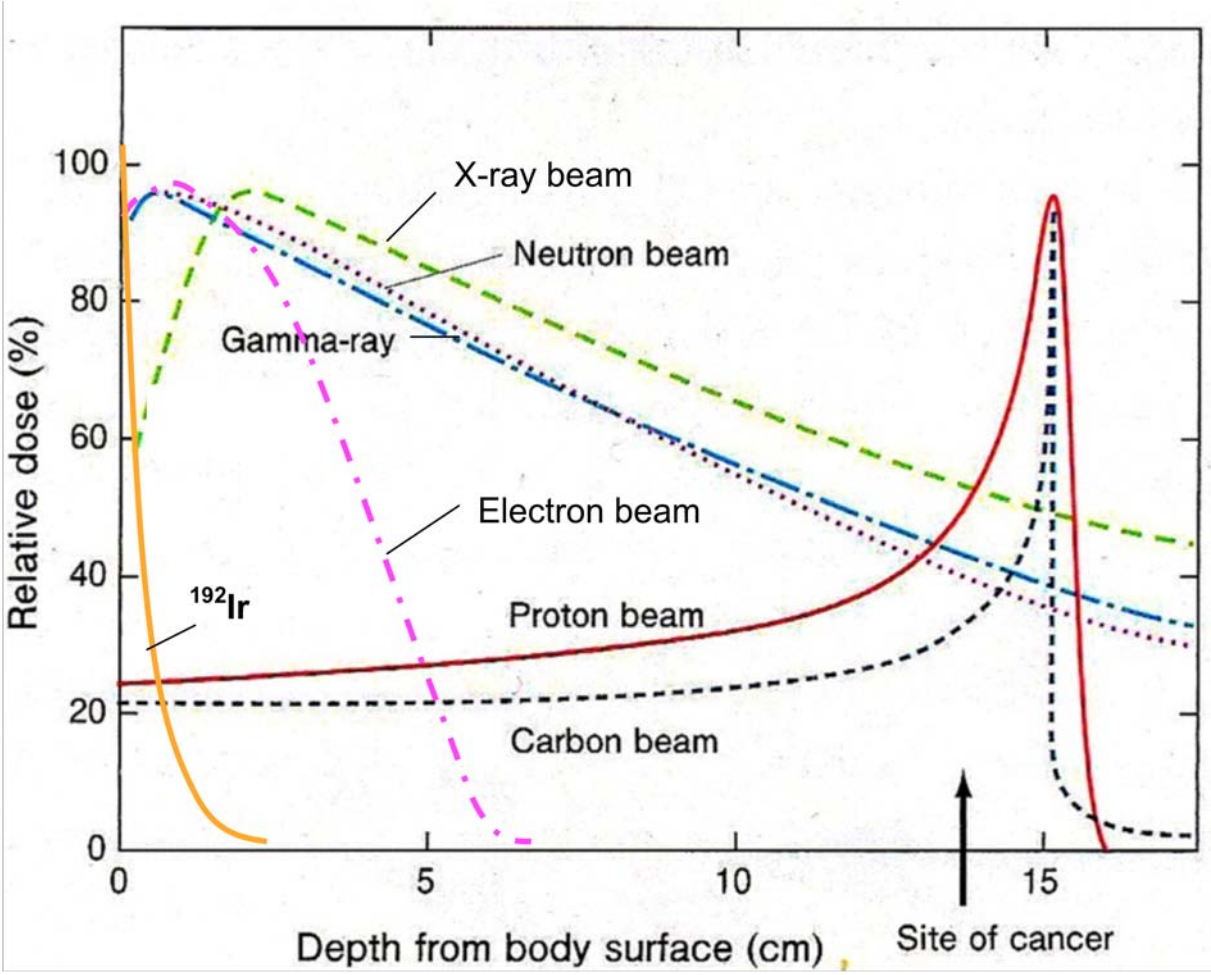


Figure 12 : ***Rendement en profondeur des principales radiations utilisées en thérapie***

Irradiation de tumeurs de tailles variables à des profondeurs variables

En faisant varier l'énergie incidente durant la séance d'irradiation, il est possible de superposer plusieurs pics de Bragg étroits afin de couvrir la profondeur de prescription, obtenant ainsi un pic de Bragg étalé. Il existe deux façons d'y parvenir : en interposant un matériau absorbant d'épaisseur variable ou en modulant directement l'énergie des particules produites par un synchrotron. Toutefois, la dose d'entrée se trouve augmentée. Notons une dose apportée dans les organes sains non nulle au niveau du plateau. Plus le numéro atomique de l'ion incident augmente, plus le TEL dans cette région augmente également ce qui affecte la tolérance du traitement.

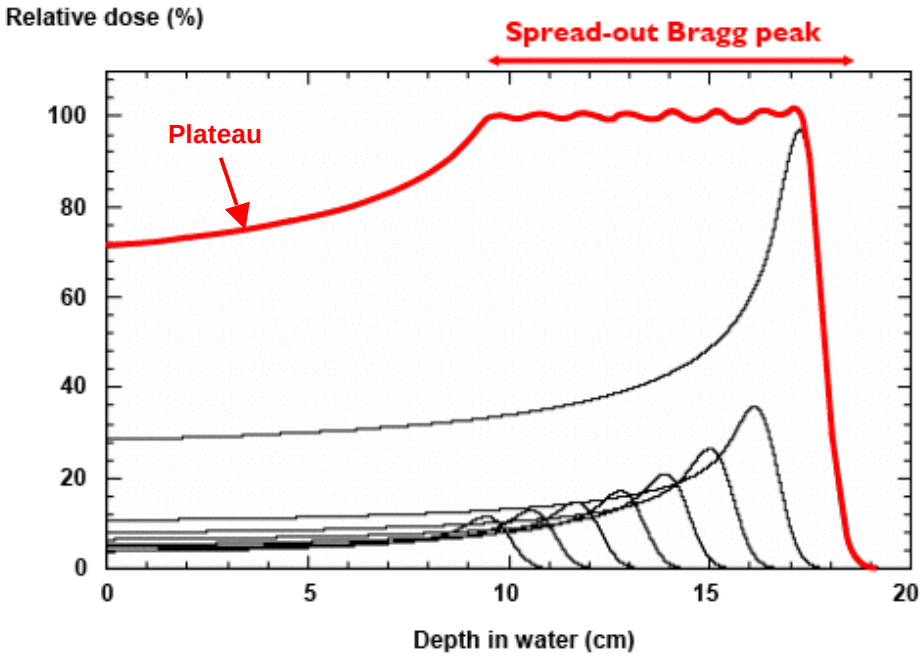


Figure 13 : ***Le pic de Bragg étalé, obtenu ici par superposition de 8 faisceaux mono énergétiques***

Faible irradiation des tissus environnants

Une faible pénombre latérale, couplée à la décroissance rapide de la dose en deçà du pic de Bragg offrent une balistique particulièrement intéressante. Ces deux propriétés balistiques sont liées au fait que les particules chargées accélérées perdent leur énergie cinétique par interactions coulombiennes avec les électrons et les noyaux des atomes cibles.

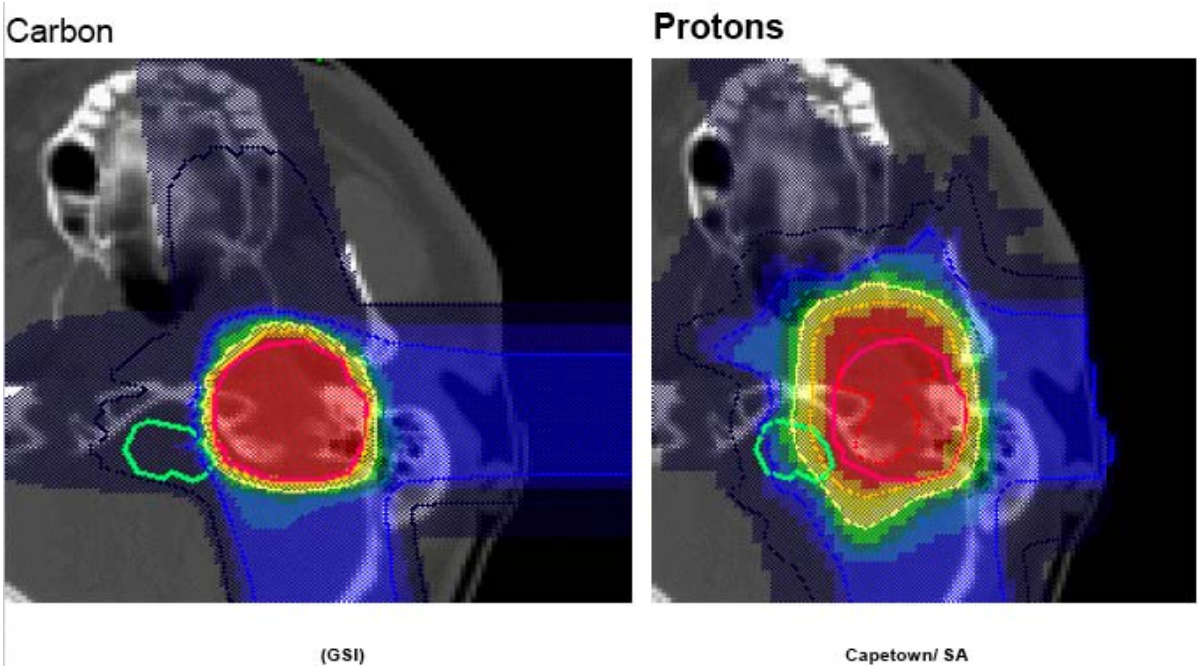


Figure 14 : Dosimétrie comparée protons (à droite) – ions carbone (à gauche) pour le même plan de traitement.

Ces deux valeurs varient de façon inverse à la racine carrée de la masse de la particule incidente. Elles sont majorées par l'interposition de matériaux sur la trajectoire faisceau.

⇒ arrêt du dépôt de dose après le pic ou *« range straggling »*

Les hadrons incidents qui interagissent avec les électrons du milieu en fin de trace perdent toute leur énergie cinétique via des réactions d'ionisation extrêmement concentrées à la profondeur du pic de Bragg. Notons qu'il faut modérer cette notion : le mouvement des organes, les interfaces tissulaires et les variations du volume tumoral sont à l'origine d'une légère imprécision sur la profondeur et la largeur du pic de Bragg (1%).

⇒ pénombre latérale ou *« multiple scattering »*

Les hadrons incidents qui interagissent avec les noyaux du milieu sont déviés de l'axe de la trace causant une pénombre d'autant plus importante que la particule incidente est légère. En revanche, lorsque la particule incidente comporte plus de 2 protons, elle peut se fragmenter en espèces plus ionisantes diffusant facilement. Plus l'énergie, la charge et le nombre de masse de l'ions incident augmentent, plus l'angle de diffusion latérale est faible.

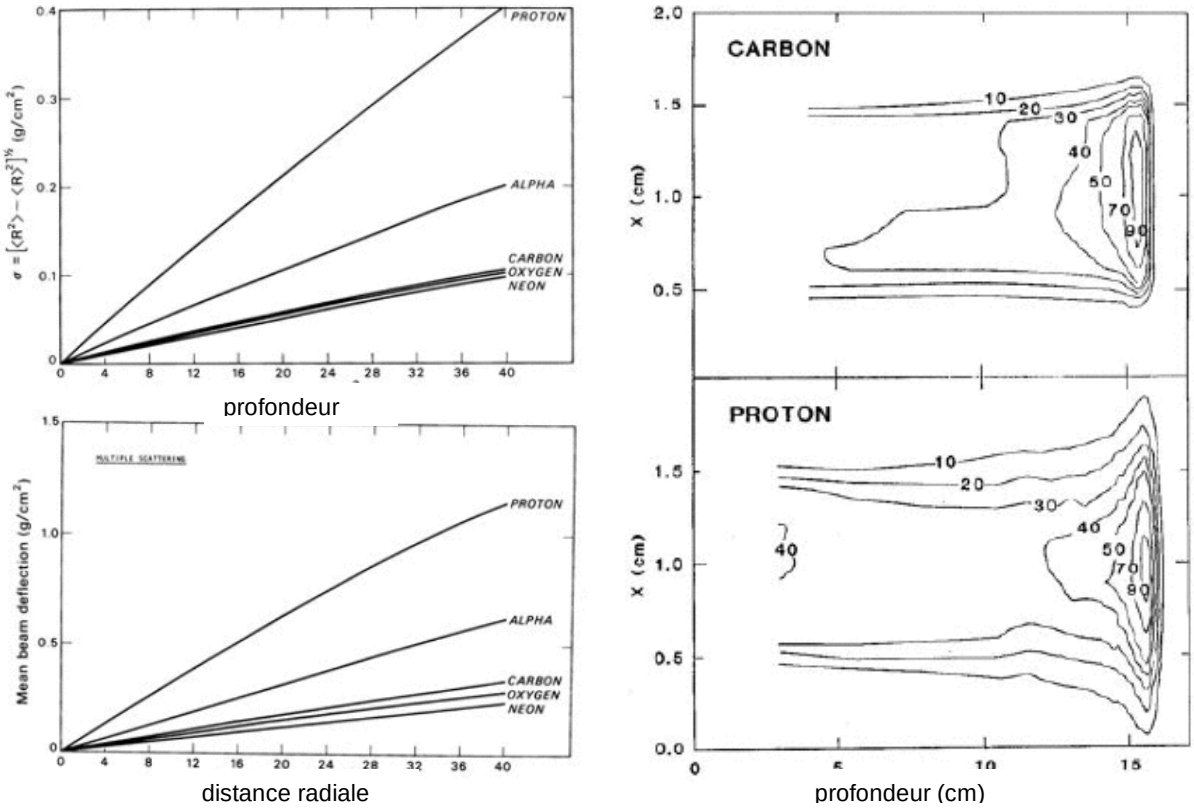


Figure 15 : ***A gauche : Range straggling (haut) et lateral scattering (bas) pour divers faisceaux incidents monoénergétiques de H, He, C, O, Ne, d'après Alonso JR. A droite : représentation des isodoses dans l'axe de faisceaux de protons (bas) et ions carbone (haut).***

Ces deux propriétés sont à l'origine de la faisabilité du *patching*, technique d'irradiation permettant de traiter des volumes complexes en faisant concourir des faisceaux selon différents angles sans pour autant « contaminer » les tissus sains en sortie des faisceaux.

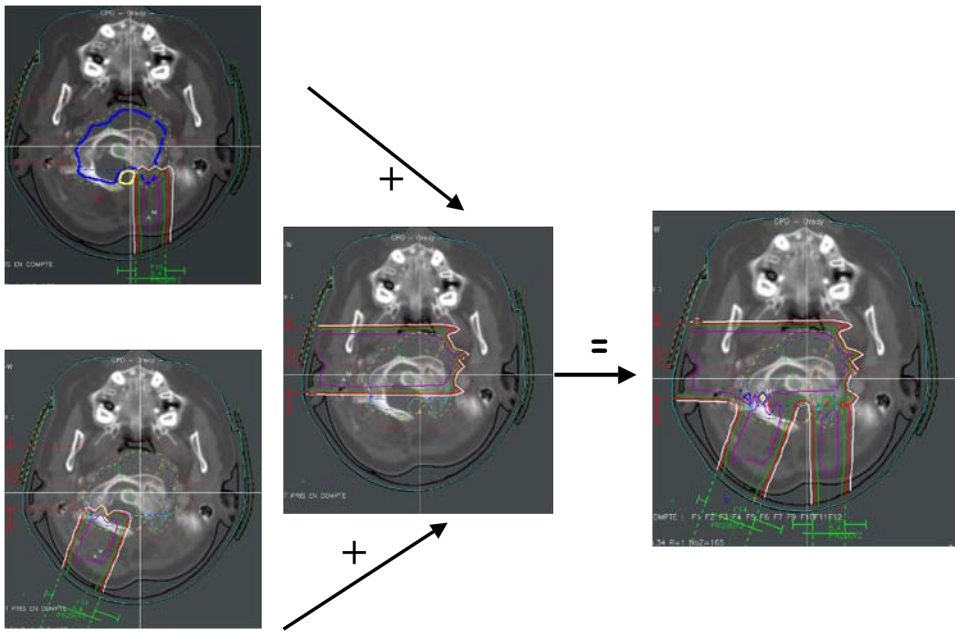


Figure 16 : ***Patching illustré sur une dosimétrie à 3 faisceaux pour le traitement d'une tumeur à géométrie complexe (bleu). Les faisceaux sont jointifs et il n'y a pas de dose déposée en avant de la tumeur.***

Maniabilité

Enfin étant chargées, les particules incidentes peuvent facilement être focalisées en un fin pinceau et déviées dans deux dimensions en imposant une force électromagnétique au faisceau incident. En outre en en faisant varier l'énergie on peut irradier la tumeur selon plusieurs strates successives d'épaisseur millimétrique ce qui permet de contrôler la troisième dimension. C'est la base de la technique de balayage magnétique multi plans qui permet un traitement hautement conformationnel avec une précision millimétrique.

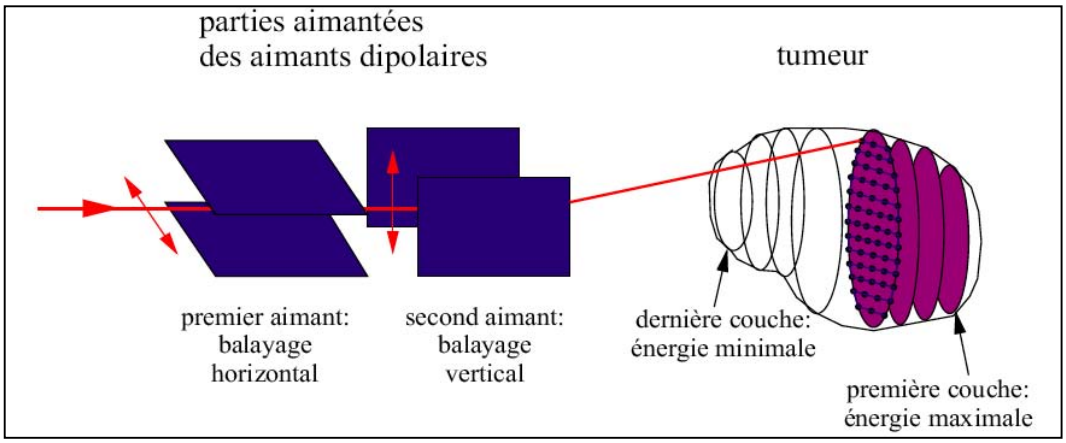


Figure 17 : ***utilisation des propriétés magnétiques des particules chargées pour les dévier dans deux directions.***

Propriétés biologiques

Les effets des rayonnements sur la matière vivante sont complexes et dépendent des particules constituant le rayonnement et du milieu rencontré. Ils ont été bien caractérisés pour les photons, par essence de faible TEL. Les radiations induisent dans la matière des dépôts d'énergie qui sont à l'origine des effets biologiques. Cependant, entre l'interaction proprement dite du rayonnement avec la cellule et l'apparition de ces effets biologiques, il se produit toute une suite d'événements que l'on peut répartir en 3 grandes phases (schématisées sur la figure 18) :

- une phase physique très courte de l'ordre de 10^{-12} seconde, qui correspond aux collisions des rayonnements avec les atomes de la matière vivante,
- une phase physico-chimique qui dure quelques microsecondes, lors de laquelle les molécules auparavant ionisées et excitées vont diffuser et interagir entre elles et avec les molécules voisines,
- une phase biologique divisée elle-même en une étape cellulaire de quelques secondes à quelques jours et une étape tissulaire de quelques jours à une ou plusieurs années.

Pendant l'étape cellulaire, les radiations, par les mécanismes induits lors des premières phases, altèrent la structure des macromolécules (ADN, protéines, lipides membranaires) et interfèrent avec les voies métaboliques ce qui perturbe les principales fonctions de la vie cellulaire. A l'échelon sub cellulaire, des dommages atteignent les membranes, le noyau et ses chromosomes, les mitochondries et vésicules. Les lésions produites sont prises en charge par les systèmes de réparation alors que la cellule marque un arrêt dans le cycle cellulaire. Si la cellule est incapable de réparer les lésions, la cellule meurt immédiatement ou à la mitose suivante (mort mitotique). Divers autres mécanismes de mort cellulaire ont été décrits : apoptose, sénescence, autophagie...

Une mauvaise réparation des dommages ou une induction massive d'apoptose peuvent se traduire par l'apparition de lésions au niveau des tissus, ce qui constitue l'étape tissulaire. A plus long terme, une instabilité génique peut se développer aboutissant à des mutations précurtrices parfois de cancer si elles touchent des oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeurs. Celle-ci se manifeste par une accumulation au fil des générations cellulaires d'anomalies telles que : réarrangements chromosomiques, formation de micronoyaux, aneuploïdie, apparition de mutations tardives (avec spectre différent), amplification de gènes, mort cellulaire différée.

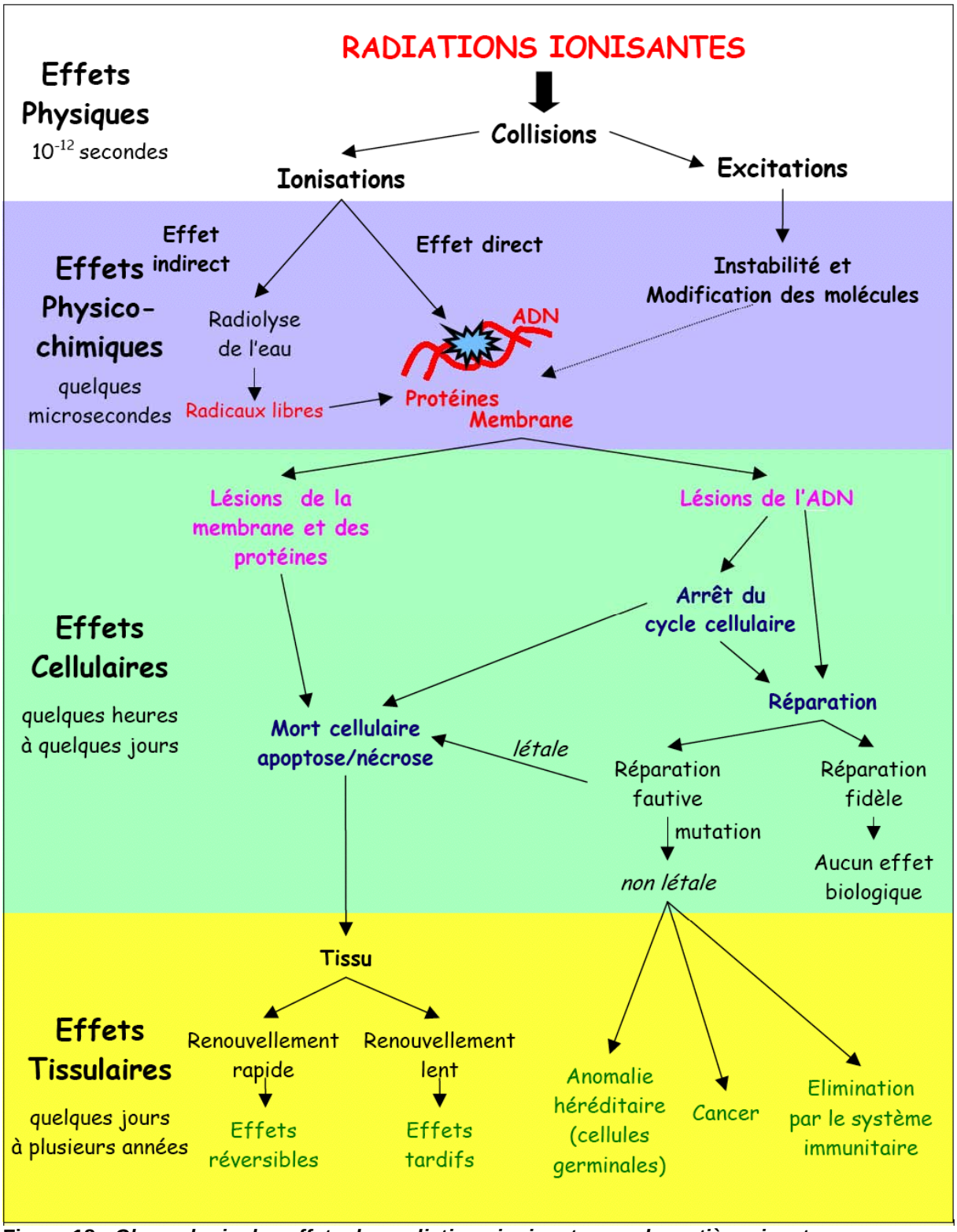


Figure 18 : ***Chronologie des effets des radiations ionisantes sur la matière vivante.***

Penchons-nous sur les effets biologiques des particules utilisées en hadronthérapie.

A la fin des années 80, la recherche en radiobiologie des particules légères ou hadronbiologie s'est intéressée à trois aspects fondamentaux pour promouvoir l'intérêt clinique de l'hadronthérapie :

- réponse biologique de différentes lignées et modèles tissulaires tumoraux à une large gamme d'énergies et de doses d'ions légers. L'effet du fractionnement a également été étudié. Ceci a abouti à des stratégies d'irradiation optimisées.
- doses maximales tolérées et estimation des risques de carcinogénèse secondaire et de transformation cellulaire pour les tissus sains.
- caractérisation et quantification des phénomènes physiques et biologiques propres à l'hadronthérapie : fragmentation, dommages et réparation de l'ADN...

Ces expériences, qui pour l'essentiel se sont déroulées à Berkeley, ont assis l'hadronthérapie sur des bases fondamentales solides qui ont ouvert la voie aux premiers essais cliniques modernes mais également à la radiobiologie spatiale.

L'apport des travaux du GSI à Darmstadt (Allemagne) et du NIRS à Chiba (Japon) depuis le milieu des années 1990 a été fondamental. Schématiquement, les recherches développées sur différents types de cellules normales et de lignées de tumeurs humaines, *in vitro* et xénogreffées chez la souris *nude* ont principalement porté sur :

- la mise en évidence d'effets directs sur la croissance cellulaire (tumorale) en fonction de la radiosensibilité, des capacités de réparation des cassures double brins, de la pression partielle en oxygène ou des conditions de normoxie/ hypoxie;
- la mise en évidence d'une efficacité biologique relative supérieure, pour des effets observés en irradiation ions carbone *versus* photonique (R_X de 150 kV à 4-5 MV, ou γ)
- l'induction d'apoptose en fonction du TEL et/ ou de l'énergie, des conditions de culture, de la radiosensibilité cellulaire, et du statut p53 ;
- la mise en évidence d'un effet « *bystander* » sur la stimulation/ inhibition de la croissance cellulaire et l'implication du radical NO ;
- la modulation de l'expression de certains gènes induits spécifiquement par les hadrons.

Toutefois la difficulté d'accessibilité à des lignes de faisceau dédiées à la recherche a limité la quantité et l'homogénéité des données biologiques disponibles. De même, très peu de travaux ont porté sur les effets directs *in vivo* comme cela a été abondamment développé en radiobiologie conventionnelle. Pour mémoire, les effets de dose/fractionnement sur le système nerveux central, la peau, le poumon, le foie et le tube digestif ont été étudiés chez l'animal ; mais à l'inverse il existe très peu de données sur la carcinogenèse induite par les ions carbone *versus les* photons chez la souris. Par ailleurs, aucun travail n'a été développé sur les effets tardifs de l'irradiation par ions carbone sur le plan clinique, et quelques études disparates sur le devenir à long terme des lésions cutanées sont disponibles chez le rongeur.

Au total, l'état actuel des connaissances est globalement insuffisant pour répondre à de nombreuses questions relatives aux effets biologiques de l'exposition des tissus sains et des tumeurs aux ions carbone par rapport à la radiothérapie conventionnelle, notamment en ce qui concerne :

- les types de lésions de l'ADN produites (cassures simples ou doubles brins) et leur réparation,
- la signature moléculaire spécifique (type de mort cellulaire, blocage du cycle, voies de signalisation, expression spécifique de certains gènes…),
- les phénomènes oxydatifs et les possibilités endogènes de détoxification cellulaire,
- l'effet oxygène, et l'anoxie – hypoxie,
- les processus inflammatoires mis en oeuvre et les effets tardifs sur les tissus sains, le rôle du fractionnement …

L'efficacité biologique relative (EBR)

Pour évaluer les effets biologiques d'un type de rayonnement par rapport à un autre, la notion d'efficacité biologique relative (EBR) a été introduite. L'EBR d'un type de radiation donné est définie comme le rapport entre la dose du rayonnement standard (rayons γ) et la dose du type de radiation testé, nécessaires pour produire le même effet biologique (mort cellulaire, mutagénèse, transformation cellulaire, dommages tissulaires...). L'EBR est évaluée sur les courbes iso effets comparée.

Pour les rayonnements de faible TEL, une dose spécifiée entraîne un effet biologique homogène tout au long de la trajectoire. Il en va autrement pour les ions légers : les effets biologiques peuvent différer selon l'énergie et le numéro atomique des particules. Le long de leur trajectoire, les ions laissent des traces d'ionisation dont la dose peut atteindre localement quelques milliers de grays. Entre ces traces, de vastes zones du noyau ne sont pas atteintes par le faisceau. Les dommages induits par ce type de traces sont souvent irréparables, et l'action biologique ne correspond plus à la dose macroscopique, mais dépend également de la qualité du rayonnement.

Une fois l'EBR calculée expérimentalement, nous pouvons calculer la dose équivalente biologique (H) en multipliant la dose absorbée (physique) (D) par l'EBR pour l'effet mesuré et la dose spécifiée, dans le système expérimental prédéfini.

H = D x EBR

H est exprimée en sieverts (Sv)

Pour des points sur les courbes isoeffets bien définis et consensuels, les sociétés savantes ont défini des facteurs de qualité (W_R) afin de présenter les propriétés caractéristiques des radiations de qualité donnée. Ainsi la NASA utilise ces facteurs W_R pour établir les limites légales d'exposition des astronautes eu égard à la multiplicité des espèces atomiques, des débits et des doses caractérisant le rayonnement cosmique.(10)

L'EBR est d'abord un facteur empirique et peut être obtenue à partir de données mesurées, en calculant le rapport de la dose de photons à la dose d'ions produisant un même effet biologique (mort cellulaire, aberrations chromosomiques, instabilité génomique, mutagénèse, transformation cellulaire, dommages tissulaires...).

Il n'existe pas une unique valeur d'EBR pour un effet donné et une particule d'énergie donnée. De nombreux facteurs de confusion entrent en compte à commencer par le système cellulaire dans lequel l'effet a été étudié. Citons également le fractionnement ou l'effet biologique considéré (figure 19). Les différences d'EBR sont majorées lorsque la fraction de survie cellulaire est élevée (épaulement de la courbe photons). A noter que de nombreux auteurs prennent pour référence les photons X de 250 kV : une différence de 15% est à prendre en compte... La notion même d'EBR suppose que les radiations conventionnelles et les particules lourdes chargées ont les mêmes mécanismes d'action. Enfin comment intégrer l'effet bystander ou la réponse collective d'un groupe de cellules lorsqu'une seule a été touchée par la particule ?

Il est important de connaître l'EBR vis-à-vis des tissus sains si l'on veut évaluer l'avantage clinique d'un type de rayonnement. Cependant les effets tissulaires ne sont pas quantifiables. On ne peut les appréhender que par des données qualitatives décrivant le fonctionnement de l'organe d'intérêt. Pour qu'un rayonnement soit efficace, il faut une augmentation de l'effet différentiel : à la même dose, l'effet biologique doit être plus élevé sur les cellules tumorales que sur les cellules saines. L'EBR pour la tumeur doit donc être supérieure à celle pour les cellules saines. En effet, il n'y a pas de sélectivité des radiations ionisantes vis-à-vis des cellules cancéreuses par rapport aux cellules saines. Cependant, les cellules saines ont dans la majorité des cas, un pouvoir de réparation supérieur aux cellules tumorales ce qui fait de la radiothérapie un traitement efficace. En thérapie, l'EBR varie selon la position (entrée, plateau, sortie) dans le pic de Bragg étalé.

EBR et TEL (et OER) sont liés

Pour rappel, le TEL représente la distribution spatiale des ionisations et excitations produites le long de la trajectoire de la particule. Plus ce nombre est important, plus la densité d'ionisations survenant le long de la trace de l'ion accéléré incident est élevée et plus la probabilité de causer des dommages irréparables aux cellules touchées augmente jusqu'à un maximum atteint pour un TEL de 100 à 200 keV/µm.
Au delà, on parle *d'overkill* car l'énergie déposée pour produire des dommages critiques devient excédentaire (11) : les ionisations sont trop proches les unes des autres pour engendrer un effet biologique.

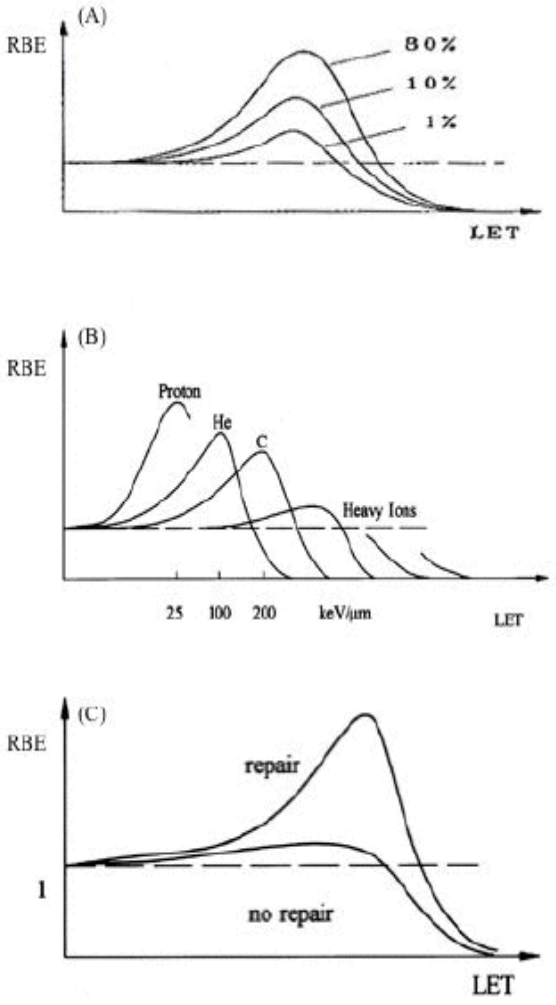


Figure 19 : ***La relation TEL-EBR dépend de : (A) l'effet mesuré (ex : survie cellulaire), (B) le type de particule, (C) le type de cellule ou tissu testé.***

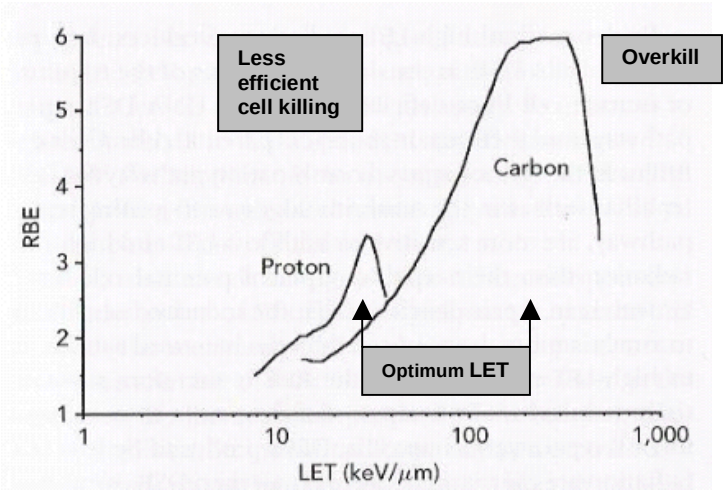


Figure 20 : ***EBR à 2Gy selon le TEL pour un faisceau de protons et d'ions C ; objectif 10% de survie, d'après Belli.***

Pour les particules utilisées en hadronthérapie, nous avons vu que les protons ont un TEL moindre comparé aux ions légers.

En résumé, il est nécessaire de spécifier la particule, les conditions expérimentales, la dose et l'effet testé lorsque l'on parle d'EBR. EBR et TEL sont liés mais l'équation qui les relie dépend de ces variables. Lorsque les conditions ne sont pas spécifiées, nous parlons en général de l'efficacité d'une particule à tuer 90% des cellules irradiées par mort mitotique (10% de survie).

Tentons de restituer les principaux avantages des particules légères au décours de ce chapitre de radiobiologie comparée.

Effets physico chimiques

Description générique

Les radiations agissent directement sur les cibles cellulaires comme l'ADN. Les atomes de ces cibles sont directement ionisés ou excités par le rayonnement lui-même, induisant la chaîne d'évènements qui conduit aux effets biologiques.

Les radiations peuvent interagir avec d'autres atomes ou molécules dans la cellule pour produire des radicaux libres, qui sont capables de diffuser assez loin pour atteindre et endommager les cibles cellulaires majeures. Un radical libre est un atome ou une molécule portant un électron célibataire, non apparié, très instable, qui va tenter de s'associer avec d'autres atomes. C'est la raison pour laquelle ces radicaux sont très réactifs. L'essentiel de la cellule (80%) étant constitué d'eau, les radicaux libres induits par les radiations ionisantes sont surtout produits lors de la dégradation de la molécule d'eau. Ce processus (radiolyse de l'eau) génère des radicaux libres oxygénés (ROS), puissants oxydants qui attaquent les macromolécules de la cellule comme l'ADN et sont ainsi responsables de l'action indirecte des radiations ionisantes. Physiologiquement, les systèmes antiradicalaires et antioxydants tels que le glutathion, la glutathion S transférase, la superoxyde dismutase... éliminent les espèces réactives d'oxygène générées par le métabolisme oxydatif, les radiations et certains agents chimiques. Les radicaux libres ont une demi-vie moyenne de 10^{-9} s ce qui leur permet de parcourir une distance moyenne de 3 nm avant de réagir.(12) Ainsi la concentration en radicaux se superpose globalement à la topographie des dépôts physiques d'énergie (traces).

Effet du TEL

La prédominance de l'effet direct ou indirect est fonction entre autres du TEL des particules incidentes. En effet, l'action directe prédomine lorsque le TEL est élevé, pour les neutrons et les ions légers. Par contre, pour les radiations à TEL faible comme les photons, l'action indirecte par production de radicaux libres est plus importante. Ceci s'explique par la forte densité d'ionisations et d'excitations des radiations à TEL élevé par comparaison à la distribution plus diffuse de ces évènements pour les radiations à TEL faible qui ont donc une probabilité plus importante d'ioniser des molécules d'eau. En outre, même si l'action directe est dominante pour les gammes de TEL élevé, les différentes espèces radicalaires générées diffèrent de celles produites par les gammes de TEL faible. En effet, le pourcentage de radicaux simples comme le radical hydroxyle diminue lorsque le TEL augmente, à cause des recombinaisons et réactions de ces radicaux qui se produisent à proximité du trajet de la particule dans les zones densément ionisées. Par opposition, le taux de biradicaux comme le peroxyde d'hydrogène ou le dihydrogène augmente légèrement avec le TEL. En outre, on assiste à la production de radicaux superoxyde même en l'absence d'oxygène et ils deviennent l'espèce prédominante plus le TEL augmente. Ces radicaux ont des effets radiobiologiques non négligeables :

- ils forment du peroxyde d'hydrogène et des peroxynitrites hautement dommageables pour les cellules

- après dismutation, ils font apparaitre de l'oxygène, puissant radiosensibilisant qui, en se fixant sur les radicaux carbonés contribue à la formation de radicaux peroxyles très réactifs vis à vis des substrats biologiques, amplifiant les dommages oxydatifs. Ceci explique la réoxygénation tumorale fondamentale en hadronthérapie.(13) Autre fait, les particules légères pourraient s'avérer plus efficaces pour détruire les cellules souches tumorales classiquement radiorésistantes via en particulier une moindre concentration en radicaux libres oxygénés à laquelle les photons se heurtent.(14)

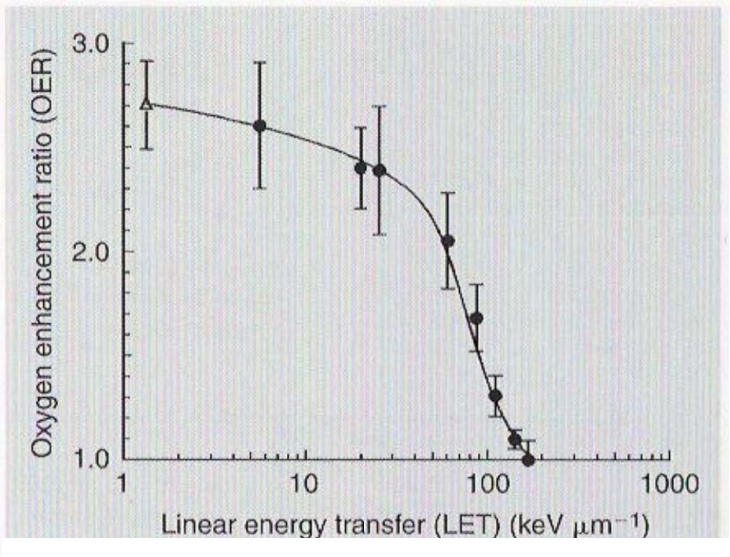


Figure 21 : ***Illustration de l'effet oxygène. L'OER décroît lorsque le TEL augmente, Barendsen, 1968***

Les radicaux libres produits lors de l'effet indirect des radiations ionisantes sont sensibles à l'oxygène présent dans les cellules. L'oxygène est capable d'interagir avec ces radicaux et d'augmenter leur quantité. Il modifie dans le sens de l'aggravation les réactions d'oxydation des biomolécules. Les produits de réaction de l'oxygène avec les radicaux libres sont nombreux et très stables. L'oxygène va ainsi contribuer à fixer les lésions des macromolécules cellulaires induites par les radicaux libres, puisque sans lui, ces lésions auraient été réparées. Cet effet, appelé « effet oxygène » varie en fonction du TEL des radiations ionisantes.

En effet, comme il repose sur la production de radicaux libres, il sera peu important suite à une irradiation par des particules de TEL élevé. Par contre, la présence d'oxygène lors de l'irradiation joue un rôle important pour les effets des radiations à TEL faible. La molécule d'oxygène est un radiosensibilisateur puissant. Les cellules riches en oxygène seront plus sensibles à ces radiations que les cellules hypoxiques au sein desquelles le niveau d'oxygène est faible. L'augmentation de la radiosensibilité due à l'oxygène est caractérisée par le facteur OER ou *oxygen enhancement ratio*, qui correspond au rapport entre la dose absorbée nécessaire pour obtenir un effet sur des cellules hypoxiques (sans ou avec peu d'oxygène) et la dose absorbée nécessaire pour obtenir le même effet sur des cellules oxygénées. L'OER diminue lorsque le TEL des radiations augmente.(15) Cet effet oxygène tient une place importante en radiothérapie puisque les quelques cellules hypoxiques présentes dans une tumeur peuvent être résistantes aux rayons γ ou X et faire échouer le traitement. La faible dépendance des ions légers vis à vis de l'oxygène représente donc un réel avantage pour l'utilisation de ce type de radiation.(16)

Lésions de l'ADN et de la chromatine

Description générique

Les radiations ionisantes peuvent engendrer une grande variété de lésions dans l'ensemble des organites de la cellule dont l'ADN et ses différents stades de compaction mais également les cellules non irradiées voisines (effets non ciblés). Nous nous focaliserons uniquement sur la molécule d'ADN puisqu'elle est le siège des dommages les plus efficaces en terme radiobiologique.(17-19) Chacun peut conduire à des dysfonctionnements au niveau cellulaire, à l'induction de mutations, à des transformations cellulaires et à la cancérogenèse.

D'après la figure 22, il existe différents types de lésions induites par les radiations ionisantes au niveau de l'ADN.(20) Les cassures double brin (CDB) sont des lésions constituées de deux cassures situées en vis-à-vis sur un brin différent de l'ADN. Ces cassures sont séparées l'une de l'autre par une distance inférieure ou égale à une dizaine de paires de bases. Elles peuvent résulter d'un évènement ionisant touchant les deux brins simultanément ou de deux cassures simple brin (CSB) indépendantes. En outre ; les CDB peuvent résulter de la réparation de dommages de bases ou CSB rapprochées (à moins de 2 tours d'hélice d'ADN soit 20 paires de bases) par la voie de la *Base Excision Repair* (BER).

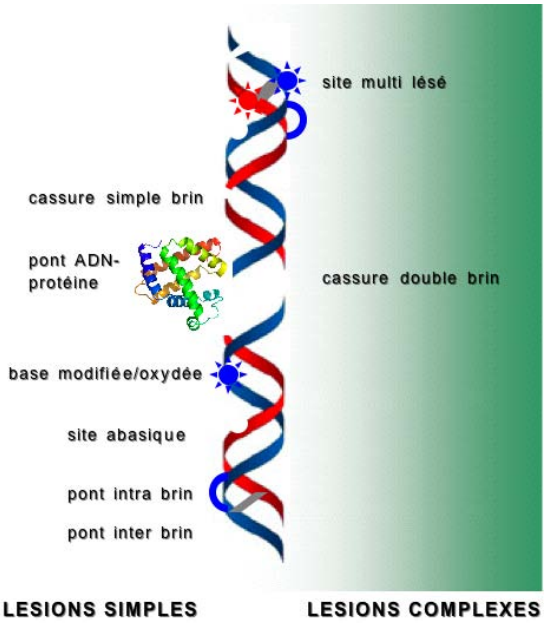


Figure 22 : ***Spectre des dommages de l'ADN radio induits***

Deux lésions (ou plus) simples en vis à vis sur chaque brin et séparées de plus de 5 paires de bases vont être simultanément converties en 2 CSB aboutissant à une CDB. Ceci explique pourquoi le nombre de CDB détectées après une irradiation augmente précocément avec le temps avant que leur réparation débute ; Les CDB sont des lésions très délétères et une large proportion de ces dommages ne peut être réparée par la cellule suite à l'irradiation. En cas de non réparation, elles sont souvent létales pour la cellule. Le nombre de CDB non réparées peut être corrélé avec la radiosensibilité cellulaire. Les lésions les plus complexes et donc les moins réparables sont les sites multi-lésés (SML). Ils consistent en un grand nombre de lésions simples (dommages aux bases, CSB, CDB et pontages ADN/protéine ou ADN/ADN), produites par une seule radiation, à proximité les unes des autres, sur une courte séquence de la molécule d'ADN. Ces associations ou « *clusters* » de dommages sont la conséquence d'une accumulation de plusieurs lésions sub létales individuelles causées par une concentration d'ionisations dans une région chromatinienne réduite. Plus ils sont complexes, moins ils sont réparables par la cellule. Non réparés, ils conduisent à un blocage de la réplication de l'ADN et à une perte de l'intégrité génétique ; mal réparés, ils engendrent des cassures double brins supplémentaires et des délétions.

Les CDB sont repérées par la protéine ATM (*Ataxia Telangiectasia Mutated*) qui est une sérine-thréonine kinase à l'origine d'une cascade de signalisation par d'autres protéines kinases et décrite ci après, impliquant le cycle cellulaire, l'apoptose, la transcription et la réparation. Chaque protéine peut être constitutionnellement mutée au cours de maladies génétiques rares que l'on nomme réparases et qui se manifestent par des réactions hyper aiguës aux traitements anti cancéreux, une prédisposition aux cancers et/ou un déficit immunitaire diversement associés. Ces réparases regroupent les mutations BRCA, l'ataxie-télangiectasie, le xeroderma pigmentosum, l'anémie de Fanconi, les syndromes de Bloom, Werner, Cockayne, Nijmegen, Rothmund-Thomson... La kinase ATM attirée sur le site des CDB va phosphoryler les autres protéines de réparation ainsi que l'extrémité C-terminale du variant H2AX de l'histone H2A qui organise la fibre de chromatine. Cette modification post traductionnelle se forme très rapidement sur une large région flanquant les CDB après l'irradiation et peut, de ce fait, être détectée par des techniques très sensibles d'immunofluorescence indirecte. La corrélation entre le nombre de foci de fluorescence et le nombre de CDB encore (non réparées) au même moment est excellente et cette technique a révolutionné la radiobiologie moléculaire ces dernières années. D'autres protéines phosphorylées peuvent être utilisées pour la même technique, permettant la caractérisation de nombreuses voies de signalisation moléculaire.

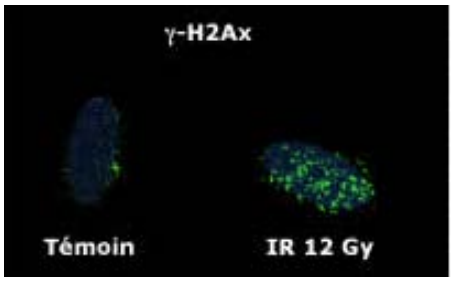


Figure 23 : Excédent de *foci γ-H2AX (vert) vus par immunofluorescence indirecte dans un noyau irradié (à droite)*

Il existe diverses voies de réparation des CDB :

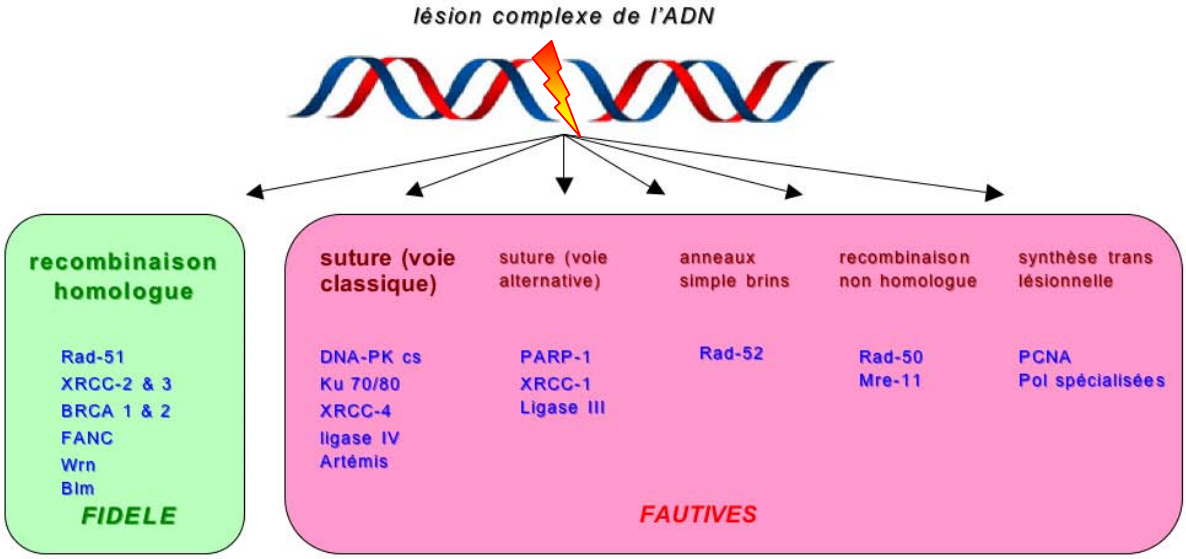


Figure 24 : ***Les voies de réparation des lésions complexes de l'ADN.***

- La recombinaison homologue (RH) dépendant de Rad-51, XRCC 2 et 3 qui reconstitue fidèlement l'information génétique par échange entre les 2 chromatides soeurs homologues. Elle ne peut donc s'effectuer qu'en phase S ou G2 du cycle cellulaire.
- La suture ou religation non homologue (RNH) potentiellement fautive, au décours de laquelle les 2 brins sont façonnés et remis bout à bout sans échange et avec perte d'information. Ce mécanisme ne nécessite pas la présence d'une chromatide soeur et prédomine dans les cellules de mammifères. La voie rapide, dépendant du complexe Ku-DNA-PKcs-XRCC4, est connue de longue date. Iliakis a présenté au cours de *l'Heavy Ions Therapy and Space symposium 2009* une voie alternative dite *Backup*, de déroulement plus lent, compétitive, hautement fautive et qui s'orchestre autour de l'histone H1, DNA ligase III, XRCC1 et PARP-1.(21) Cette voie fut découverte dans les lignées mutées pour DNA-PKcs et prédomine en G2.(22, 23)
- La recombinaison non homologue dépendant de Rad-50 et Mre-11, de découverte récente, pouvant survenir en phase G1.
- La constitution d'anneaux simple-brins (*Single Strand Annealing*), dépendant de Rad-52 et hautement fautive et survenant en G1 est négligeable.(24)
- Ajoutons le cas particulier des CDB localisées dans l'hétérochromatine. Bien que moins fréquentes, elles sont lentement réparées par ATM et la kinase Artemis de cinétique plus lente. La digestion des extrémités par Artemis peut occasionner une perte d'information génétique et donc représente un risque pour la cellule.(25) Les sites multilésés et leurs composantes sont quant à eux séparément, difficilement et lentement excisés par des glycosylases et endonucléases.

A l'échelon supérieur, les CDB non réparées laissent des fragments d'ADN libres de plus ou moins grande dimension dans le nucléoplasme. Il peut en résulter des aberrations chromatidiennes ou chromosomiques selon la phase du cycle cellulaire concernée par l'irradiation. Les SML affectent aussi volontiers les chromosomes. Les aberrations chromosomiques induites par les radiations ionisantes sont de différents types : translocations, délétions, inversions, anomalies génétiques (chromosomes dicentriques et acentriques : figure 25). Elles proviennent soit de la liaison de deux extrémités de chromosomes résultant d'une CDB (pontages), soit de l'association d'une extrémité chromosomique libre avec d'autres molécules empêchant la réparation. Mais ce sont surtout les CDB qui sont à l'origine de ces aberrations : il a été montré que les cellules déficientes en système de réparation des CDB ont une fréquence plus élevée d'aberrations chromosomiques.(26, 27) La nature des réarrangements chromosomiques produits dépend de la phase du cycle cellulaire dans laquelle se trouvait la cellule au moment de l'irradiation. Si les cassures de brins surviennent pendant la phase G0 ou G1 et ne sont pas réparées, elles peuvent être répliquées : les chromatides soeurs qui en résulteront seront affectées toutes les deux et une aberration chromosomique est produite. Par contre, si l'irradiation a lieu après la synthèse d'ADN, seulement une chromatide est affectée et une aberration chromatidienne sera formée. Plusieurs de ces aberrations sont létales pour la cellule et ne sont pas transmises durant la division cellulaire, tandis que d'autres sont plus stables (inversions, translocations) et peuvent persister dans les cellules après plusieurs divisions. Les techniques d'étude sont diverses : de la classique PCC (*Premature Chromosome Condensation*) aux méthodes par coloration globale, en bande ou locale.

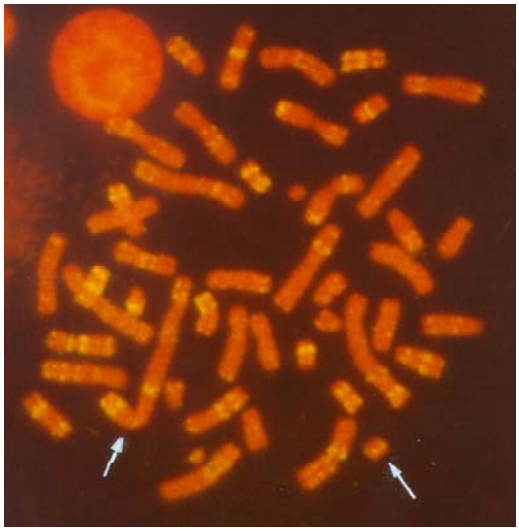


Figure 25 : ***Caryotype FISH d'un lymphocyte irradié : chromosome dicentrique et anneau (flèches), M. Ricoul, CEA***

L'analyse de ces aberrations chromosomiques par hybridation par fluorescence in situ (FISH) pourrait se révéler être un indicateur biodosimétrique très utile à la fois en thérapie et pour le suivi des spationautes.(28)

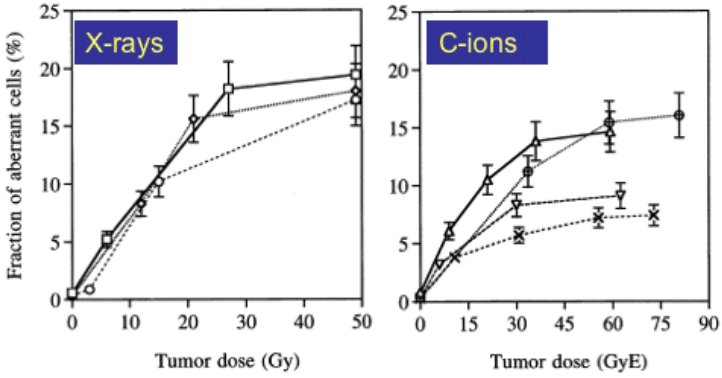


Figure 26 : ***Fréquence des aberrations retrouvées dans les lymphocytes périphériques de 7 patientes traitées au NIRS pour un cancer utérin par photons de 10 MV ou ions C de 290 MeV/n ; FISH sur les chromosomes 2 et 4, d'après Durante, 2000***

Les télomères sont des complexes nucléo protéiques localisés aux extrémités des bras chromosomiques. Ce sont des séquences répétées d'ADN hautement conservées avec une structure tri dimensionnelle particulière.

Ces structures empêchent la reconnaissance des terminaisons chromosomiques comme CDB non réparées. Ils racourcissent physiologiquement avec l'âge et sont également impliqués dans l'oncogénèse. Les celules tumorales sécrètent en effet la télomérase qui stabilise leurs télomères et leur confère un phénotype immortel. A l'opposé les radiations ionisantes accroissant la production de radicaux libres oxygénés accélèrent par le fait le racourcissement télomérique et la radiosensibilité cellulaire dans les cellules saines. En effet un télomère « décoiffé » sera considéré comme un dommage de l'ADN et traité comme tel avec toutes les conséquences associées sur le destin cellulaire ;(29) signalons en particulier les évènements de recombinaison pour compenser les pertes télomériques. La perte d'un seul télomère peut entraîner une aneuploïdie voire une instabilité génétique via un cycle cassure/fusion/pont. Les deux chromatides sœurs voisines fusionnent alors leurs extrémités puis forment un pont qui se casse durant l'anaphase. L'une des cellules filles reçoit un chromosome portant une séquence répétée à son extrémité tandis que la seconde reçoit un chromosome portant une délétion terminale. La survenue de cycles répétés au cours des divisions cellulaires successives peut amplifier les séquences dupliquées à l'extrémité des chromosomes et représente ainsi un mécanisme efficace d'amplification génique ce qui fait le lit de la carcinogénèse radio induite.(30) Les chromosomes possédant les télomères les plus courts (1, 13, 16) sont les plus impliqués dans les réarrangements. En outre, il existe une corrélation inverse entre la longueur des télomères et l'activation des voies de signalisation/réparation des dommages de l'ADN ce qui renforce l'implication des télomères dans la réparation de l'ADN. A l'échelle cytogénétique, la maintenance télomérique apparaît aujourd'hui comme un paramètre majeur de la formation et de la transmission des dommages de l'ADN induits dans les cellules saines primaires conduisant à la formation d'une tumeur.

Effet du TEL

Evènement	TEL faible	TEL élevé
Traces dans le noyau	1000	4
Ionisations dans le noyau	100 000	100 000
Ionisations dans l'ADN	1500	1500
Dommages de l'ADN : Dommages de base Cassures simple brin Cassures doubles brins Taille moyenne des fragments de brins SML	 10 000 850 40 2000 pb 130 ?	 10 000 450 40 +complexes 100 pb 130 ?
Condensations chromosomiques prématurées T0 T8h	 6 <1	 12 4
Aberrations chromosomiques Dont aberrations complexes	0,3 10%	2,5 45%
Lésions létales	0,5	2,6
Cellules inactivées	30%	85%

Tableau 8 : ***Rendement biologique moyen dans une seule cellule de mammifère irradiée à la dose d'1Gy, Nikjoo, 1998***

Les SML sont plus nombreux et plus complexes après exposition aux radiations à TEL élevé qu'après exposition aux radiations à TEL faible.(31) Comme les CDB sont les lésions de l'ADN les moins réparables, il a été avancé que ces lésions étaient induites en plus grand nombre par les radiations à TEL élevé et participaient ainsi à la formation des dommages en «grappes».(32) Or, certains chercheurs ont montré que le TEL n'agit pas sur le nombre total de CDB produites mais qu'il augmente leur complexité. En revanche, d'autres études ont mis en évidence la formation, par les rayonnements à TEL élevé, de nombreux fragments d'ADN de petite taille ou de taille moyenne (< 200 kpb). Ces fragments résultent de la formation de CDB. Les rayons X et γ sont moins efficaces que les radiations à TEL élevé pour produire ces fragments. Si ces fragments sont pris en compte dans la détermination du nombre de CDB produites après irradiation, il apparaît que les radiations à TEL élevé induisent plus de CDB que les radiations à TEL faible, la technique de mesure est à prendre en considération... Avec le TEL augmente donc non seulement la complexité mais aussi le nombre de CDB. En outre, les CDB induites par les rayonnements à TEL élevé sont concentrées dans une même région de l'ADN, très proches les unes des autres, ceci du fait de l'organisation de la chromatine en domaines. Les CDB produites par les rayons X ou γ sont par contre, distribuées de manière plus uniforme dans toute la molécule d'ADN. Ajoutons comme l'a prouvé Goodhead dans les années 80 qu'avec l'augmentation du TEL, les lésions simples ou complexes de l'ADN sont plus rapprochées en rapport avec la densité d'ionisation de la particule incidente. La probablité de conversion de lésions simples bi brins de l'ADN en CDB par la BER augmente aussi. Pour apprécier l'effet du TEL, il semble utile de déterminer la part respective des CDB primairement induites et des CDB résultant de la conversion des dommages simples au niveau des clusters. Betsy Sutherland a proposé une technique d'analyse in vitro de la distribution des longueurs des fragments en mettant des oligonucléotides synthétiques (ADN génomique de phage T7) irradiés par des particules de TEL croissant, en présence ou non d'un cocktail d'enzymes de réparation issues d'*E.Coli.* Le spectre de dommages complexes est alors analysé par électrophorèse en champ pulsé. Il en résulte que les radiations de TEL élevé induisent un nouveau type de dommage complexe bipolaire quasi impossible à réparer avec l'équipement enzymatique et que chaque particule induit un spectre différent de dommages.

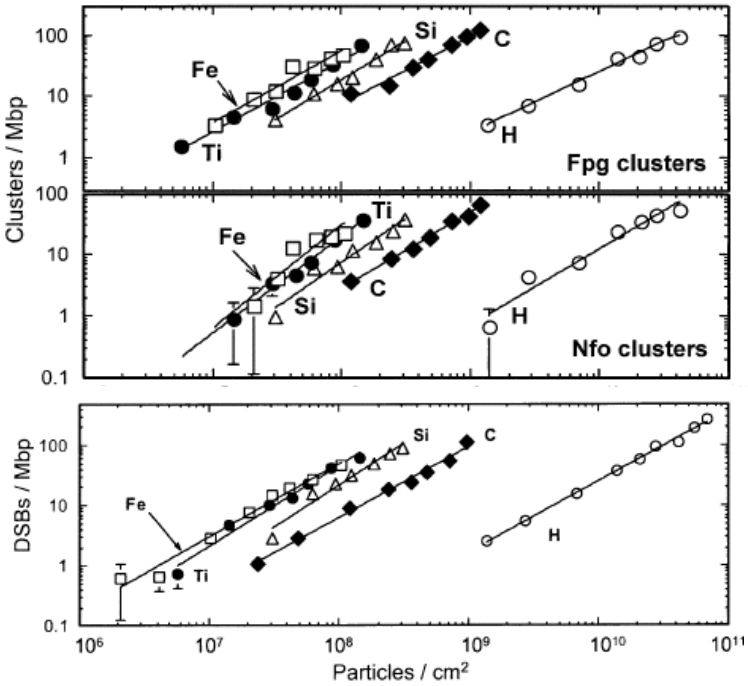


Figure 27 : ***Rendement en clusters et CDB de diverses particules selon leur fluence. H = protons (1 GeV/n); C = ions carbone (293 MeV/n); Si = ions silicium (586 MeV/n); Ti = ions titane (980 MeV/n); Fe = ions fer (970 MeV/n), d'après Hada, 2006.***

Ceci peut nous faire penser que les mécanismes de formation, de réparation ainsi que l'impact biologique des lésions diffèrent selon le TEL de la particule.(33) Notons toutefois que ce spectre dépend fortement de la configuration et du microenvironnement dans lequel l'ADN se trouve pendant les expériences. Les dommages complexes (CSB, SML) sont non seulement plus sévères mais aussi plus difficilement réparables car souvent rapprochés et les enzymes de réparation (glycosylases, endonucléases) sont facilement dépassées : les fragments non réparés sont plus nombreux après les radiations à TEL élevé qu'après les rayons X.(34) La réparation est par ailleurs plus lente et moins efficace du fait de la complexité des lésions induites par des ions d'énergie supérieure à 13 keV/µm in vitro par immunofluorescence (phosphorylation de γ-H2AX).(35) Les protéines de réparation se répartissent de façon hétérogène le long de la trace principale de l'ion et touchent essentiellement l'euchromatine. Elles s'organisent en unités (colocalisation en immunofluorescence), à l'interface euchromatine-hétérochromatine.(36) Enfin les voies de réparation elles-mêmes diffèrent : Iliakis a montré que la suture non médiée par DNA-PKcs est inhibée par les particules légères chargées au profit de la voie *backup*, beaucoup plus fautive et créant de nombreux réarrangements chromosomiques souvent létaux mais pouvant également contribuer à la carcinogénèse radio induite.(37) La recombinaison homologue contribue également à prendre en charge les lésions complexes. L'inhibition élective de cette voie augmente en outre la mutagenèse.(38)

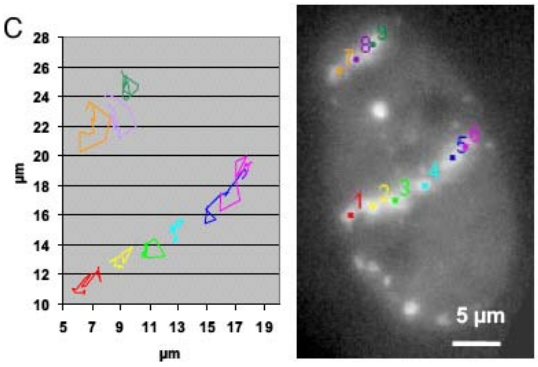


Figure 28 : ***Mouvements bi dimensionnels de 9 foci 53-BP1 dans un noyau de cellule U2OS irradié par deux ions Ni (TEL = 3430 keV/µm) et observé en continu pendant 12 heures, Jakob, PNAS, 2009.***

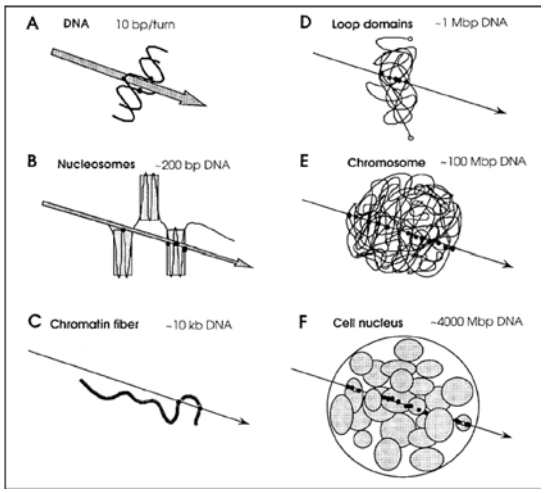


Figure 29 : ***Les SML liés aux ions légers affectent les divers niveaux de compaction de la chromatine produisant des fragments de tailles diverses. B. Rydberg, 2001***

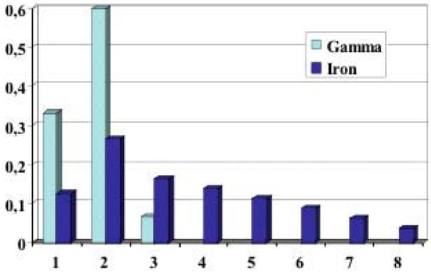


Figure 30 : ***Fréquence des aberrations chromosomiques observées par cellule irradiée à 0,3 Gy, d'après Durante et al., Radiat. Res. 2002***

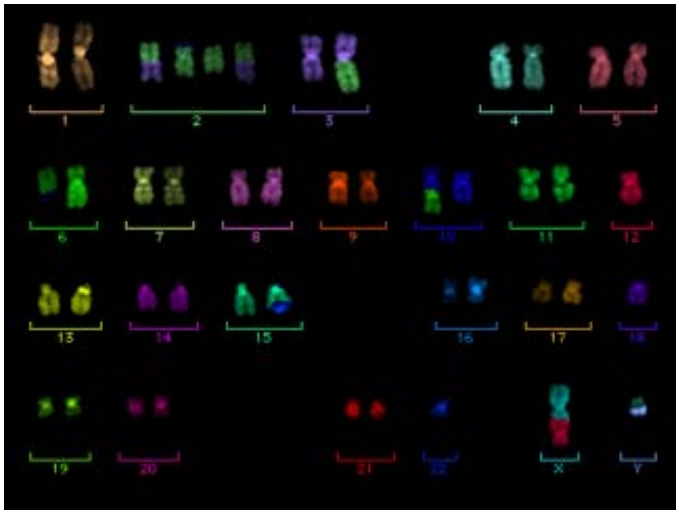


Figure 31 : ***Aberrations chromosomiques induites par une irradiation (ions Fe, 1GeV/n, 0,3 Gy, TEL = 147 keV/µm) de lymphocytes humains prélevés à la 1ère heure ; caryotype mFISH ; Durante et al., Radiat. Res. 2002***

On retrouve les mêmes conclusions au niveau chromosomique avec un pic pour les rayonnements de TEL compris entre 100 et 200 keV/µm.(39) Déjà au niveau des territoires chromatiniens interphasiques, le passage d'une trace ionique peut conduire à de multiples cassures d'un même chromosome et donc à de multiples réarrangements intra chromosomiques : l'EBR dépasse 30 pour les ions fer énergétiques.(40) Puisque les chromosomes ne sont pas disposés au hasard mais au niveau de territoires spécifiques au sein du noyau interphasique, les translocations qui peuvent se produire vont impliquer des fragments voisins d'où une certaine prédictibilité des dommages induits par les ions lourds et un spectre particulier de mutations, délétions et réarrangements par rapport aux particules

conventionnelles. Ajoutons que d'après les données issues des expériences in vitro en microscopie sur cellules vivantes, les domaines chromatiniens endommagés ne sont pas sujets à des mouvements amples.(41) Au final, les réarrangements sont plus complexes (davantage de points de cassure, échanges intra et inter chromosomiques, létalité plus élevée illustrée par des courbes de survie linéaires). La surefficacité biologique des ions légers serait également due à un excédent d'échanges simples incomplets.(42) De très belles images de multiplex-FISH illustrent ces données (figure 31), par ailleurs confirmées par les expériences sur les lignées cellulaires mutées pour les gènes de réparation de l'ADN : quelle que soit la voie mutée, les lignées mutantes sont hyper radiosensibles à la fois aux radiations de faible et fort TEL en comparaison avec les lignées parentales non mutées.(43) Cependant, l'augmentation de TEL atténue cette hyper radiosensibilité. Ceci souligne le fait que les CDB produites par les rayonnements de faible TEL sont davantage réparables. Ajoutons que les radiations de TEL élevé déstabilisent plus facilement le façonnement des extrémités libres des l'ADN au niveau des CDB, favorisant les évènements de recombinaison avec les télomères (surtout dans les lignées cellulaires déficientes) et promouvant ainsi davantage l'instabilité génétique.(44) Mentionons ici le travail précurseur de Laure Sabatier qui, la première, étudia la relation dose-effet sur les réarrangements chromosomiques engendrés par la trace d'une seule particule et valida cette approche biodosimétrique chez les cosmonautes des missions Mir.(28) L'équipe française observa au niveau des lymphocytes prélevés chez les cosmonautes au retour des missions Altaïr et Antarès un très faible taux de cellules endommagées, l'existence de séquelles cytogénétiques chez les sujets qui avaient déjà séjourné dans l'espace, une nette augmentation des anomalies seulement chez ceux ayant séjourné plusieurs mois à bord de Mir, certaines cellules pouvant présenter plus de 20 cassures par noyau. Après 5 générations cellulaires, ces aberrations semblent s'éliminer par mort cellulaire différée mais si l'on attend 15 générations, il apparaît une instabilité chromosomique clonale avec spécificité des chromosomes impliqués et association aux télomères.(29) Cette instabilité caractérisée par la perte de bras chromosomiques entiers confère un avantage proliératif aux clones concernés, démasquant ainsi des mutations récessives présentes au niveau brin résiduel (perte d'hétérozygotie) et faisant le lit d'une carcinogenèse radio induite spécifique. Le taux de réarrangements chromosomiques complexes et l'instabilité chromosomique augmente de façon proportionnelle au TEL et à la fluence. Un lien quantitatif pouvait même être dessiné puisque les radiations de TEL élevé de diverses natures n'induisent pas la même répartition dans les points de cassures chromosomiques (non rejoints *versus* impliqués dans des échanges complexes). Anderson et Durante confirmèrent ces données avec les ions alpha et fer par technique FISH, à la même fluence.(45)

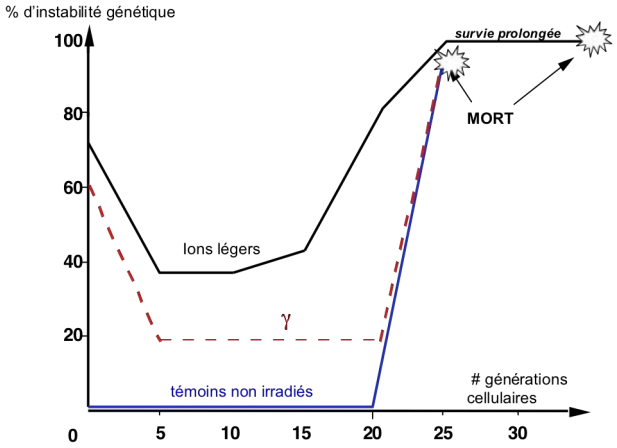


Figure 32 : ***Démonstration de l'importance de l'instabilité génomique dans la mort différée de lignées cellulaires irradiées par des ions, d'après L. Sabatier.***

Sur le plan moléculaire, il vient d'être récemment démontré que le comportement des protéines impliquées dans les diverses voies de réparation des CDB différait grandement selon que les cellules sont irradiées avec un TEL faible ou élevé.(43) Si nous prenons la voie de la suture, la cinétique de phosphorylation / déphosphorylation de DNA-PKcs est considérablement retardée après irradiation par des particules chargées. D'un point de vue intégratif, Fornace a étudié l'expression génique différentielle induite après exposition de cellules tumorales, lignées myéloïdes et lymhocytes circulants à des photons γ. De nombreuses voies sont modifiées : contrôle du cycle cellulaire, réparation de l'ADN, transduction du signal...(46) Fort de ces données, Woloshak a étudié selon le même principe l'effet des radiations de qualité différente (γ *versus* neutrons) sur un échantillon de gènes et dans des cellules embryonnaires de hamster.(47) Plus récemment, Nelson, a réalisé une étude transcriptomique chez *C. elegans* et a objectivé que 599 des 17 871 gènes (3,4%) analysés sont sur ou sous exprimés 3 heures après une exposition à des photons γ, des protons ou des ions fer à la dose de 3 Gy. 193 de ces gènes sont sur exprimés, 406 sont sous exprimés et 90% le sont de manière particule-dépendante.(48) Les japonais du NIRS ont mis au point une technique nommée HiCEP (*High Coverage Expression Profiling*) en vue de détecter de façon différentielle et très précise l'expression des gènes impliqués dans la réponse aux radiations ionisantes.(49) Cette technique est plus sensible que celles utlisées habituellement (puces à ADN ou transcriptome). Ainsi sur 15 000 transcrits dont le profil d'expression a été comparativement analysé, une quarantaine de gènes sont 3 à 4 fois plus exprimés dans les 4 heures qui suivent une irradiation par ions C à la dose de 2 Gy (*versus* irradiation par photons à la dose de 2 Gy). La plupart sont des gènes déjà connus impliqués dans la signalisation et la réparation des dommages radio induits. Certains cependant n'ont jamais été rapportés par le passé tel AFT3 dont la fonction est en cours d'investigation.(50) Récemment, Kurpinski a objectivé un profil de réponse génique totalement différent entre les photons et les ions fer et pour deux gammes de doses.(51)

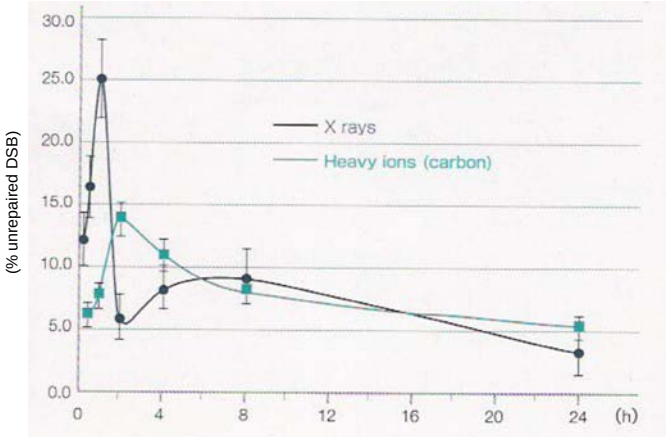


Figure 33 : ***Cinétique comparée de la réparation : phosphorylation de DNA-PKcs (immunofluorescence indirecte)***

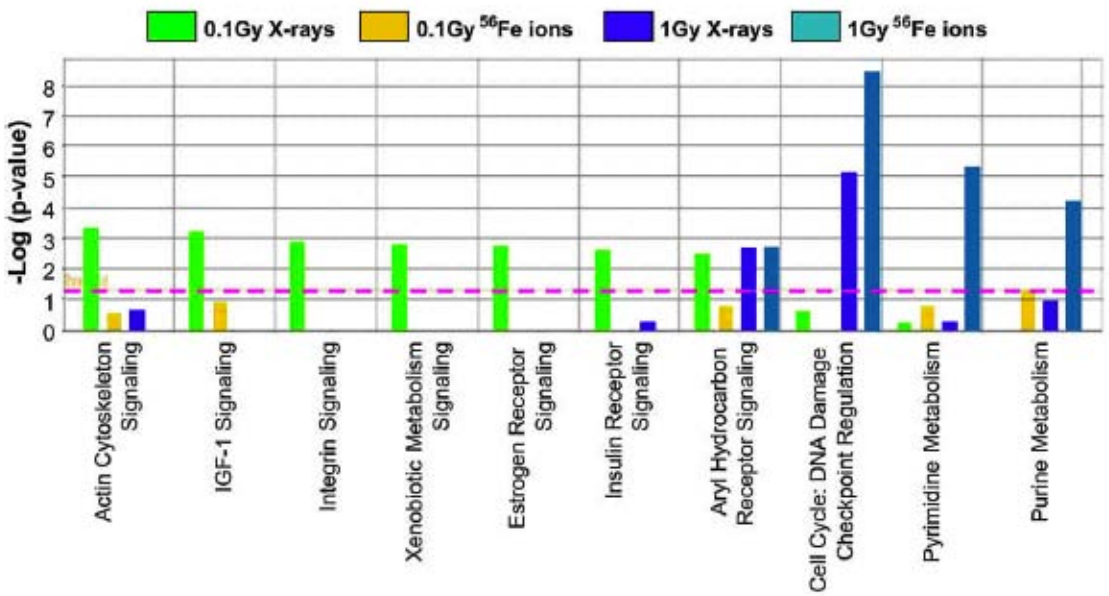


Figure 34 : ***Voies de signalisation activées après irradiation par ions fer et rayons X à la dose de 0,1 et 1 Gy ;cellules souches mésenchymateuses (seuil de significativité = ligne rose), d'après Kurpinski, 2009.***

En conclusion, les radiations à TEL élevé induisent une proportion plus importante de CDB que les radiations à TEL faible. Ces CDB participent à la formation de sites de dommages multiples qui sont plus complexes, plus nombreux et moins facilement réparables que les dommages induits par le rayons X ou γ.

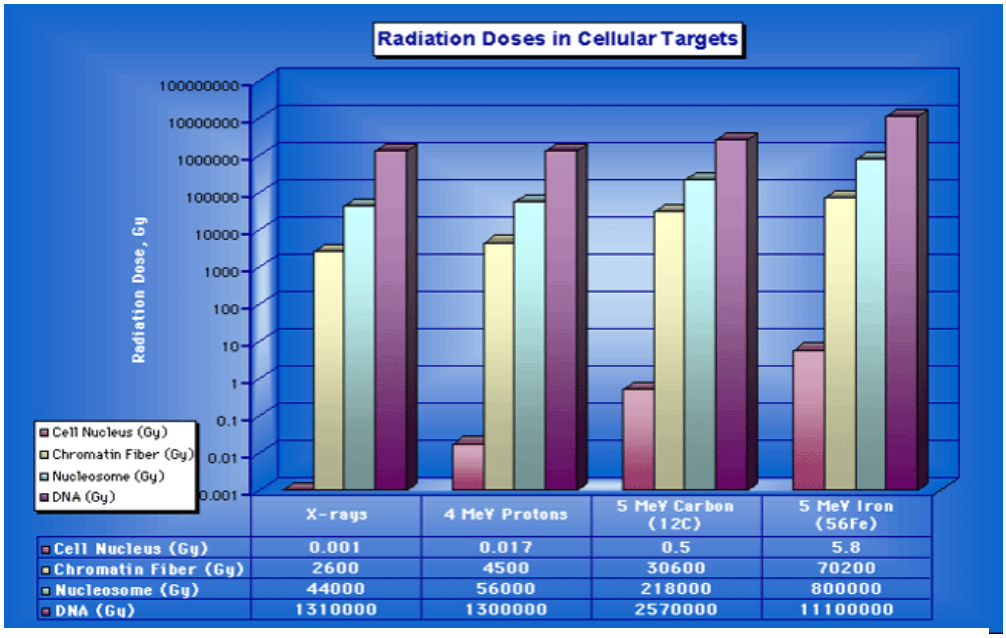


Figure 35 : ***Dose physique déposée au niveau de diverses cibles sub cellulaires pour des particules de qualité variable. Source site web de l'Human Adaptation and Countermeasures Division, NASA.***

Iliakis a montré que les CDB sont la lésion clé à la base des effets biologiques engendrés par les radiations ionisantes : létalité (efficacité anti tumorale, effets aigus et tardifs), mutagénèse en cas de réparation infidèle non létale, carcinogénèse radio induite via les réarrangements chromosomiques et mutations géniques touchant oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs.(52)

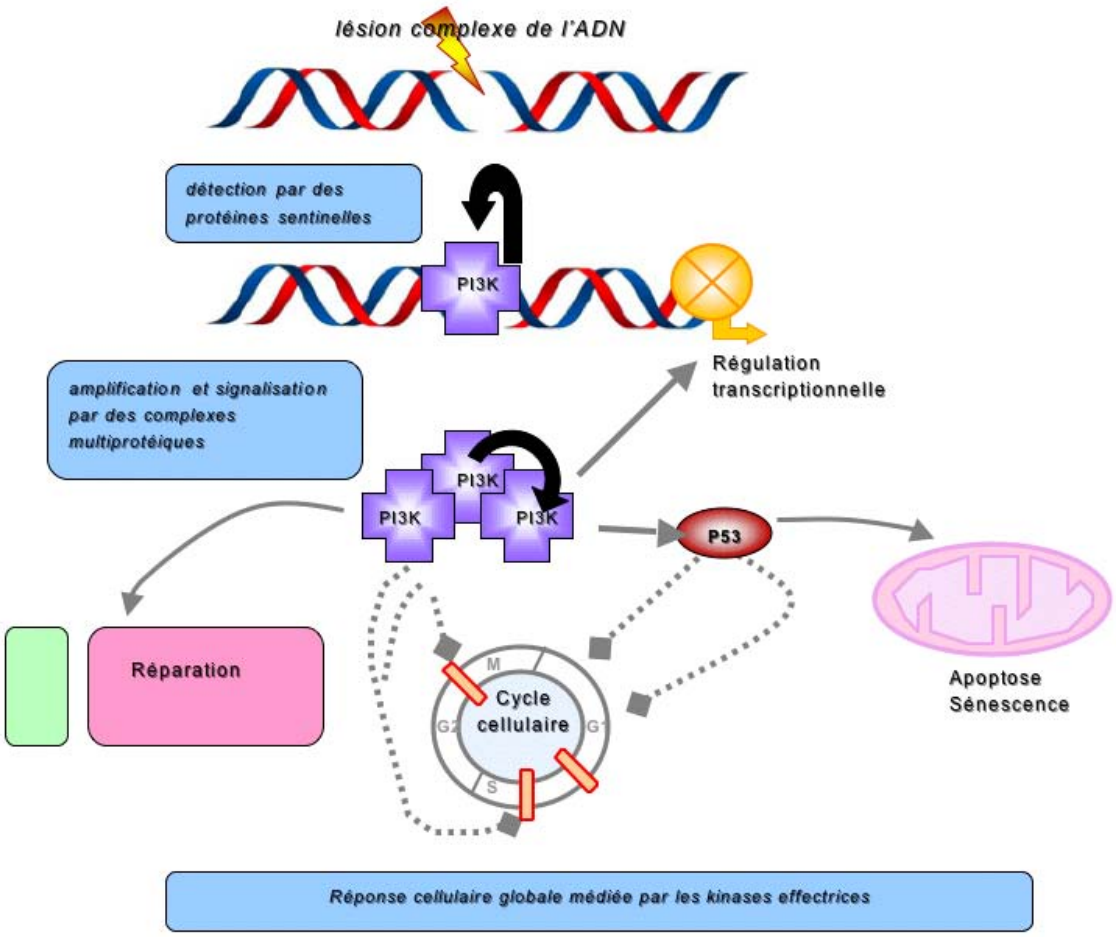


Figure 36 : ***La voie de signalisation des dommages complexes de l'ADN.***

Effets cellulaires

Description générique

Afin d'adapter leur réponse à l'irradiation, les cellules doivent détecter les dommages de l'ADN, de la membrane ou du cytoplasme et émettre des signaux cellulaires qui vont induire un arrêt dans la progression du cycle cellulaire (redistribution radio induite). Cet arrêt du cycle peut se faire durant les phases G1, S ou G2. Puis, suivant la gravité des lésions, leur étendue et leur position sur les brins d'ADN, les conséquences pour la cellule seront différentes.

1) Si les lésions sont peu importantes, la cellule va réparer ces dommages. Si la réparation est fidèle, l'effet de l'irradiation est nul. Par contre, une absence de réparation ou une réparation incorrecte conduisent à une accumulation des lésions dans l'ADN. Ces lésions, si elles touchent la partie codante d'un gène, peuvent être à l'origine d'une mutation. D'autres lésions plus graves et plus nombreuses ou induites par la réparation peuvent également modifier la morphologie des chromosomes et induire des aberrations chromosomiques comme nous l'avons vu. Les conséquences des mutations ou aberrations chromosomiques non réparées sont de trois types :

- Les mutations sont trop importantes et entraînent des dommages graves pour la cellule, incompatibles avec sa survie. La cellule sera alors éliminée soit par apoptose soit par mort mitotique.

- Les mutations ou aberrations chromosomiques entraînent chez la cellule une perte de la faculté de division. Les mutations ne sont pas transmises à la descendance. La cellule entre en sénescence.

- La cellule mutée va se diviser et transmettre les mutations à ses cellules filles. Il y aura modification du patrimoine héréditaire transmis et induction à long terme d'une instabilité génétique (transformation) qui peut conduire à un processus de cancérogenèse.

2) Si les lésions sont très importantes, non réparables, la cellule va mourir par apoptose ou, si la dose d'irradiation est très élevée, par mort mitotique immédiate. Les cellules endommagées ne meurent pas nécessairement immédiatement après irradiation mais peuvent entreprendre plusieurs cycles de division au cours desquelles elles accumulent des erreurs (instabilité génomique) avant d'atteindre un seuil critique de dommages. La mort est ici différée.

La mort d'une cellule est assimilable à la perte de sa capacité clonogénique et pas forcément à sa disparition physique.

Classiquement, les cellules soumises à une dose suffisante de radiations ionisantes ne meurrent que si elles rentrent en mitose. Cette mort, dite post-mitotique ou reproductive, peut survenir, en principe sous forme d'une nécrose, après plusieurs divisions cellulaires postérieures à l'irradiation (mort cellulaire différée). Pour une cellule clonogénique, elle est définie par la perte de sa capacité à générer une descendance supérieure à 50 cellules. Cette perte de clonogénicité équivalente à une mort fonctionnelle de la cellule paraît expliquer les différences de survie après irradiation pour un grand nombre de lignées cellulaires humaines, normales ou tumorales. Les facteurs les mieux corrélés à ce type de létalité cellulaire sont le taux de cassures double brin de l'ADN résiduelles, non ou mal réparées, et le taux d'aberrations chromosomiques radioinduites.

La proportion de cellules qui meurent en apoptose après irradiation est très variable selon le type cellulaire. Ainsi, l'apoptose radio-induite est fréquemment observée dans les cellules et tissus pour lesquels l'apoptose a un rôle physiologique important: cellules embryonnaires, précurseurs hématopoïétiques, cellules cryptiques jéjunales, lymphocytes et cellules germinales des deux sexes.

A l'inverse, pour le fibroblaste, l'épithélium cutané ou l'hépatocyte, l'apoptose radio-induite est rare et difficile à détecter, même après une irradiation à haute dose ; de plus, sa fréquence n'augmente pas sensiblement avec le débit de dose.(53)

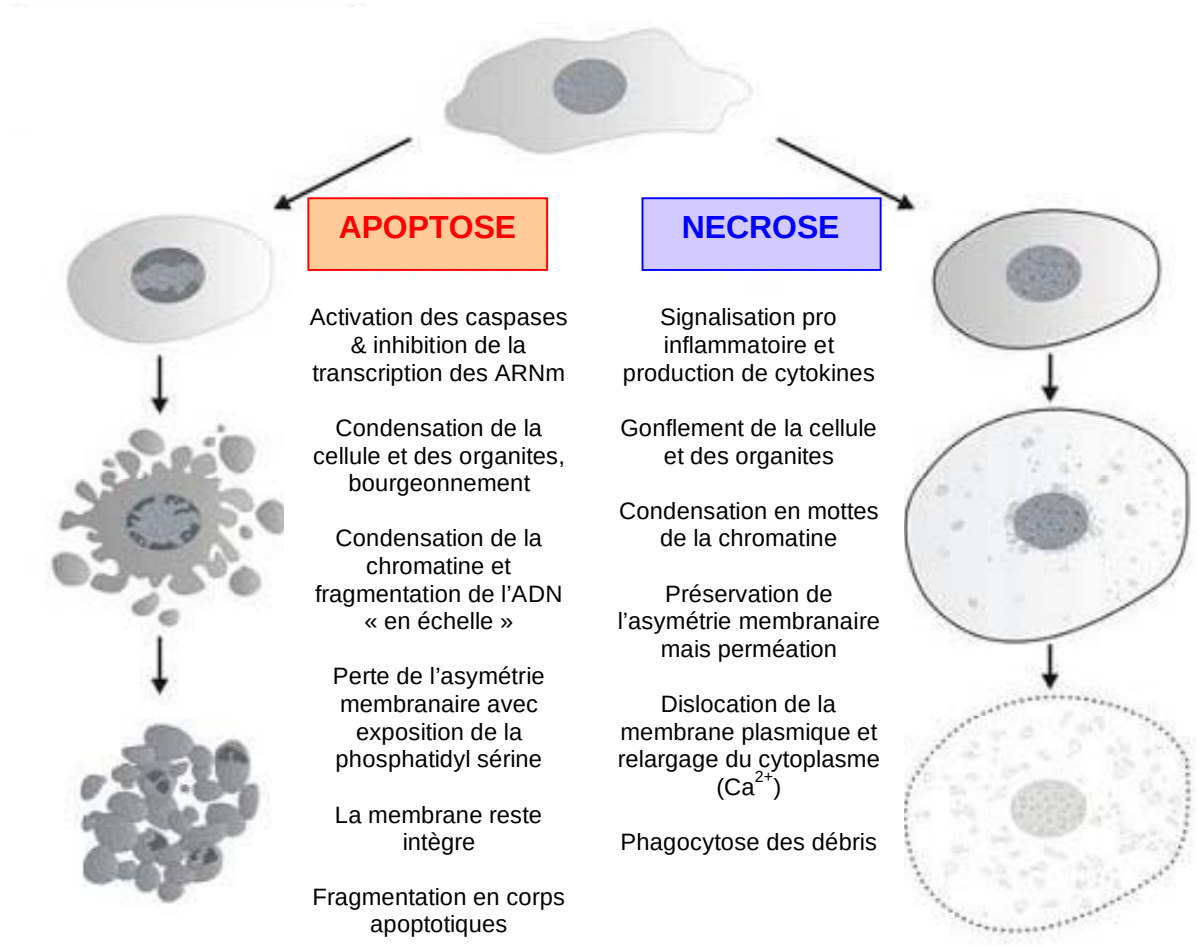


Figure 37 : ***Comparaison morphologique apoptose - « nécrose »***

Ainsi le destin d'une cellule irradiée va dépendre de la dose, du débit de dose reçus, du fractionnement, du TEL de la radiation et de sa radiosensibilité intrinsèque, terme générique permettant de faire corréler à une lignée cellulaire sa capacité à se diviser après l'absorption d'une dose physique donnée. Les paramètres influant sur cette clonogénicité sont multiples : type cellulaire, différenciation, richesse en cellules souches, position dans le cycle cellulaire, contenu et compaction de l'ADN, oxygénation du milieu, équipement en protéines de signalisation, réparation, apoptose, présence/absence de radiosensibilisants ou radioprotecteurs. Ce concept de radiosensibilité intrinsèque s'appuie sur les courbes dose-réponse de survie cellulaire.

Dans les expériences de survie, l'inactivation cellulaire est mesurée en fonction de la dose de rayons X. Les cellules radiorésistantes présentent des courbes de survie à épaulement normal : à faible dose, la radiosensibilité est réduite car la plupart des dommages peuvent être réparés ; à des doses plus élevées, la sensibilité augmente et les courbes dose-effet suivent une pente descendante plus accentuée.

En coordonnées semi-logarithmiques, le comportement non linéaire (l'épaulement) d'une courbe de survie s'exprime mathématiquement par la fonction linéaire quadratique suivante :

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

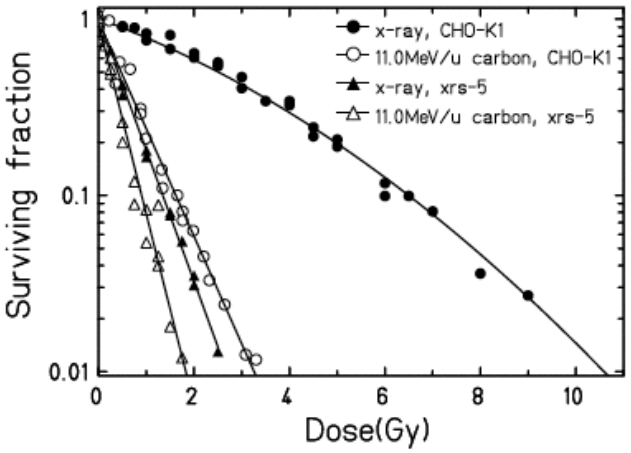


Figure 38 : ***Courbes de survie de cellules CHO-K1 et de leur mutant xrs-5 déficient en réparation soumis à une irradiation par photons X et ions carbone d'après W.K. Weyrather, 1999.***

Le coefficient α reflète la fraction linéaire correspondant à la pente à faible dose et indique les premiers dommages irréparables (mort en un coup). Le coefficient β décrit la partie quadratique, soit l'influence de la réparation, qui s'avère importante pour les doses plus élevées. Il représente la probabilité que plusieurs dégâts indépendants et non létaux en eux-mêmes surviennent et aboutissent à un évènement létal de façon combinée. Par conséquent, le rapport α/β mesure la capacité de réparation et caractérise un type cellulaire ou tissulaire. Les cellules ou les tissus à haute capacité de réparation présentent un épaulement large et un faible rapport α/β (entre 1 et 3 Gy), tandis que les cellules à faible capacité de réparation affichent un rapport α/β élevé (proche de 10 Gy). En général les courbes de survie reflètent la mort mitotique radio induite.

Effet du TEL

mort mitotique

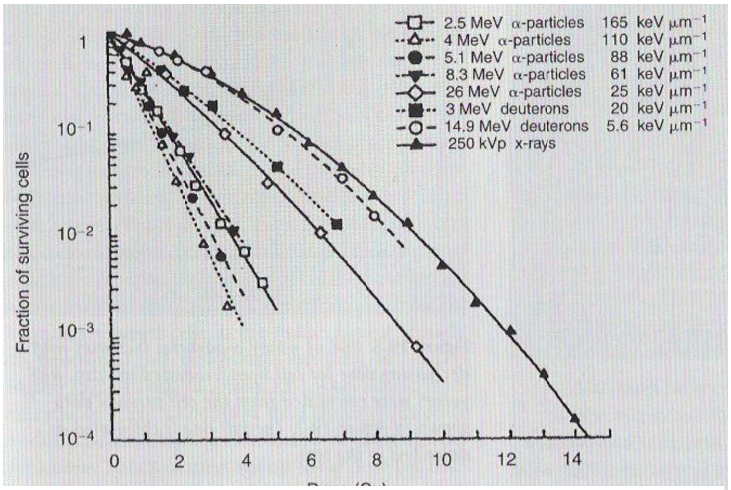


Figure 39 : ***Courbe de survie d'une lignée rénale humaine (mort mitotique prédominante) exposée in vitro à des particules de divers TEL, Barendsen, 1968***

La fraction de cellules survivant à une irradiation par rayons X est plus élevée que celle de cellules irradiées par des particules accélérées. En effet, les radiations de TEL élevé ne présentent pas d'épaulement de la courbe pour les faibles doses d'irradiation en comparaison avec les radiations de TEL faible. Ces dernières induisent à des doses faibles principalement des dommages sublétaux qui peuvent être réparés.

A des doses plus élevées, plusieurs lésions sublétales sont produites. Elles peuvent aboutir à une lésion létale qui induit la mort de la cellule. L'épaulement de la courbe de survie correspond à la réparation des dommages sublétaux. L'inactivation cellulaire est ici due à l'accumulation d'un certain nombre d'évènements (*gamma-kill mode*). Au contraire, pour les radiations de TEL élevé, l'efficacité à inactiver les cellules est proportionnelle au rapport z^2/β^2 de la particule où z représente sa charge et β sa vitesse cinétique. Si $z^2/\beta^2 << 1$, les courbes de survie sont superposable aux photons (faible TEL). Si z^2/β^2 augmente, le TEL augmente et les courbes de survie perdent leur épaulement (seuil = 4). Il n'est pas nécessaire d'accumuler les dommages et la cellule est inactivée en un coup (*ion-kill mode*).(5) Il en résulte une propriété fondamentale des particules chargées : le faible impact du fractionnement. Il n'y a donc que peu de réparabilité des lésions y compris dans les tissus sains exposés ce qui a des conséquences potentiellement non négligeables en terme de tolérance aiguë et tardive. Suzuki *et al.* ont déterminé pour les ions carbone, une $EBR_{mort\ mitotique}$ de 2 à 3 au niveau du pic de Bragg en prenant comme critère une diminution de la survie de différentes lignées cellulaires de 10%.(54) Cependant pour les ions, il est nécessaire de spécifier les conditions dans lesquelles l'EBR a été estimée (numéro atomique, énergie, profondeur, type cellulaire) dans la mesure où les variations sont importantes. L'EBR augmente vers la partie distale, c'est-à-dire en fin de parcours, car la dose déposée par les ions augmente au niveau du pic de Bragg. En revanche, la dose est plus faible dans la partie proximale du volume cible, correspondant à la région du plateau, et, par conséquent, l'EBR est moindre. Pour obtenir un effet biologique homogène sur l'ensemble de la tumeur, la dose physique doit être diminuée dans la partie distale. Si l'on compare l'EBR et les courbes de survie, il apparaît que l'EBR dépend fortement de la dose : une dose élevée entraîne une EBR faible et inversement. Expérimentalement Furusawa a déterminé les spectres TEL-EBR pour la mort mitotique de cellules V79 exposées à des particules de divers numéros atomiques et énergies. EBR et TEL peuvent être reliés par une équation permettant ainsi d'estimer précisément la dose biologique apportée par un faisceau d'ions légers.(55)

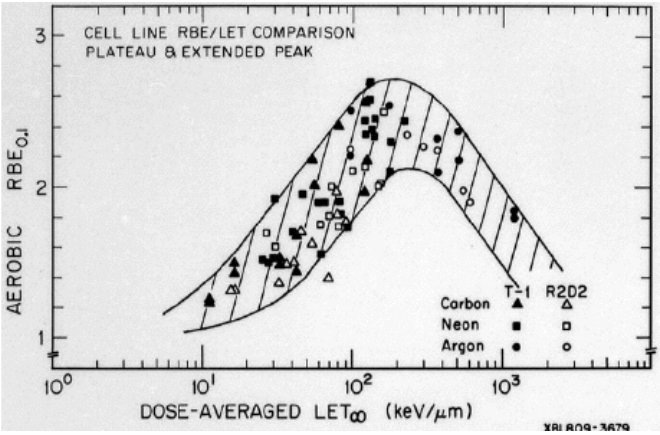


Figure 40 : *$EBR_{survie\ cellulaire}$ en fonction du TEL pour les lignées T-1 et R2D2 irradiées par diverses particules en aérobiose ; objectif 10% de survie, Blakely EA, 1984.*

Pour les protons, l'EBR augmente uniquement sur les dernières fractions de millimètre du parcours. Cela a été démontré par des expériences sur des cellules réalisées suite au démarrage d'essais cliniques portant sur l'utilisation de faisceaux de protons. À des fins d'utilisation clinique, l'EBR a été déterminée pour des volumes plus étendus, et une augmentation de 10 – 20 % a été constatée. Par conséquent, lors de la planification du traitement par protonthérapie, la dose physique absorbée est multipliée par le facteur global d'EBR = 1,1 au pic de Bragg. Cette dose est alors appelée dose biologique efficace et exprimée en GyE (Gray Equivalent).

Au delà immédiatement il existe une imprécision quant à sa valeur, d'où la règle de ne jamais faire terminer un faisceau dans un organe à risque radiosensible.

apoptose

Ce qui est vrai pour la mort mitotique l'est aussi pour l'apoptose. Son déclenchement est largement type cellulaire-dépendant. Généralement, le meilleur modèle radiobiologique pour son étude est le lymphocyte en cycle. L'équipe de R.Lee à Darmstadt a comparé l'efficacité d'une même dose (1 à 4 Gy) de radiations de TEL élevé (ions carbone de 100 MeV/n, TEL = 26 keV/µm) et de TEL faible (rayons X de 6MV) à induire une apoptose lymphocytaire à différents moments. Il a ainsi montré que les ions légers induisent un taux d'apoptose plus important que les photons. Mentionnons que la plupart des tumeurs humaines sont mutées pour p53 ce qui les rend résistantes à l'apoptose en particulier radio induite. Claire Rodriguez et son équipe ont en outre montré que c'est la voie extrinsèque (céramides) qui est impliquée(56) alors que c'est plutôt la voie intrinsèque mitochondriale pour les photons. L'$EBR_{apoptose}$ semble aussi dépendre du TEL. Elle atteint des valeurs de 3 à 4 pour les faisceaux d'ions C et ce quel que soit le statut p53.(57)

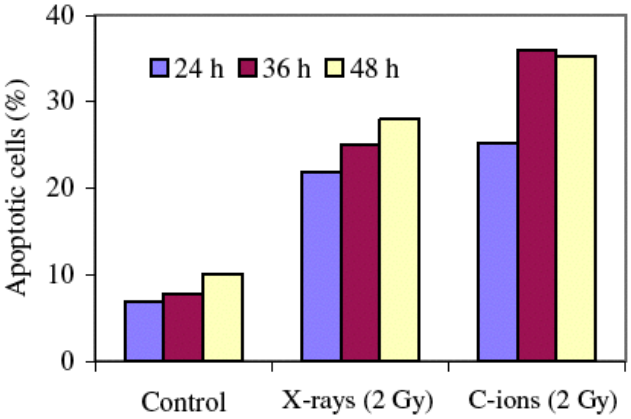


Figure 41 : ***Apoptose induite par une même dose de particules de diverses qualités, à 24, 36 et 48h.***

effet cycle cellulaire :

Autre fait intéressant : les rayonnements de TEL élevé induisent un grand nombre de dommages quelle que soit la phase du cycle cellulaire. Avec les photons, il a été observé que la phase du cycle dans laquelle se trouve la cellule lors de l'irradiation va modifier sa sensibilité aux radiations ionisantes. Les phases M et G2 sont considérées comme étant les plus sensibles à l'irradiation, tandis que la phase S tardive est relativement radiorésistante. Les phases G1 et S précoce présentent des radiosensibilités intermédiaires. En thérapie (irradiation fractionnée), nous assistons à une redistribution des cellules dans le cycle cellulaire.

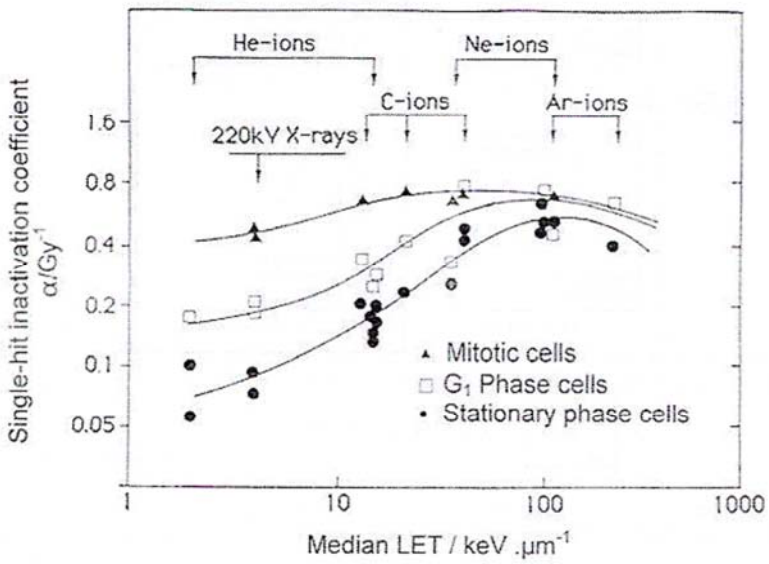


Figure 42 : ***Différences de radiosensibilité selon la position dans le cycle cellulaire, Chapman, 1968***

Comme l'irradiation affecte préférentiellement les cellules situées dans une phase radiosensible du cycle, la fraction survivante contiendra un nombre plus important de cellules en phase radiorésistante que la population initiale. Lorsque les cellules tumorales prolifèrent peu, les cellules ne peuvent pas se redistribuer dans toutes les phases du cycle et retrouver la radiosensibilité de la population initiale. La population tumorale se trouve alors plus radiorésistante. Plus le nombre de fractions d'irradiation est élevé, plus la radiorésistance acquise est importante, ce qui explique que certaines radiothérapies échouent sur des tumeurs à prolifération lente.

Au contraire, les particules de TEL élevé ont une efficacité similaire quelle que soit la phase du cycle. Il n'y a pas de redistribution comme ce fut décrit avec les photons.(58) Cet élément est à l'origine d'une autre propriété fondamentale de ces rayonnements : l'efficacité sur les tumeurs à prolifération lente.

mutagénèse

L'effet mutagène des radiations ionisantes a été régulièrement étudié in vitro sur de grands loci présents en une seule copie réelle (par exemple locus HPRT sur le chomosome X) ou fonctionnelle (par exemple le locus TK hétérozygote, autosomique). Ces gènes apportent une résistance cellulaire à une drogue de chimiothérapie qui fait ainsi office de marqueur de sélection dans la culture cellulaire. Les techniques de détection et caractérisation des mutations ont diversement associé PCR, mapping microsatellite, expression conditionnelle... La principale limitation de ces modèles est la dépendance de l'effet observé au background génétique (status apoptotique en particulier). In vivo, le projet « *Megamouse* » a consisté en l'étude prospective du spectre mutagénique de radiations de TEL faible auxquelles des millions de souris avaient été exposées selon diverses modalités. Il en a résulté une plus grande efficacité mutagénique des hauts débits de dose avec une courbe dose-effet d'allure linéaire. Sur le plan qualitatif, les radiations ionisantes induisent un large spectre de mutations (substitution, délétions de bases, décalage du cadre de lecture, délétions de gènes entiers voire de fragments chromosomiques, translocations, reduplication, recombinaison mitotique...) au hasard dans le génome. La complexité des mutations obtenues avec les radiations est caractéristique (larges délétions et réarrangements chromosomiques) en comparaison avec les mutagènes chimiques ou biologiques.(59) Toutefois, les radiations ionisantes sont de mauvais mutagènes du fait de leur conséquences létales sur les cellules.

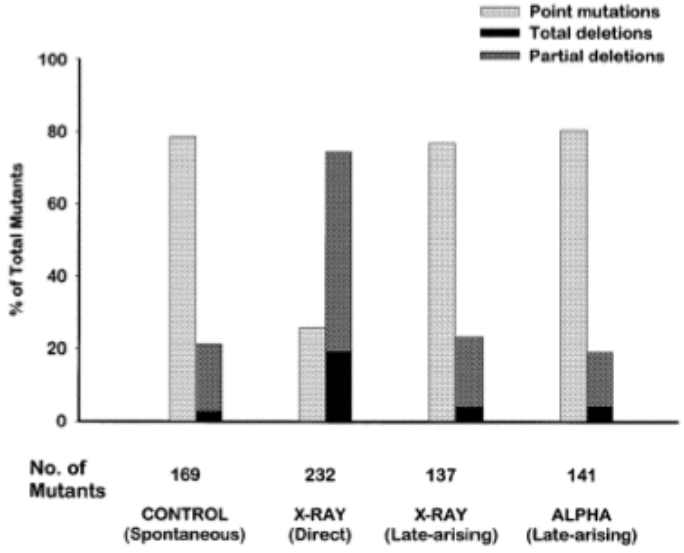


Figure 43 : ***Efficacité mutagène qualitative et quantitative comparée entre photons et particules alpha sur le locus HPRT de cellules CHO. Les mutations directes sont observées dans la cellule immédiatement après irradiation tandis que les mutations tardives sont décrites dans la descendance (25ème génération), d'après A. Kronenberg.***

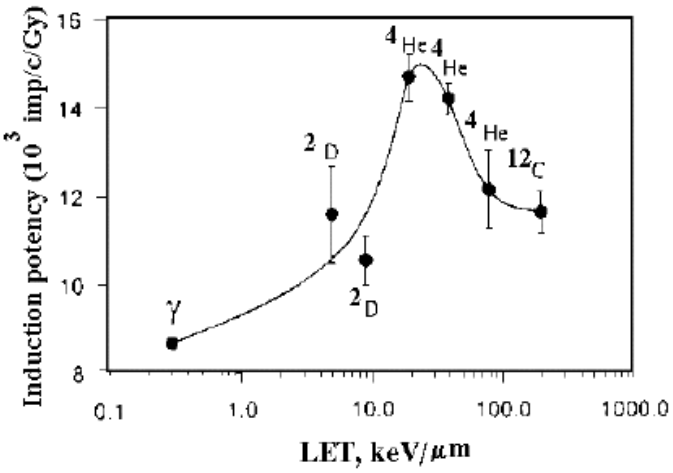


Figure 44 : ***mutagénicité selon le TEL de la particule***

Amy Kronenberg a étudié in vitro les propriétés mutagènes des radiations de TEL élevé comparativement aux photons (figure 43). Il en résulte que ces deux types de radiations sont aussi efficaces.(60) Cependant il existe des variations qualitatives : seules les radiations de TEL élevé sont capables d'induire des délétions non contiguës de gènes signe de multiples points de cassure intra géniques.(61) D'après la figure 44, l'$EBR_{mutagénèse}$ maximale in vitro atteint 9,4 et une nouvelle fois pour les particules de TEL voisin de 100 keV/µm.(62, 63) Pour les protons, le TEL pour lequel l'$EBR_{mutagénèse}$ est maximale est superposable à celui de l'$EBR_{mort\ cellulaire}$ (soit 25 à 30 keV.μm^{-1}) puisque dans la zone d'overkill, la cellule ne survit pas. Les protons ne sont donc pas plus mutagènes que les rayonnements de faible TEL.(64) Au contraire une étude théorique fondée sur un modèle mathématique étudiant le risque de cancers radio-induits chez l'adulte a montré que la protonthérapie, quelle que que soit la technique utilisée (faisceau unique ou modulation d'intensité avec neuf faisceaux), réduirait le risque de carcinogénèse radioinduite de 10 à 25 % en comparaison à une irradiation par photons (techniques standard ou avec modulation d'intensité).(65) Pour les ions légers, les valeurs d'EBR maximales sont observées pour un TEL qui varie avec l'énergie, la profondeur et le numéro atomique de la particule (75 à 155 keV.μm^{-1}).(63, 66) Notons que durant l'Evolution, ce TEL optimal est celui auquel les organismes vivants ont été le plus exposés... Nous présenterons dans la troisième partie davantage d'expériences attestant de la mutagénicité des radiations de TEL élevé.

Les expériences d'irradiation sélective de cellule ou organites isolés avec microchamps de particules alpha ont permis d'identifier la présence de mutations dans des cellules non touchées.(67) En cela, la mutagénèse est un effet non ciblé des radiations de TEL élevé. Notons enfin que les très faibles fluences de particules chargées peuvent induire des évènements chromosomiques conséquents et souvent létaux.(68)

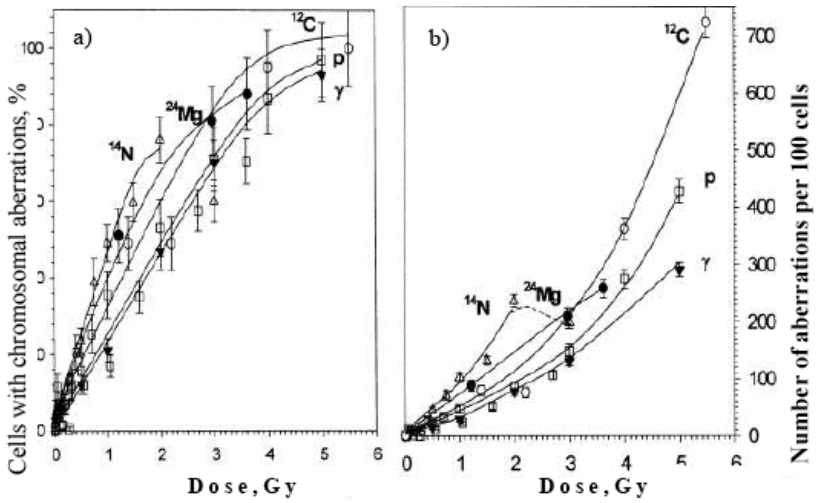


Figure 45 : ***Incidence et nombre d'aberrations chromosomiques par lymphocyte humain traversée par des protons d'1 GeV, des ions ^{12}C, ^{14}N et ^{24}Mg d'énergie 500 MeV/n.***

carcinogénèse

Nous étudierons ces effets dans la troisième partie du travail.(69)

Notons que pour approcher l'efficacité carcinogénétique des radiations de TEL élevé, différents effets biologiques peuvent être étudiés avec autant d'EBR (mutagénèse, transformation, aberrations chromosomiques, tumorigénèse...)

effets non ciblés

En opposition avec le dogme radiobiologique classique qui stipule que les effets biologiques ne sont liés qu'aux dépôts d'énergie dans les noyaux de cellules directement touchées par la radiation incidente, les effets non ciblés sont décrits dans des cellules et leurs descendants non directement touchées. Ils sont plus facilement objectivables dans des gammes de dose et débit faibles (inférieure à 1Gy), y compris pour les radiations de TEL élevé. Ils feraient intervenir un facteur secrété par les cellules irradiées (cytokine, signaux pro inflammatoires) et/ou les jonctions communicantes inter cellulaire. Les voies de signalisation des dommages membranaires pourraient avoir un rôle central. Le tritium, émetteur β^- de court trajet, - environ 0,7 µm - est considéré comme peu génotoxique, puisque son impact avec le noyau cellulaire est peu probable. L'étude du tritium organiquement lié montre qu'il est capable d'induire une sécrétion excessive de protéine P53, sans lésions visibles du noyau donc par voie membranaire. Ces effets ne peuvent être comparés entre radiations de qualité différente : la notion d'EBR ne s'applique pas et nous ne pouvons établir de relation dose-effet précise. Ces effets biologiques sont en effet de type binaire. Si nous augmentons la dose, nous n'augmentons pas la probabilité de l'effet. De même si nous augmentons le volume irradié. Ces effets ne sont pas universels : toutes les cellules ne répondent pas de la même manière au stimulus radiatif. Le volume à risque d'effets non ciblés est supérieur au volume irradié (lui même supérieur au volume traité en radiothérapie). Tantôt bénéfiques, tantôt nocifs, ces effets font probablement intervenir des modifications épigénétiques et l'instabilité génomique. L'épigénétique fait référence à des modifications transmissibles d'une génération à l'autre et réversibles de l'expression des gènes sans altération des séquences nucléotidiques. Citons la modulation des histones et de la conformation chromatinienne, l'empreinte parentale et l'inactivation de l'X, la méthylation de l'ADN, les séquences répétées mobiles et les micro-ARN. Ces mécanismes sont impliqués dans de nombreux modèles de carcinogénèse à l'interface avec l'environnement cellulaire.(70)

L'instabilité génomique est l'acquisition clonale exponentielle de mutations, amplifications géniques, et aberrations chromosomiques persistantes dans la descendance d'un clone cellulaire et des cellules voisines non irradiées. Elément majeur de la promotion tumorale, elle peut aboutir rapidement à la transformation cellulaire. Sur le plan morphologique, nous la caractérisons par la conjonction d'anomalies de nombre et de structure des chromosomes, micro noyaux, échanges de chromatides soeurs, mutations et amplifications géniques, inégalité de taille des colonies et diminution de l'efficacité d'étalement en culture ou encore transformation cellulaire.(71) L'instabilité génétique radio induite a une composante non ciblée comme le prouvent les expériences utilisant des microfaisceaux ou une grille.(72, 73)

Limoli s'est le premier intéressé à cet effet in vitro, d'abord avec des radiations conventionnelles puis dans les domaines de TEL élevé (ions fer, 1 Gev/n et or, 11 GeV/n).(74) L'induction d'instabilité chromosomique était maximale pour les faibles doses en deçà d'1 Gy. Le rendement était de 4% des cellules progénitrices irradiées par Gy. Une seule particule encore une fois peut suffire.(75) Chez l'homme, des expériences recourrant au caryotype m-FISH ont été réalisées dans des populations exposées aux particules α (survivants à la bombe A, patients ayant bénéficié (souffert ?) d'un examen au Thorotrast, travailleurs exposés au plutonium).(76) Elles ne sont pas parvenues à objectiver d'excès d'instabilité chromosomique.

Le Thorotrast est une suspension injectable utilisée comme produit de contraste en radiodiagnostic dans les années 1930 et 40. Il contient du thorium sous forme de ^{232}Th qui est légèrement instable et se décompose en émettant une particule α. Deux à dix millions de patients dans le monde y ont été exposés. Après son injection, le médicament est distribué au foie, à la rate, aux ganglions et aux os, où il est absorbé. Après cette absorption initiale, la demi-vie biologique est estimée à 22 ans. On retrouve une plus forte incidence de divers cancers chez les patients ayant reçu du Thorotrast : hépatocarcinomes et cholédocarcinomes : RR x100, leucémies : RR x20 fois.

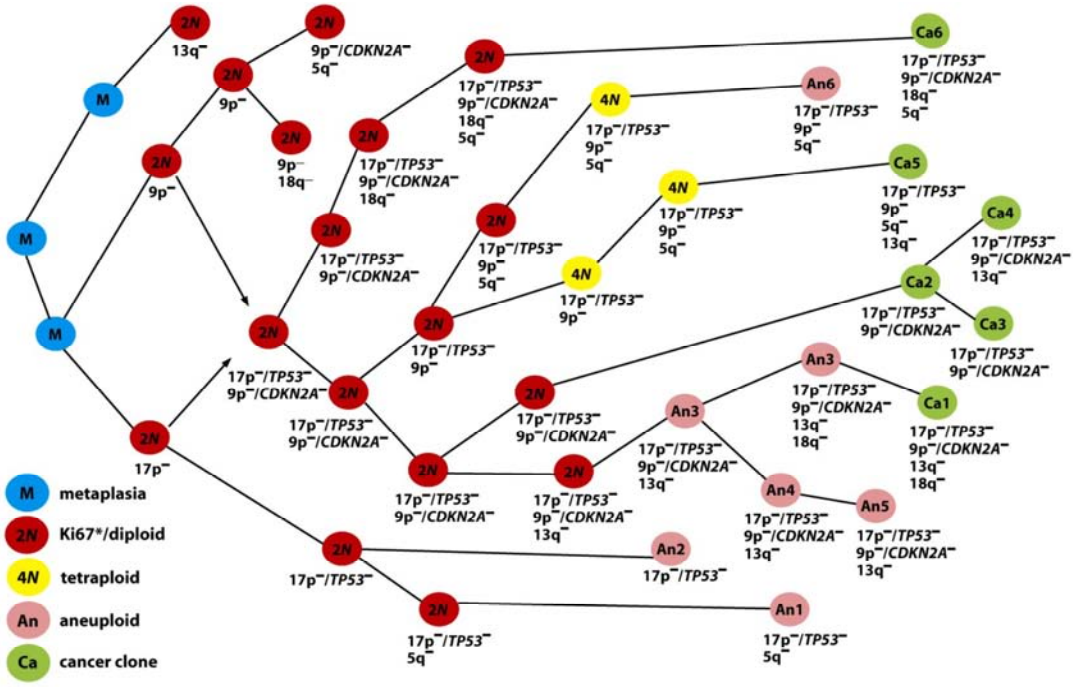


Figure 46 : ***L'instabilité génomique illustrée au cours de l'histoire d'une cellule métaplasique d'épithélium lieberkühnien colique ; d'après Weinberg, The Biology of Cancer. 2007.***

Nous allons maintenant résumer les principaux effets non ciblés décrits par les radiobiologistes et les cliniciens.

effet bystander

Ces dernières années, il a été démontré que les effets biologiques tels que la mort cellulaire, l'induction de mutations, les dommages chromosomiques ou la modification de l'expression des gènes peut se produire dans une population de cellules exposées à de faibles doses de particules alpha (TEL élevé dans le coeur de la trace).(77, 78) En fait, ces doses sont si faibles que seule une proportion faible de la population cellulaire sera touchée directement par les radiations incidentes. En utilisant un microfaisceau de particules hautement précis, il a été récemment démontré in vivo que les cellules cibles irradiées peuvent provoquer une réaction mutagène dans les cellules voisines non irradiées médiée par les jonctions inter cellulaires communicantes ou *gap junctions* : c'est l'effet bystander.(79) Cette réaction est inhibée lors de l'administration de lindane, bloqueur de ces jonctions(80, 81) et est à mettre en relation avec des mouvements calciques. Cette propagation du signal vers des cellules voisines non irradiées concerne au premier chef P53, mais aussi CDC2, Cycline B, Rad 51... Cela conduit d'abord à l'extension de l'apoptose mais aussi à l'extension de la transmission du signal à des cellules filles devenant « fautives ». Une limite doit toutefois être signalée : les cellules touchées le sont par la trace principale et il ne faut pas négliger les électrons δ qui en émanent de façon radiale et qui ont eux aussi un effet biologique au moyen de l'énergie déposée. De façon typique, 1 à 30% des cellules non irradiées présentent un effet bystander.(82)

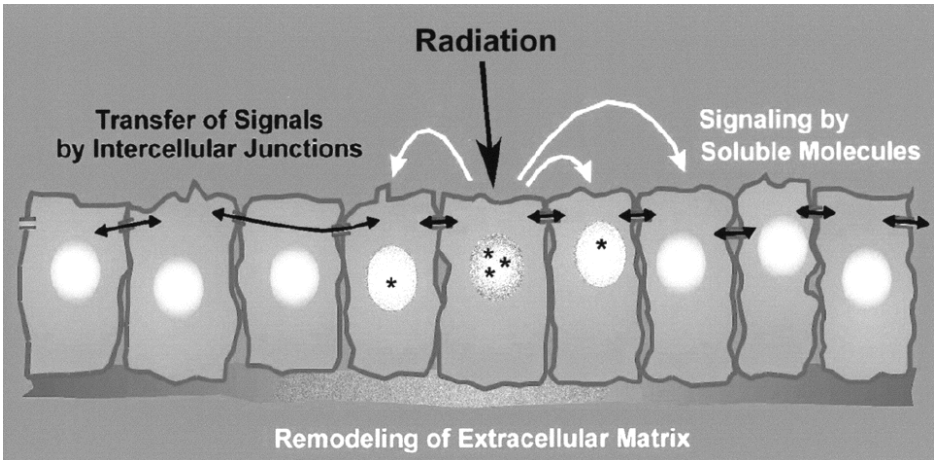


Figure 47 : ***Modèle physiopathologique de l'effet bystander, d'après G. Nelson(1)***

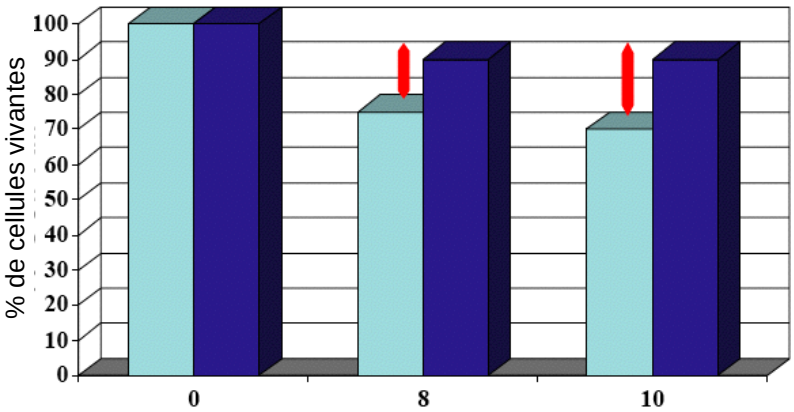


Figure 48 : ***Létalité cellulaire selon le nombre précis de particules α ayant traversé 10% des cellules de l'échantillon. Les flèches rouges soulignent l'excès de mort cellulaire par effet bystander.***

La courbe dose-réponse présente un plateau après une dose-seuil faible et il n'y a ensuite plus d'augmentation de l'effet malgré l'accroissement de la dose contrairement aux courbes dose-réponse classiques d'allure sigmoïde.

Il existe d'autres méthodes pour étudier cet effet bystander in vitro : co culture cellulaire en présence de thymidine tritiée, avec séparation physique, cache partiel, transfert de milieu de culture, irradiation sélective d'une cellule ou d'un organite (microchamps ou *microbeams*) avec une seule ou un pinceau de particules de haut ou faible TEL (électrons). L'effet bystander peut se révéler important pour apprécier (et extrapoler) les conséquences d'une exposition chronique aux faibles doses (ex : exposition environnementale), ou la réponse à la radiothérapie métabolique.

effet abscopal

L'effet abscopal ou effet « hors cible » a été décrit au sujet d'un patient japonais de Nagasaki. Celui-ci était atteint d'un hépatocarcinome et avait bénéficié d'une radiothérapie à visée palliative, ciblée sur une métastase osseuse. A la surprise générale, la tumeur hépatique, quoi que non irradiée, a significativement régressé.(83) Cet effet a pu être retrouvé toujours au Japon sur des patientes atteintes de cancer du sein, âgées de plus de 55 ans. Tout se passe comme si cet effet à distance des signaux avait pu entraîner une mort des cellules primitives.

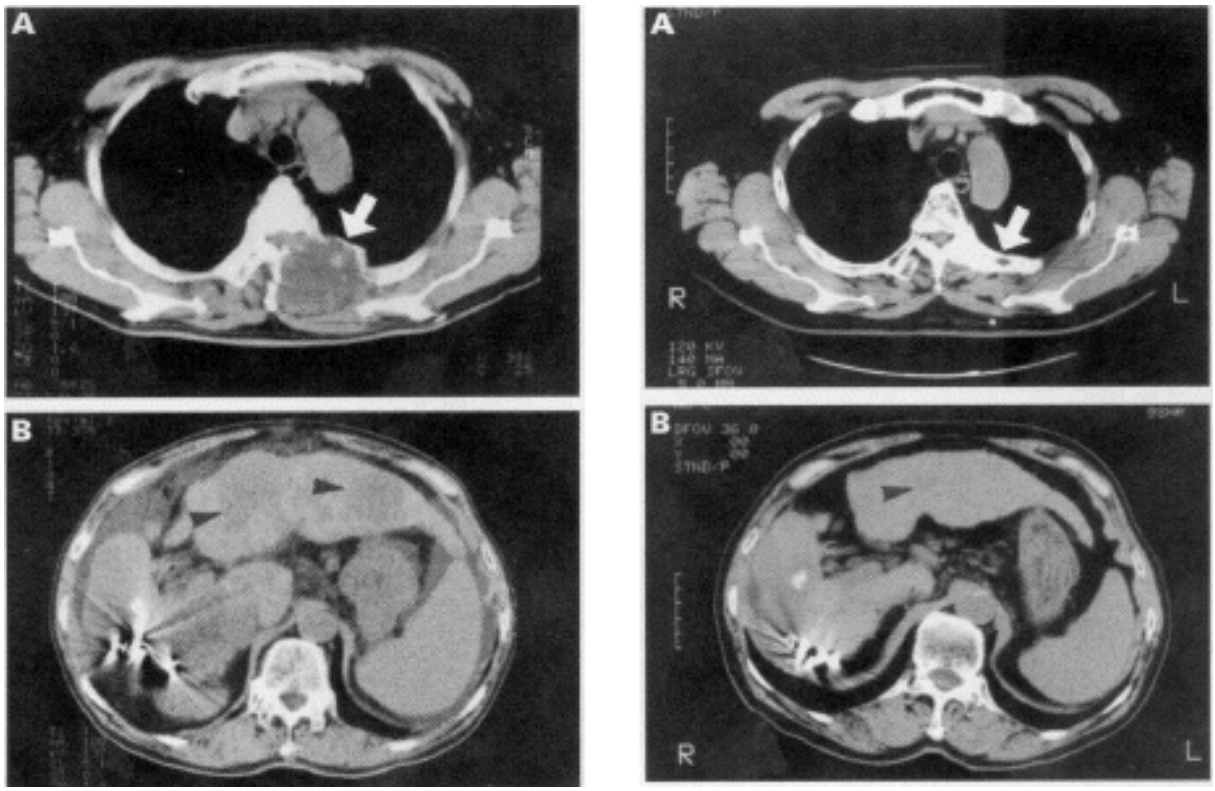


Figure 49 : ***Planches scanner objectivant en haut la réponse complète locale de la métastase irradiée, et en bas la très bonne réponse partielle du primitif non irradié à forte dose.***

réponse adaptative

Une dose faible (quelques dizaines de mSv), délivrée quelques heures avant une irradiation à dose plus élevée, diminue l'effet (en particulier mutagène) de cette seconde dose, et pourrait donc faire décroître le risque de cancérisation. L'interprétation serait que la dose faible initiale a entraîné une mise en route des processus de réparation, permettant de limiter les effets toxiques de la dose élevée délivrée dans un second temps.

Proche de cet effet, l'hormesis caractérise l'effet bénéfique sur la croissance, le système immunitaire et la survie de l'exposition chronique à de faibles doses de radiations ionisantes. Il fut décrit sur des modèles végétaux et animaux.(84)

Une équipe du MGH étudie ce phénomène sur des fibroblastes pré-irradiés ou non par des protons à la dose de 1 cGy puis remis en culture dans un milieu où baignent des cellules irradiés par des ions Fe. La formation de micronoyaux bystander est étudiée dans les cellules non pré-irradiées *versus* pré-irradiées. La cellule semble effectivement s'adapter à cette pré irradiation et résister aux signaux bystander pro létaux.(85)

facteurs clastogéniques

Il s'agit de l'induction par des substances plasmatiques de dommages chromosomiques sur des cellules ou des tissus – y-compris d'un autre individu - non concernés par l'irradiation. Ce mécanisme est démontré expérimentalement par l'action du plasma d'un sujet irradié sur des cultures de cellules normales. Cet effet clastogénique décrit comme une transmission de stress oxydatif intra cellulaire a pu être attribué à des interleukines circulantes, surtout l'IL-8. L'intérêt majeur de cet effet reste sa persistance après l'irradiation primitive, par exemple sur les « liquidateurs » de Tchernobyl.(86)

effets trans générationnels

Un effet trans générationnel est la conséquence d'une mutation génétique ou d'une modification épigénétique dans la lignée germinale d'un individu et se voit transmise aux générations suivantes. Les études humaines exclusivement épidémiologiques se sont intéressées à la descendance de sujets exposés dans diverses conditions : fillettes traitées pour des hémangiomes,(87) populations et nettoyeurs de la région de Tchernobyl,(88, 89) survivants des bombes atomiques,(90) patients traités par radiothérapie.(91) Toutes ces puissantes études rétrospectives se sont montrées rassurantes. L'étude sur les enfants des personnes vivant dans un environnement contaminé aux alentours de Tchernobyl a toutefois soulevé une controverse : le nombre de mutations minisatellites est doublé en comparaison avec des sujets non exposés.(92) Chez l'animal, l'étude de ces effets repose sur l'induction de mutations par irradiation des cellules souches germinales chez un mâle avant conception. Des modifications génotypiques ou phénotypiques sont ensuite recherchées dans la descendance (instabilité dans les séquences hautement répétées type minisatellites, microsatellites, activité enzymatique, dommages de l'ADN...).

Cette approche est celle que nous avions utilisé lors de nos travaux de master (*Genetic screen for anemic zebrafish*).(93)

Les japonais ont testé l'effet d'une exposition aiguë pré conceptionnelle aux ions légers (Fe, 1 GeV/n TEL = 147 keV/µm ou C, 290 MeV/n, TEL = 13 keV/µm) ou aux photons gamma, chez le mâle *Medaka*, cousin de notre modèle animal favori... L'incidence des mutations létales et anomalies de pigmentation fut analysée dans la descendance. l'EBR obtenue avec ces expériences est faible : 1,3 - 2,1 pour les ions fer et 1,5 - 3,0 pour les ions carbone ce qui est plutôt rassurant pour les astronautes ou les patients traités par hadronthérapie.(94) Janet Baulch a montré au cours de différents travaux que l'irradiation des gamètes paternels chez la souris (photons gamma, 1 Gy) pouvait induire - plusieurs générations plus tard - des défects en terme de prolifération cellulaire, de réparation de l'ADN, de remodelage chromatinien, d'activité des protéines kinases et de poids corporel ainsi qu'une instabilité génétique.(95, 96) Suite à la sollicitation de l'ESA, l'équipe de Laure Sabatier a opté pour l'analyse comparative du taux de mutations dans les petites séquences répétées en tandem chez la souris. La descendance de mâles irradiés par des particules avant conception est comparée à celle de mâles non irradiés. L'efficacité mutagénique relative est évaluée par la quantification des aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse des souris.(97)

hyper radiosensiblitité aux faibles doses

Pour certains types de cellules, la mortalité (par unité de dose) est très élevée au début d'une irradiation (pendant les deux premières centaines de mGy) puis devient

très faible pour s'accroître ensuite (98). Cette hypersensibilité à faible dose est décrite pour des rayonnements de faible TEL. Elle s'atténue à partir d'environ 0,5 Gy ; le taux de mortalité par unité de dose devient alors très faible puis augmente ensuite. La voie de signalisation et de réparation des dommages radioinduits de l'ADN devient plus efficace. Ces variations rapides de la létalité relative ne sont corrélées ni avec la capacité de la cellule à entrer en apoptose ni à un défaut d'arrêt du cycle causé par l'irradiation. Inversement, la stimulation de l'activité de certains systèmes enzymatiques (PARP), par l'eau oxygénée, l'abolit et au contraire un toxique, l'aminobenzanide, inhibiteur des PARP l'augmente, ce qui montre le rôle joué par l'induction des systèmes enzymatiques dans ces variations.

L'hypersensibilité initiale entraine l'élimination des cellules lésées potentiellement mutagènes lors d'une irradiation à faible dose,.

effet W

Une irradiation impulsionnelle produit une oscillation très rapide de la radiosensibilité cellulaire in vitro.(99) Révélé par l'exposition à une seconde impulsion, l'effet s'observe dès les premières fractions de seconde qui suivent la première dose et détermine un profil de survie tétraphasique, en forme de W, en fonction du délai ménagé entre les deux irradiations. Les paramètres cinétiques du phénomène varient considérablement d'une lignée à l'autre, mais la première phase correspond dans tous les cas à un accroissement marqué de la radiosensibilité par comparaison à l'irradiation en dose unique. Le nombre de cassures des brins d'ADN et le taux d'apoptose ont été quantifiés en fonction du fractionnement et des doses de rayonnement. Les résultats indiquent qu'il faut chercher l'explication de l'effet-W ailleurs que dans une augmentation massive du taux de lésions primaires de l'ADN et de l'apoptose radio-induite. D'autres indices suggèrent que l'effet-W est lié à un syndrome de mort cellulaire différée, évoquant un processus d'instabilité génomique. Il requiert la présence et l'activité de PARP-1.(100)

Effets tissulaires

Description générique

Les effets tissulaires des radiations ionisantes que l'on appréhende cliniquement sont l'expression des dommages cellulaires sommés. Un organe est constitué de cellules parenchymateuses fonctionnelles et de cellules stromales de soutien. La radiosensibilité d'un organe est le reflet du contingent majoritaire en son sein.

La plupart des parenchymes (épithélia, tissus hématopoïétiques) ont une organisation hiérarchique : un faible contingent de cellules souches non fonctionnelles indifférenciées qui possèdent des capacités d'auto renouvellement assure la pérennité du parenchyme. Ces cellules progénitrices se divisent très rapidement et sont extrêmement radiosensibles. Ce faisant, elles engendrent des cellules déjà plus différenciées qui continuent à se diviser, formant le compartiment intermédiaire d'amplification. Au final, la fonction est assurée par les cellules matures qui ont perdu la capacité à se diviser et sont beaucoup plus radiorésistantes. Dans ces tissus à organisation hiérarchique, le flux cellulaire est toujours unidirectionnel du compartiment souche vers le compartiment fonctionnel. Leur renouvellement est rapide illustré expérimentalement par une courbe dose-réponse à l'irradiation plus ou moins linéaire : le rapport α/β est élevé.

Certains parenchymes (foie, système nerveux, poumons, reins) ont une organisation fonctionnelle : ils sont dépourvus de compartiment d'amplification et les cellules souches relativement quiescentes sont dispersées au sein des cellules différenciées. Ces tissus flexibles ont un renouvellement cellulaire conditionnel où la prolifération intervient à la demande en cas d'agression : les cellules matures peuvent se dédifférencier et se transformer en progéniteur pour compenser une perte cellulaire. Après division, les 2 cellules filles se redifférencient en cellules fonctionnelles. Ces tissus sont parmi les plus radiorésistants. Le cas du système nerveux est à part : il existe un pool initial de cellules qui disparaissent sans être remplacées.

Enfin les tissus conjonctifs (muscles, os, cartilages, tendons, aponévroses, graisse, vaisseaux...) sont composés de fibroblastes différenciés en fibrocytes, adipocytes, endothélocytes, myocytes, ostéocytes ou chondrocytes. Radiorésistants, ils ont un renouvellement très lent. Ils entrent dans la composition du stroma de la plupart des organes. Les deux derniers types tissulaires que nous venons d'évoquer ont une courbe dose-réponse à l'irradiation caractérisée par un épaulement plus ou moins important. Le rapport α/β bas caractérise les tissus à renouvellement lent.

La plupart des organes sont donc composites, alliant des tissus à renouvellement rapide et des tissus à renouvellement lent ce qui explique la diversité des réactions cliniques aux irradiations thérapeutiques. Plus ils sont riches en parenchymes à organisation hiérarchique, plus ils sont radiosensibles.

organe	radiosensibilité	physiopathologie
Organes lymphoïdes, moëlle osseuse, gonades, intestin	très élevée	Destruction du compartiment des cellules souches sur-représenté
Epithélia de revêtement (peau, muqueuses orale, oesophagienne, rectale, vésicale, utérine, vaginale...)	élevée	Destruction des cellules souches basales
Cartilage de croissance Petits vaisseaux Os en croissance	moyenne	Destruction de la composante en division (chondroblastes, ostéoblastes), dommages endothéliaux
Cartilages et os matures Poumons Reins Glandes (foie, pancréas, thyroïde, hypophyse, surrénales...)	faible	Dommages aux tissus de soutien et vaisseaux, faible effet direct sur les cellules parenchymateuses
Muscles Encéphale, moëlle épinière	très faible	Dommages aux tissus de soutien et vaisseaux, pas d'effet direct sur les cellules parenchymateuses

Tableau 9 : ***Radiosensibilité des principaux organes et tissus humains et radiopathologie***

Plus le nombre de cellules endommagées dans le tissu est élevé, plus les effets tissulaires seront marqués. Ces effets dépendent donc aussi de la dose d'irradiation.

Après irradiation, les parenchymes peuvent être restaurés dans leur état initial, lorsque les dommages cellulaires sont réparés ou lorsque le tissu possède une réserve de cellules souches progénitrices qui vont compenser les pertes du tissu. En revanche, à partir d'un certain seuil d'exposition, des lésions tissulaires peuvent survenir lorsqu'une quantité importante de cellules souches disparaît, perturbant les mécanismes d'homéostasie tissulaire (dépopulation). Ces destructions massives de cellules à renouvellement rapide constituant le tissu vont se traduire par un défaut de fonction des tissus irradiés. Ces effets tissulaires précoces ou aigus, que l'on qualifie de « déterministes », sont liés à la mort cellulaire et leur survenue est immédiate après irradiation. Ils touchent les tissus caractérisés par un rapport α/ß élevé. Il s'ensuit une repopulation différée des compartiments déplétés par les cellules souches qui parallèlement à leur auto renouvellement, vont transiter et se différencier en cellules matures. En résumé, un effet aigu apparaît au delà d'une dose seuil, après un temps de latence et aura une durée d'expression clinique proportionnelle au nombre de cellules matures inactivées donc à la dose reçue. Ces effets sont en général réversibles.

Parfois, des effets tardifs apparaissent plusieurs mois ou années après l'irradiation, lorsque le compartiment de cellules souches a été totalement détruit. Ces effets apparaissent après un temps d'autant plus court que la dose est élevée. Ils sont également déterministes (seuil) et en général irréversibles. Ils associent sur le plan physiopathologique : atrophie, nécrose, fibrose, métaplasie, troubles vasculaires, et réponse inflammatoire anormale au décours d'une cascade cytokinique bien connue. Les tissus à renouvellement lent caractérisés par un rapport α/ß bas en sont la cible.

Ces troubles sont souvent très invalidants et se chronicisent. Il est cependant également possible de les prévenir en respectant les contraintes de dose (et débit) aux organes à risque. Interviennent en outre le volume d'organe irradié, le fractionnement, les comorbidités inflammatoires et trophiques. Nous verrons par la suite que le TEL a également son importance.

En somme, les effets déterministes sont obligatoires, n'apparaissent jamais en dessous d'une dose seuil et leur gravité augmente avec la dose. Aigus, ils sont le plus souvent réversibles.

Les effets « probabilistes » des radiations ionisantes, observés habituellement à des doses plus faibles, sont tardifs et liés à des transformations cellulaires. Ils sont la conséquence de lésions initiales qui n'ont pas causé la mort des cellules mais qui ont conduit à des mutations génétiques ou des aberrations chromosomiques après réparation défectueuse des lésions induites. Ces transformations cellulaires peuvent à long terme induire le déclenchement de cancers. L'apparition d'un cancer radio induit survient généralement plusieurs années après l'exposition aux radiations. Si les transformations cellulaires induites par les mutations touchent les cellules germinales, des effets génétiques sur la descendance peuvent être observés.

En somme, ces effets stochastiques sont toujours tardifs ; ils sont aléatoires mais leur incidence est proportionnelle à la dose bien qu'il n'existe pas de seuil et que leur gravité ne le soit pas.

Les effets tissulaires induits par les radiations ionisantes dépendent de la radiosensibilité intrinsèque, de l'architecture des tissus irradiés, de la dose et de son débit mais également du micro environnement :

- Prolifération : Il faut ici différencier les tissus sains des tissus tumoraux qui se divisent plus rapidement et sont donc davantage radiosensibles. Même au sein des tissus sains, des différences de radiosensibilité sont également observées, en fonction de la vitesse de renouvellement des cellules du tissu. En effet, les tissus les plus sensibles aux radiations ionisantes sont les tissus à renouvellement rapide et comportant des cellules immatures progénitrices. Ces particularités tissulaires tiennent à deux paramètres : l'aptitude propre de chaque lignée cellulaire à réparer les lésions moléculaires induites et la capacité de chaque tissu à mobiliser ses réserves de cellules immatures ou à recruter des cellules d'origine extérieure pour assurer la fonction de cellules progénitrices.

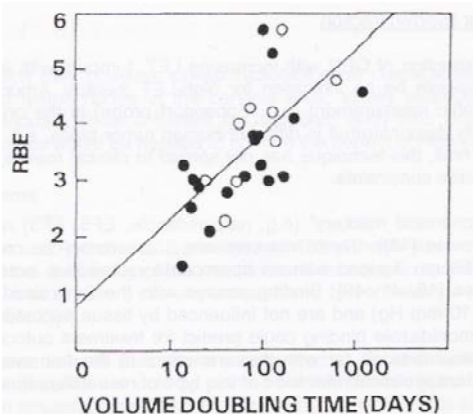


Figure 50 : ***Relation EBR – temps de doublement de métastases pulmonaires (neutrons) ; Batterman et al., 1981***

- Modalité de mort cellulaire prépondérante. L'apoptose radio-induite est hautement efficace en terme de létalité cellulaire et tissulaire. Elle est prépondérante dans les cellules souches de la moelle osseuse, les cellules intestinales et les lymphocytes. A l'inverse, pour les fibroblastes, les cellules

hépatiques ou les cellules nerveuses, la radiosensibilité intrinsèque est plus faible. De même, il a été rapporté que les cellules tumorales d'origine épithéliale ou les cellules de lymphome sont plus sensibles à l'irradiation que les cellules de mélanome ou de glioblastome qui ne meurent pas par apoptose... jusqu'à ce que l'équipe de Takahashi mette en évidence une valeur d'EBR de 3 pour l'induction d'apoptose par les ions carbone dans des cellules de glioblastome résistantes aux rayons X. Ainsi la radiosensibilité intrinsèque de ces cellules est augmentée par l'utilisation des ions carbone.(101)

- Dose, débit de dose, fractionnement. Dès 1959, Elkind a montré qu'une irradiation réalisée en deux fractions séparées par un intervalle de temps conduit à un taux de létalité inférieur à celui obtenu quand la dose totale est délivrée en une seule fois. Les cellules ont réparé les lésions sub létales dans l'intervalle. Ce phénomène (fractionnement) peut être répété dans le temps, et on est amené à augmenter la dose totale délivrée pour aboutir au même effet. Plus la dose par séance est faible, plus le nombre de séances est grand ainsi que la dose totale pour obtenir le même effet.
- Différenciation. Plus les cellules sont différenciées, plus leur radiosensibilité diminue.(102)
- Type cellulaire / tissulaire. L'expérience clinique de la neutronthérapie a montré que les effets tardifs les plus sévères sont observés dans les cellules ou tissus qui ont un rapport α/β faible c'est à dire les tissus sains à renouvellement tardif . A contrario, les tissus qui ont un rapport α/β élevé (tissus sains à renouvellement précoce) ont une courbe dose réponse linéaire (pas d'épaulement). Les EBR ne varient donc pas avec la dose. Cet effet est renforcé avec l'hypofractionnement.
- Micro environnement. Les tumeurs par opposition aux tissus sains sont fréquemment hypoxiques en raison d'un vascularisation désorganisée et inefficace. Ceci engendre une radiorésistance relative outrepassée par les radiations de TEL élevé comme nous l'avons vu précédemment.

Effet du TEL sur les tissus sains : données expérimentales

Nous avons déjà vu que les hadrons quels qu'ils soient engendrent une précision balistique inégalée avec les photons. Il apparaît ainsi possible d'épargner des volumes de tissus sains non négligeables. C'est avec les protons que nous avons le recul maximal. Ils offrent une épargne tissulaire optimale et leur EBR est voisine de 1 notamment pour les effets tardifs. Le risque carcinologique radio induit semble ici minimal. Toutefois, nous reviendrons en détail sur la carcinogénèse liée aux particules dans la dernière partie.

Avec les ions légers qui offrent en outre une EBR plus importante, plus de dommages sont créés au niveau de l'ADN :

- des cellules tumorales ce qui augmente la probabilité de contrôle tumoral en raison de la moindre réparabilité des lésions
- des cellules saines dans la zone du pic de Bragg ce qui augmente la probabilité d'effets tardifs mais aussi celle de transformation cellulaire en

particulier chez les enfants (en théorie du moins car nous ne disposons pas de suffisamment de recul).(66)

Sur le plan expérimental, les tissus irradiés par radiations de TEL élevé ont une courbe dose-effet quasi linéaire quelle que soit leur architecture : l'effet du fractionnement disparaît.

Si nous comparons comme l'ont fait Thames et Whiters l'influence du TEL sur la réponse biologique des tissus sains, il apparaît que :

- Le fractionnement de la dose n'a que peu d'importance sur la réponse tissulaire pour les neutrons (par essence de TEL élevé) : les courbes iso effets restent plates. Ceci reflète la faible réparabilité des lésions induites par ce type de radiations (courbes de survie linéaires sans épaulement).
- Pour les photons (de TEL faible), la dose totale croît plus d'autant plus rapidement que la dose par fraction pour les tissus à réponse tardive diminue, illustrant le faible rapport α/β de ce type de tissus. Cependant l'EBR augmente d'autant plus vite que la dose/fraction diminue pour les tissus à réponse tardive. Ceci est bien plus modéré pour les tissus à réponse précoce.
- Si l'on compare les mêmes tissus exposés à la fois aux photons et aux neutrons, les valeurs d'EBR pour les tissus à renouvellement lent ne sont intrinsèquement plus élevées que pour ceux à renouvellement précoce. Les valeurs d'EBR pour la réponse des tissus à réponse tardive ont tendance à être majorées en dessous de 2 Gy/fraction en raison de leur augmentation plus rapide avec l'amoindrissent de la dose par fraction (photons).(103)

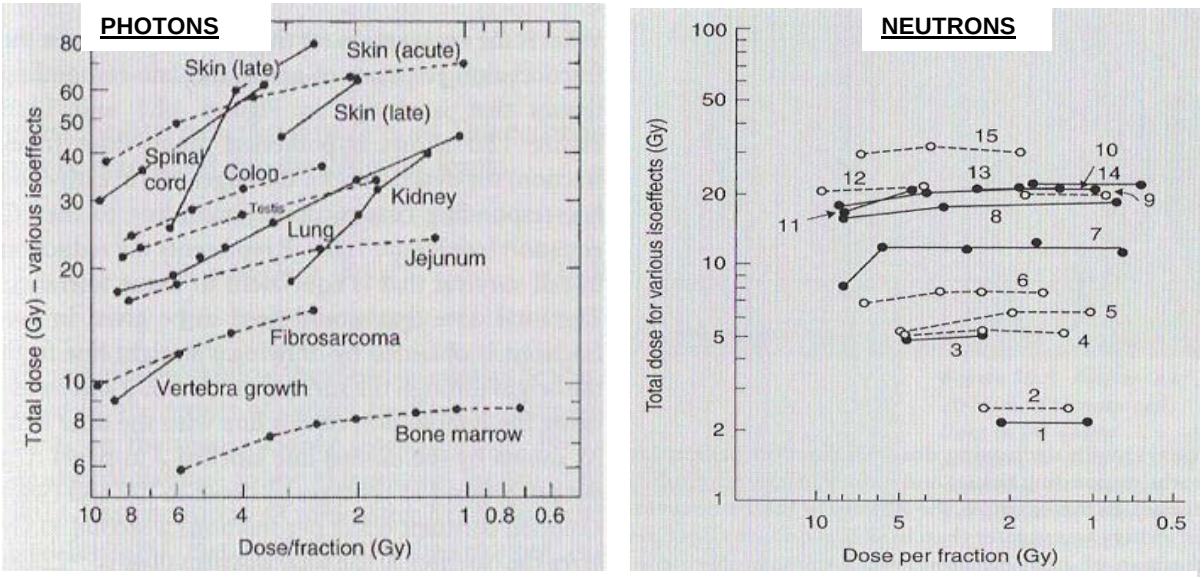


Figure 52 : ***Courbes iso effets pour les photons (gauche) et les neutrons (droite) selon le fractionnement pour divers types de tissus sains à réponse précoce (tirets) et tardive (traits pleins). 1 : fonction thyroïdienne, 2 : colonies hématopoïétiques, 3 : croissance vertébrale, 4 : colonies spermatogéniques, 5 : fibrosarcome, 6 : colonies jéjunales, 7 : fonction pulmonaire, 8 : racines nerveuses lombaires, 9 & 12 : desquamation cutanée, 10 : atrophie cutanée, 11 : télangiectasies, 13 : moelle épinière, 14 : nécrose de muqueuse orale, 15 : nécrose cutanée. Etudes in vivo sur modèles murins, Thames & Withers , 1982***

Comme nous l'avons vu auparavant, l'OER diminue avec le TEL : l'hypoxie tissulaire perd son impact. C'est notamment la raison de l'échec de l'hadronthérapie par neutrons accélérés pour qui le rendement en profondeur est voisin de celui des photons du fait de l'absence de charge (interactions différentes). L'EBR est donc augmentée tout au long de la trajectoire et pas seulement à sa fin (cas des ions légers). Par conséquent le volume de tissus sains à risque d'effets tardifs s'en trouve largement augmenté ce qui fut vérifié cliniquement.(104) Il apparaît nécessaire de déterminer l'$EBR_{effets\ tardifs}$ pour les différents types de tissus touchés, et différents fractionnements avant de retenir l'indication d'hadronthérapie... C'est le rôle des essais cliniques observationnels qui ont lieu actuellement notamment au Japon.

Sur le plan moléculaire, Fournier a montré que les ions carbone sont plus efficaces que les photons à induire la différenciation terminale des fibroblastes en fibrocytes capables de synthétiser de grandes quantités de matrice extra cellulaire et donc pourvoyeurs de fibrose.(105) Les ions légers sont plus enclins à favoriser l'inflammation médiée par les macrophages selon des expériences en co-culture tandis que les photons auraient plutôt une activité anti inflammatoire via la sécrétion de cytokines inhibant le système immunitaire.(106)

Effet du TEL sur les tissus tumoraux : données expérimentales

Les cellules tumorales ont des caractéristiques princeps illustrées dans la figure ci-contre. Elles s'organisent en un tissu composé d'une minorité de cellules clonogènes proliférantes provenant d'un ou plusieurs clones ayant accumulé des mutations dans les fonctions-clés de l'homéostasie cellulaire, d'un compartiment d'amplification, de cellules malignes quiescentes, de cellules mortes, d'une trame conjonctive souvent peu développée, de cellules immunitaires et de vaisseaux grêles et désorganisés n'assurant généralement pas un apport en oxygène et nutriments adéquat. Tous ces acteurs cellulaires communiquent au sein d'un micro environnement tissulaire tumoral spécifique. Le « rendement » du tissu tumoral est très faible comparé aux tissus sains : peu de divisions cellulaires parviennent à produire des cellules viables.

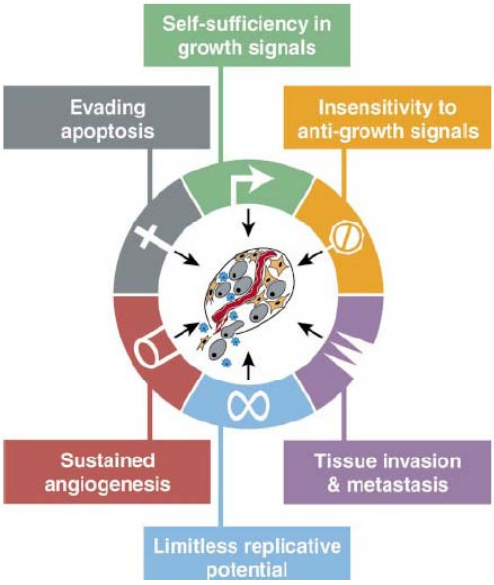


Figure 53 : ***Le phénotype carcinologique d'après Hanahan, 2000.***

L'instabilité génétique caractérisant les cellules tumorales a pour conséquence l'accumulation de mutations touchant en particulier les systèmes de réparation des dommages génétiques (ADN et ses compactions) endogènes et exogènes. Le tissu tumoral répare ainsi moins efficacement son ADN lésé que les tissus sains : c'est le fondement des thérapies anti cancéreuses. En répétant les agressions, cet effet différentiel est renforcé.

Ainsi le fractionnement, c'est à dire l'administration discontinue de la dose totale en fractions de plus faible dose répétées régulièrement et espacées d'au moins 6 heures, offre le meilleur rapport efficacité-tolérance pour les radiations de faible TEL. Classiquement en intention curative, on délivre une fraction quotidienne de 1,8 à 2,25 grays, 5 jours par semaine selon le rationnel biologique suivant :

- meilleure protection des tissus sains
- redistribution des cellules tumorales dans le cycle cellulaire les rendant plus radiosensibles
- réoxygénation des tissus tumoraux les rendant plus radiosensibles

Cependant dans l'intervalle entre 2 fractions mais surtout les week-ends, les cellules tumorales survivantes en cycle (mais aussi les tissus à renouvellement rapide) se régénèrent aboutissant à une repopulation du tissu tumoral (ou sain).

De manière générale si on augmente la dose par fraction (hypofractionnement), on expose le patient à un risque accru de toxicité tardive.

Pour les radiations de TEL élevé, les expériences sur modèles murins ont montré que si on augmente la dose par fraction on diminue l'EBR pour la tumeur et les tissus sains.(107) Toutefois, l'EBR diminue moins rapidement pour les tissus sains que pour la tumeur ce qui est à l'origine d'un effet différentiel et a validé le recours à l'hypofractionnement.

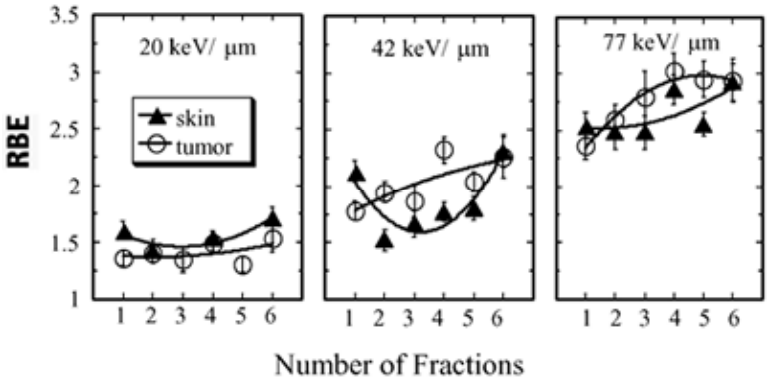


Figure 54 : ***Valeurs d'EBR (peau et tumeur) pour des faisceaux d'ions carbone d'énergie croissante selon le fractionnement chez la souris xénogreffée, d'après Koike, S, Radiation Protection Dosimetry, 2002.***

Enfin l'effet biologique observé avec les particules chargées accélérées est beaucoup moins sensible au microenvironnement en comparaison avec les photons. Exposées aux particules chargées, les cellules souches tumorales meurent plus facilement puisque l'effet direct prévaut.(14) L'effet différentiel croît de par la moindre réparabilité des dommages génomiques induits par les « hadrons » et le status P53 importe peu. Enfin les ions pourraient inhiber l'angiogenèse(108) et la migration des cellules tumorales comme ce fut montré dans des modèles in vitro de gliomes(109), ostéosacomes(110) et carcinomes bronchiques.(111)

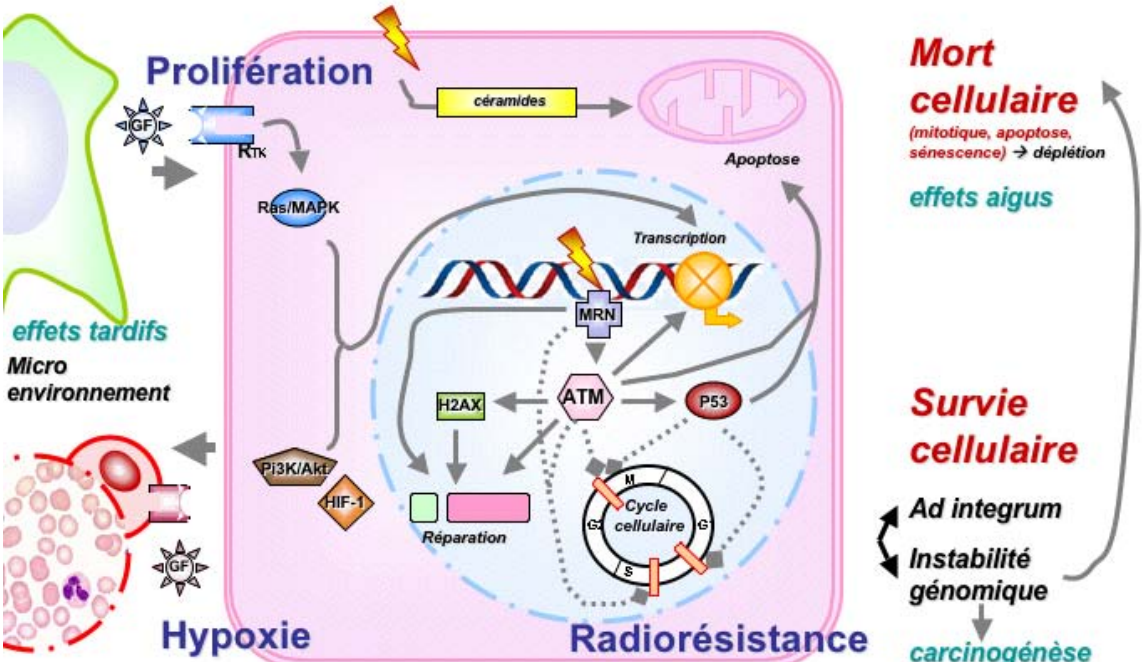


Figure 51 : ***Vision actuelle personnalisée des effets des radiations ionisantes sur la cellule tumorale et son environnement. Prolifération, hypoxie, radiorésistance intrinsèque incarnent les principaux déterminants de la radiosensibilité cellulaire.***

Modélisation : le LEM

L'objectif du logiciel de planification du traitement est d'obtenir la fluence d'ions dans chaque voxel du volume cible selon l'effet biologique désiré (tumeur et tissus sains).

La dose absorbée et les procédures dosimétriques conventionnelles ne prennent pas en compte les hétérogénéités de dépôt d'énergie au sein des microstructures cellulaires à l'origine de l'effet biologique des radiations de TEL élevé. Les dommages radio induits sont directement liés à la structure de la trace de ces particules. Il apparaît nécessaire de corréler les données physiques (microdépôts de dose très élevées le long des traces) aux données biologiques (EBR élevée) et d'intégrer ces données aux logiciels de planification de la dose utilisés en hadronthérapie. Goodhead et Nijkoo sont à l'origine en 1989 des premiers codes de simulation Monte Carlo afin d'étudier la quantification et la répartition des divers dommages de l'ADN. Ces simulations visent à prédire dans le temps et l'espace les processus probabilistes que sont les dépôts d'énergie (excitations, ionisations...) par la trace de la particule incidente dans le compartiment (sub) cellulaire considéré. Elles intègrent en plus la fragmentation nucléaire spécifique aux particules de TEL élevé. La transition de volumes cibles macroscopiques en volumes cibles subcellulaires requiert un changement des quantités physiques.

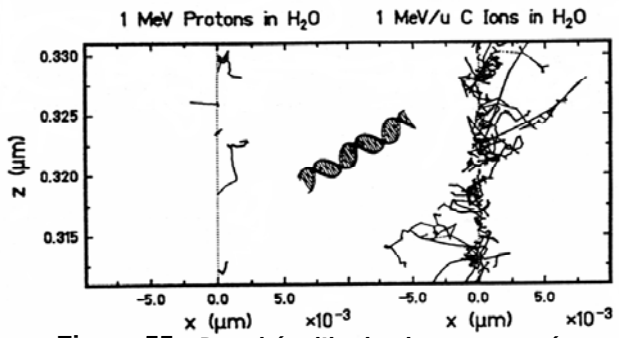


Figure 55 : ***Densités d'ionisations comparées entre protons et ions carbone de même énergie***

Particule	TEL ($keV.\mu m^{-1}$)	Microdépôt de dose élémentaire local (Gy)			
		Segment d'ADN (2x2 nm)	Nucléosome (10x5 nm)	Fibre de chromatine (25x25 nm)	Noyau cellulaire (100 μm^2)
Electron 1keV	-	$1,5.10^6$	$9,0.10^4$	$7,7.10^3$	-
Electron 100 keV	-	1,31	4,4	2,6	0,001
Proton 1 MeV	25,8	1,58	8,2	8,3	0,048
Proton 4 MeV	8,8	1,30	5,6	4,5	0,017
Proton 200 MeV	0,45	1,1	3,3	1,9	0,0008
^{4}He 1 MeV/n	103	2,26	16,8	24,0	0,19
^{4}He 5 MeV/n	32,2	1,48	7,7	6,9	0,06
^{12}C 5 MeV/n	278	2,57	21,8	30,6	0,50
^{12}C 200 MeV/n	16,3	1,24	5,3	4,3	0,029
^{56}Fe 5 MeV/n	3 222	11,1	80,0	70,2	5,8
^{56}Fe 200 MeV/n	303	2,72	23,7	30,4	0,55
^{56}Fe 600 MeV/n	173	$2,08.10^6$	$15,2.10^4$	$18,4.10^3$	0,31

Tableau 10 : ***Dépôt de dose dans les sites biologiques stratégiques de taille croissante, pour des particules de qualité et énergie diverses.***

La micro- ou nanodosimétrie expérimentale fait ainsi appel au concept de clusters d'ionisation survenant au sein de volumes cylindriques d'eau de l'ordre du nm^3 au μm^3. La probabilité de créer 1 ionisation doit être proportionnelle à la probabilité d'induire 1 CSB dans l'ADN. De même la probabilité de créer au moins 2 ionisations doit être proportionnelle à la probabilité d'induire une CDB dans l'ADN. Ces probabiltés sont dénommées *cross section*. Les deux principaux codes Monte Carlo développés pour l'hadronthérapie sont *Fluka* et *GEANT4*.

Les japonais ont opté pour une approche expérimentale. L'EBR des ions carbone fut mesurée précisément in vitro sur une seule lignée de glande salivaire. Les photons X furent comparés à un faisceau d'ions carbone de 80 $keV.\mu m^{-1}$ ce qui permit de construire des courbes iso effets de rendement en profondeur. L'EBR clinique fut ensuite extrapolée à partir de l'expérience clinique issue de la neutron thérapie en admettant que les ions carbone ont les mêmes caractéristiques en fin de parcours que les neutrons rapides. Le TPS japonais a alors intégré ces données et permis le traitement de plus de 5000 patients depuis 1994.

Les allemands ont opté quant à eux pour une modélisation biophysique de l'EBR depuis la quantité de données fondamentales et cliniques dont nous disposons sur les photons. Le logiciel de planification des traitements (TPS) par ions carbone du GSI (TriP98) a intégré le LEM (*Local Effect Model*) depuis 1997 et permis de traiter près de 400 patients. *Siemens Health Care®* vient de fournir au centre d'Heidelberg le premier logiciel de planification du traitement industriel habilité à calculer les dosimétries comparatives protons – photons – ions carbone en technique de balayage : *syngo PT planning®*. Ce logiciel mis sur le marché en décembre 2008 a reçu le label CE. Les données ont été reprises du système du GSI et du dernier algorythme *FLUKA v2008* utilisant des simulations Monte Carlo. La précision testée sur des fantômes aqueux reproduisant des situations cliniques de complexité croissante fut excellente.

Ce TPS intègre les données radiobiologiques d'expériences réalisées in vitro sur une lignée de fibroblastes pulmonaires, une lignée embryonnaire, 12 lignées tumorales encéphaliques et deux lignées ORL. Des ions carbone d'énergie 13,3 keV.µm^{-1} et 77 keV.µm^{-1} furent comparés à des photons X.

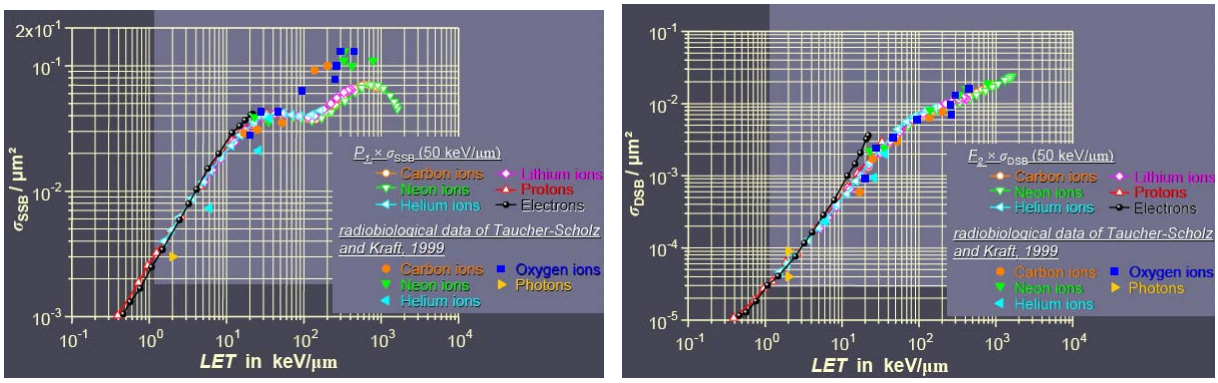


Figure 56 : ***Probabilité ou cross section de créer une CSB (à gauche) ou une CDB (à droite) en fonction du TEL, ADN de virus SV40 d'après Grosswendt et al.***

Le principe de base du modèle LEM est de mettre en rapport la distribution non homogène de la dose dans les traces des particules avec la courbe dose-effet non linéaire des photons de manière à pouvoir PREDIRE et calculer l'efficacité des particules.

Dans ce calcul, le noyau cellulaire est soumis à une densité de particules correspondant à la dose macroscopique. Les paramètres physiques, tels que le numéro atomique et l'énergie des particules, déterminent la distribution de dose radiale à l'intérieur des traces des particules et la dose absolue. Le dépôt d'énergie est essentiellement lié aux électrons delta qui émanent de façon radiale à la trace principale de l'ion incident. Il décroît de façon inversement proportionnelle au carré de cette distance radiale. En fonction des distributions de dose radiale, une distribution de dose inhomogène sur l'ensemble du noyau cellulaire se produit. La distribution de dose inhomogène est alors divisée entre les régions sub micrométriques (voxels), dans lesquelles la variation de dose est faible comparée à la valeur absolue de la dose. Pour chacune de ces petites régions, le nombre de lésions est calculé en fonction de la courbe dose-effet des photons et pondéré selon la taille totale du noyau cellulaire. La somme des lésions à l'intérieur d'un noyau cellulaire est nommée N.

D'après la loi statistique de Poisson, la survie peut être calculée comme suit :

$$\mathbf{S = e^{-N}.}$$

On peut en déduire, à partir de plusieurs doses différentes, une courbe dose-effet. L'EBR est ensuite calculée par comparaison avec la courbe dose-effet des rayons X dans la tumeur et les tissus sains. Le principal paramètre biologique de ce calcul est la forme (l'épaulement) de la courbe, soit le rapport α/β. Les calculs réalisés grâce au modèle LEM sont en bon accord avec les données expérimentales et montrent une corrélation réciproque entre des valeurs d'EBR élevées et un faible rapport α/β. La validité du modèle LEM a été confirmée par de nombreuses expériences sur les cellules et les animaux.(112) Parallèlement, les prévisions du modèle LEM ont également été vérifiées sur des systèmes non biologiques, tels que des détecteurs thermoluminescents (DTL) et des émulsions photographiques, qui répondent aux rayonnements à faible densité d'ionisation par une courbe dose-effet non linéaire. Le modèle LEM permet, en règle générale, de calculer la courbe dose-effet des particules pour n'importe quel système dès lors que la courbe dose-effet des photons est connue.

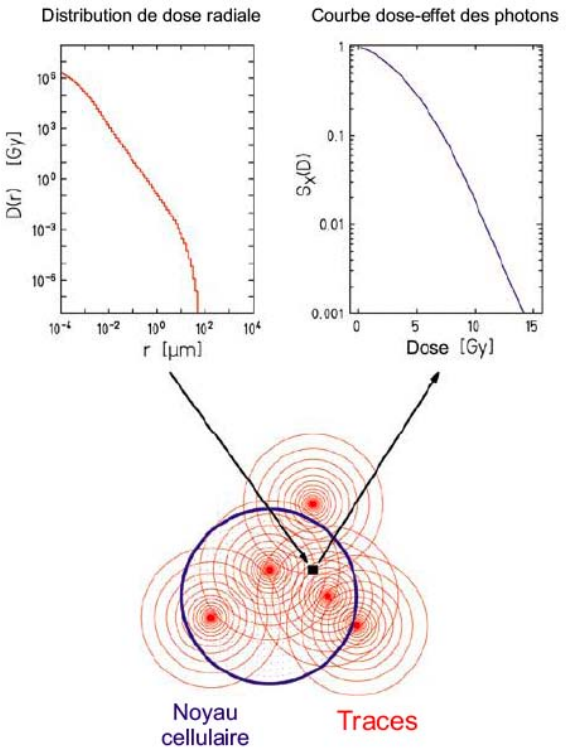


Figure 57 : ***Principe du Local Effect Model***

Du fait de son caractère général, le modèle LEM peut être utilisé en vue d'une optimisation biologique de la planification du traitement. Sur chaque partie du champ d'irradiation, l'EBR peut être calculée voxel par voxel, ce qui induit d'importantes variations de l'EBR sur le volume de traitement en fonction de la radiorésistance de la tumeur ou des autres tissus et de la dose locale – ce calcul peut être pris en compte dans la planification du traitement. La dernière version du LEM s'applique aux particles allant du proton au néon et prend également en compte la dose déposée par les fragments dans des faisceaux cliniques (pic de Bragg étalé). En outre il permet de mixer les traitements par photons et ions légers. Toutefois, le modèle LEM n'intègre aucun paramètre temporel. En cas d'irradiation prolongée, de nombreuses lésions sont réparées et le modèle surestime l'effet biologique au niveau du point d'entrée. Cela signifie que les tissus correspondants sont en réalité moins affectés par le rayonnement que ce que prévoyait la planification du traitement.

Afin de comparer les centres et les protocoles de traitement en vue d'établir de nouveaux standards de soin, il apparaît nécessaire d'harmoniser les méthodes de prescription. L'AIEA (*Agence Internationale de l'Energie Atomique*) et l'ICRU (*International Commission on Radiation Units and Measurements*) ont établi en 2008 un rapport visant à les standardiser.(113) Nous l'étudierons dans la partie suivante. Ceci commence par la vérification de l'équivalence biologique des faisceaux de mêmes énergie, TEL, dimensions.

Uzawa et al. ont réalisé une intercomparaison des EBR des faisceaux d'ions carbone utilisés à Darmstadt d'une part et Chiba d'autre part.(114) Ils ont irradié avec un faisceau de 290 MeV/n (différentes positions dans le pic de Bragg étalé) l'intestin de souris vivantes et des cellules tumorales de glande salivaire humaine afin d'en mesurer l'efficacité inactivatrice (test des colonies in vitro, survie des cryptes jéjunales in vivo sur coupe histologique après sacrifice des souris). La dose pouvait être délivrée en une ou 3 fractions quotidiennes. Ils ont alors comparé quelle dose était capable d'engendrer le même effet biologique (dose isoefficace) entre les deux centres. Les mêmes expériences ont été reproduites avec un faisceau de référence Cobalt 60 permettant d'obtenir l'EBR dans les différentes conditions. Il fut ainsi observé une variabilité d'EBR entre le GSI et l'HIMAC de 0-5% pour l'expérience in vivo et 3-7% pour l'expérience in vitro. Cette variabilité est acceptable et les faisceaux utilisés dans les 2 centres apparaissent donc biologiquement comparables.

Notons pour conclure sur cette partie qu'aucun des TPS allemand ou japonais ne tient véritablement compte de la dose apportée par les fragments ; les sections efficaces des réactions nucléaires demeurent pour l'essentiel inconnues ce qui occasionne des imprécisions de l'ordre de 10% sur la dose physique. L'effet biologique est quant à lui insuffisamment caractérisé en particulier ses variations entre les divers tissus humains. Il en résulte une incertitude de l'ordre de 30% sur la dose biologique équivalente. Quid de l'EBR en entrée de faisceau ?

Partie 2 :
La radiothérapie par ions légers

Les cancers se développent à partir et au milieu de cellules et tissus sains. Plutôt que vivre en communauté, les cellules cancéreuses ont un comportement sociopathe. Elles entrent en compétition avec les cellules saines environnantes. Leur phénotype fut bien décrit.(115) Elles ont toutefois certaines caractéristiques qui peuvent être utilisées à leur encontre notamment la moindre capacité à réparer leur ADN endommagé à l'origine d'un effet différentiel tumeur/tissus sains. C'est sur cette base que la radiothérapie a bâti son succès dès le début du vingtième siècle.

Un siècle après, notre discipline est en pleine mutation, s'enrichissant de techniques innovantes qui visent à améliorer les propriétés physiques des particules incidentes, leur balistique, leur sélectivité biologique, la reproductibilité des traitements...

Ces techniques peuvent être utilisées soit pour réaliser une escalade de dose et obtenir un meilleur contrôle tumoral, soit pour réduire la dose aux organes critiques et réduire l'incidence des effets secondaires délétères. Ce sont ces nouvelles modalités d'irradiation que nous nous proposons de décrire. Toutes utilisent les photons.

Les techniques innovantes de radiothérapie en 2010

La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) est une radiothérapie tridimensionnelle dans laquelle on module la fluence des faisceaux en cours de séance. La fluence est définie comme la quantité de photons par unité de surface. Cette technique est particulièrement bien adaptée pour créer des distributions de dose de forme concave qui sont ajustées au plus près du volume cible et qui évitent en grande partie les tissus sains. La RCMI permet ainsi d'une part de protéger les organes à risque diminuant la toxicité et d'autre part d'améliorer la couverture des volumes cibles en vue d'optimiser le contrôle local de la tumeur par l'escalade de la dose (éventuellement de façon hétérogène si on intègre des données fonctionnelles reflétant par exemple la répartition des cellules clonogènes ou des cellules hypoxiques au sein du volume anatomo clinique (*Biological Target Volume*)). La chaîne de traitement est constituée d'un ensemble de modules adaptés à la modulation d'intensité :

- planification des traitements par méthode inverse ;
- calcul des faisceaux dynamiques ou segmentés à partir des fluences optimisées ;
- transfert des données vers la machine de traitement ;
- réalisation des faisceaux modulés ;
- vérification de la réalisation des faisceaux.

En règle générale, cette modulation d'intensité est obtenue par collimateur multi lames. Deux approches sont disponibles : l'approche statique ou dynamique.

Pour l'approche statique, chaque champ d'irradiation est décomposé en champs élémentaires de forme précise définie par la position des lames dans le faisceau. L'accélérateur linéaire est laissé en position aussi longtemps que les champs élémentaires sont appliqués pour cette incidence donnée. La contribution de chaque champ élémentaire sera cumulée pour obtenir une dose de distribution inhomogène.

profil de dose au sein d'un faisceau (radiothérapie conventionnelle) : fluence homogène

profil de dose au sein d'un faisceau (RCMI)

Figure 58 : *Principe de la RCMI*

Par la suite, la tête de l'appareil sera déplacée autour de son axe et donc de l'isocentre tumoral afin d'atteindre la prochaine incidence prévue par la planification prévisionnelle. Pour cette nouvelle incidence, on procédera à nouveau de la même façon en décomposant la contribution de ce champ en apports cumulés de champs élémentaires. Cet apport se rajoute à celui déjà délivré par le premier champ. Comme il s'agit d'une technique statique (pas de mouvements de tête de l'appareil ni des lames pendant l'irradiation), les anglo-saxons l'ont appelée technique en *step and shoot*. Ainsi, en plus d'une modulation binaire à deux dimensions déjà réalisée à l'aide de caches, la modification de la dose délivrée en profondeur dans le plan perpendiculaire au faisceau apporte une troisième dimension à la modulation, en permettant de maîtriser avec précision la dose délivrée au patient lors de la superposition de chaque faisceau d'irradiation.(116)

Pour l'irradiation dynamique, la modulation de la fluence est obtenue par un mouvement des lames pendant l'irradiation (technique du *sliding window* en faisant référence à deux battants de fenêtres coulissantes espacés d'une ouverture modulable en continu entre ces deux battants). On peut aussi envisager une approche totalement dynamique avec mouvement en continu de la tête de l'appareil autour de son axe de rotation et mouvement des lames dans le faisceau : il s'agit là de l'arc-thérapie avec modulation d'intensité *(Intensity Modulated Arc Therapy*) couplée aux contrôles instantanés de la position du patient. Cette évolution notable résulte de la combinaison de deux paramètres. Le premier est la disponibilité d'un nouvel algorithme de dosimétrie inverse appelé le PRO, qui donne une solution adaptée de distribution de dose sur des cas très complexes. Le second réside dans les progrès technologiques des accélérateurs qui proposent pendant l'irradiation :

- une vitesse de rotation du bras variable
- un mouvement permanent et à vitesse variable des lames du collimateur
- une variation continue du débit de dose

L'utilisation de plusieurs arcs, de portions d'arcs ou de position de table non coplanaires est possible, adaptant les solutions proposées par le système à la forme et à la topographie du volume à irradier. Dans plus de 80% des localisations un seul arc suffit.

Ces techniques de modulation d'intensité permettent l'intensification des traitements en radiothérapie. En effet, on arrive nettement mieux à conformer la dose thérapeutique au volume cible, tout en respectant les tissus sains avoisinants.

Cette approche est particulièrement indiquée quand le volume cible de forme concave entoure partiellement un organe à risque. C'est souvent le cas pour les tumeurs de la sphère tête et cou qui ont la fâcheuse tendance de s'enrouler autour de la moelle épinière. L'intensification de dose dans les cancers de la sphère ORL, rendue possible par l'utilisation de la RCMI, peut conduire à une amélioration du contrôle locorégional, de la survie tout en améliorant la qualité de vie des patients grâce à la réduction de certains effets secondaires tels que la xérostomie. Cependant, la RCMI implique une dose intégrale plus importante, c'est-à-dire une augmentation des volumes de tissus sains irradiés à faible dose. Ceci pourrait, en théorie, majorer le risque de survenue de cancers radio-induits, élément à prendre en considération particulièrement pour les patients jeunes. Ces techniques de haute conformation ne peuvent se concevoir sans une immobilisation parfaite du patient. Par ailleurs, elles nécessitent également des techniques d'imagerie de haute qualité afin de vérifier le positionnement (*image guided radiotherapy* ou IGRT).

Une technique mise à disposition récemment permet justement de coupler radiothérapie de haute précision à une imagerie de contrôle de qualité. Il s'agit de la tomothérapie hélicoïdale. Ce système combine un accélérateur linéaire et un scanner hélicoïdal. L'accélérateur linéaire produit des photons de haute énergie de 6 MV. Le scanner est constitué d'une série de détecteurs montés en opposition à l'accélérateur, le tout tournant dans un anneau autour du patient. L'image est créée par le faisceau de haute énergie (6MV) produit par l'accélérateur (MVCT). La capacité du bras à tourner de façon continue, couplée à la translation longitudinale simultanée de la table, permet de faire des traitements en hélice de façon comparable à l'acquisition des images par un scanner hélicoïdal en diagnostic. Le faisceau produit par l'accélérateur est collimaté par des mâchoires. Ensuite, son intensité est modulée par un collimateur multi lames binaire. La modulation est réalisée en faisant varier la fraction du temps d'ouverture de chacune des lames.

Les images acquises par les faisceaux de rayons X sont mises à profit pour vérifier la position du patient et de ses organes avant chaque séance de radiothérapie. La machine a été conçue non seulement pour délivrer des traitements de haute conformation avec contrôle par imagerie de la position des structures d'intérêt, mais aussi pour permettre de vérifier l'intégrité de la dose délivrée lors du traitement (reconstruction de la dose délivrée à partir du signal de transmission du patient détecté lors du traitement et des images scanographiques de haute énergie).

Ce type de RCMI apparaît particulièrement intéressant dans les cas de volumes cibles complexes de la base du crâne, des tumeurs de la tête et du cou, des tumeurs du sein et des aires ganglionnaires associées, de sarcomes des membres, d'irradiation corporelle totale et médullaire totale (qui pourrait remplacer l'irradiation corporelle totale en permettant de mieux protéger les organes critiques tels que le parenchyme pulmonaire). Outre sa chronophagie, cette technique a certains défauts. Il n'existe pas, à ce jour, de possibilité d'asservissement respiratoire.

Plus encore que la RCMI réalisée au moyen d'un accélérateur classique, les irradiations circulaires délivrent une dose intégrale importante et sont donc potentiellement associées à un risque accru de cancers secondaires.

C'est en 1951 que le concept de radiothérapie en conditions stéréotaxiques (*Stereotactic Radiation Therapy* – SRT) ou radio chirurgie, a été employé pour la première fois par le neurochirurgien suédois Lars Leksell. Cette technique a été mise au point afin de détruire le tissu cérébral malade ou dysfonctionnel par une dose élevée et unique de rayons au moyen de mini faisceaux dirigés de manière stéréotaxique. Les principaux types d'appareils utilisés pour la SRT sont : l'accélérateur linéaire partiellement dédié (par ajout d'accessoires spéciaux) ou complètement dédié (*Cyberknife™, Novalis™…),* le *Gamma Knife™* (ensemble de 201 sources fixes de Cobalt 60). Ils se distinguent les uns des autres par leur source de rayonnement (photons de haute énergie, rayonnement gamma), le nombre de faisceaux utilisés et leur mobilité par rapport au malade.

La modalité la plus employée est celle basée sur l'utilisation d'accélérateurs linéaires partiellement dédiés, disponibles dans tous les départements modernes de radiothérapie. Le principe de la SRT est simple : il suffit de déterminer par imagerie (scanner, IRM, PET et techniques de fusion d'images) les coordonnées cartésiennes de la cible vis-à-vis du cadre de stéréotaxie fixé sur la tête du patient. Ce cadre sera solidarisé avec la table de traitement et il faudra faire coïncider l'isocentre de la cible avec l'axe de rotation de l'appareil. Pour des formes complexes, on utilisera plusieurs isocentres afin d'obtenir par superposition une couverture optimale de la cible. Cette technique d'irradiation externe permet donc d'exposer une lésion de volume restreint, défini par imagerie en trois dimensions, à une seule dose élevée de radiations ionisantes, tout en réduisant au minimum la dose absorbée par les structures voisines. Le but étant d'augmenter l'efficacité thérapeutique tout en minimisant les risques de séquelles. La SRT permet d'intervenir sur des zones délicates et d'accès difficile (par exemple, à proximité du chiasma optique) quand la chirurgie n'est pas possible à cause des risques inhérents aux gestes thérapeutiques (hémorragie ou lésions irréversibles). Les conditions d'intervention peu traumatisantes (anesthésie locale pour la mise en place du cadre sur la tête du patient) sont l'autre aspect attrayant de cette technique. Peuvent être ainsi traitées des cibles de petit volume (diamètre inférieur à 30-35 mm) qu'il s'agisse de malformations artério-veineuses, de métastases cérébrales uniques ou de nombre limité, et des tumeurs bénignes telles que les neurinomes de l'acoustique, les méningiomes ou les adénomes hypophysaires.

Plus récemment, s'est développée la radiothérapie stéréotaxique fractionnée (FSRT) qui permet d'appliquer un fractionnement standard. Elle requiert les mêmes impératifs techniques que la radio chirurgie par accélérateur linéaire. Ainsi, la radiothérapie stéréotaxique fractionnée utilise les progrès balistiques et dosimétriques de la radio chirurgie, tout en conservant les avantages radiobiologiques liés au fractionnement de la dose. D'un point de vue pratique, le cadre stéréotaxique fixé au niveau du crâne est alors remplacé par un cadre stéréotaxique repositionnable. La FSRT représente donc une alternative à la SRT dans certaines tumeurs bénignes très proches de structures fonctionnelles très sensibles (par exemple, méningiome du sinus caverneux) ou englobant une structure saine (par exemple, neurinome de l'acoustique).

A la fin des années 1990, le principe de la SRT s'est étendu à des lésions localisées en-dehors du crâne. La radiothérapie extra crânienne en conditions stéréotaxiques (*Stereotactic Body Radiation Therapy* – SBRT) est définie comme une méthode de traitement permettant de délivrer une dose élevée de radiation dans une cible, en utilisant soit une dose unique, soit un petit nombre de fractions (1 à 5 séances de 6 à 20-30 Gy), avec un degré élevé de précision quelque part dans le corps. Ceci n'est rendu possible que par les récents développements de l'IGRT et de l'asservissement respiratoire qui permettent de délivrer avec sécurité de larges doses de radiation à des lésions tumorales, quelle que soit leur localisation dans le corps, en tenant compte des mouvements respiratoires et des structures voisines. La SBRT peut être proposée soit de manière exclusive, soit en complément d'une irradiation externe, dans le cadre de cancers du nasopharynx localisés, de cancers bronchiques non à petites cellules de petit volume ou en rechute localisée en intra thoracique, d'hépatocarcinomes de petit volume (diamètre inférieur à 6 cm), de cancer rétro péritonéaux localisés (rénal, pancréatique, para aortique, para spinal et surrénalien), et de cancer de la prostate localisés. Elle peut être réalisée en cas de métastase isolée intra thoracique ou hépatique, chez un malade en bon état général pour lequel la maladie est par ailleurs contrôlée. Les premières études suggèrent des résultats très encourageants dans les cancers bronchiques non à petites cellules localisés non opérables, avec des taux de survie similaires à la chirurgie avec une moindre morbidité liée au traitement.

La curiethérapie représente 5% de l'ensemble des irradiations soit 8 000 à 10 000 traitements en France chaque année si nous reprenons les chiffres du Pr Peiffert.(117) Elle comprend l'ensemble des techniques d'irradiation utilisant la mise en place de radioéléments artificiels au contact ou dans le volume cible anatomo clinique à traiter et s'est littéralement métamorphosée ces dernières années pour devenir conformationnelle et « propre », offrant en ce sens une protection quasi-optimale des soignants et des visiteurs. Proposée dans des indications bien posées, cette technique incarne la modalité d'irradiation probablement la plus séduisante (dose intensité maximale sur la tumeur, irradiation minimale des tissus sains avec une radiobiologie optimale pour le bas débit, volume couvert par les (très) faibles doses négligeable). Passons en revue les innovations récentes actuellement en cours d'évaluation dans les STIC.

- Fabrication de radioéléments artificiels plus maniables qui ont remplacé le radium 226 dont le rayonnement très pénétrant, la période de 2600 ans et la désintégration en radon posaient d'évidents problèmes de radioprotection. Le césium, l'Iridium 192 et l'Iode 125 sont aujourd'hui les isotopes les plus utilisés. Miniaturisés et offrant la possibilité d'un chargement différé, leur manipulation expose nettement moins les opérateurs. On place tout d'abord des vecteurs creux inactifs (tubes en plastique, aiguilles vectrices ou applicateur gynécologique), sous anesthésie locale ou générale. On vérifie la bonne distribution prévisionnelle de la dose par l'étude dosimétrique, avant de « charger » secondairement les éléments radioactifs. Mieux dans le traitement des cancers de prostate localisés, l'Iode radioactif est disposé dans de petites cartouches de titane scellées de 4mm x 1mm laissées à vie dans la prostate du patient puisque le radioélément se désintègre par capture électronique en émettant des électrons (électrons de conversion, électrons Auger) stoppés par le titane et des rayons X et γ utiles de 28 keV au cours du réarrangement de l'atome

qui suit la capture. A noter une période de 60,5 jours : il faut ainsi 6 mois pour délivrer 90 % de la dose.

- Curiethérapie guidée par l'image. L'imagerie tridimensionnelle par scanner, IRM ou échographie endorectale est actuellement utilisée comme support pour le calcul de la répartition de la dose, avec des logiciels performants permettant un calcul quasi immédiat de cette répartition et son évaluation par des histogrammes dose volumes (HDV) pour les volumes cibles et les organes sensibles. Elle est utilisée de façon standard pour les curiethérapies prostatiques par implants permanents (échographie endorectale) et se développe rapidement pour la curiethérapie gynécologique (scanner ou IRM). Prochainement les logiciels de calcul de dosimétrie devraient être plus à propos en intégrant la simulation Monte Carlo.
- Curiethérapie à débit de dose pulsé (PDR). L'utilisation de projecteurs de sources ponctuelles motorisés et contrôlés par ordinateur permet de prescrire le débit de dose optimal et d'améliorer la répartition de la dose d'irradiation. Il s'agit de sources d'Iridium 192 de forte activité subissant une désintégration β dont résulte l'émission de photons γ de 380 keV. La technologie PDR utilise ainsi une source mobile ayant un haut débit de dose mais séjournant un temps très faible dans une position donnée, reproduisant ainsi plus fidèlement la biologie du bas débit de dose tolérée de façon optimale. Des schémas avec une irradiation de quelques minutes par heure, répétée chaque heure permettent finalement d'atteindre un débit localisé équivalent inférieur à 1 Gy/h. Ils permettent de plus une optimisation de la répartition de la dose.

L'intérêt médical des particules chargées fut soulevé dans les années 40 par Wilson. Expérimentées aux Etats-Unis, elles furent abandonnées avant d'être reprises au Japon dans les années 90, avec l'avancée des connaissances technologiques relatives aux accélérateurs. L'hadronthérapie incarne une thérapie innovante puisqu'elle offre des possibilités physiques et biologiques non atteintes jusque là.

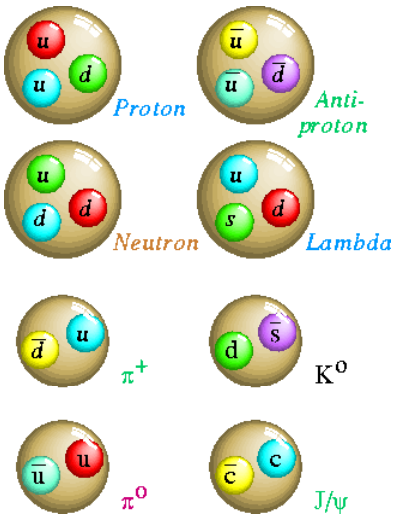


Figure 59 ***: Combinaisons hadroniques***

Introduction et définition

Définir l'hadronthérapie n'est pas chose aisée compte tenu des amalgames faites au grand dam des physiciens des particules...

Les hadrons sont les particules subatomiques sensibles à l'interaction forte, force élémentaire assurant la cohésion du noyau atomique qui sera plus amplement explicitée dans le chapitre traitant de la physique des particules. Ce sont en résumé des assemblages de quarks. Les hadrons sont classés selon leur contenu.

Les mésons sont formés par des configurations de paires quark/antiquark. Du fait de leur spin entier, ce sont des bosons. Il existe par exemple les pions (π^0, π^+) et les kaons (K^0) mais aussi d'autres types comme les ρ, les ω, les φ...

Les baryons sont formés de trois quarks. Ils ont un spin demi-entier (c'est-à-dire égal à 1/2 ou 3/2), ce sont des fermions. Les seuls baryons stables sont les nucléons (protons et neutrons) qui constituent les noyaux atomiques. Les autres baryons, nommés hypérons, tels que les Δ, Λ, Σ, Ξ, et Ω, ont généralement une durée de vie courte et sont plus lourds que les nucléons. D'autres formes de hadrons ont été imaginées par les théoriciens mais n'ont pas encore été observées : ces hadrons sont appelés collectivement hadrons exotiques. En résumé, seuls les neutrons et les protons sont des hadrons stricto sensu. Les ions ou noyaux atomiques privés d'électrons sont donc des assemblages de hadrons et ne sont pas gouvernés uniquement par l'interaction forte.

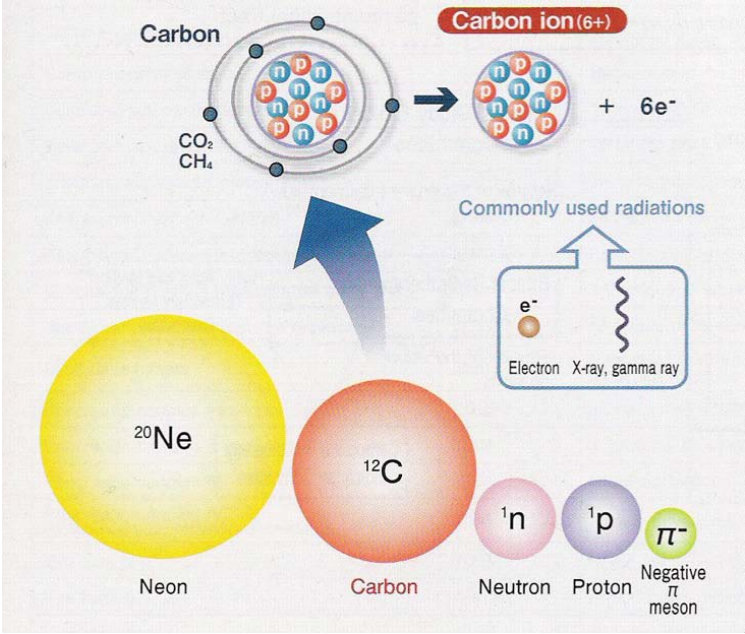


Figure 60 : ***Types de particules utilisées en hadronthérapie***

On emploie également souvent le terme de particules chargées. Ce terme a l'inconvénient d'englober les électrons. Pour remédier à celà, les astrophysiciens emploient l'acronyme HZE pour particules lourdes *(Heavy)* chargées (Z). Le problème est maintenant de définir un seuil pour la masse... Le proton est 1836 fois plus lourd que l'électron mais les physiciens ont l'habitude de considérer comme lourds les atomes de numéro atomique supérieur à 10 (Néon).

Nous définirons l'hadronthérapie comme l'utilisation à des fins médicales de particules accélérées NON élémentaires constituées de quarks.

	Groupe	Symbole	Masse (MeV)	Charge
photons	bosons	γ	0	0
électrons	leptons	e^-	0,51	-1
neutrons	baryons	n^0	939,6	0
pions négatifs	mésons	π^-	139,6	-1
protons	baryons	p^+	938,2	+1
ions He	baryons (ions légers)	He^{2+} ou α	3755,6	+2
Ions Li à Ne	baryons (ions légers)	HZE	$m_{Li\ à\ Ne}$ (11185 pour C)	+3 à +10
ions Na à Ar	baryons (ions lourds)	HZE	$m_{Na\ à\ Ar}$	+11 à +18

Tableau 11 : ***Principales particules utilisées en radiothérapie et leurs caractéristiques physiques***

Les protons, neutrons, ions légers (carbone, hélium, néon, oxygène) et ions lourds 99 (silicium, argon) ainsi que d'autres hadrons « vrais » que nous reverrons plus loin font le lit de l'hadronthérapie. Nous nous concentrerons essentiellement sur les protons et ions carbone.

Par opposition, nous qualifierons de « conventionnelles » les particules et ondes électromagnétiques suivantes : photons (γ et X) et électrons.

A ce stade, nous pouvons définir une radiation comme n'importe quelle (combinaison de) particule(s) élémentaire(s) possédant une énergie cinétique suffisante pour interagir et transférer toute ou partie de son énergie aux atomes du matériau qu'elle croise sur sa trace. Ces radiations sont caractérisées par leur vélocité, leur moment, leur nombre de nucléons et leur énergie (totale *versus* cinétique) qui devront être conservées lors des interactions.

Le proton fut identifié en 1919 par Rutherford. Dès 1936, Zirkle constata que l'effet biologique d'une irradiation de cellules végétales par les particules alpha du polonium dépendait de la densité d'ionisation. Wilson souligna en 1946 l'applicabilité des protons au traitement des cancers, eu égard à leur distribution de dose : *« Higher-energy machines are now under construction, however, and the ions from them will in general be energetic enough to have a range in tissue comparable to body dimensions. It must have occurred to many people that the particles themselves now become of considerable therapeutic interest. »(2)* Il fit remarquer que la dose déposée par un faisceau de protons mono énergétique augmente lentement avec la profondeur, mais atteint un maximum vers la fin de la trace des particules (en ce que l'on appelle pic de Bragg). Le faisceau a en outre une pénombre latérale très faible. Tout ceci permettrait d'apporter une forte dose à la tumeur tout en minimisant la dose dans les tissus normaux environnants. Déjà dans cet article, l'auteur décrivait les grandes règles de la protonthérapie encore d'actualité : gamme d'énergie pour traiter les patients de 125 à 200 MeV, intensité suffisante du générateur pour que les traitements ne durent que quelques minutes, modulation de la profondeur du pic de Bragg en fonction de l'énergie incidente, possibilité de la moduler au moyen de roues d'épaisseur variable, efficacité biologique au pic plus importante qu'à l'entrée du faisceau.

Aujourd'hui, les particules que nous savons produire peuvent être évaluées sur leur service médical rendu selon deux principaux facteurs : facilité à cibler et capacité à détruire sélectivement les cellules tumorales.

- Précision balistique

La masse et la charge des particules incidentes influent sur la capacité du radiothérapeute à délivrer la dose à la cible et donc sur le ratio thérapeutique tumeur/tissus sains. Les photons et les neutrons sont neutres. Les électrons, mésons pi négatifs, protons et ions légers sont chargés et leur trajectoire peut être contrôlée électromagnétiquement. Plus ces particules sont lourdes, plus elles sont déviables. Photons et électrons sont donc peu voire pas du tout influencés par la force électromagnétique et diffusent largement en profondeur et en périphérie une fois entrés dans le patient. Au contraire comme nous l'avons vu, les protons et les ions légers sont caractérisés par un pic de Bragg et une faible diffusion périphérique du fait de leur masse. Leur balistique apparaît donc plus ou moins contrôlables dans les trois dimensions du patient ; quasiment aucune dose n'est délivrée au delà du pic de Bragg ce qui en fait les particules les plus précises.

- Sélectivité biologique

Puisque le dépôt d'énergie dans le milieu est à la base de l'effet cellulaire des radiations ionisantes, le radiothérapeute vise à maximiser les évènements d'ionisation dans les cellules tumorales cibles et seulement dans celles-ci. Il n'existe malheureusement pas de particule parfaite permettant une épargne absolue des tissus sains.

Finalement en 2010, l'hadronthérapie apparaît comme une nouvelle technique de radiothérapie externe de haute précision. Elle ouvre de nouvelles perspectives pour le traitement des tumeurs résistantes à la radiothérapie conventionnelle, mais ne constitue pas une solution applicable à l'ensemble des tumeurs. Respectivement plus de 7000 et 65000 patients ont été traités par ions carbone et ions hydrogène légers (protonthérapie) dans le monde. L'hadronthérapie présente ainsi plusieurs avantages par rapport à la radiothérapie conventionnelle :

- La dose appliquée à la tumeur est supérieure, mais affecte moins les tissus sains situés au niveau du point d'entrée
- La dose est appliquée au volume cible avec davantage de précision et présente un fort gradient de dose en périphérie, épargnant les tissus sains
- Elle garantit une efficacité radiobiologique supérieure sur les tumeurs résistantes à la radiothérapie

L'intérêt médical des particules de TEL élevé peut être résumé ainsi :

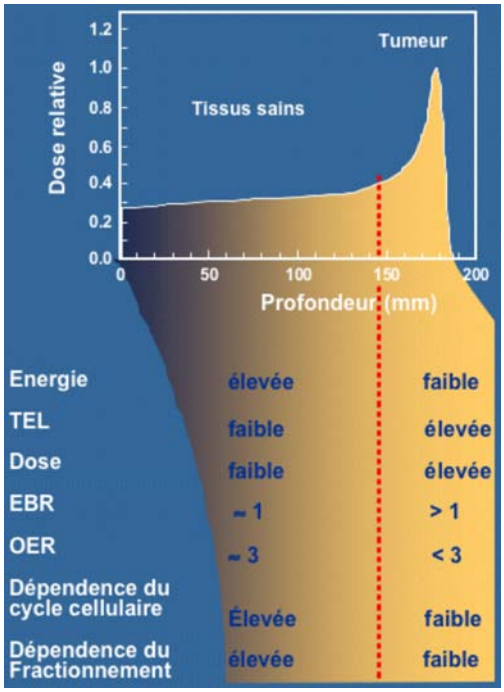


Figure 61 : ***Caractéristiques des ions légers les rendant médicalement intéressants.***

- Dommages induits plus complexes et moins facilement réparables ⇒ AUGMENTATION DE L'EBR
- Diminution de l'effet oxygène ⇒ REDUCTION DE L'OER
- Baisse de la dépendance vis-à-vis du cycle cellulaire
- Modification de la radiosensibilité intrinsèque des tissus
- Pour les IONS LEGERS : meilleur ciblage de la tumeur et diminution des dommages des tissus sains avoisinants (Pic de Bragg)

Notons toutefois que malgré les progrès balistiques offerts par les ions légers, l'augmentation de l'EBR s'applique aussi bien aux cellules tumorales qu'aux cellules saines. Par conséquent il n'existe pas d'effet différentiel entre les deux contingents cellulaires et tout tissu sain inclus dans le volume traité souffrira de complications en théorie plus péjoratives qu'avec les radiations de TEL faible.

Si les cellules tumorales s'avèrent d'emblée plus radiosensibles que les cellules saines environantes (par exemple séminomes, lymphomes), les particules de TEL élevé sont une mauvaise indication puisque cela réduirait l'effet différentiel bénéfique des photons. En revanche si les cellules tumorales sont relativement radiorésistantes par rapport aux tissus sains, les particules de TEL élevé s'avèrent utiles en réduisant l'effet différentiel défavorable observé avec les photons, sensibilisant ainsi la tumeur. Au final, les indications d'hadronthérapie sont liées à l'expérience clinique passée héritée des neutrons, à la sélectivité physique balistique des particules et/ou à leur efficacité biologique ou encore aux caractéristiques des tumeurs (hypoxie, croissance faible, différenciation).(118)

Revue historique

L'hadronthérapie est vieille de presque 70 ans ; elle a vu le jour grâce aux efforts des physiciens et chimistes pour comprendre la structure de la matière. La découverte de particules de plus en plus ténues imposait une ingéniosité considérable dans la production d'accélérateurs de particules de plus en plus puissants, capables d'infliger aux corpuscules produits une énergie cinétique relativiste.(119) Le cyclotron a été inventé par Ernest Lawrence en 1930 à Berkeley (USA). Des cyclotrons, synchrotrons et accélérateurs linéaires de plus en plus performants y ont par la suite été conçus, aboutissant au BEVALAC, le premier accélérateur relativisite d'ions lourds. Des patients ont pu y être traités par des neutrons, des ions hélium (Z=2), carbone (Z=6), néon (Z=10), silicium (Z=14) et argon (Z=18). Le BEVALAC a en outre permis de découvrir des applications des ions lourds en physique nucléaire, physique atomique, cosmologie, radiobiologie, sciences spatiales...

La neutronthérapie

Les neutrons, particules indirectement ionisantes, interagissent avec les noyaux rencontrés en provoquant l'émission de particules chargées secondaires responsables de l'ionisation du milieu et donc de la dose. Leur intérêt a été souligné pour la première fois par Stone en 1938 à Berkeley seulement six ans après la découverte de ces particules par Chadwick. Ils ont été utilisés à des fins médicales pour la première fois en 1939 au *Crocker Medical Cyclotron* de Berkeley. Du fait du vaste spectre de particules produites, la gamme de transfert d'énergie linéique est étendue, globalement supérieure de 50 à 100 fois à celle des photons, et donne lieu à des effets radiobiologiques très différents. D'un point de vue balistique, en revanche, la distribution de dose en profondeur est assez comparable à celle des photons, avec un rendement en profondeur dépendant de l'énergie des neutrons. La pénombre latérale est analogue, voire un peu plus

Figure 62 : ***Patiente traitée par neutronthérapie***

large, que celle des photons et la dose à l'entrée s'avère moins favorable. À dose physique équivalente, la très forte densité d'ionisation le long du trajet des particules secondaires fait que l'effet biologique relatif (EBR) est beaucoup plus fort avec les neutrons qu'avec les photons. Ceci laisse entrevoir une meilleure réponse dans les tumeurs radiorésistantes avec les neutrons rapides qu'avec les photons. Installés dans les années 1980, avec des générateurs deutérium–tritium, les centres actuels sont tous fondés sur des cyclotrons accélérant soit des deutérons (énergie maximale utilisée de 50 MeV) soit des protons (énergie maximale utilisée de 65 MeV), qui sont ensuite envoyés sur une cible en béryllium en produisant le spectre secondaire de neutrons rapides. Les deutérons ont un meilleur débit de dose que les protons, qui ont une énergie plus élevée. La mise en forme du faisceau de neutrons est analogue à celle d'un faisceau de photons. Cependant, la nécessité de blindage important et la taille des aimants conduisent à des têtes d'irradiation plus volumineuses que celles des accélérateurs d'électrons. Grâce à leur plus grande EBR, les neutrons ont été étudiés dans les tumeurs considérées comme radiorésistantes. L'EBR des tumeurs a été étudiée par Battermann *et al*., qui ont irradié des métastases pulmonaires de différents cancers, soit par photons, soit par neutrons, en une ou plusieurs séances.(102) Les premiers résultats d'études cliniques ayant utilisé des neutrons ont été publiés en 1948 mais la technique a du être interrompue pendant une quinzaine d'années durant la Guerre Froide jusqu'à sa réintroduction par *l'Hammersmith hospital* de Londres en 1965. Cette technique a été particulièrement bien étudiée pendant la décennie 1975-85, avec de nombreux essais randomisés pour diverses localisations primitives. L'expérience accumulée dans les quelque 20 centres construits dans le monde a démontré un intérêt de ce traitement dans les tumeurs des glandes salivaires(120), les cancers de la prostate localement évolués(121) et dans certains sarcomes.(122) D'autres essais ont été conduits dans les tumeurs cérébrales de l'adulte, les tumeurs des voies aérodigestives supérieures, les carcinomes non à petites cellules pulmonaires, les tumeurs de la vessie, du cancer du col utérin, du rectum, et dans les cas de ré-irradiation. Ces essais ont montré deux conséquences importantes de ce type de traitement : un taux de stérilisation des tumeurs important, même pour les tumeurs réputées radioradiorésistantes, et des taux de complications souvent élevés, principalement sous forme de radionécrose. A noter toutefois la géométrie simple (champs carrés) des premiers collimateurs neutrons qui a, sans doute, été en partie responsable de distributions de doses peu conformationnelles et contribué ainsi à ces complications importantes, peu comprises à l'époque. Par la suite, des développements spécifiques ont été reéalisés pour mettre au point des collimateurs multilames spécifiques. L'intérêt radiobiologique des neutrons ne fait aucun doute. Cependant, l'effet différentiel entre les tumeurs et les tissus sains a été probablement surévalué du fait des données alors disponibles parfois contradictoires. Aussi, en 1995, l'Andem (Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale) soulignait l'intérêt de la neutronthérapie dans le cadre des tumeurs des glandes salivaires et des sarcomes des tissus mous inopérables et sa place possible dans les cancers de la prostate. La dose totale est délivrée en 10 à 12 fractions quotidiennes. A ce jour les 5 derniers centres utilisant la neutronthérapie sont le *Fermilab* de Batavia, *l'University of Washington* de Seattle et l'*Harper–Grace Hospital* de Détroit (USA), l'*iThemba LABS* en Afrique du Sud, et Garching en Allemagne, alors que le centre d'Orléans a fermé en 2007.

La protonthérapie

Robert R Wilson était un éminent physicien nucléaire et architecte. Il débuta sa carrière à Berkeley en 1932 dans le laboratoire d'Ernest O. Lawrence, l'inventeur du cyclotron. Le 11 octobre 1938, Einstein rédigea une lettre qu'il adressa au Président Roosevelt, lui expliquant que les Nazis étaient en mesure de purifier l'uranium-235 et devaient bientôt disposer d'une bombe atomique extrêment puissante. C'est peu après avoir reçu ce courrier que le président américain commanda le *projet Manhattan* qui visait à mettre au point cette bombe atomique le plus rapidement possible. Les scientifiques commencèrent à produire les éléments fissiles nécessaires à la fabrication de la bombe. Un laboratoire d'enrichissement de l'uranium fut construit à Oak Ridge, dans le Tennessee. Le chimiste Harold C. Urey et ses collègues de l'Université de Columbia furent chargés d'élaborer un système d'extraction fondé sur la diffusion gazeuse, tandis que Lawrence développa un processus permettant de séparer magnétiquement les deux isotopes de l'uranium (puis du plutonium). Ensuite par centrifugation, l'uranium-235, plus léger, fut séparé de l'uranium-238, plus lourd et non fissile. La même opération fut réalisée avec le plutonium. Cette manière d'enrichir l'uranium est toujours appliquée de nos jours. Lorsque tout ce traitement excessivement complexe fut terminé, il resta à tester le concept de la fission nucléaire sur le terrain. En 1943, Robert Wilson rejoignit le laboratoire secret d'Oppenheimer à Los Alamos pour y construire la bombe atomique. Le *projet Manhattan* coûta 2 milliards de dollars US (de l'époque) et réunit en 3 ans 200 000 personnes réparties dans 37 laboratoires secrets des Etats-Unis. Le but ultime des expériences sera tenu secret jusqu'en mai 1945, époque à laquelle les militaires durent effectuer les premiers essais grandeur nature dans le désert du Nouveau-Mexique. Harry Truman, nouvellement élu prit la décision d'utiliser cette arme à l'encontre du Japon en représaille de la défaite de Pearl Harbour. Après la reddition japonaise, les nazis se rendirent et le projet cessa de fait. Il s'avéra que les craintes initiales d'Einstein étaient sans fondement. Les multiples installations qui existaient déjà à l'époque du projet Manhattan sont aujourd'hui gérées par le Département de la Défense (DoD) ou celui de l'Energie (DOE). La recherche et développement en matière nucléaire militaire n'ont pas cessé pour tout le monde au grand regret des scientifiques impliqués.

Après la seconde Guerre Mondiale, Ernest Lawrence demanda à Robert Wilson de s'intéresser à la radioprotection relative au nouveau synchrocyclotron de 184" récemment construit. Ce dernier fit remarquer la capacité des protons et ions légers produits à pénétrer et interagir dans le corps humain. En particulier il pourrait y avoir un effet différentiel si des tumeurs se trouvent irradiées à la profondeur du pic de Bragg. Aussi, dès 1952, 2800 patientes ont été irradiées par protons de 340 MeV et ions alpha sur l'hypophyse pour des tumeurs mammaires métastatiques (Cornélius Tobias et John Lawrence, frère de l'illustre physicien) : le patient tournait autour de son isocentre hypophysaire aisément localisé en radiographie standard et était irradié par un champ très énergétique au plateau de la courbe de rendement. La première irradiation au pic de Bragg fut réalisée à Uppsala (Suède) en 1956 avec un synchrocyclotron de 230 MeV. En 1965, le synchrocyclotron de Harvard fut converti pour un usage médical et devint le premier grand programme de radiochirurgie et protonthérapie.

Les premiers succès furent obtenus sur les mélanomes oculaires, les chordomes, chondrosarcomes et tumeurs situées à proximité de structures critiques dont les malformations artério-veineuses cérébrales. Les antennes de protonthérapie attachées aux structures de physique fondamentale se développèrent alors : Dubna, URSS (1967), Moscou, URSS (1969), St Petersbourg, URSS (1975), Chiba, Japon (1979), Tsukuba, Japon (1983), Villigen, Suisse (1984). L'institut Paul Scherrer de Villigen fut d'ailleurs le premier à implémenter la proton thérapie conformationnelle utilisant à la fois un bras isocentrique et un balayage de la tumeur par un pinceau fin de protons. Un cyclotron de 600 MeV produit un faisceau primaire dégradé à une énergie de 200 MeV, filtré et collimaté avant d'arriver au bras puis au patient. Le premier centre de protonthérapie entièrement dédié aux patients fut ouvert en 1990 à Loma Linda (Californie). Un synchrotron de 250 MeV délivre le faisceau dans 3 salles équipées de bras isocentriques et 2 salles avec champ fixe.

En 2001, un cyclotron de 235 MeV fut installé au *Massachusetts General Hospital* de Boston signant l'arrêt du cyclotron de Harvard. Le *Francis H. Burr Protontherapy Center* où nous fûmes observateur pendant deux mois en juillet-août 2008 est équipé de 2 bras isocentriques et un champ fixe horizontal.

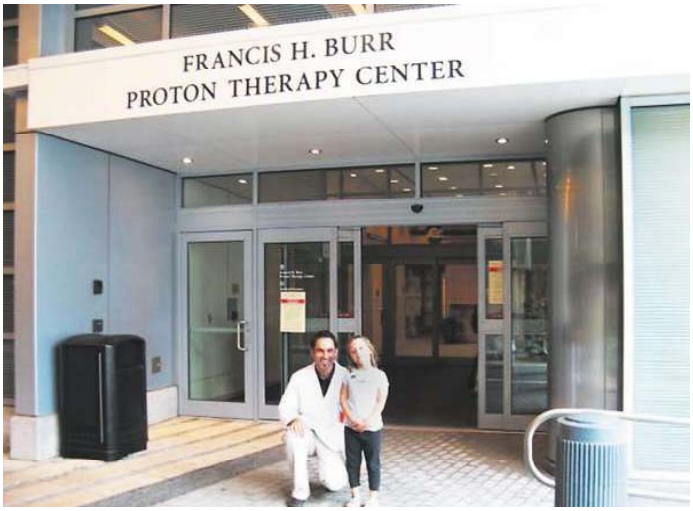


Figure 63 : ***En compagnie de Lizéa devant le centre de protonthérapie du MGH, Boston.***

L'hadronthérapie par ions légers

Dès 1954, le BEVALAC a pu produire des ions légers accélérés à visée thérapeutique et la première espèce à avoir été produite fut le proton (30 patients entre 1954 et 1957). Entre 1957 et 1987, 2054 patients furent traités par ions hélium essentiellement au niveau hypophysaire grâce au synchrocyclotron de 184 pouces. Entre 1977 et 1992, avec la construction du BEVALAC, 433 patients ont reçu une radiothérapie par des ions néon accélérés à 670 MeV/n.(123) Les patients étaient traités en position assise pour des tumeurs de la base du crâne positionnées dans le plateau de la courbe de rendement des particules, par un champ horizontal et une technique isocentrique (patient en rotation) en utilisant un scanner d'acquisition particulier. Deux salles de traitement étaient disponibles avec des lignes fixes horizontales. La moitié des patients ont reçu une hadronthérapie exclusive alors que l'autre moitié n'ont bénéficié que d'un complément par cette méthode. Quelques patients ont également été traités par des ions argon mais les effets secondaires tardifs observés ont rapidement conduit à leur retrait en thérapie. Les résultats des essais cliniques très prometteurs ont été publiés tout ce temps(124) mais le programme a du être stoppé en 1993 afin que le département de l'énergie américain redistribue les fonds alloués vers les nouveaux pôles de physique nucléaire dont le *Relativistic Heavy Ion Collider* de Brookhaven où nous avons séjourné lors de la *NASA Space Radiation Summer School 2009.*

Malgré un faible nombre de patients traités, les résultats encourageants ont inspiré d'autres centres dans le monde à développer leur propre programme d'hadronthérapie.

Conçu en 1993 à l'apogée de la thérapie par ions néon de Berkeley, l'accélérateur médical d'ions lourds (HIMAC) de Chiba a représenté un transfert de technologie de la Californie au Japon. De ce fait, le concept d'origine et de nombreux détails techniques étaient identiques à ceux du système de Berkeley. La méthode utilisée à Chiba convenait donc très bien aux systèmes passifs où des matériaux sont placés sur le faisceau pour moduler la forme et la profondeur du champ mono énergétique. Pour des raisons historiques, l'accélérateur de Chiba consiste en un synchrotron à deux anneaux et 3 injecteurs où tous les ions jusqu'au xénon (Z=54) peuvent être accélérés à une énergie maximale de 800 MeV/n. L'HIMAC fut en 1994 le premier centre au monde à délivrer des ions carbone à des fins exclusivement médicales. Ici, seuls les ions carbone sont utilisés dans la gamme d'énergie suivante : 290, 350 et 400 MeV/n. Initialement traités de façon passive, les patients le sont depuis 2003 de façon conformationnelle : *layer stacking* (décomposition du volume tumoral en strates), collimateurs multi lames (2,35 mm d'épaisseur/lame), compensateurs stratifiés. 3 salles de traitements sont réservées : une avec un champ fixe horizontal, une avec un champ fixe vertical et la dernière avec les deux. A plein régime, 70 patients sont traités chaque jour, toutes localisations confondues. Tous les patients sont enrôlés dans des essais cliniques de phase 1 dans lesquels l'escalade de dose et l'hypofractionnement sont testés. Les indications thérapeutiques sont ainsi déterminées de manière prospective. Nous pouvons toutefois regretter le manque de reproductivité dans le temps avec l'évolution des techniques ainsi que l'absence de comparaison avec les protons ou même les techniques usuelles. Un nouveau bâtiment est en construction afin de délivrer aux patients une irradiation plus personnalisée (majoration des énergies disponibles, bras isocentrique, balayage 3D...). L'HIMAC est à ce jour et de loin le centre possédant la plus grande expérience en hadronthérapie par ions carbone avec plus de 4500 patients traités (chiffres de mars 2009).

Le 13 décembre 1997, le GSI (*Gesellschaft für Schwerionenforschung*) de Darmstadt, centre allemand de recherche sur les ions lourds, procédait à sa première séance de thérapie par ions accélérés sur un patient en collaboration avec le centre de recherche contre le cancer, le département de radio-oncologie de l'université d'Heidelberg et le centre de recherche de Dresde-Rossendorf. Il s'agissait alors du premier traitement par ions carbone en Europe et de la première hadronthérapie avec modulation d'intensité (IMPT, *Intensity Modulated Particle Therapy*) au monde. À la différence des stratégies développées à Berkeley et Chiba, le GSI n'a pas eu recours à des éléments passifs de mise en forme du faisceau pour son système d'irradiation conformationnelle. Une technique très sophistiquée est utilisée pour délivrer les ions carbone accélérés au patients : le balayage de faisceaux modulés en intensité ou *« pencil beam scanning system »*. En outre, le GSI fut le premier à pouvoir visualiser en temps réel et in situ la dose délivrée au patient via la tomographie par émission de positrons. Sa vocation première étant la recherche en physique des ions lourds, peu de patients ont été traités, essentiellement sur la tête et le cou (environ 400) : chordomes et chondrosarcomes, méningiomes, carcinomes adénoïdes kystiques.

Un second centre a ouvert au Japon à Hyogo en 2001. Ce fut le premier centre exclusivement dédié au traitement de patients à la fois par protons (E_{max} = 230 MeV) et ions carbone (E_{max} = 320 MeV/n). 6 salles de traitement sont disponibles : 3 pour la protonthérapie dont deux équipées de *gantry*, et 3 pour les ions carbone (un faisceau fixe vertical, un horizontal, un oblique à 45°).

Figure 64 : ***Centres d'hadronthérapie par ions carbone construits ou planifiés (site PTCOG)***

Centres et projets européens

Devant l'enthousiasme et le dynamisme japonais, divers centres médicaux européens cherchant à s'investir de manière coordonnée dans l'hadronthérapie se sont fédérés autour du CERN (Organisation européenne pour la recherche nucléaire), de l'EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*), de l'ESTRO (*European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*) et du GSI ce qui a abouti à la création du réseau ENLIGHT (*European Network for Research in Light-Ion Hadron Therapy*) en 2002. ENLIGHT a instauré une plateforme multidisciplinaire, réunissant des communautés intéressées par les ions légers mais traditionnellement séparées (cliniciens, physiciens, biologistes, ingénieurs). Un des objectifs était de transférer l'hadronthérapie des centres de recherche expérimentaux en physique des particules (le GSI principalement) vers la clinique. Un rapport privilégié avec les institutions européennes fut ainsi établi pour permettre un soutien financier et politique indispensable notamment quant au remboursement des traitements par les sytèmes de santé. 4 projets de centres académiques d'hadronthérapie mixte (protons et carbone) sont ou ont été ainsi menés de front : HIT (Heidelberg, Allemagne), CNAO (Pavie, Italie), MedAustron (Wiener-Neustadt, Autriche) et ETOILE (Lyon, France). Les centres allemand et italien sont construits et devraient traiter les premiers patients respectivement en 2009 et 2010.

Les projets français et autrichien ont quant à eux reçu l'approbation de leur plan de financement. Dans l'intervalle, 3 nouveaux centres allemands ont été planifiés à Marbourg, Essen et Kiel (premier partenariat privé). Les succès d'ENLIGHT ont encouragé la communauté scientifique à élargir la collaboration aux équipes intéressées à la protonthérapie : coordonné par Manjit Dosanjh du CERN, le réseau ENLIGHT ++ a pris ainsi le relais en 2006 et promeut depuis, la formation des scientifiques et la dissémination des connaissances entre ses 60 institutions adhérentes basées dans 17 pays de l'UE. Ce réseau assure au final l'assise de l'hadronthérapie en consolidant ses piliers : études cliniques multicentriques en vue de comparer les modalités thérapeutiques, définition des indications solides et standardisation des plans de traitements, recherche en radiobiologie, imagerie TEP en temps réel, design de *gantries*, adaptation aux cibles mobiles, planification inverse (*Intensity Modulated Proton Therapy*), information et dissémination du savoir... 2006 marque également l'ouverture du GSI aux patients des autres centres européens pour mener des essais cliniques.

Le centre d'Heidelberg

Le *Heidelberg Ion-Beam Therapy Center* (HIT) est l'un des projets de recherche et de traitement les plus importants jamais mis en œuvre en Allemagne, d'un coût total de 250 millions d'euros (participation répartie à parts égales entre le gouvernement fédéral et les hôpitaux universitaires d'Heidelberg). Le HIT couvre une superficie de 5027 m^2 sur le campus hospitalo-universitaire. 70 médecins, secrétaires, personnel infirmier, physiciens, ingénieurs et techniciens y sont employés. Fruit de la recherche menée depuis les années 90 au GSI de Darmstadt, le faisceau d'ions de 7 MeV/n (H, He, O, C) produit par un injecteur est accéléré à 75% de la vitesse de la lumière par un synchrotron (*Siemens*®) de 65 mètres de circonférence - avant d'être acheminé aux salles de traitement. Le centre est équipé du premier bras isocentrique pour ions légers au monde, d'un poids de 670 tonnes d'acier pour un plus grand diamètre de 13 mètres.(125)

Figure 65 : ***Le gantry du HIT : à gauche, vue de l'armature ; à droite, vue de la salle de traitement achevée.***

Deux salles de traitement équipées de faisceaux fixes y sont adjacentes. Toutes peuvent délivrer des énergies allant de 88 MeV à 440 MeV et sont entourées par des murs de 2,5 mètres d'épaisseur. Les trois salles présentent des dispositifs de repositionnement et de détection des mouvements de haute technicité. Enfin, tous les patients seront traités par balayage actif ce qui optimise les propriétés balistiques des particules et la distribution de dose.

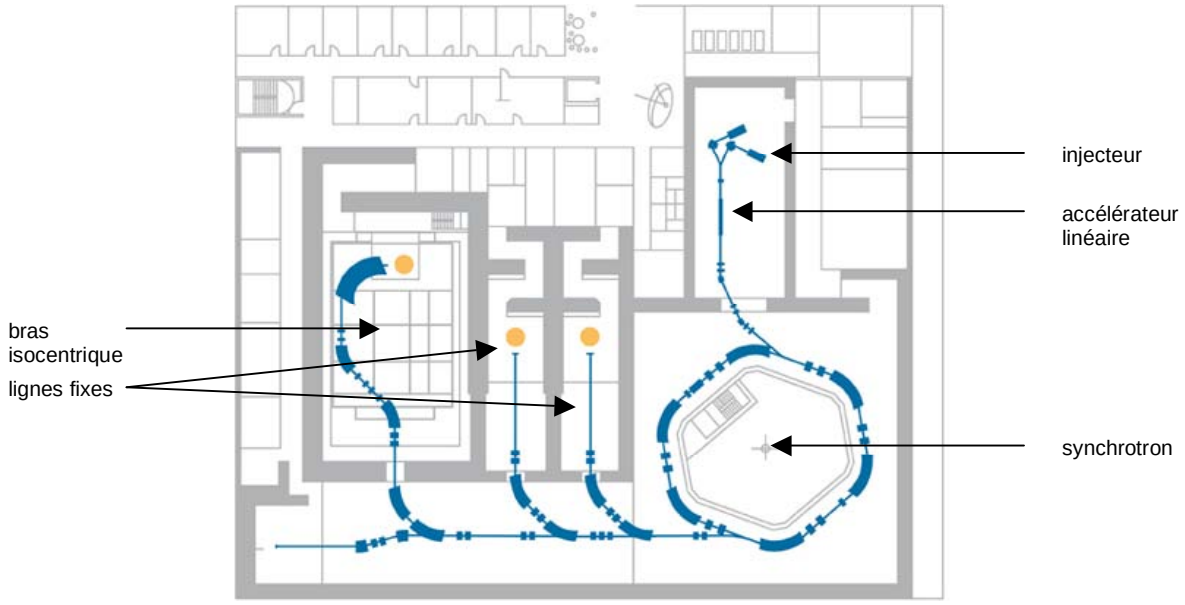


Figure 66 : ***Plan de l'HIT Center : source : site web du GSI***

Le HIT fut inauguré le 2 novembre 2009 : il s'agit du premier centre européen d'hadronthérapie combinant protons et ions carbone. Il fonctionne en collaboration étroite avec le département de radiothérapie de l'Université d'Heidelberg et le centre national de recherche contre le cancer (DFKZ).

A Darmstadt 450 patients ont été traités entre 1997 et 2008 : chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne (n = 400) et carcinomes adénoïdes kystiques non métastatiques des glandes salivaires (n = 50). Outre ces indications vakidées et en accord avec les autorités de santé allemandes, une liste de localisations pour lesquelles les coûts de traitement par protons et ions légers seront couverts par les caisses d'assurance maladie a été éditée.

Les études cliniques se mettront petit à petit en place pour les localisations suivantes et par ordre de priorité :

1. Tumeurs pédiatriques, en particulier rétinoblastomes, médulloblastomes, gliomes, lymphomes, sarcomes, neuroblastomes et tumeurs germinales. Pour les enfants, il est important d'éviter les effets secondaires à long terme de la thérapie,

2. Carcinomes hépato cellulaires,

3. Carcinomes bronchiques de stades IIIa et IIIb qui ne peuvent être traités à titre curatif avec les photons eu égard à la tolérance des organes environnants (poumons, moelle épinière),

4. Cancers bronchiques de stades I et II avec contre-indication chirurgicale,

5. Adénocarcinomes du pancréas localement avancés inopérables,

6. Volumineux sarcomes des tissus mous des extrémités après chirurgie conservatrice,

7. Chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne,

8. Sarcomes et carcinomes para spinaux, ostéosarcomes et chondrosarcomes inopérables du squelette axial,

9. Tumeurs de la tête et du cou localement avencés mais non métastatiques potentiellement déjà irradiés précédemment,

10. Malformations artério-veineuses du cerveau de volume supérieur à 15 cm^3,

11. Gliomes de l'adulte de grade II / III.

12. Cancers localisés de la prostate,

13. Méningiomes de la base du crâne (>15 cm^3), méningiomes atypiques, résidus méningiomateux après exérèse, atteintes des sinus caverneux,

14. Cancers gynécologiques localement avancés, qui ont déjà été traitées par radiothérapie ou qui ne sont pas éligibles à la curiethérapie,

15. Carcinomes oesophagiens localement avancés non curables par radio (chimio)thérapie conventionnelle ou localisés mais non opérables (contre indication chirurgicale)

16. Adénocarcinomes gastriques localement avancés opérés (chirurgie de qualité R1 ou R2),

17. Récidives pelviennes non opérables en territoire irradié d'adénocarcinomes rectaux.

En parallèle la recherche fondamentale en radiobiologie et radiophysique s'organisera sur site en vue de favoriser l'implémentation clinique de l'hadronthérapie.

Le PNRH est une coordination nationale, placée sous l'égide de l'INCa (Institut National du Cancer), pour tous les aspects médicaux et de recherche entre les Centres cliniques français de protonthérapie : Centre Antoine Lacassagne (Nice) et Centre de Protonthérapie d'Orsay (Institut Curie) et le Centre ETOILE de traitement par ions carbone, et les différentes plateformes de recherche technologique sur l'hadronthérapie, en particulier le projet ARCHADE (Caen)

Le centre ETOILE (source : site *centre-etoile.org*)

L'initiative d'un projet d'hadronthérapie par ions légers est née à Lyon en 1997, par le biais d'Ugo Amaldi, physicien au CERN et promoteur du projet italien (Pavie), et de deux professeurs de l'Université Claude Bernard Lyon 1 : Joseph Remillieux (physicien) et Jean-Pierre Gérard (chef de service de radiothérapie des Hospices Civils de Lyon à ce moment).

Suite à un premier symposium international sur l'Hadronthérapie à Lyon, le projet « hadronthérapie » fut inscrit dans le Contrat de Plan Etat-Région Rhône-Alpes prévoyant le financement des études et des premières recherches par la Région Rhône-Alpes, la Communauté Urbaine de Lyon et le Ministère chargé de la Recherche (pour un montant de 2,9 M€) ; plus de 200 personnes venant de divers horizons scientifiques unirent alors leurs efforts dans la rédaction d'un ambitieux projet de faisabilité en 2002 avant qu'ETOILE ne soit inscrit au premier Plan Cancer de mars 2003. Dès lors débute une phase d'apparente latence pendant laquelle le personnel scientifique collabore avec les équipes des centres étrangers en construction ou en fonctionnement, en matière de recherche médicale et d'évaluation scientifique.

Le 13 février 2007, le ministère de la Santé a décidé d'attribuer une aide en investissement de 1,25 millions d'euros par an sur la période 2007-2010. Le projet est également soutenu par la région Rhône-Alpes, le Grand-Lyon, le Département du Rhône et l'Institut National du Cancer. Le Centre ETOILE sera construit et exploité dans le cadre d'un contrat de partenariat (Partenariat Public Privé). Sur le plan médical, en juin 2007, le Directeur de l'Agence Régionale d'Hospitalisation de Rhône-Alpes approuvait la création du Groupement de Coopération Sanitaire ETOILE (GCS-ETOILE), dont les parts sont partagées entre les Hospices Civils de Lyon, le CRLCC Léon Bérard, le CHU de Grenoble, le CHU de Saint-Etienne et L'Institut de Cancérologie de la Loire. En paralèle sur le versant recherche, un Plan Régional de Recherche sur l'Hadronthérapie (PRRH) fut institué autour de 9 thématiques : coût du traitement, prédiction de la réponse du patient à l'hadronthérapie, contrôle de la zone irradiée, prévision des effets des ions carbone sur les cellules, calcul personnalisé des conditions de traitement optimum, ciblage d'une tumeur en mouvement, contrôle qualité du monitoring de la dose évaluée par la TEP, développements technologiques.

Une mission d'assistance à la personne publique a été confiée à un groupement de sociétés. Un avis d'appel public à la concurrence pour la conception, le financement, la construction et l'exploitation d'un centre d'hadronthérapie a été publié le 13 février 2008. Les candidats retenus pour participer au dialogue compétitif ont été nommés le 9 avril 2008, le lauréat est à désigner à l'été 2010 avant le début des travaux. Il est envisagé de construire 3 salles de traitement : une salle dédiée aux protons avec un bras isocentrique, une salle « carbone » avec deux lignes fixes et une salle « carbone » équipée aussi d'un bras. Les particules et gammes d'énergie envisagées auront pour objectif d'atteindre des tumeurs profondes de 2 à 27 cm, avec une précision millimétrique, par un balayage actif en 3 dimensions. Le Centre ETOILE sera construit dans un bâtiment de 20 000 m^2 dans le Bioparc de Lyon, à proximité du Centre Léon Bérard. Il nécessite un investissement de 110 M€ dont 48 M€ pour les bâtiments et infrastructures. Son coût de fonctionnement annuel est estimé à 50 M€. Le Centre devrait accueillir ses premiers patients en 2014 et 26 000 séances/an sont envisagées. Il est prévu, après une phase de démarrage, de traiter plus de 1 000 personnes en routine, avec une moyenne de 13 séances par patient (1 à 20). Chaque séance durerait 20 à 30 minutes. A titre prévisionnel le centre sera dimensionné pour accueillir jusqu'à 2 000 patients par an. Du temps de faisceau sera dédié à la recherche fondamentale en physique et biologie.

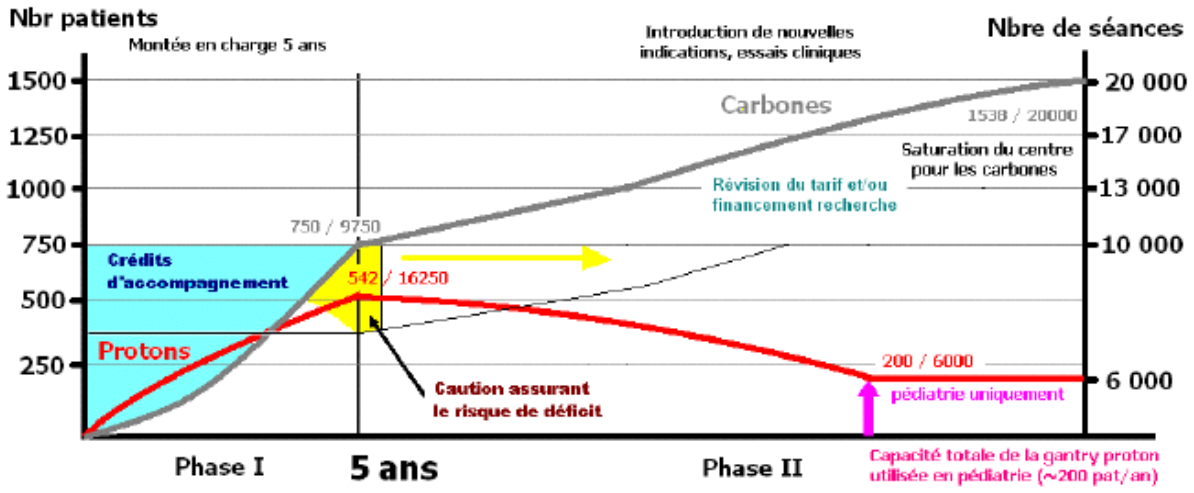


Figure 67 : ***Programme des activités cliniques : protonthérapie et ions carbone, Pr J Balosso, Joint Symposium 2009 on Carbon ion Radiotherapy.***

Le recrutement des patients pourrait démarrer via le réseau OMéRRIC (Organisation Médicale du Recrutement pour la Radiothérapie par Ions Carbone), avec envoi éventuel des patients dans les centres étrangers en activité. Un groupe nommé ULICE (*Union of Light Ion Centres in Europe*) a été créé en 2006 pour développer la coopération entre les centres européens en vue d'évaluer les traitements. A terme, le recrutement des patients éligibles sera effectué grâce à la création d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) Nationale spécialisée dans les traitements d'hadronthérapie (protons ou ions carbone), en collaboration avec l'Institut Curie et son Centre de Protonthérapie d'Orsay qui dispose d'une expérience majeure en protonthérapie. Les premiers patients recrutés pourraient bénéficier d'une radiothérapie par ions carbone au Japon dès cette année. L'HAS a en effet récemment reconnu l'intérêt de ce traitement.

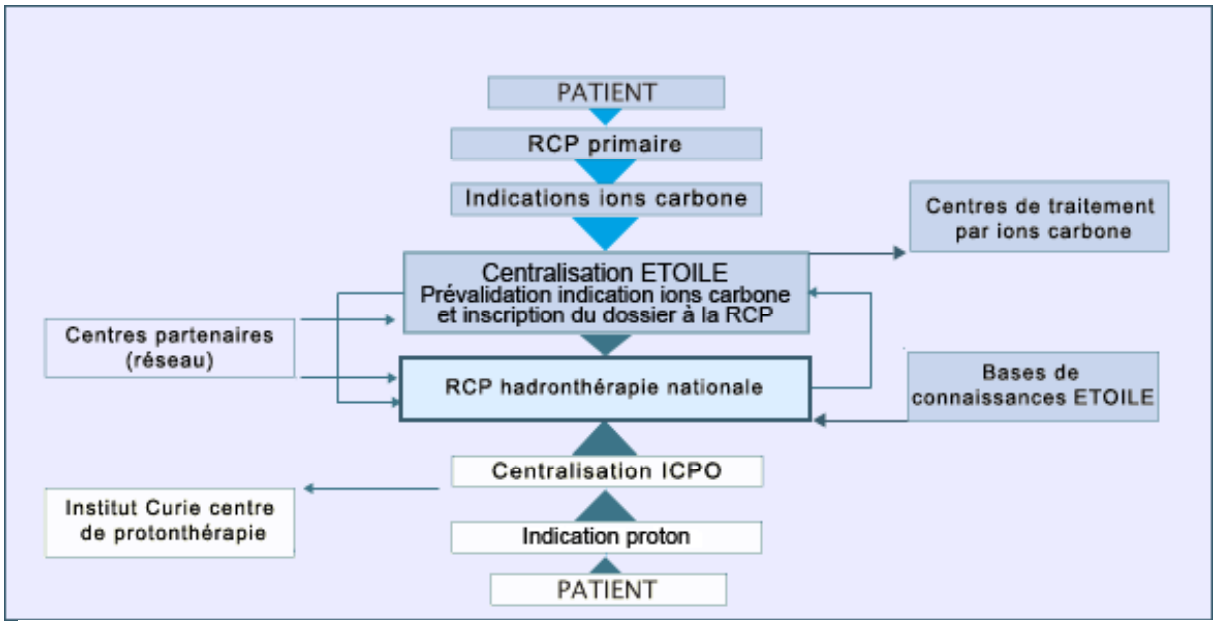


Figure 68 : ***Filière du patient dans le réseau national d'hadronthérapie.***

ARCHADE (*Advanced Ressource Center for HADrontherapy in Europe*)

Il s'agit d'un projet visant à créer le premier centre européen de recherche et développement en hadronthérapie. En effet les centres cliniques existant ou à venir ne pourront se permettre de mettre trop de temps-faisceau au profit de la recherche fondamentale ou clinique pour des raisons de rentabilité économique. Les 5 prncipaux axes de recherche sont :

- le développement et la maîtrise de nouveaux outils de simulation
- l'optimisation de la mesure de la dose et le contrôle qualité du faisceau carbone
- l'étude approfondie des avantages biologiques présentés par les ions carbone en comparaison avec les photons et les protons sur divers modèles de tissus sains et tumoraux
- l'intégration de toutes ces données pour réaliser un TPS plus proche de la réalité
- l'implémentation clinique dans un cadre de recherche stricte visant à pouvoir traiter dès 2014 le premier patient en mode recherche.

Le second objectif est de développer le premier cyclotron supra conducteur et à usage médical en partenariat avec la société IBA. Ce dernier doit produire à la fois des protons et des ions carbone (en plus des espèces chimiques intermédiaires). Le centre sera construit sur le campus nord de l'agglomération caennaise, sur un site accueillant déjà le Grand Accélérateur National d'Ions Lourds (GANIL), le laboratoire de physique corpusculaire, CYCERON, un centre de recherche en neurosciences et imagerie, le LARIA (laboratoire de recherche en hadronbiologie). L'association ARCHADE compte 4 membres : le Centre François Baclesse, le CHU de Caen, l'Université de Caen Basse Normandie et l'ENSI-Caen. Le Conseil Régional de Basse Normandie apporte un soutien financier primordial via la société d'économie mixte SAPHYN dont elle est actionnaire majoritaire. Les retombées économiques attendues sont majeures ce qui devrait dynamiser la région puisque le dernier objectif vise à créer une filière industrielle articulant recherche, formation, développement et création d'entreprises dans les divers domaines que sont la physique, les accélérateurs, la dosimétrie, la robotique, l'informatique, l'imagerie médicale et la biologie.

Concrètement le centre, d'une surface utile de 2200 m^2, sera construit juste à côté du GANIL entre novembre 2011 et mai 2013. Il sera équipé d'un prototype de cyclotron IBA isochrone supra conducteur cryogénique de 6,3 m de diamètre capable d'accélérer diverses espèces allant des protons aux ions carbone à une énergie de 400 MeV/n. Le faisceau produit sera dirigé vers 2 salles de recherche (clinique et fondamentale) équipées d'un champ fixe horizontal et du balayage actif (spot scanning). Le cyclotron sera spécialement conçu pour des fins médicales, moins encombrant, moins coûteux et plus respectueux de l'environnement. Les entreprises locales participeront à l'amélioration des performances du cyclotron et de la ligne de faisceau. Le TPS initial sera un logiciel conçu pour les protons, optimisé au fil des acquisitions physiques et biologiques.

Au niveau financier, IBA a dégagé un budget de 40 millions d'euros pour construire le prototype de cyclotron. Le bâtiment sera financé par la région Basse Normandie à hauteur de 13 M€.

En théorie ARCHADE se positionne donc en complémentarité par rapport aux centres d'hadronthérapie existants ou à venir que ce soit en France ou en Europe.

Le centre permettra par ailleurs d'accueillir des équipes de chercheurs pan européennes. Son intérêt évident s'est manifesté par l'instauration d'une collaboration avec le *Belgian Hadrontherapy Center* (BHTC) et le Centre Italien de Physique Nucléaire.

Le CPICO (Centre de Protonthérapie de l'Institut Curie-Orsay)

Figure 69 : ***Le CPICO : ancienne entrée***

En 1954 sous l'impulsion d'Irène Joliot-Curie, le synchrocyclotron (Philips) fut construit à des fins de recherche en physique nucléaire. Son énergie initiale de 156 MeV fut portée à 201 MeV en 1975. En 1987, des expérimentations débutèrent pour évaluer son utilisation à des fins thérapeutiques. En janvier 1991, le Centre de Protonthérapie d'Orsay fut créé. Il s'agissait d'une entité hospitalière utilisatrice à 100% du synchrocyclotron (Institut Curie, Institut Gustave Roussy, Centre René Huguenin, Assistance Publique Hôpitaux de Paris). Le premier traitement ophtalmologique fut délivré en avril 1991, et le premier traitement intra crânien, en juin 1994. Fin 2003, avec plus de 3000 patients traités, le CPO s'inscrit au troisième rang mondial des centres de protonthérapie pour le traitement des tumeurs intra crâniennes et au premier rang européen avec le Paul Scherrer institute de Villigen (Suisse). Le 1er janvier 2004, le CPO est rattaché à l'Institut Curie et devient le Centre de Protonthérapie de l'Institut Curie-Orsay. Un vaste projet de rénovation est alors entrepris. Depuis mai 2006, il est possible de traiter les enfants de moins de 5 ans sous anesthésie générale grâce à la présence d'anesthésistes-réanimateurs pédiatriques. En 2010, un cyclotron de nouvelle génération (IBA/Besix) va desservir une nouvelle salle de traitement équipée d'un bras isocentrique et du balayage actif qui vont permettre de traiter précisément des tumeurs profondes même extra crâniennes, ouvrant la voie à de nouvelles indications notamment chez

Figure 70 : ***Le synchrocyclotron du CPICO***

l'enfant.

Le centre pourra ainsi annuellement prendre en charge quelque 600 patients contre 350 actuellement.

Le coût total du projet (construction du nouveau bâtiment, rénovation des anciennes infrastructures, nouveaux équipements) est évalué à 50 millions d'euros.

Figure 71 : ***Salle Y2 : traitement des patients en position assise***

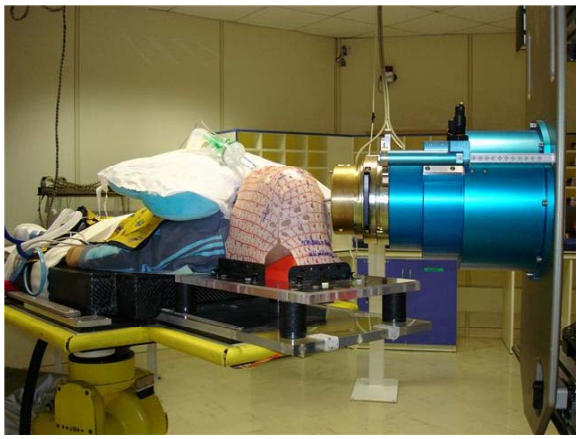


Figure 72 : ***Salle Y1 : traitement des patients en position couchée***

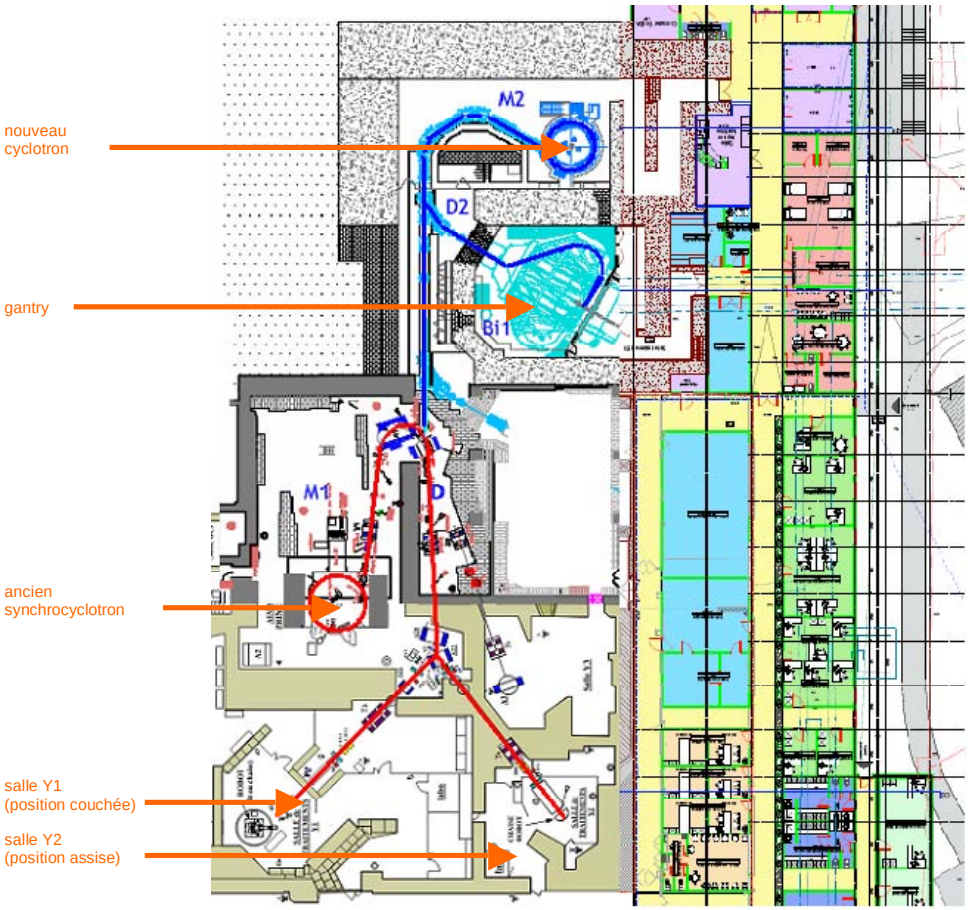


Figure 73 : ***Le CPICO à la fin des travaux de modernisation. Crédit : Institut Curie***

Mentionnons pour être exhaustif le centre Antoine Lacassagne à Nice avec un accélérateur de 65 MeV permettant des traitements limités à 5 cm de profondeur (ophtalmologie). Ici encore, des travaux de modernisation sont prévus. Un centre de protonthérapie devrait enfin ouvrir à Toulouse dans les prochaines années.

Statistiques globales

pays	centre	1er patient	dernier patient	espèce	n	commentaire
USA	Berkeley 184'	1954	1957	p	30	
-	Berkeley	1957	1992	He	2054	
-	Berkeley	1975	1992	ion	433	
Suède	Uppsala	1957	1976	p	73	
USA	Harvard	1961	2002	p	9116	
Russie	Dubna	1967	1996	p	124	
USA	Los Alamos	1974	1982	π^-	230	
Canada	Vancouver (TRIUMF)	1979	1994	π^-	367	Tumeurs oculaires seulement
Japon	Chiba	1979	2002	p	145	Tumeurs oculaires seulement
Suisse	Villigen PSI (SIN-Piotron)	1980	1993	π^-	503	
Japon	Tsukuba (PMRC, 1)	1983	2000	p	700	
Belgique	Louvain-la-Neuve	1991	1993	p	21	Tumeurs oculaires seulement
USA	Bloomington (MPRI, 1)	1993	1999	p	34	Tumeurs oculaires seulement
Allemagne	Darmstadt (GSI)	1997	2009	Ions C	440	
TOTAL					**13830**	**dont :** **- 10243 protons** **- 2054 He** **- 1100 pions** **- 873 ions**

Tableau 12 : ***Patients traités par hadronthérapie dans les centres démantelés (source PTCOG, bilan de mars 2010)***

pays	centre	1er patient	date de point	espèce	n	commentaire
Russie	Moscou (ITEP)	1969	Juil 09	p	4162	
-	St. Petersburg	1975	Déc 09	p	1353	
-	Dubna (JINR, 2)	1999	Déc 09	p	595	
Suisse	Villigen PSI (72 MeV-Optis)	1984	Déc 09	p	5300	Tumeurs oculaires seulement
Angleterre	Clatterbridge	1989	Déc 09	p	1923	Tumeurs oculaires seulement
Suède	Uppsala (2)	1989	Déc 08	p	929	
USA	Loma Linda (LLUMC)	1990	Oct 2009	p	14000	
France	Nice (CAL)	1991	Déc 09	p	3935	Tumeurs oculaires seulement
France	Orsay (ICPO)	1991	Déc 08	p	4811	3936 Tumeurs oculaires
Afrique du Sud	iThemba LABS	1993	Déc 09	p	511	
USA	San Francisco (UCSF – CNL)	1994	Déc 09	p	1200	Tumeurs oculaires seulement
Japon	Chiba (HIMAC)	1994	Fév 09	Ions C	4504	
Canada	Vancouver (TRIUMF)	1995	Déc 09	p	145	Tumeurs oculaires seulement
Suisse	Villigen PSI (230 MeV)	1996	Déc 09	p	542	
Allemagne	Berlin (HMI)	1998	Déc 09	p	1437	
-	Munich (RPTC)	2009	Déc 09	p	78	
Japon	Kashiwa (NCC)	1998	Déc 09	p	680	
-	Hyogo (HIBMC)	2001	Nov 09	p	2382	
-	Hyogo (HIBMC)	2002	Nov 09	Ions C	638	
-	Tsukuba (PMRC, 2)	2001	Déc 09	p	1586	
-	WERC	2002	Déc 08	p	56	
-	Shizukoa	2003	Déc 09	p	852	
USA	Boston (NPTC)	2001	Oct 09	p	4270	
Italie	Catania (INFN-LNS)	2002	Mar 09	p	174	Tumeurs oculaires seulement
USA	Bloomington (MPRI, 2)	2004	Déc 09	p	890	
Chine	Wanjie (WPTC)	2004	Déc 09	p	977	
USA	Houston	2006	Déc 09	p	1700	
-	Jacksonville	2006	Déc 09	p	1847	
-	Oklahoma City (ProCurePTC)	2009	Déc 09	p	21	
Corée du Sud	Ilsan	2007	Déc 09	p	519	
TOTAL					**62017**	**dont :** **- 7151 ions C** **- 56854 protons**
TOTAL GENERAL					**78275**	**dont :** **- 2054 He** **- 1100 pion** **- 7151 ions C** **- 873 ions autres** **- 67097 protons**

Tableau 13 : ***Patients traités par hadronthérapie dans les centres en activité en décembre 2009 (source PTCOG, bilan de mars 2010)***

Production des particules et « faisceaulogie »

En utilisant de l'hydrogène ou du carbone moléculaire, nous pouvons séparer le noyau cationique de son cortège d'électrons à l'aide d'une impulsion électrique et injecter ces ions dans l'accélérateur.

L'accélérateur de particules

Il utilise des champs électriques et/ou magnétiques pour amener des particules chargées électriquement à des vitesses élevées. Il communique donc de l'énergie aux particules.

L'étude de la matière nécessite de projeter sur une cible des particules d'énergie proportionnelle à la résolution spatiale que l'on souhaite obtenir afin d'obtenir de nouvelles sub particules. C'est l'énergie même du choc, portée par les deux particules incidentes, qui s'est brutalement matérialisée sous la forme de nouvelles particules, tout droit sorties du vide. Il est fondamental de comprendre ici que la matière (la masse) ne se conserve pas. Seule l'énergie globale reste invariante : celle des particules qui entrent en collision est égale à la somme des énergies portées par toutes les particules qui surgissent du choc.

Jusqu'aux années cinquante, les seules particules incidentes possédant une énergie suffisante n'étaient autres que les rayons cosmiques. Bien que de survenue aléatoire et de spectre énergétique très large, ils permirent la découverte de multiples particules élémentaires qui enrichirent le modèle standard. (positron, muon, kaon, lambda, xi, sigma). Nous y reviendrons dans la prochaine partie. Une autre solution possible consiste essentiellement à accélérer les particules dans un tube à vide soumis à une très haute tension.

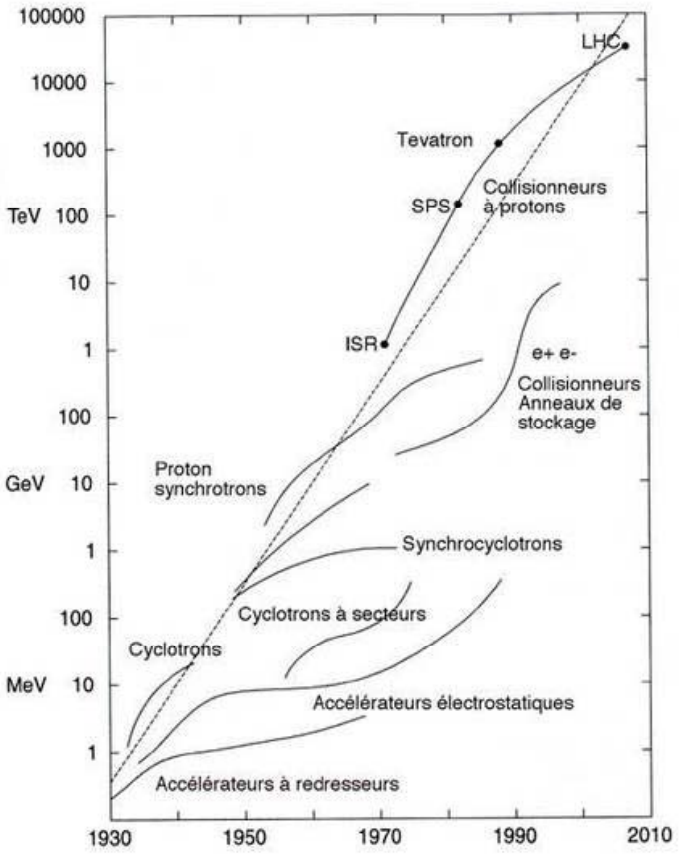


Figure 74 : ***Développement technologique des accélérateurs de particules.***

L'énergie (E) d'une particule dans un champ électrique correspond au produit de sa charge (q) par la tension (U) du champ : **E = q.U**. Ainsi les accélérateurs manufacturés firent leur apparition. Les principaux ingrédients nécessaires pour accélérer les particules sont les champs électriques et magnétiques et un vide de bonne qualité ; les champs électriques et magnétiques sont utilisés pour accélérer et diriger les particules et le vide poussé permet que les particules accélérées ne soient pas ralenties suite à des collisions avec des particules présentes dans le tube cylindrique au sein duquel circule le faisceau.
D'après la figure 74, la classification des accélérateurs de particules peut suivre l'historique des technologies employées : par exemple, l'accélérateur électrostatique, les machines « tandem », les accélérateurs linéaires à hyperfréquences, les cyclotrons (dont le cyclotron isochrone et le bétatron), les synchrotrons (dont le synchrocyclotron, les synchrotrons à protons, à électrons), les anneaux de collision (anneaux électron-positron, anneaux de collision à protons).
Les accélérateurs peuvent être classés selon l'énergie :

- basses énergies : de 10 à 100 MeV/n
- moyenne énergies : de 100 à 1 000 MeV/n
- hautes énergies : plus de 1 GeV/n et au-delà du TeV/n (10^{12} eV/n).

Ils sont utilisés à des énergies bien précises dans une multitude de domaines : exploration de la matière, production de radioisotopes pour l'imagerie, radiothérapie, gravure des circuits intégrés, stérilisation des aliments, spectrométrie de masse et datation en archéologie, cristallographie des protéines, des virus utilisant le rayonnement synchrotron...(126)
Tous les accélérateurs de particules sont constitués de plusieurs sous-ensembles successifs, remplissant diverses fonctions, de la source à la cible et dans un vide poussé :

- production et émission des particules chargées (par exemple grâce à une cathode) par ionisation
- injection dans le tube cylindrique vidé d'air où les particules seront accélérées.
- accélération proprement dite (éventuellement par plusieurs sections successives), utilisant des procédés techniques divers : champs électriques continus ou alternatifs à haute fréquence.
- guidage du faisceau à travers des systèmes analogues à des lentilles.

Figure 75 : ***Accélérateur linéaire injecteur dans le « kit » d'hadronthérapie de Siemens®***

Historiquement les accélérateurs linéaires sont les plus anciens ; ils sont apparus dès 1931 avec l'accélérateur linéaire de Wideroë, repris par Sloan et Lawrence aux États-Unis. La trajectoire des particules est toujours rectiligne, mais le champ électrique est de haute fréquence. Les sources alternatives Haute Fréquence utilisées sont presque toujours des klystrons (tubes amplificateurs hyperfréquences) dont la puissance de crête peut atteindre 60 MW.

Les particules sont accélérées par impulsions successives convenablement synchronisées sans avoir à isoler des différences de potentiel équivalentes à l'énergie finale. Le faisceau en passant dans une suite de cavités où règne un champ électrique alternatif va pouvoir atteindre une énergie de quelques centaines de MeV les rendant utilisables en radiothérapie conventionnelle. Les accélérateurs linéaires ne permettaient pas, initialement, de produire des faisceaux d'aussi grande énergie que les accélérateurs circulaires. En revanche ils ont de nombreux avantages. En effet, la géométrie est « ouverte », c'est-à-dire que l'on peut envoyer ou extraire le faisceau facilement et un faisceau de flux élevé pourra être transporté avec les technologies actuelles. Ils sont souvent utilisés comme injecteurs de faisceaux dans les grandes structures (collisionneurs circulaires), et maintenant développés comme éléments de grands collisionneurs linéaires. Les accélérateurs linéaires supra conducteurs sont l'outil de physique nucléaire de demain permettant un rendement en intensité particulaire non atteint par les accélérateurs circulaires (mentionnons le projet SPIRAL2 sur le site du GANIL à Caen pour l'horizon 2012).
En « enroulant » la trajectoire, on obtient l'équivalent d'un accélérateur rectiligne ayant, non pas des kilomètres, mais des milliers de kilomètres de longueur. Parmi les « accélérateurs circulaires » on en distingue différents types.

le cyclotron

La source injecte les ions au centre de la machine. Il peut s'agir, par exemple, d'un plasma produit par un arc électrique dans une enceinte avec de l'hydrogène. Deux électrodes semi-circulaires, appelées *Dees* en raison de leur forme, sont excitées de façon alternative à haute fréquence avec une haute tension. Lorsqu'un ion se trouve entre les deux électrodes, le secteur de polarité négative exerce une force d'attraction, donc une accélération. Un circuit magnétique et un jeu de bobines sont utilisés pour créer un champ magnétique perpendiculaire à la trajectoire de la particule. Lorsque celle-ci rentre dans la cavité à l'intérieur des électrodes, aucune force électrique ne lui sera appliquée. En revanche, le champ magnétique B exerce une action de déviation sur toute particule de charge q se déplaçant avec une vitesse v.

Le principe du fonctionnement du cyclotron est donc exprimé par une égalité entre la force centrifuge de la particule de masse m et l'action du champ magnétique dans un rayon r :

$$q.v.B= mv^2/r$$

On constate que lorsque la charge, le champ magnétique et la masse sont constants, à une augmentation de la vitesse correspond une augmentation du rayon de la trajectoire, avec une vitesse angulaire w égale à :

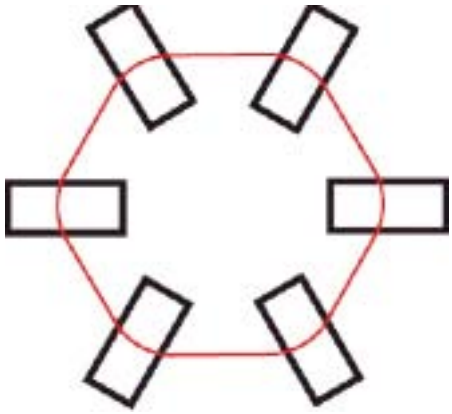
$$w = v/r = q.B/m$$

Le champ électrique d'accélération entre les *Dees* suit donc cette fréquence constante pour qu'il soit en phase avec le passage des particules. Les ions continuent à gagner de l'énergie en se déplaçant vers l'extérieur jusqu'à ce qu'ils puissent être extraits. Les cyclotrons produisent ainsi un flux intense et continu d'ions monoénergétiques. Historiquement, le cyclotron a permis la découverte de plusieurs particules fondamentales et produit des radiotraceurs utiles en médecine nucléaire. Ils peut accélérer des particules chargées, des ions lourds mais pas les électrons. En France, le GANIL (Grand accélérateur national d'ions lourds) situé à Caen est constitué de deux cyclotrons isochrones.

Le synchrocyclotron

Lorsque les énergies communiquées sont telles que les effets relativistes provoquent un changement dans la masse des protons accélérés, la fréquence du champ électrique entre les *Dees* d'un cyclotron ne pourra plus être constante ; pour garantir la synchronisation avec le passage des particules, une modulation en fréquence sera nécessaire. C'est ce principe qui est exploité dans le synchrocyclotron. Cette variation en fréquence est obtenue par l'utilisation d'une capacité variable dans le circuit de haute fréquence, sous la forme d'un condensateur rotatif de grande complexité. L'inconvénient de ce type de synchronisation est que l'on produit des paquets d'ions donnant lieu à un faisceau pulsé au lieu d'un faisceau continu.

Le synchrotron



Au contraire, dans les synchrotrons (E. Mc Millan et V. Veksler), les ions sont accélérés à l'aide d'un champ magnétique et une tension dont la force et la fréquence d'oscillation sont respectivement en permanence modulés pour maintenir les ions dans une trajectoire circulaire fixe. Le rayon d'un cyclotron augmente avec l'énergie souhaitée, et en conséquence le poids et le coût du circuit magnétique et d'autres accessoires. Si l'on s'intéresse uniquement à la dernière trajectoire des particules, à rayon r constant, on peut augmenter la vitesse de la particule (et éventuellement prendre aussi en considération le changement de masse) avec une variation du champ magnétique. Les ions sont accélérés jusqu'à quelques MeV avant d'être injectés; à chaque révolution, une cavité de haute fréquence produit une accélération. Les bobines de déviation adaptent le champ magnétique pour maintenir la trajectoire des protons dans l'enceinte de rayon constant, jusqu'à obtenir l'énergie souhaitée pour l'extraction. Ce type d'accélérateur permet ainsi de produire un faisceau à énergie variable, avec l'inconvénient d'obtenir un faisceau pulsé de faible fréquence. Cependant, dès qu'une quantité donnée d'ions commence à être accélérée, le synchrotron ne peut fournir une nouvelle salve d'ions d'énergie différente que lorsque le premier train a quitté l'anneau. En d'autres termes, les synchrotrons n'ont pas un rendement continu. Ces machines ont permis de découvrir de nombreuses particules élémentaires.

Un des premiers synchrotrons, le Bévatron (Berkeley, 1954) servit à démontrer l'existence de l'antiproton. Ces accélérateurs ont permis d'obtenir des preuves expérimentales d'éléments fondamentaux comme les quarks. Ils sont utilisés dans les collisionneurs actuels. Il y a ceux qui accélèrent les électrons (comme le LEP) et ceux qui accélèrent les protons (comme le SPS). Lorsqu'un synchrotron fait tourner des faisceaux d'électrons, l'énergie possible est limitée par le rayonnement photonique inhérent au mouvement circulaire des électrons, qui croît très vite et dissipe l'énergie reçue par les particules. Cette radiation électromagnétique est connue sous le nom de « *Bremsstrahlung* » qui constitue le rayonnement synchrotron. Initialement indésirable, ce rayonnement est très pur, caractérisable en intensité et longueur d'onde ce qui en permet un utilisation en physique, en chimie, en microlithographie des circuits intégrés, dans l'étude de la matière vivante. L'exemple typique d'un synchrotron destiné à la protonthérapie est celui de Loma Linda, en Californie.

A noter que pour traiter une tumeur située à 30 cm de profondeur, une énergie de 425 MeV/n est nécessaire pour les ions carbone (250 MeV/n pour les protons).

Le collisionneur

Au delà de l'énergie requise en médecine, les machines de pointe actuelles sont des collisionneurs. Les particules que nous voyons surgir d'un choc entre deux particules de haute énergie n'étaient pas « déjà là » avant la collision. Elles ne peuvent donc pas être considérées comme les débris des particules initiales. C'est l'énergie même du choc, portée par les deux particules incidentes, qui s'est brutalement matérialisée sous la forme de nouvelles particules, tout droit sorties du vide. Le vide n'est donc pas le néant, mais plutôt une sorte de prologue de la matière ; pour peu qu'on lui donne de l'énergie, il est capable de produire des particules qu'en fait il contenait déjà, mais sous une forme larvée, virtuelle, seulement potentielle.

Dans les processus observés grâce aux détecteurs, la matière (la masse) ne se conserve pas ; seule l'énergie globale reste invariante : celle des particules qui entrent en collision est égale à la somme des énergies portées par toutes les particules qui surgissent du choc.

Le système du laboratoire est celui où le dispositif expérimental est au repos. Le système du centre de masse est celui où les deux particules initiales ont des impulsions égales et opposées.

- Après une collision élastique , les deux particules incidentes sont conservées, seules leurs impulsions sont modifiées. Dans le centre de masse seules les directions des particules ont changé.
- Après une collision inélastique, d'autres particules sont créées, à la place ou en plus des particules incidentes. Une partie de l'énergie a été transformée en masse. La somme vectorielle des impulsions est conservée.

Pour examiner la structure intime des constituants du noyau atomique les accélérateurs doivent accélérer les particules au-delà de 1 GeV/n. Il y a une autre raison à l'utilisation des hautes énergies. La plupart des objets qui intéressent les physiciens des particules élémentaires aujourd'hui n'existent pas à l'état libre dans la nature ; ils doivent être créés artificiellement en laboratoire.

La célèbre équation **$E = mc^2$** gouverne l'énergie de collision E requise pour produire une particule de masse m. Plusieurs des particules les plus intéressantes sont si lourdes que des énergies de collision de centaines de GeV sont nécessaires pour les créer. En fait pour comprendre et consolider les théories actuelles il faut aller au-delà du TeV (en construisant des accélérateurs permettant la physique *Terascale*).

Il y a quatre catégories de collisionneurs :

- électrons contre positrons : le SLAC (Stanford, USA); le LEP (CERN, France-Suisse).
- hadrons contre hadrons (protons contre protons, proton contre antiprotons) : le SPS (CERN, France-Suisse) ; le Tevatron (Fermilab, USA) ; le LHC (CERN, France-Suisse).
- électrons contre protons. Le seul et unique exemple fut l'HERA (Allemagne).
- ions contre ions : le RHIC (Brookhaven, USA) ; le LHC pourra également faire entrer en collision des ions lourds au sein de l'expérience ALICE.

Par ailleurs, sont également envisagées des collisions électrons contre ions

Notons enfin un des progrès technique les plus importants des années 1970-1990 : la maitrise des supraconducteurs destinés aux aimants et aux cavités accélératrices. Certains métaux refroidis à une température proche du zéro absolu (-273 °C) perdent alors toute résistivité électrique, ce qui permet d'y faire circuler sans perte des courants élevés. Fabriquer des électro-aimants supraconducteurs a été une suite de difficultés liées au *quenching* (le champ magnétique peut altérer la supraconductivité et donc le métal supraconducteur). Les électro-aimants doivent atteindre 4 à 5 Teslas (40 000 à 50 000 Gauss) pour être utilisés dans les accélérateurs. Le but a été atteint avec le Tevatron grâce à un anneau d'aimants supraconducteurs. La supraconductivité peut réduire la consommation électrique des cavités à radiofréquence, surtout dans les collisionneurs électrons-positrons où l'énergie se dissipe en chaleur presqu'autant qu'elle est communiquée aux particules. Les systèmes de vide et, éventuellement, de cryogénie figurent parmi les composantes critiques qui déterminent la capacité d'une installation à rétablir rapidement les conditions de travail suite à une intervention (pannes, maintenance,...). Ceci est d'une importance primordiale pour les applications médicales.

Certaines technologies sont envisagées en vue d'améliorer la pureté et la modulabilité des faisceaux de particules pour utilisation médicale. Citons l'accélérateur à gradient alternatif combinant les propriétés des cyclotrons et des synchrotrons, le cyclotron monté sur bras isocentrique qui décomplexifierait la ligne de faisceau à l'abord du *gantry* (difficulté majeure rencontrée par le centre d'Heidelberg), accélérateur linéaire à haut gradient électrostatique racourcissant la portion accélératrice grâce à de nouveaux diélectriques hautement résistants au courant électrique, accélérateurs à plasma-laser (bombardement d'un fin matériau riche en protons par un pulse laser créant un pinceau pur de protons monoénergétiques.(127)

Application	Nombre en fonctionnement
Accélérateurs de haute énergie (physique des particules) (E>1 GeV)	120
Accélérateurs de basse énergie pour la recherche	≈ 1000
Production d'isotopes à usage médical	≈ 200
Radiothérapie	> 7500
Recherche pour l'industrie	≈ 1500
Etude de la structure en masse des matériaux	> 7000
Sources de rayonnement synchrotron	> 100
TOTAL	**17 500**

Tableau 14 : ***Répartition des accélérateurs en fonctionnement dans le monde en 2003***

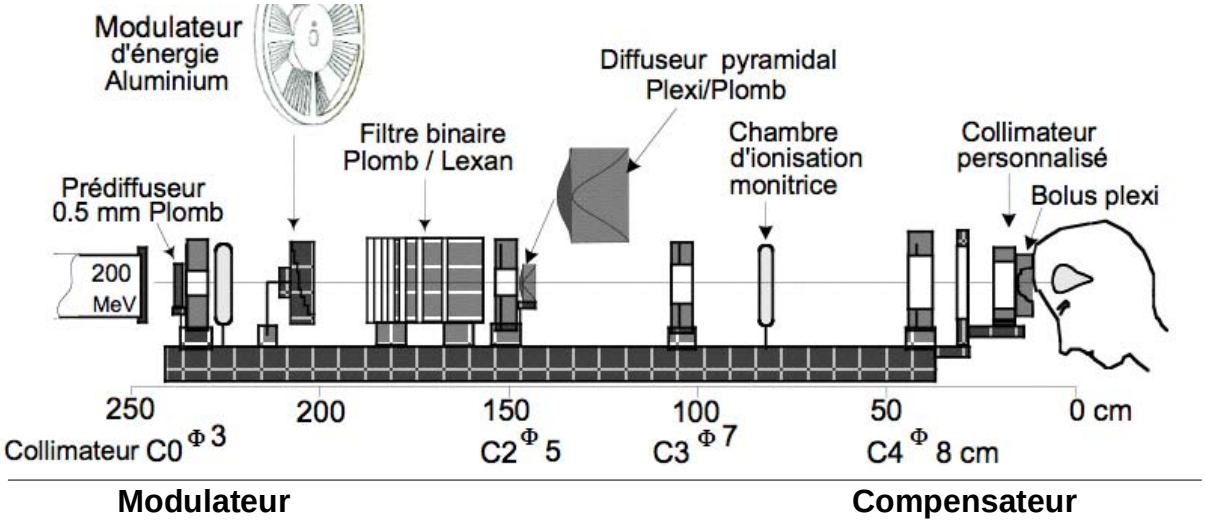
Acheminement du faisceau au patient et transformations pour le rendre utilisable

L'extraction du faisceau peut être obtenue par différentes méthodes. On peut citer par exemple l'utilisation d'un canal électromagnétique (CEM) dans un synchrocyclotron, qui annule le champ magnétique et permet aux particules de sortir en ligne droite. Une extraction par déflexion électrique peut être conçue dans certains cyclotrons conventionnels. Aussi, l'interposition d'un électroaimant (*kicker*) peut être utilisée, en particulier pour les synchrotrons. Enfin, une approche différente est celle de l'accélération des ions négatifs. Par une procédure simple, il suffit « d'éplucher » les électrons avec une cible. Les ions positifs résultants sortiront de la chambre d'accélération avec une courbure opposée à celle de l'orbite.

Afin de ne pas perturber l'accélération du faisceau (absorption, diffusion), un vide élevé (par ex: 10^{-6} mbar) est maintenu dans la chambre d'accélération. Ce vide est maintenu aussi le long du transport du faisceau. Certaines installations nécessitent parfois des conditions de vide plus importantes, comme dans le cas de l'accélération des ions négatifs. Pour une utilisation médicale, la diversité des localisations cliniques se traduit par des spécifications techniques différentes pour chaque application, donc par un certain besoin de lignes et de salles spécialisées. Cela permet aussi d'envisager l'alternance rapide du faisceau entre différentes salles pour l'optimisation de l'utilisation d'une installation. En conséquence, le faisceau est transporté après l'extraction vers différentes salles, toujours sous vide. Des systèmes électriques (déviateurs) et magnétiques servent à modifier la trajectoire (dipôles) et à focaliser le faisceau à la façon de lentilles optiques (quadrupôles). Un cas particulier d'optimisation du système de transport qui conditionne la suite du développement de l'hadronthérapie est celui de la conception de bras isocentriques similaires à ceux utilisés dans les accélérateurs linéaires, permettant l'irradiation d'un patient avec des incidences multiples du faisceau sans qu'il soit nécessaire de déplacer le patient entre chaque champ d'irradiation.

En résumé plusieurs étapes suivent la sortie de l'accélérateur :

- focalisation du faisceau pour empêcher sa divergence (lentilles magnétiques).
- déviation du faisceau par des électro aimants
- préparation du faisceau de particules à son utilisation :
  - déflecteurs qui déplacent le faisceau dans la direction voulue
  - système de collimation visant à le sculpter latéralement (également pour les applications médicales)
  - détecteurs de particules
  - cible (épaisse ou mince) métallique destinée à produire des rayons X de haute énergie (notamment pour les applications médicales). La cible peut être un autre faisceau ou le patient pour ce qui concerne l'hadronthérapie
  - raccordement à un autre accélérateur (recherche en physique des particules)



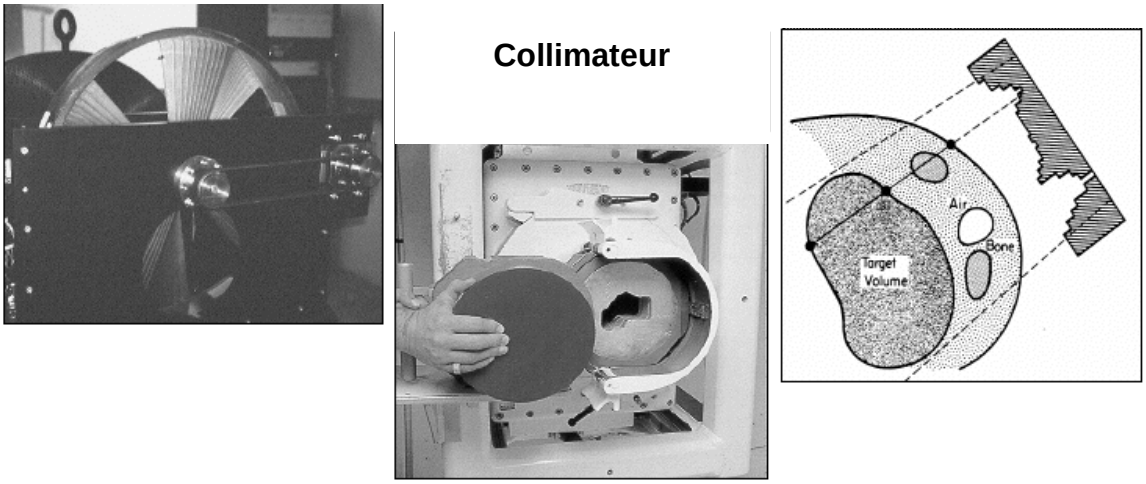


Figure 76 : ***Partie supérieure : ligne de faisceau du CPICO ;***

Partie inférieure : instruments interposés en fin de ligne pour conformer le faisceau à la morphologie de la tumeur et du patient.

Mise en forme du faisceau

Méthode passive

Pour la protonthérapie telle que pratiquée au CPICO ou au MGH de Boston, la méthode de conformation du faisceau traditionnelle ou passive consiste à disposer des éléments spécifiques sur le parcours du faisceau. L'accélérateur délivre un faisceau ionique d'énergie à peu près constante (cyclotron) ou très lentement modulable (synchrotron). Le pic de Bragg doit subir un certain nombre de modifications pour son utilisation clinique. La profondeur maximale d'un volume cible détermine le parcours nécessaire, et en conséquence l'énergie du faisceau. Ce parcours peut être obtenu soit en utilisant un absorbeur en graphite, soit par un changement de l'énergie produite par l'accélérateur.

La largeur du pic de Bragg original est en principe trop étroite pour les applications cliniques. Une solution consiste à cumuler - pendant l'irradiation - un certain nombre de pics placés à différentes profondeurs avec un modulateur de façon à assurer une couverture homogène du volume cible. En contrepartie la dose à la surface va être augmentée; ceci constitue l'une des principales limitations pour l'utilisation d'une incidence simple d'un faisceau de protons en thérapie. En pratique, la modulation peut être obtenue par l'interposition dans le faisceau d'une roue à plusieurs pales, chaque pale ayant des secteurs d'épaisseur variable dont l'ouverture angulaire est calculée pour obtenir un plateau de dose. L'homogénéité de la dose dans le plateau étalé peut être obtenue indépendamment de la qualité originale du faisceau. En revanche, la dose à la surface et, surtout, la pente distale du rendement en profondeur sont dépendantes de la dispersion en énergie du faisceau original.

Les faisceaux d'ions transportés entre l'extraction de l'accélérateur et les salles de traitement ont généralement une faible section avec, en principe, une distribution en intensité de forme gaussienne. L'homogénéité du faisceau dans un profil de distribution latérale de dose pour les applications cliniques peut être obtenue par des diffuseurs passifs - simples ou doubles -, ou par balayage du faisceau comme nous allons le revoir.

La pénombre latérale à l'entrée du milieu est fortement dépendante des caractéristiques et de la localisation des éléments interposés dans le faisceau, ainsi que de la position de la dernière collimation du faisceau. En profondeur, cette pénombre est plutôt déterminée par la diffusion multiple dans le milieu.

Des dispositifs de mise en forme du faisceau permettent d'obtenir une conformation de la distribution de dose autour d'un volume cible : des collimateurs personnalisés limitent la dose aux organes critiques placés latéralement et, en profondeur, la protection est assurée par un compensateur. Le compensateur permet l'obtention de parcours différents pour chaque rayon à l'intérieur du faisceau, adaptés à la profondeur distale du volume cible selon la direction du rayon.

Par le biais de divers composants mécaniques la forme du faisceau est sculptée dans ses dimensions à la fois transversales et longitudinales afin de parvenir à une conformation appropriées à la tumeur. Ainsi après l'extraction du faisceau du cyclotron ou du synchrotron, le faisceau passe par une série de dégradeurs (graphite), profileurs et diffuseurs qui vont permettre de sélectionner l'énergie d'intérêt et faire diverger de façon homogène le fin pinceau de hadrons qui sort de l'accélérateur, lui conférant ses dimensions et son homogénéité transversale gaussienne. Un modulateur (roue en plastique d'épaisseur variable) permet d'ajuster l'énergie moyenne des hadrons, étalant le pic de Bragg en superposant les différentes énergies. Des filtres binaires d'épaisseur croissante permettent de ramener le parcours du faisceau étalé à la face profonde de la tumeur. Sur le nez de l'appareil nous adaptons un collimateur généralement en laiton qui vient épouser latéralement le volume cible dans l'axe du faisceau, tenant compte de la marge physique. Un compensateur personnalisé en plexiglas se situe enfin immédiatement en âmont du patient. Il reproduit la conformation en profondeur de la tumeur et permet ainsi d'adapter la profondeur du pic de Bragg étalé à la face distale de celle ci. Les couples compensateur + collimateur sont créés à partir du TPS pour chaque faisceau. Des collimateurs multi lames sont en cours de confection. Des contrôles qualité sont réalisés pour chaque faisceau avant de traiter le patient. La forme, la stabilité, l'énergie, le rendement en profondeur du faisceau est vérifiée par une série de chambre(s) d'ionisation, imageur et détecteur(s). Notons que ces artifices interposés sur le faisceau altèrent la ballistique, générant de la diffusion latérale, de la fragmentation et des neutrons secondaires posant des problèmes de radioprotection.

Méthode active

Plus récemment, l'HIMAC (Japon), le PSI (Suisse), le HIT, le GSI (Allemagne) et le CPICO (à venir) utilisent le pinceau sortant de l'accélérateur de façon quasi brute. Le balayage d'un petit faisceau en position, en énergie et en intensité modulables permet de réguler la distribution de dose sans utiliser les composants passifs cités auparavant. Le balayage peut être fait de façon continue ou discrète (point par point), permettant l'optimisation de la distribution de dose avec un faible nombre de faisceaux, sans perte d'énergie et en minimisant les problèmes de radioprotection du patient et du personnel. En revanche, les systèmes de commande et de contrôle du faisceau sont plus complexes, ainsi que la dosimétrie. Il existe diverses variantes : *spot scanning* où la tumeur est irradiée voxel après voxel en discontinu (*step & shoot*), *raster scanning* où la tumeur est irradiée selon des lignes en continu avec modulation simultanée de l'énergie de l'accélérateur en plus, *wobbling* où la tumeur est décomposée en cylindres iso énergétiques irradiés avec une intensité constante par énergie de faisceau.

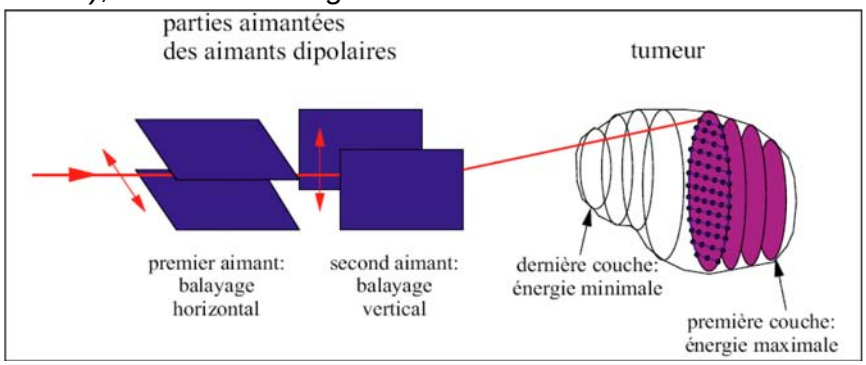


Figure 77 ***: Principe du balayage actif.***

Ici, il n'y a pas de matériel interposé à proximité du patient (moins de neutrons secondaires) et la distribution de dose est optimisée. L'accélérateur doit être capable de faire varier rapidement son intensité en vue de limiter le temps de traitement. Ainsi, le balayage actif possède plusieurs avantages : temps de traitements réduits, pas de compensateur et collimateurs, rendement ionique optimal, meilleure radioprotection du patient et du personnel, flexibilité dans les traitements. Toutefois les cibles mobiles posent le problème de l'hétérogénéité de dose au sein du volume tumoral qui, combinée aux faibles marges prises par les radiothérapeutes en hadronthérapie, expose le patient aux rechutes locales. A chaque instant on n'irradie qu'une partie limitée du volume cible avec un fort débit, ce qui pose des problèmes additionnels de jonctions et majore les risques lors d'éventuels mouvements. Ces systèmes actifs n'ont permis de traiter à ce jour que des tumeurs fixes (VADS, tumeurs intra crâniennes, tumeurs oculaires, spinales ou pelviennes basses...) Il apparaît possible de contrer cet effet en scannant plusieurs fois le PTV ou en synchronisant la délivrance du faisceau aux mouvements d'organes (*gating, tracking*). Une autre approche serait d'augmenter la taille du spot dans ces zones à risque.

La précision permise par la balistique des hadrons exige un positionnement millimétrique.

Figure 77bis : ***Masques de contention utilisés au HIT d'Heidelberg (site Siemens™)***

Les dispositifs d'immobilisation personnalisée du patient sont thermoformés et réalisés sur mesure, dans un matériau à prise en masse différée. Le matériau doit être homogène mais ne produit pas d'effet bolus comme dans la photonthérapie en revanche les ions incidents intéragissent et le faisceau s'en trouve légèrement dégradé.

Les systèmes de planification du traitement (TPS)

Les Systèmes de Planification des Traitements (*Treatment Planning Systems*) sont des logiciels dédiés à la confection et à la comparaison des plans de traitement. Ils permettent :

- de reconstruire et de modéliser l'anatomie du patient à partir d'images médicales en position de traitement,
- de simuler les faisceaux d'irradiation en fonction de la situation de la tumeur et de son environnement anatomique,
- d'optimiser la géométrie de l'irradiation et la répartition des doses.

Il est fondamental de bien connaître et modéliser les interactions physiques élémentaires des particules incidentes avec le milieu (patient) mais également d'y intégrer la notion d'EBR que nous avons largement développée dans la première partie. En hadronthérapie, le calcul de la distribution de dose dans l'organisme peut être effectué par plusieurs méthodes, trois sont plus particulièrement connues : le tracé de rayons, le modèle des petits faisceaux et la technique de Monte-Carlo. Une brève description sera faite de ces techniques, avec l'hypothèse que l'on dispose d'une imagerie tomodensitométrique de haute résolution.

a) « tracé de rayons » : une ligne droite tracée entre chaque point de calcul et la source permet le calcul des profondeurs traversées, en tenant compte des hétérogénéités de l'organisme. Cette profondeur est utilisée pour estimer la dose à partir des courbes de Bragg enregistrées ou modélisées par des expressions mathématiques. Aucune considération n'est faite sur l'incidence des rayons voisins (diffusion multiple). En revanche, la région de pénombre peut suivre une modélisation similaire à celle effectuée pour les faisceaux de photons et d'électrons. Les paramètres ayant une influence prépondérante dans l'élargissement de la pénombre sont la profondeur, la distance au collimateur, la présence de modificateurs du faisceau tels que le compensateur, l'espace d'air entre le compensateur et la surface d'entrée, les caractéristiques et la position des dispositifs de mise en forme du faisceau, l'émittance originale du faisceau. Malgré ses limites, ce modèle est encore le plus utilisé pour les applications cliniques dans la plupart des centres actuels.

b) « petits faisceaux » : la diffusion multiple des protons est prise en compte par la modélisation de petits faisceaux de faible section, dont les profils élémentaires suivent une forme de type gaussienne. La distribution de dose pour des faisceaux de taille plus large et de forme irrégulière est obtenue par une superposition de faisceaux élémentaires. Les résultats présentent une nette amélioration par rapport au modèle de tracé de rayons, et sont relativement similaires aux calculs obtenus par la méthode de Monte-Carlo dans la plupart des situations cliniques.

c) « Monte-Carlo » **:** la technique de modélisation des interactions élémentaires en suivant l'histoire d'un grand nombre de particules permet une simulation plus fine de la distribution de dose en présence d'hétérogénéités, mais elle demande une grande puissance de calcul et une connaissance approfondie des interactions des protons avec les milieux biologiques.

Dans tous ces domaines, des progrès considérables sont obtenus permettant d'envisager à court terme des résultats d'une grande utilité pratique.

Lorsqu'un faisceau d'ions pénètre dans l'organisme, les hétérogénéités traversées (os, cavités d'air,...) modifient de façon importante la distribution des doses par rapport à un milieu homogène tel que l'eau. Cet effet implique notamment un changement du parcours et un phénomène de diffusion. Deux types d'hétérogénéités peuvent être analysés : simples et complexes. Une hétérogénéité est simple lorsqu'elle peut être modélisée par une prise en compte directe de sa densité, et en conséquence d'une profondeur équivalente à l'eau, ce qui entraîne une simple modification du parcours du faisceau. La table osseuse du crâne peut sous certaines conditions être modélisée sur ce principe.

La complexité d'une hétérogénéité est plus grande lorsque sa forme, sa taille ou sa composition mettent en jeu le problème de la diffusion multiple et, en conséquence, provoquent une déformation de la courbe de Bragg.

La dosimétrie des faisceaux de protons peut être réalisée à partir de différents instruments : chambre d'ionisation, cylindre de Faraday ou calorimètre. Chaque détecteur présente des avantages et des inconvénients. La chambre d'ionisation, étalonnée dans un faisceau de cobalt 60, est la plus adaptée pour des mesures de routine. Elle mesure l'ionisation provoquée par le faisceau de protons dans le gaz d'une cavité où sont placées deux électrodes et un champ électrique de polarisation. Une bonne connaissance de l'énergie moyenne nécessaire pour la création d'une paire d'ions dans l'air est indispensable pour convertir cette mesure en dose. En l'absence de laboratoire standard pour la détermination de la dose absorbée dans les faisceaux d'hadrons, il est recommandé de calibrer ce dosimètre à partir d'un calorimètre. Cette dernière mesure de façon directe l'énergie déposée dans un absorbeur par la surélevation de température qui y est associée. Des conditions expérimentales particulières sont nécessaires pour l'utilisation d'un calorimètre : équilibre thermique dans la salle d'expériences, temps d'acquisition et de rééquilibrage importants, ce qui limite leur utilisation pour des étalonnages des faisceaux. Le cylindre de Faraday mesure directement la courant du faisceau ou, par intégration, une charge Q. La conversion de cette mesure en dose est faite par une expression mathématique simple (**D=Q/A.S**), où A est la section du faisceau et S est le pouvoir d'arrêt. Mais ce dernier est fortement dépendant de l'énergie du faisceau, et toute contamination (par ex. provenant des collimateurs) entraîne des erreurs importantes lors du calcul d'une dose.

Il est ainsi important de procéder à des comparaisons dosimétriques qui permettront d'uniformiser les résultats cliniques des différents centres existants.

Pour l'obtention des mesures relatives (courbes de rendement en profondeur, profils, isodoses) l'utilisation de diodes est de pratique courante, en raison de leur résolution spatiale, de leur forte sensibilité et de leur faible coût. Certains mécanismes de réponse de différents détecteurs, tels que les diodes, en fonction de l'énergie (ou du TEL) ne sont pas encore bien connus.

TEP in vivo

À toutes les précautions de sécurité déterminantes en termes d'assurance qualité, l'irradiation par faisceaux d'ions ajoute, pour la première fois, la possibilité de visualiser et de contrôler le faisceau dans le corps du patient.

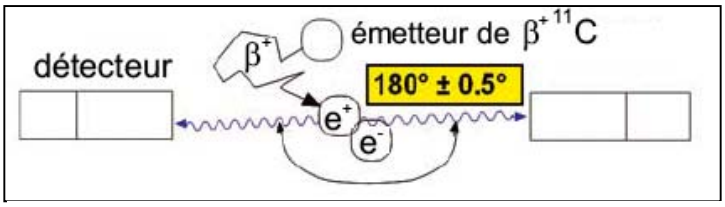


Figure 78 : ***Principe de la dosimétrie TEP in vivo*.**

Lorsqu'un faisceau d'ions traverse les tissus d'un patient, des réactions nucléaires inélastiques se produisent, entraînant la transformation d'une petite partie du faisceau primaire en fragments plus légers présentant des numéros atomiques inférieurs (c'est-à-dire les éléments situés entre l'hydrogène et le carbone). Ces fragments ont un parcours plus long que celui du faisceau primaire d'ions carbone, formant une longue «queue de fragmentation» au delà du volume cible. Cependant, parmi ces réactions nucléaires, certaines n'entraînent la perte que d'un ou deux neutrons : dans ce cas, le numéro atomique ne change pas et des isotopes de carbone apparaissent (carbone 10, carbone 11). Instables, ces isotopes se désagrègent très vite puisque leur demi-vie n'excède pas respectivement 19 secondes et 20 minutes, durées à l'issue desquelles sont émis, respectivement, un positron et un neutrino. Le neutrino quitte, un peu plus tard, le corps du patient. Les isotopes ^{10}C et ^{11}C s'arrêtent quasiment au même endroit que le faisceau primaire stable, puis s'anihilent. À l'aide d'une caméra TEP, il est possible, grâce aux deux rayons gamma synchrones et opposés générés, de suivre la désagrégation des positrons depuis l'extérieur du corps du patient. Ainsi, cette méthode permet de mesurer le parcours du faisceau primaire dans le corps du patient sans lui administrer de dose supplémentaire. La précision du procédé atteint actuellement 2 mm. Le contrôle par TEP s'avère essentiel pour les irradiations susceptibles d'affecter des organes à risque. Il permet également de détecter les modifications, même minimes, de la zone irradiée. Ces évolutions modifiant la géométrie du volume cible et nuisant à la précision de l'irradiation peuvent être mesurées chaque jour. Si des déviations trop importantes sont constatées, la planification du traitement doit être rééditée sur la base d'un nouvel examen tomodensitométrique en position de traitement.

Architecture d'un centre de traitement, radioprotection

Les normes de radioprotection à respecter lors de la construction d'un centre d'hadronthérapie aussi bien que son équipement sont guidées par la production de neutrons secondaires. La pertinence clinique de la dose qu'ils apportent reste incertaine. Cette incertitude provient d'une part de la difficulté à mesurer la dose corps entier liées à ces neutrons (hétérogénéité des techniques de mesure utilisées entre les différents centres) et d'autre part de la difficulté à mesurer la dose de neutrons dans un champ de rayonnement mixte à l'intérieur d'un fantôme. Il en découle un large éventail d'estimations de la dose corps entier déposée par ces neutrons secondaires. Néanmoins, il est généralement convenu que cette dose quoiqu'indésirable participe de façon non significative à la toxicité de l'hadronthérapie.(128) La principale préoccupation est le risque de tumeur maligne secondaire. La meilleure estimation pour l'EBR des neutrons de faible énergie est d'environ 25 à 30. Les doses de rayonnement secondaire sont de l'ordre de 10^{-2} Gy (diffusion passive) et 10^{-3} Gy (balayage actif) par gray prescrit de protons. La dose de rayonnement secondaire ne peut être déterminée qu'au moyen d'expériences ou par des calculs basés sur un modèle. Les mesures expérimentales sont souvent difficiles et les résultats sont spécifiques pour le centre (la ligne de faisceau) et le champ d'intérêt. Par conséquent les données expérimentales ne sont pas extrapolables à des centres différents.

Des simulations Monte Carlo spécifiques modélisent la ligne de faisceau et la salle afin d'estimer la dose délivrée par les neutrons secondaires. Les neutrons générés se composent de neutrons isotropes de basse énergie et de neutrons de haute énergie qui sont produits lors des réactions nucléaires et propulsés surtout vers l'avant. Ce sont les plus pénétrants et les plus problématiques en terme de radioprotection. F. Martinetti a estimé au cours de sa thèse la dose apportée par ces neutrons dans les applications ophtalmiques à l'ICPO. Elle va dépendre de paramètres liés à la technologie (conformation de la ligne de faisceau, énergie des protons, mise en forme active/passive du faisceau, position du patient, angle par rapport à l'axe...) et au patient (position, corpulence, organes concernés...) Les expériences devaient acquérir la dose d'ambiance à l'aide des radiamètres disposés dans la salle, la cartographie du flux des neutrons, la courbe de fluence selon l'énergie, la dose absorbée dans un fantôme de patient constitué d'un empilement de détecteurs de trace. La dose aux organes est approchée en pondérant par les facteurs d'équivalence tissulaire et particulaire définis dans le préambule. On obtient ainsi la dose équivalente pour ces indications (60 GyE délivrés en 4 fractions et 4 jours). La dose équivalente totale est estimée ainsi à 8 mSv ; les organes antérieurs (cerveau, thyroïde, testicules) reçoivent un peu plus d'1 mSv alors que les organes postérieurs (oesophage, reins, ovaires) un peu moins de 0,5 mSv. Ces mesures ont été comparées aux modèles Monte-Carlo et aux données de la littérature.

En plus de la diffusion, les protons peuvent également subir des réactions nucléaires (collision frontale avec un noyau atomique), avec ou sans conservation de l'énergie. Les réactions nucléaires ne représentent qu'une minorité des interactions que les protons subissent en interagissant avec la matière (environ 20%). Près de la surface, où les protons ont la plus haute énergie, l'interaction nucléaire la plus probable est une collision élastique entre un proton et un noyau de la matière dans laquelle le proton est dispersé. Toutefois, l'interaction prédominante se fait encore avec les électrons atomiques et cette interaction provoque la majorité de la perte de l'énergie des protons incidents et représente le mécanisme dominant de perte d'énergie dans la région du pic de Bragg. Les collisions élastiques avec le noyau produisent des isotopes énergiques, des neutrons et parfois des fragments lourds chargés, comme les particules alpha. Toutefois, la fluence résultant de ces particules est assez faible et la majorité de la dose administrée est attribuée au faisceau de protons primaires. Un petit nombre d'isotopes émetteurs de positrons sont également produites, telles que l'^{16}O, qui peut engendrer une réaction d'annihilation résultant en la production de photons gamma qui peuvent être détectées.

La principale caractéristique des faisceaux d'hadrons primaires réside comme nous venons de le voir dans la production de neutrons secondaires. Leur importance relative tient aux caractéristiques de la ligne de faisceau : maximale pour la diffusion passive et minimale pour le balayage actif. La façon dont l'énergie du faisceau de protons est modulée détermine également la quantité de neutrons secondaires produits. Les synchrotrons sont capables de produire des protons d'énergie diverse, alors que les cyclotrons exigent un modulateur de gamme, qui génère plus de neutrons car elle nécessite la pose de diffuseurs atténuants dans le trajet du faisceau.

	photons 6 MV	photons 15 MV	photons 18 MV	Protons	Ions carbone
Photons X diffusés par le fantôme	20 mSv	30 mSv	30 mSv	-	-
Photons X diffusés par le collimateur + fuites	20 mSv	30 mSv	30 mSv	-	-
Neutrons	-	100 mSv	400 mSv	210 mSv	300 mSv

Tableau 15 : ***Dose secondaire equivalente par UM traitée et par fraction pour les photons pour les protons et ^{12}C (balayage actif).(9, 129)***

Un autre danger potentiel pour le personnel et les patients est la radioactivité induite (activation) qui peut survenir dans n'importe quel matériel interposé dans le faisceau primaire ou le rayonnement secondaire. Celle-ci dépend de l'énergie du faisceau et du type de matériel irradié. Le personnel peut être exposé lors de la manipulation des collimateurs spécifiques au champ et au patient traité. La surveillance appropriée et l'élimination des matériaux activés est cruciale pour la sécurité du personnel et des patients. L'accélérateur et la ligne de faisceau sont également activés par le faisceau de protons primaires. En règle générale l'activité des composants radioactifs est relativement faible et la majorité des isotopes créés sont de courte durée.

Une installation d'hadronthérapie doit donc offrir à son personnel une radioprotection optimale à l'encontre de ces neutrons d'origines diverses. Le blindage tient compte de facteurs similaires aux installation de radiothérapie conventionnelle. L'intensité du faisceau, le matériel stocké dans la salle de traitement, son taux d'occupation, la fuite et le rayonnement diffusé, le facteur d'orientation du faisceau doivent tous être pris en compte dans le calcul de l'épaisseur du blindage.

Les matériaux de blindage les plus communément employés pour atténuer la production de neutrons secondaires sont la terre, le béton et l'acier. L'acier a l'avantage de sa forte densité : l'épaisseur de blindage est donc moindre mais ce métal crée davantage de neutrons de faible énergie. La densité et la teneur en eau du béton influe sur l'absorption des neutrons et doit être pris en compte. La teneur en eau du béton est généralement de 5% et de toute déviation de ce fait doit être pris en compte.

Mentionnons également, outre le blindage, la nécessité d'équiper l'installation d'avertisseurs lumineux témoignant de l'arrivée du faisceau, de caméras et microphones focalisés sur le patient dans la salle, d'interrupteurs d'arrêt d'urgence, de balises à neutrons et de détecteurs de photons. La dose (quantité et qualité) reçue par le personnel et le patient est monitorée par divers dosimètres (dosifilm photons, dosimètre à traces de neutrons, et dosimètre opérationnel).

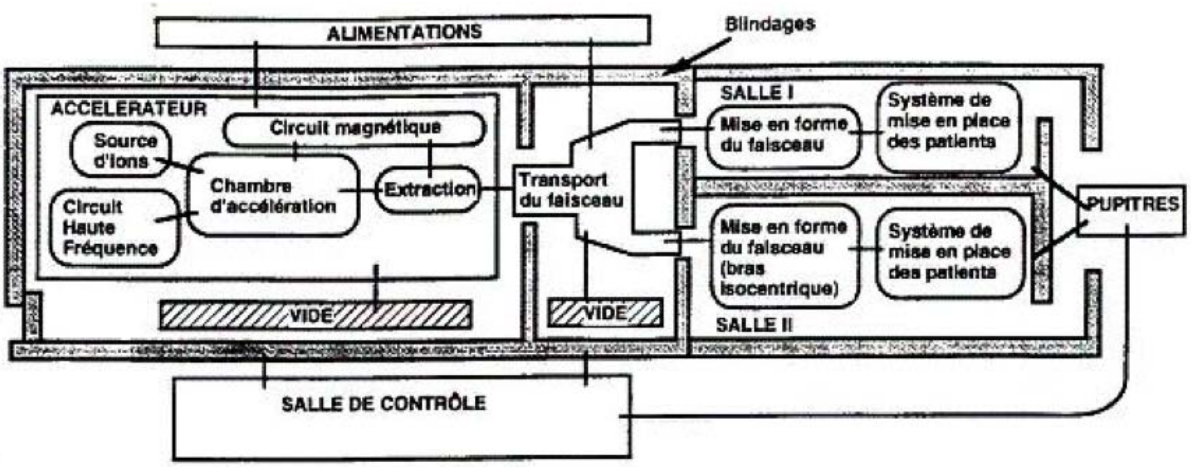


Figure 79 : ***Représentation des différentes composantes technologiques d'un centre d'hadronthérapie, d'après A. Mazal.***

Contrôle qualité

La figure suivante énumère les procédures de contrôle-qualité réalisés périodiquement au centre de protonthérapie de Boston.

Frequency	Procedure
Daily	*Dosimetry And Beam Delivery*
	Proton beam output check for a defined operating condition to verify correct operation of beam monitoring system and monitor unit calibration
	For a scattered beam verification of the integrity of scatterers, alignment of scatterers and beam penetration
	Checks of Bragg peak width and lateral beam profile including flatness and symmetry, for scattered beam, uniform scanned (beam) and pencil beam scanning
	Backup monitor constancy
	Mechanical
	Localization lasers
	Snout alignment
	Beam line inspection
	Distance indicator (ODI)
	Modulator wheel interlocks (barcodes etc.)
	Beam delivery system interlocks
	Safety
	Door interlocks
	Audiovisual patient monitors
	Treatment room area radiation monitors
	Function of motion stops on all moving systems (gantry, patient position, etc.)
Weekly	*Dosimetry And Beam Delivery*
	For a randomly selected patient, compare calculated planned dose at selected points to measured dose points in a phantom
	Respiratory gating equipment
	Mechanical
	Gantry/collimator angle indicators
	Imaging Equipment
	Alignment of x-ray imaging devices relative to beam axis and/or isocenter (orthogonal imaging, CBCT, etc.)
	Quality of images
Monthly	Dosimetry
	Verify integrity of modulator system
	Mechanical
	Light/radiation field congruence
	Field size indicators (MLC)
	Jaw symmetry
	Cross-hair centering
	Patient positioner readouts and tolerances
	For gantry determine isocenter location and check tolerances
	Coincidence of collimator, gantry and couch axes at isocenter
	Safety
	Emergency off switches
Annually	*Dosimetry And Beam Delivery*
	Extensive recalibration of output under a wide variety of operating conditions
	Checks of modulators, range shifters or energy selection systems as appropriate
	Lateral profile flatness and symmetry as a function of gantry angle
	Check location of virtual source
	Primary MU linearity check
	Check beam monitors for saturation conditions
	Measure dose per MU for primary and backup channels as a function of gantry angle
	Check dose per MU against standard laboratory or other institution using independent standard (e.g., ion chamber or TLD)
	Mechanical
	Patient position tolerances including table sag
	Safety
	Calibrate area radiation monitors throughout facility
	Comprehensive test of all accelerator, beam line, gantry and nozzle safety systems
	Imaging Equipment
	X-ray kVp, mA, timer and magnification
	CT unit HU calibration
	Full check of all simulation devices CT, PET/CT, MRI

Tableau 16 : ***Exemple du contrôle qualité pratiqué au centre de protonthérapie de Boston*.**

Rationnel médico économique

En Europe de l'Ouest environ 20 000 patients par bassin de population de 10 millions d'habitants sont traités par radiothérapie conventionnelle chaque année. Environ 20% des tumeurs irradiées expriment une certaine radiorésistance aux photons utilisés en routine.(130-132)

Indications	Incidence ($n/10^5$ personnes)	Part éligible à l'hadronthérapie (%)	# cas/an
Cancers bronchiques non à petites cellules	54	20	1080
Cancers gastriques	16	45	720
Cancers de prostate	80	25	575
Cancers hépatiques	10	50	500
Cancers des VADS	13	25	325
LMNH	14	20	380
Cancers du rectum	11,4	20	228
Cancers du pancréas	9,8	20	196
Cancers de la vessie	10,1	15	152
Cancers du col utérin	6,7	20	134
Mélanomes de l'uvée	0,6	100	60
Tumeurs cérébrales	2,3	25	58
Cancers des voies biliaires	2,7	20	54
Sarcomes des tissus mous	1	40	40
Lymphomes de Hodgkin	2	20	40
Cancers anaplasiques de la thyroïde	0,7	45	32
Cancers des glandes salivaires	0,5	45	23
Cancers de l'enfant	0,6 (3,6 pour la population pédiatrique)	15	9
Chordomes	< 0,1	100	6
Chondrosarcomes	< 0,1	100	3
TOTAL			**4515**

Tableau 17 : ***Incidence et part potentiellement traitables par hadronthérapie pour les principaux cancers, normalisation pour une population de 10 millions d'européens ; source : réseau ENLIGHT***

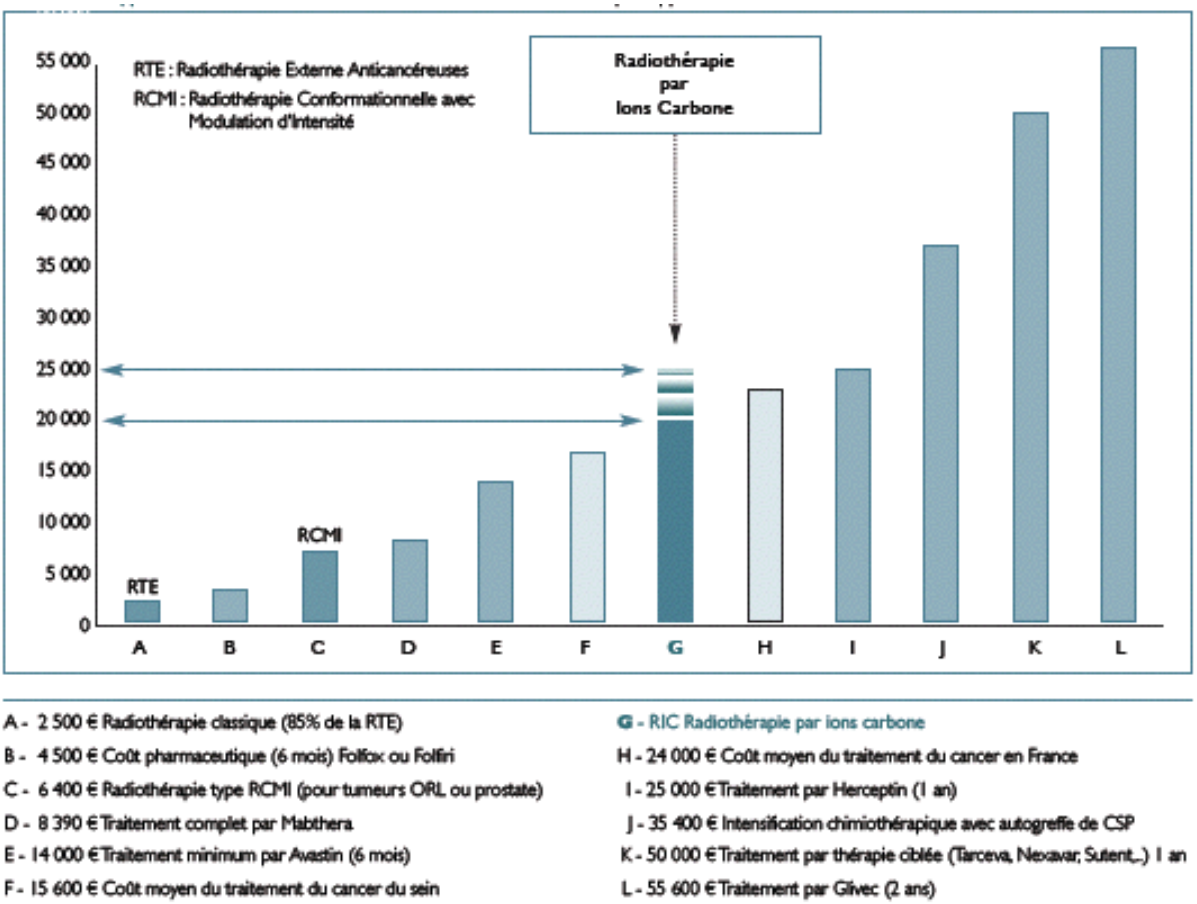


Figure 80 : ***Coût moyen des traitements anti cancéreux en 2008. Crédit : brochure du centre ETOILE***

Le coût d'un projet d'hadronthérapie incluant la construction du bâtiment, de l'accélérateur, des lignes de champs est estimé à 100 millions d'euros. A ceci il faut ajouter les frais opérationnels (électricité...) et humains. Le prix de revient d'un traitement par hadronthérapie est deux à trois fois supérieur à la RCMI.

Le système de santé recquiert un rapport bénéfice clinique/coût élevé en comparaison avec les meilleures technologies disponibles en routine afin d'accorder le remboursement de l'acte. Une étude du *Karolinska Institute* (Suède) publiée en 2005 par Lundkvist a estimé ce rapport bénéfice clinique/coût pour 4 localisations (prostate, sein, tête et cou et médulloblastomes pédiatriques) en comparant la potonthérapie à la radiothérapie conventionnelle. Il en est resorti que pour des patients sélectionnés quant à leur niveau de risque de rechute, la protonthérapie s'avère compétitive et pour les médulloblastomes, elle permet même de réaliser des économies (23 600 €/patient) et une meilleure qualité de vie à long terme. Il reste donc à déterminer pour chaque situation clinique à déterminer la modalité d'irradiation la plus efficace et les centres disponibles et à venir sauront recruter une masse de patients séléctionnés afin de produire des essais cliniques contrôlés randomisés.

Prescription

Le rapport de l'AIEA et de l'ICRU mentionné déjà plus haut souligne l'importance à standardiser et harmoniser la prescription en hadronthérapie tant les pratiques japonaises et européennes diffèrent. Rapellons qu'en radiothérapie conventionnelle, la dose totale (absorbée) est apportée en 5 fractions de 2 Gy apportées quotidiennement par des photons, 5 jours sur 7, au *Planned Target Volume* (PTV). En hadronthérapie, il faut tenir compte de diverses modifications :

- modification du fractionnement et de l'étalement en tenant compte de la loi linéaire quadratique : l'hypofractionnement est généralement utilisé sans majorer la toxicité (augmentation de la dose par fraction et diminution du temps total de traitement).
modification de la qualité de la radiation avec nécessité de déterminer l'EBR pour l'effet biologique donné, au point de prescription dans le faisceau donné
- moindre pénombre/diffusion latérale et en profondeur
- expériences cliniques et biologiques passées

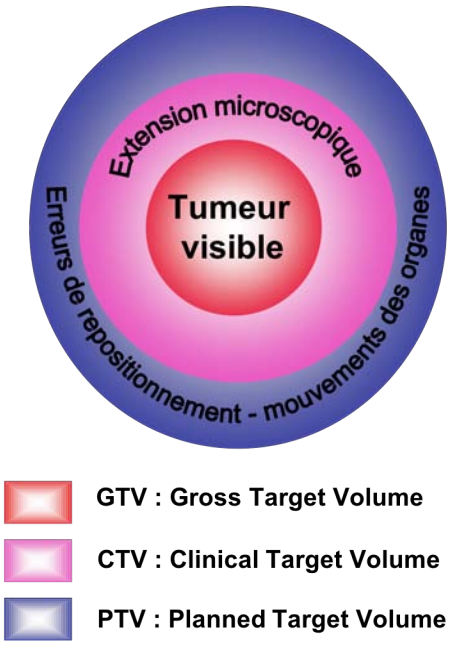


Figure 81 : ***Les volumes cibles en radiothérapie*.**

Tout ceci fait que la dose absorbée (D) délivrée dans ces conditions nécessite d'être pondérée par des facteurs biologiques (W_{isoE}) pour obtenir une dose isoefficace (D_{isoE}) c'est à dire le même résultat clinique de sorte que :

$$\mathbf{D_{isoE} = D \times W_{isoE}}$$

Par exemple, pour un faisceau d'ions carbone utilisant un pic de Bragg étalé de 6 cm de largeur, une valeur d'EBR de 3 est choisie, en gardant un étalement/fractionnement équivalent-photons tel que α/β = 10 Gy pour les effets aigus + 0,6 Gy par jour de traitement supplémentaire si l'étalement est modifié). On notera ainsi :
W_{isoE} (C+ ; SOBP = 6cm ; RBE = 3 ; $\alpha/\beta_{photons\ aigu}$ = 10 Gy ; +0,6 Gy/j)

Il faut toujours rapporter la dose absorbée et la dose par fraction au niveau des points ou volumes d'intérêt ainsi que la particule utilisée, son énergie, la modalité active ou passive de délivrance, le nombre de champs, leur taille et orientation, la position et la profondeur du pic de Bragg.

# fractions photons X \ # fractions ions	5	10	15	20	25	30
15	1.93	0.98	0.66	0.50	0.40	0.33
20	2.54	1.30	0.87	0.66	0.53	0.44
25	3.14	1.61	1.09	0.82	0.66	0.55
30	3.72	1.93	1.30	0.98	0.79	0.66
35	4.30	2.23	1.51	1.14	0.92	0.77
40	4.86	2.54	1.72	1.30	1.04	0.87

D_{ion}

$d_X = 2$ Gy
$K = \alpha_{ion}/\alpha_x = 5$
$V = \alpha_X/\beta_X = 3$ Gy
$C = \alpha_{ion}/\beta_{ion} = 50$ Gy

Tableau 17 : ***Abaques permettant de calculer la dose par fraction isoefficace (2 Gy) pour des ions carbone (effets tardifs)***

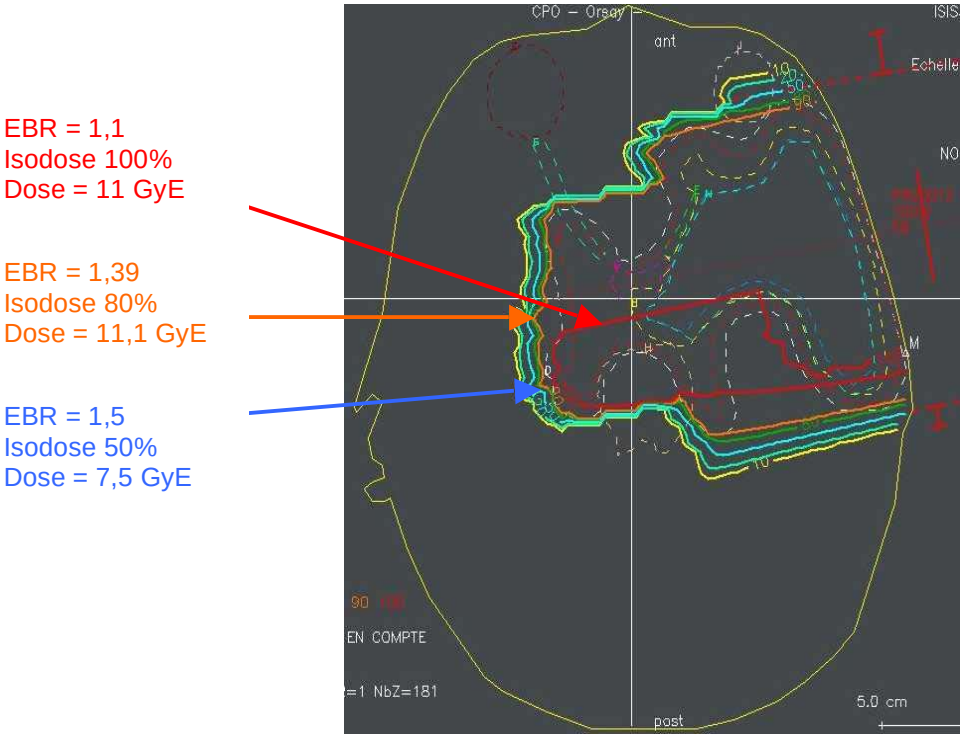


Figure 82 : ***Variation de l'EBR le long du parcours des protons pour une dose prescrite de 10 GyE par un faisceau : prise en compte par le TPS. Crédit : R. Ferrand.***

Ainsi il ne suffit pas simplement de multiplier la dose absorbée par l'EBR pour obtenir la dose équivalente (sauf si l'étalement/fractionnement sont conventionnels). L'ICRU ne recommande ainsi pas la precription en dose équivalente (unité : Gray équivalent Cobalt : GyE ou CGE) devant le risque de ne pas intégrer les modifications de fractionnement/étalement. Cette notion doit être réservée au domaine de la radioprotection appliquée aux faibles doses.

Le compte-rendu d'irradiation devrait plutôt mentionner la dose absorbée (D) et la dose isoefficace (D_{isoE}). Ceci est judicieux lors de l'interprétation des essais cliniques ou lorsque l'on mixe photons et ions légers. Par exemple, le prescripteur devrait inscrire :
« Le patient a reçu une dose absorbée de 20 Gy avec des ions carbone, isoefficace à une dose en photons de 60 Gy par fractionnement conventionnel. » (ce qui signifie que $W_{isoE} = 3$). La dose isoefficace peut être notée avec l'unité Gy (IsoE).
« Le patient a reçu 20 Gy [60 Gy (IsoE)]. » ou mieux *« Le patient a reçu 20 Gy [60 Gy (IsoE ; C+ ; EBR = 3]. »*

Pour conclure, l'ICRU recommande quelques points spécifiques à l'hadronthérapie :

- prescrire et rapporter la dose à des volumes (PTV) plutôt qu'à des points ;
- spécifier la dose à une profondeur particulière du faisceau afin de générer le moins d'erreurs possibles du TPS compte-tenu des incertitudes du pouvoir d'arrêt notamment en fin de parcours. Généralement nous choisissons le milieu de plateau du pic de Bragg étalé et non les pentes ;
- spécifier la dose dans une zone de faible gradient de dose ;

Le rapport de radiothérapie devrait mentionner en outre, comme pour les traitements conventionnels :
- les D50 et $D50_{isoE}$: dose médiane (isoefficace) au PTV
- les D95 et $D95_{isoE}$: dose minimale (isoefficace) délivrée sur 95% du PTV
- les D2 et $D2_{isoE}$: dose maximale (isoefficace) reçue par 2% du PTV.

Les histogrammes dose-volume doivent fournir les mêmes indications pour les organes à risque.(133)

institutCurie
Centre de Protonthérapie d'Orsay
Bâtiment 101 Campus Universitaire
91898 ORSAY Cedex
Tel. 01.69.29.87.29
Fax 01.69.29.87.19

NIP : 200800293

COMPTE RENDU DOSIMETRIQUE

Nom et prénom du patient [redacted]
Lésion : Chordome

N° de dossier CPO : 08384
Localisation : Clivus - C1 - Sinus sphénoidal

Staff technique :
Nom du radiothérapeute du centre référent : Dr FEUVRET
Nom du radiothérapeute CPO : Dr FEUVRET
Nom du physicien CPO : Mme NAURAYE
Nom du manipulateur en charge du dossier Mme LACROIX

Volumes et diamètres :
GTV = volume macroscopique tumoral
CTV = volume anatomo-clinique
PTV = volume traité + marge de sécurité de mise en place

- Volume du GTV	54,6 cm3	Tumeur proche de :	OUI	NON
- Volume du CTV1	9(cm3	CHIASMA		X
- Volume du CTV2	0 cm3	NOD		X
- PTV photons	cm3	NOG		X
- PTV protons	137,1 cm3	OG		X
- Dimension antéropostérieure maximale du GTV	737 cm	OD		X
- Dimension transverse maximale du GTV	7,1 cm	HYPOPHYSE		X
- Dimension crânio-caudale maximale du GTV	3,8 cm	TRONC	X	
- Marges GTV-CTV photons	5 mm	MOELLE		X
- Marges GTV-CTV protons	5 mm	OID		X
- Marges CTV-PTV photons	3 mm	OIG	X	
- Marges CTV-PTV protons	2 mm	Lobe temporal D		X
		Lobe temporal G		X

Dose cumulée :
Dose totale cumulée GTV : 70,9 Gy EC (point ICRU)
Dose totale cumulée CTV : 71,07 Gy EC (moyenne)
Dose totale cumulée PTV : 70,63 Gy EC (moyenne)

	Photons		Protons	
Dates de l'irradiation	Du 09/03/2009 au 07/04/2009		Du 08/04/2009 au 27/04/2009	
Energie	4 MeV		201 MeV	
Dose totale délivrée	44 Gy		26 Gy EC	
Dose par fraction	2 Gy		2 Gy EC	
Nombre de séances par semaine	5		5	
Nombre de faisceaux traités par jour	2		Minimum : 3	Maximum : 3
	Faisceau	**Dose**	**Faisceau**	**Dose**
	OBDRT22	22	OPLG	4 Gy EC
	MIRF1	22	OPLG	4 Gy EC
	OPPF5	0	OPLD	4 Gy EC
	OPPF3	0	OALD	10 Gy EC
	F5	0	OPLD	10 Gy EC
	F6	0	OPLG	10 Gy EC
	F7	0	OSA	12 Gy EC
			OPLD	12 Gy EC
			OPLG	12 Gy EC

Dosimétrie individuelle Cumul mise en place + traitement protons

Aucune donnée

Orsay le 15/06/2009 :
Dr FEUVRET (Oncologue Radiothérapeute)

Figure 83 : ***Compte rendu de fin de traitement tel que produit au CPICO.***

Indications actuelles

Pour les protons (TEL variant de façon inverse avec l'énergie)

Les principales indications de la protonthérapie sont les mélanomes oculaires et les tumeurs osseuses de la base du crâne ou du rachis. De manière plus générale, toute tumeur maligne ou bénigne proche d'organes critiques radiosensibles, pour lesquels une irradiation minimale est recherchée, a des indications potentielles pour les protons.

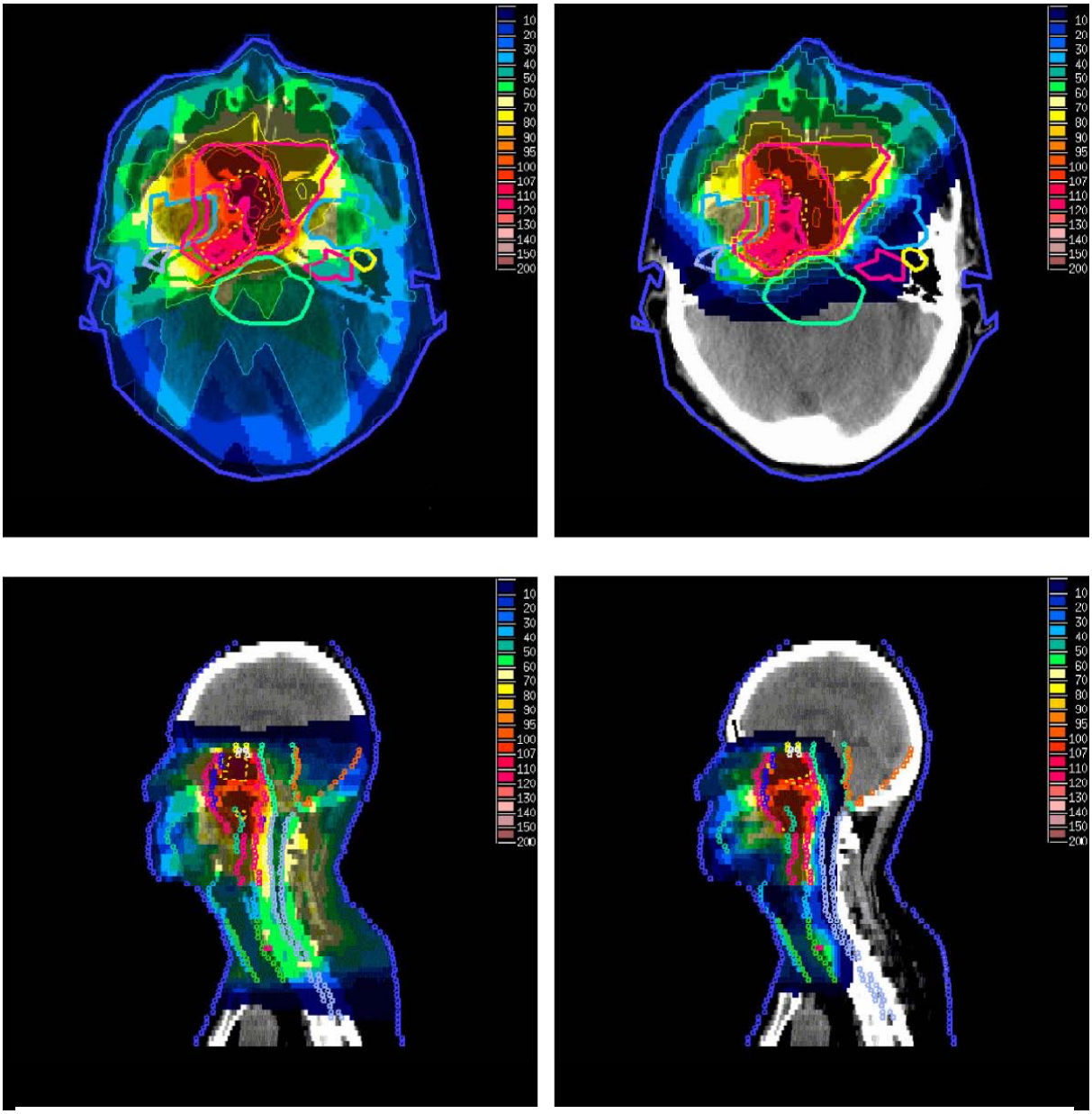


Figure 84 : ***Dosimétrie comparant IMRT (gauche) et protonthérapie (droite) chez un patient atteint de carcinome rhino-pharyngé T4N1M0, d'après Taheri-Kadkhoda et al.***

Au CPICO, au début de notre semestre de stage n'était développée que la protonthérapie par champ fixe dans les deux salles de traitement.

Applications ophtalmologiques

Les principales applications concernent les mélanomes de la choroïde. D'autres localisations ophtalmiques, telles que les angiomes choroïdiens ou les rétinoblastomes, peuvent bénéficier de cette technique. Soulignons d'emblée la très forte coopération entre le radiothérapeute et l'ophtalomologiste de référence aussi bien dans la préparation, l'éxécution et la surveillance du traitement. Dans un premier temps, le diagnostic (purement clinique) et le bilan d'extension local sont effectués par l'examen clinique (fond d'oeil : taille tumorale, épaisseur, distance par rapport à la macula et la papille), la biométrie de l'oeil, l'échographie B de la tumeur et l'angiographie. L'extension à distance est appréciée généralement par le couple radiographie thoracique + échographie hépatique ou par tomodensitométrie. Ensuite, au cours d'un temps chirurgical, l'ophtalmologiste pose des clips de repérage sur la sclère, autour de la base tumorale. Cette intervention est effectuée sous anesthésie générale. Les clips, en tantale, d'un diamètre de 2,5 mm et d'une épaisseur de 0,5 mm, resteront à demeure, et serviront pour le repérage radiologique de l'orientation de l'oeil à chaque séance de traitement.

Le système de contention (masque thermoformé, embout buccal) et des clichés sont réalisés lors d'une première séance de repérage. Le patient est en position assise, sur un système capable de corriger la position selon 6 degrés de liberté, ceci avec une répétabilité de l'ordre du dixième de millimètre. Les informations recueillies permettent la reconstruction des principales caractéristiques anatomiques du patient sur un modèle informatisé de l'oeil. On ajuste le modèle en fonction de la taille de l'oeil du patient, on introduit les positions des clips de repérage et on dessine la tumeur. En optimisant la position de l'oeil et la direction du regard par rapport au faisceau, on adopte un plan de traitement basé sur un faisceau unique. Le logiciel (*Eyeplan*®), développé à l'origine à Boston, a suivi des améliorations successives dans différents centres de protonthérapie (notamment le Paul Scherrer Institut à Villigen en Suisse, et le centre de Clatterbridge, en Angleterre). Il est utilisé dans la plupart des centres de protonthérapie dans le monde. Ce logiciel produit en plus des isodoses dans n'importe quel plan de l'oeil, des histogrammes dose-volume, des fichiers pour la réalisation des collimateurs personnalisés ainsi que les documents nécessaires pour la mise en place du patient pendant le traitement (positions des clips de repérage dans l'espace, tels qu'ils doivent apparaître sur les clichés de positionnement faits dans la salle de traitement).

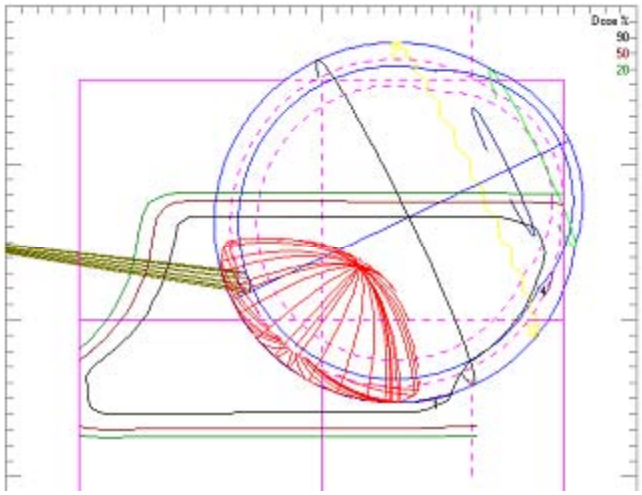


Figure 85 : ***Copie d'écran d'une dosimétrie réalisée sur Eyeplan. rouge : tumeur, brun : nerf optique.***

Une simulation permet de valider le plan de traitement, en demandant au patient de fixer une diode lumineuse dont les coordonnées dans l'espace auront été déterminées par le calcul dosimétrique. Cette fixation du regard est volontaire ; sauf situation particulière, aucun élément n'est utilisé pour figer mécaniquement l'oeil. Des écarteurs de paupières sont utilisés afin de l'immobiliser pendant la séance et d'éviter autant que possible qu'elles soient irradiées. Des mesures additionnelles sont effectuées lors de cette séance (épaisseur de paupière, courbure de l'oeil,...). Elles seront prises en compte pour une éventuelle modification des paramètres d'irradiation (notamment le parcours et la modulation du faisceau, ou le choix sur l'utilisation des filtres ...). Le traitement est effectué en quatre ou cinq séances, délivrant des doses autour de 15 GyE par séance, avec une fluence de 15 Gy/min, un parcours moyen de 6 mm et un diamètre maximal traité de 10mm.

A chaque séance, les écarteurs sont mis en place par un médecin, et des clichés radiologiques sont effectués pour la mise en place du patient. Une caméra infrarouge donnant un fort agrandissement de l'oeil permet la surveillance de la position de l'oeil pendant l'irradiation. Pour chaque séance, un manipulateur, un médecin et un physicien sont présents. Certaines caractéristiques dosimétriques de chaque faisceau sont contrôlées à chaque jour de traitement (courbe de Bragg, unités de moniteur,...). . Pour les mélanomes choroïdiens, le taux de contrôle local atteint 96%, celui de conservation de l'oeil : 93% et la survie globale : 80% à 5 ans. En avril 2010, près de 4000 patients ont été traités au CPICO selon cette modalité.

Tumeurs céphaliques

Les principales localisations concernent les chordomes et les chondrosarcomes de la base du crâne. Mentionnons également certains crâniopharyngiomes, méningiomes, adénomes hypophysaires, astrocytomes, carcinomes et sarcomes des sinus, mélanomes muqueux, carcinomes adénoïdes kystiques, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.

Histologie	Incidence
Ependymome	3%
Chondrosarcome	3%
Méningiome	5%
Rhabdomyosarcome	10%
Gliome – astrocytome	16%
Chordome	21%
Crâniopharyngiome	31%
Autres	12%

Tableau 18 : ***Recrutement des tumeurs céphaliques au CPICO selon leur histologie, chiffres du Dr Dendale.***

Pour le traitement de ces tumeurs céphaliques, le système de contention est basé sur les techniques décrites auparavant. Dans la plupart des cas, la contention adoptée doit être adaptée à un éventuel changement de la mise en place du patient (position couchée, assise) entre l'imagerie, une composante photons et une composante protons, en particulier lorsque l'on ne dispose pas d'un bras isocentrique pour le faisceau de protons. Une solution alternative dans quelques centres consiste à utiliser un scanner dont l'anneau est en position horizontale.

Lorsqu'on utilise des repères radiologiques pour la mise en place des patients, une intervention chirurgicale sous anesthésie locale est effectuée afin d'implanter, dans la table externe du crâne, des billes de repérage d'un millimètre, en acier, tantale ou d'une autre matière. Ces billes, repérées dans les images tomodensitométriques, constituent une aide précieuse lors des séances de simulation et de traitement. A partir de deux clichés radiologiques orthogonaux pris dans la salle de traitement, un logiciel permet de calculer les déplacements nécessaires pour centrer le patient (trois translations et trois rotations). Ces mouvements sont transférés vers un système de positionnement de haute précision. La reproductibilité atteinte entre les différentes séances est d'environ ± 1 mm et ± 1°. L'épaisseur des coupes tomodensitométriques est donc millimétrique au niveau des billes de repérage, et d'épaisseur variable (1 à 5 mm) dans le reste du crâne, en fonction de l'extension et de la localisation du volume cible, des organes critiques, des hétérogénéités et des structures anatomiques susceptibles d'être utilisés comme repères (base du crâne). En fonction du type de la tumeur, un examen par IRM peut être effectué, en respectant au maximum la position de traitement afin de faciliter une corrélation des informations provenant des deux systèmes d'imagerie (fusion d'images).

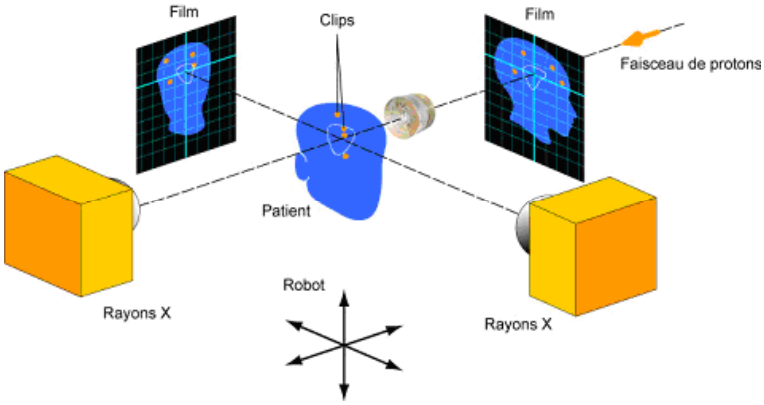


Figure 86 ***: Syst ème de remise en place du patient***

Les différents volumes d'intérêt sont ainsi définis en tenant compte des marges (incertitudes, mouvements des organes,...). Ensuite, on calcule pour chaque incidence du faisceau la forme du collimateur, du compensateur, le parcours et la modulation nécessaires pour couvrir de façon adéquate le PTV, tout en respectant les contraintes données par les organes critiques, et en minimisant les doses en dehors du volume d'intérêt. La prise en compte des hétérogénéités des tissus traversés est d'une importance fondamentale pour ces calculs.

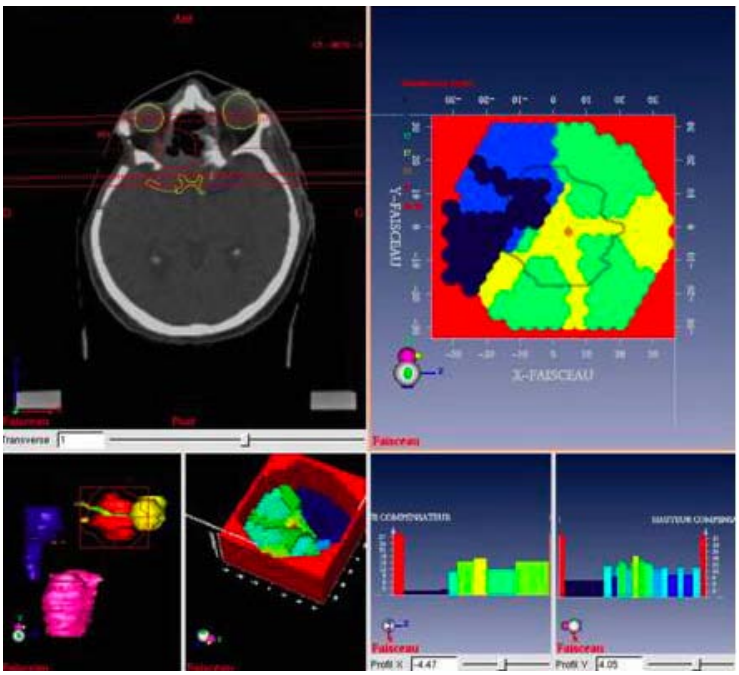


Figure 87 : ***Capture d'écran d'une dosimétrie réalisée sur Isogray pour un crâniopharyngiome. A droite : caractéristiques du compensateur ; en bas à gauche : collimateur. Source : site Dosisoft ™.***

Les résultats sont présentés notamment sous forme d'isodoses dans l'ensemble des coupes et d' histogrammes dose-volume .

Le logiciel de calcul doit fournir aussi un ensemble de documents nécessaires à la fabrication et au contrôle de qualité des accessoires (collimateur, compensateur), ainsi qu'à la mise en place des patients selon la procédure décrite: simulation virtuelle des structures anatomiques et des repères "vus" par le faisceau de protons et par les systèmes radiologiques dans la salle de traitement (*Beam Eye View*). Le TPS utilisé au CPICO pour les traitements céphaliques est *Isogray*™ avec un module proton développé in situ. Un collimateur en alliage à bas point de fusion est réalisé pour chaque incidence du faisceau. Le compensateur, en Plexiglas ou en cire, peut être usiné sur une fraiseuse numérique ou découpé « en tranches » à partir des fichiers fournis par le logiciel de calcul. A titre indicatif, les patients sont traités par 1 à 5 faisceaux. 2 faisceaux au maximum sont traités par jour (durée de la séance = 30 min/faisceau). Ils reçoivent 2 GyE/fraction avec une fluence plus faible qu'en ophtalmologie (2 Gy/min). Le parcours moyen est de 18 cm et le diamètre maximal traité atteint 11 cm.

Un contrôle final est effectué concernant l'ensemble des accessoires, la dosimétrie (profils, courbes de Bragg, parcours, modulation, dose à la surface, isodoses, dose absolue,...), la documentation avant le début du traitement.

A chaque séance, un contrôle dosimétrique des principaux paramètres d'irradiation est effectué. D'autres mesures sont habituellement prises comme, par exemple, l'utilisation des dosifilms de radioprotection pour estimer la dose aux patients en dehors du faisceau direct. Malgré certaines recherches concernant la mesure des doses in vivo à l'aide de matériel thermoluminescent, l'application systématique de cet approche n'a pas encore été rapportée. En raison de la complexité du traitement, de la précision requise et des risques existants, un radiothérapeute, un physicien et un manipulateur sont présents au moment de la mise en place et du traitement. En avril 2010, près de 1000 patients ont été traités selon cette modalité (dont près de 200 enfants). Généralement, les traitements chez l'adulte mixent photons et protons sur deux sites géographiques alors que les enfants sont traités exclusivement par protonthérapie à Orsay.

Pour les ions carbone (TEL élevé)

Les groupes de travail sont parvenus à une liste d'indications consolidées (environ 1000 patients/an en France) et d'indications potentielles à démontrer (plus de 7500 patients/an). Les japonais ont beaucoup travaillé sur l'hypofractionnement de la dose entre autres pour l'intérêt économique soulevé. En majorant la dose par fraction, le contrôle tumoral est excellent sans engendrer pour autant d'effets tardifs à long terme comme ce serait le cas pour la radiothérapie conventionnelle. Notons toutefois que les traitements mono fractionnés comme c'est le cas maintenant au NIRS pour certaines tumeurs bronchiques périphériques peuvent engendrer des points chauds (risque de complication) et froids (risque de rechute) au sein du volume traité du fait de la forme de la trace des particules de TEL élevé; l'effet lié au mouvement de la cible est par ailleurs majoré.

Les indications dépendent :

- des données radiobiologiques pré cliniques
- des données cliniques acquises avec les expériences précédentes en hadronthérapie (en particulier avec les neutrons rapides)
- du patient :
    - état général et psychologique compatible
    - absence de comorbidité sévère
- de sa tumeur :
    - taux d 'échec local élevé avec les traitements actuels
        - radio-résistance (tumeurs hypoxiques, à faible croissance, bien différenciées, équipées en enzymes de réparation) et/ou
        - organes à risque (très) sensibles très proches
    - stade loco-régional et faible potentiel métastatique

Le groupe ETOILE a dressé, suite à une revue exhaustive de la littérature, un tableau d'indications préférentielles de l'hadronthérapie par ions carbone récemment globalement validé par la Haute Autorité de Santé :

Indications consolidées	Indications potentielles
Carcinomes adénoïdes kystiques inopérables ou en résection incomplète	Certains sarcomes localisés inopérables ou en résection incomplète
Mélanomes malins muqueux	Certains cancers bronchiques de volume moyen non opérables
Chordomes de la base du crâne ou du rachis	Certains adénocarcinomes prostatiques localisés agressifs
Chondrosarcomes et ostéosarcomes	Certaines rechutes locales d'adénocarcinomes pelviens non métastatiques
Certains cancers bronchiques non à petites cellules localisés (N0) et non opérables	Certains carcinomes épidermoïdes des VADS localement avancés
	Certaines tumeurs digestives très radiorésistantes ou difficiles d'accès (hépatocarcinomes, pancréas)
	Certains glioblastomes

Tableau 19 : ***Indications consolidées et potentielles colligées par le Centre ETOILE***

Le projet ULICE dans lequel nous sommes engagé depuis mai dernier, sous la direction du Pr Balosso, vise à mettre en place au niveau européen une organisation et des procédures pour :

- identifier, développer et améliorer les instruments nécessaires pour une installation pour tirer pleinement parti des propriétés favorables des ions carbone : systèmes de dosage, *gantry*, dispositifs d'immobilisation des patients ;
- décrire plus précisément les patients, les indications prioritaires, la dose et le fractionnement, le comportement radiobiologique des tumeurs, la mise en place de temps de faisceau à des fins de recherche translationnelle ;
- diffuser les connaissances et l'accès aux structures pour tout chercheur extérieur.

Efficacité-tolérance : les données cliniques

Sur le plan clinique, le *National Institute of Radiological Sciences* (NIRS) à Chiba (Japon) possède la plus grande expérience en hadronthérapie par ions carbone. En mars 2009, un peu plus de 4500 patients avaient traités en utilisant l'HIMAC *(Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba*), et ce depuis juin 1994. Dans un premier temps, des essais de phase I et II ont été conduits par *un Therapy Evaluation Working Group* pour déterminer la dose totale, le fractionnement et la balistique à adopter pour chaque localisation tumorale éligible. Les études suivantes ont ensuite visé à escalader la dose de 5 à 10% par palier. Après une montée en puissance progressive, environ 700 patients peuvent être traités chaque année selon des protocoles établis, reconnus et pris en charge par le système de santé japonais (*High Advanced Medical Technology*). Les patients sont irradiés 4 jours par semaine (du mardi au vendredi) et le nombre moyen de fractions par traitement est de 13,5 sur 3,5 semaines (18 fractions et 5 semaines en 1995).(134)

Site	Histologie	Dose totale (GyE)	Nombre de fractions	Etalement (semaines)	Dose/fr (GyE/fr)	DBE* (Gy) $\alpha/\beta = 10$	DBE* (Gy) $\alpha/\beta = 2,5$	Contrôle local à 3 ans	Survie globale à 5 ans
ORL	Adénocarcinome	57,6	16	4	3,6	78,3	140,5	72%	64%
	carcinome adénoïde kystique							82%	68%
	mélanome							88%	30%
	sarcome	70,4	16	4	4,4	101,4	194,3	100%	46% (4a)
Base du crâne	Chordome, chondrosarcome	57,6	16	4	3,6	78,3	140,5	88%	86%
Bronches	Tumeur périphérique	60,0 46,0	4 11	1 1 jour	15,0 -	150,0 -	420,0 -	90% *En cours*	41% *En cours*
Bronches	Tumeur hilaire	48,0	12	3	4,0	67,2	124,8	91%	21%
	Tumeur superficielle	54,0	9	3	6,0	86,4	183,6	*En cours*	*En cours*
	Bulky	68,4	12	3	5,7	107,4	224,4	88%	38%
Foie	CHC	42,8	2	2 jours	21,4	143,4	409,2	*En cours*	*En cours*
	Méta de cancer colo rectal	46,0	1	1 jour	-	-	-	*En cours*	*En cours*
Os et tissus mous	sarcome	70,4	16	4	4,4	101,4	193,4	82%	54%
Prostate	Tous risques de D'Amico	57,6	16	4	3,6	78,3	140,5	99%	92%
Pancréas	RT pré op	35,2	8	2	4,4	50,7	97,2		18% (2a)
	RT-CT (cisPt 1g/m^2)	45,6	12	3	3,8	62,9	114,9		44% (1a)
Rectum	Récidive post op	73,6	16	4	4,6	107,5	209,0	82%	55%

***DBE : Dose Biologique Equivalente**

Tableau 20 : ***Dose – fractionnement et résultats des protocoles employés au NIRS en 2009, d'après Tsuji, Joint Symposium 2009***

Concernant les toxicités de l'hadronthérapie par ions carbone, celles ci sont rarement précisées dans les articles japonais. Il est noté toutefois que les protocoles d'escalade de dose étaient émaillés initialement de toxicités de grade 3-4 RTOG/EORTC avec une fréquence toutefois inférieure à 10%. Les principaux tissus touchés étaient la peau, la muqueuse orale, le poumon, l'oesophage, le recto-sigmoïde et l'urètre chez les patients irradiés aux plus hauts niveaux de dose. Deux patients traités pour un cancer de l'oesophage ont développé une fistule trachéo-oesophagienne. Ils sont décédés d'une rechute. Parmi ceux irradiés sur le pelvis, 15 patients (2,7%) traités pour un cancer de prostate ou du col utérin ont développé des complications sévères (ulcérations, sténose, perforation du sigmoïde ou du rectum). Chez les patients irradiés pour un primitif prostatique et chez qui la vessie ou l'urètre étaient inclus dans les champs, 7 (1,9%) ont développé une urétrite radique sévère et 4 d'entre eux ont souffert à la fois de toxicités urinaires et rectales. Cependant tous ces patients sont encore vivants et libres de toute récidive. Les toxicité tardives que nous venons de décrire ont ensuite quasiment disparu dans les protocoles définitifs approuvés par les autorités de santé japonaises, en relation avec l'amélioration des techniques d'irradiation. Le tableau suivant dresse les complications aiguës et tardives survenues pendant les essais d'escalade de dose au NIRS entre juin 1994 et août 2003.(135)

toxicité	Aiguë (RTOG)							Tardive (RTOG/EORTC)						
site	**n**	**Gr0**	**Gr1**	**Gr2**	**Gr3**	**Gr4**	**Gr5**	**n**	**Gr0**	**Gr1**	**Gr2**	**Gr3**	**Gr4**	**Gr5**
Peau	*1620*	317	944	266	39	0	0	*1562*	613	885	48	13	**3**	0
Muqueuse orale	*276*	48	115	85	28	0	0	*271*	219	45	7	0	0	0
Poumon	*411*	383	14	11	3	0	0	*382*	123	244	15	0	0	0
Oesophage	*253*	215	29	7	2	0	0	*240*	226	2	10	**2**	0	0
Recto-sigmoïde	*564*	510	45	9	0	0	0	*554*	468	57	14	**5**	**9**	0
Urètre	*382*	298	80	4	0	0	0	*378*	239	110	22	**7**	0	0

Tableau 21 : ***Toxicités aiguë/tardive présentées par les patients inclus dans les essais japonais, d'après Tsuji, Joint Symposium 2009***

Au contraire, les complications des protons ont été relativement bien étudiées car la plupart des études prospectives ont inclus ces critères dans le recueil de données. Globalement ces traitements ne semblent pas induire plus de complications que les photons malgré les plus fortes doses.

Applications pédiatriques de la radiothérapie par ions légers

Rationnel de la protonthérapie pédiatrique

La protonthérapie est particulièrement indiquée en pédiatrie

Sur le plan radiobiologique, l'enfant doit être assimilé à un être en croissance, souvent hyperradiosensible (syndromes de prédisposition), souvent prétraité par chimiothérapie, et avec une espérance de vie longue.

75% des enfants guérissent de leur cancer. Une possibilité de guérison par chimiothérapie seule semble envisageable pour plusieurs types de tumeurs : les néphroblastomes de stades I et II d'histologie favorable, les rhabdomyosarcomes, les tumeurs cérébrales des jeunes et des très jeunes enfants, les sarcomes d'Ewing de pronostic très favorable après association de chimiothérapie et de chirurgie, et enfin, tout récemment, la maladie de Hodgkin localisée. La raison essentielle de cette évolution tient au risque de complications et séquelles de la radiothérapie dont l'importance parait liée au bas âge de l'enfant lors du traitement, et bien sûr, à l'étendue des volumes irradiés et aux doses délivrées. Pour le moment, les seuls effets à long terme directement reliés à la dose et/ou au volume de tissus sains irradiés sont :

- les effets cognitifs (irradiation de parenchyme cérébral sain et en particulier des lobes temporaux dans les tumeurs du système nerveux central)
- le panhypopituitarisme (irradiation de l'hypoythalamo-hypophyse dans cette même localisation)
- les déformations et anomalies segmentaires de croissance (os longs et plats irradiés avec les sarcomes osseux et des tissus mous)

La radiothérapie bien qu'en perte de vitesse jusque récemment intervient néanmoins dans la prise en charge de la moitié des enfants notamment pour :

- Tumeurs cérébrales (épendymomes, gliomes de bas et haut grade, médulloblastomes, crâniopharyngiomes, PNET sus tentorielles…)
- Maladie de Hodgkin
- Sarcomes osseux et des tissus mous en particulier de la tête et de la base du crâne
- Neuroblastomes
- Néphroblastomes
- Rétinoblastomes
- Leucémie aiguë : irradiation encéphalique prophylactique ou curative
- Soins palliatifs

Les deux tiers des enfants irradiés développent des séquelles à long terme parfois fatales. 3 à 13% souffrent d'un second cancer après un intervalle généralement long, dans les suites d'une radiothérapie conventionnelle. L'accent est désormais mis sur la qualité de vie des survivants.

Grâce à la protonthérapie, les indications de RT en pédiatrie sont à nouveau en augmentation après une période ou l'irradiation des enfants devait être coûte que coûte évitée ou retardée.(136)

Les centres les plus expérimentés en protonthérapie pédiatrique sont le MGH de Boston (plus de 900 patients traités) et l'hôpital de Loma Linda. Le CPICO a quant à lui traité environ 170 enfants à ce jour.

A nouveau l'intérêt des protons est basé sur leurs propriétés balistiques (diminution de la dose d'entrée, pas de dose en sortie, faible pénombre latérale permettant de diminuer la marge physique).

Le repositionnement robo-guidé (précision millimétrique), les contentions et la vérification systématique des marqueurs implantés ainsi que des caractéristiques de chaque champ traité, bien que chronophages, augmentent encore cette précision et permet de réduire les marges d'incertitudes liées aux mouvements des organes et du patient ainsi qu'aux imperfections de l'appareillage. Aussi il est possible de délivrer à la fois une dose réduite à un volume réduit de tissus sains (la dose intégrale se voit diminuée par un facteur 2 à 3), et d'obtenir une meilleure conformation voire d'escalader la dose en tissu tumoral. Rappelons que l'efficacité biologique reste superposable aux photons mais que des neutrons secondaires participant au centième de la dose physique prescrite sont créés lors de collisions avec le matériel interposé sur le champ en mode passif. Le balayage actif améliore encore la distribution de dose, diminue nettement la dose de neutrons secondaires indésirables cette technique est à utiliser avec précaution sur les cibles en mouvement…

Comparé à une radiothérapie conformationnelle, la protonthérapie est ainsi plus chronophage puisque chaque champ est vérifié et chaque position de traitement diffère si l'on utilise des champs fixes. Il faut compter 30 minutes de traitement par champ traité (dont une minute environ d'irradiation). 2 champs sont traités quotidiennement au CPICO ce qui nous oblige à alterner les champs traités chaque jour à l'exception des champs patchés qui doivent être traités le même jour.

Une des grandes particularités de la protonthérapie pédiatrique est le recours à l'anesthésie générale quotidienne afin de conserver la précision du positionnement chez les jeunes enfants non coopérants. Au CPICO, une équipe d'anesthésistes de l'Institut Curie se déplace tous les jours et réalise une sédation par volatil halogéné (sévoflurane). Une vingtaine d'enfants a ainsi pu bénéficier de cette approche depuis 2006. La protonthérapie peut enfin permettre de suivre in vivo la dose déposée au pic de Bragg par TEP.

Vue la faible incidence des tumeurs de l'enfant et le manque d'essais cliniques d'efficacité/tolérance de cette approche thérapeutique, les indications se discutent collégialement en réunion pluridisciplinaires (radiothérapeutes, pédiatres, physiciens, radiologues) selon le bénéfice perçu et sur des comparaisons dosimétriques photons-protons. Dans les inconvénients de cette technique, notons également certaines incertitudes dans les codes de simulation des TPS généralement programmés in situ ainsi que dans l'estimation des effets biologiques juste après le pic de Bragg (EBR pouvant dépasser 2,0)

En théorie, le risque de second cancer est moindre comparé aux photons du fait du plus faible volume de tissus sains irradié que ce soit à forte ou à faible dose. Pour les ions plus lourds, l'incertitude est totale du fait de l'EBR plus élevée et du manque de recul. Pour le moment, les enfants ne sont pas traités par ions carbone en routine. Une seule étude s'est intéressée à cette population.(137)

Les tissus pédiatriques caractérisés par une prolifération intense sont environ 10 fois plus radiosensibles que les tissus adultes. Ajoutons que de nombreux enfants développent leur cancer dans un contexte syndromique qui peut inclure une hyper radiosensibilité intrinsèque. Ne négligeons pas non plus le rôle de la chimiothérapie (particulièrement les agents alkylants). Le spectre des seconds cancers rapportés dans la littérature après traitement des médulloblastomes est large (méningiomes, gliomes, léiomyosarcomes ovariens, leucémies aigues, fibromyosarcomes duraux, adénocarcinomes rectaux…) Ces seconds cancers surviennent généralement en zone irradiée ou en bordure de champ après un intervalle moyen de 10 ans.

Dans le cas de la protonthérapie, certains auteurs comme Miralbell ont cherché à l'évaluer à partir de modèles propres à la radioprotection : comparativement à la photonthérapie, il paraît diminué d'un facteur 2 à 15 dans les médulloblastomes et les sarcomes des tissus mous.(138) Corrélé avec l'augmentation de la dose intégrale (quantité totale d'énergie déposée par le rayonnement dans l'organisme), il est plus particulièrement émergeant aux faibles niveaux de dose (moins de 15 Gy, voire 5 Gy pour certains auteurs). Ce sont malheureusement les volumes

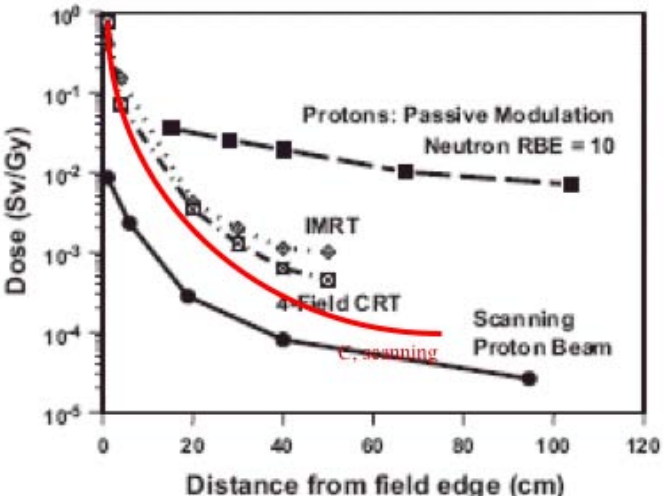


Figure 88 : ***Surdose (équivalent biologique) apportée à distance du champ (tissus sains) pour diverses techniques d'irradiation, d'après E. Hall, Int J Rad Biol Phys, 2006***

irradiés à ces doses qui se trouvent presque invariablement augmentés avec les techniques photoniques les plus sophistiquées, comme la RCMI ou la tomothérapie, comparativement à la radiothérapie « conventionnelle » et a fortiori la protonthérapie. Cet argument plaide évidemment en faveur d'une utilisation large de la protonthérapie chez l'enfant. Le bénéfice espéré ne pourra toutefois être mis en évidence qu'après plusieurs années de suivi d'importantes cohortes de patients. D'un autre coté, Hall a attiré l'attention sur un risque propre à l'appareillage de protonthérapie : l'émission de neutrons secondaires par la ligne de faisceau lors de sa modulation passive pourrait aboutir à une dose biologique substantielle pour le malade – dans le cadre, il est vrai, d'estimations assez « pessimistes » de l'$EBR_{carcinogénèse}$ des neutrons (valeur retenue = 25).(139) Modulons ces propos par le fait que les expériences ont été réalisés sur l'ancien cyclotron de Harvard ; les ustensiles utilisés pour la conformation passive du faisceau de protons étaient situés bien plus près du patient que ce qui se fait dans l'état actuel de l'art. En outre le pire scénario a été envisagé : le traitement de petits volumes par de grands champs avec donc un collimateur massif. Des analyses récentes ont relativisé ce risque : les doses de neutrons produites par les installations modernes de protonthérapie sont certainement inférieures à celles rapportées par cet auteur et devraient être encore minimisées avec l'introduction de la technologie du « spot-scanning ». Enfin, les données cliniques rétrospectives tout récemment présentées par l'équipe de Boston, qui portent sur plus de 20 ans d'expérience – chez l'adulte essentiellement – confirment une réduction du risque de second cancer de 50 % par rapport aux photons. Eric Hall a extrapolé ses résultats à partir de la cohorte des survivants à la bombe A qui ont été exposés à une dose équivalente. Le risque pour un garçon de 15 ans de développer sur toute son espérance de vie un cancer secondaire a été ainsi estimé à 5% (10 % pour une fille). Ce risque varie proportionnellement à l'âge d'exposition. Ces chiffres sont superposables aux prévisions faites par le même auteur pour la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (photons) et seront revus à la baisse avec le balayage actif. D'autres auteurs contredisent ces résultats et prétendent au contraire que la protonthérapie quelle que soit sa modalité – au même titre que l'IMRT – n'augmenterait pas le risque carcinogène secondaire.(140)

Application au traitement des médulloblastomes

Le traitement du médulloblastome résume à lui seul les enjeux de la radiothérapie pédiatrique. Nous faisons part ici de notre expérience acquise au cours de notre formation auprès des Drs Bernier (Nancy), Yock (Boston), Helfre, Alapetite et Habrand (ICPO).

Les médulloblastomes sont les tumeurs cérébrales les plus fréquentes chez l'enfant (20% des tumeurs cérébrales de l'enfant de moins de 10 ans). Ce sont des tumeurs primitives neurectodermiques (PNET) se développant dans le cervelet. Ils sont réputés pour leur propension à essaimer dans les leptoméninges. Avant les années 70, ils n'étaient traités que par chirurgie seule. Des auteurs norvégiens ont publié les résultats de 111 patients suivis entre 1960 et 1997. Chez les patients inclus avant 1970 (introduction de la radiothérapie post opératoire classique), le taux de survie globale à 5 ans était nul alors qu'il atteint 53% chez les enfants inclus après 1970.

Actuellement, le taux de survie globale des patients atteints de médulloblastome non métastatique se situe aux environs de 60% à 5 ans. L'exérèse tumorale suivie de l'irradiation crânio-spinale à la dose de 18 à 36 Gy et du lit opératoire à 54Gy, représentent le cœur du traitement de référence. Après l'exérèse, deux groupes de patients sont individualisés :

- Risque standard : patient ayant bénéficié d'une exérèse totale ou subtotale (sans reliquat tumoral identifiable en imagerie) et ne présentant pas de métastase supra-tentorielle ou le long de l'axe spinal et ne présentant pas de dissémination méningée.

- Haut risque : patient présentant au moins un seul des trois critères précédents ainsi que tout enfant de moins de trois ans.

La morbidité de ce traitement, et en particulier de l'irradiation crânio-spinale aux doses conventionnelles, fait envisager actuellement une décroissance des doses de cette irradiation et une focalisation de l'irradiation du lit tumoral après l'irradiation crânio-spinale. Malgré la chimiosensibilité du médulloblastome, il n'existe pour l'instant aucun argument irréfutable pour penser qu'une polychimiothérapie permet une désescalade de dose pour les patients à risque standard. Son bénéfice reste toujours à démontrer.

Egalement indiquée dans le traitement des épendymomes et des tumeurs germinales de haut risque et dans d'autres variants de PNET, l'irradiation crânio-spinale à la dose 36 Gy par photons engendre de nombreux effets à long terme... L'irradiation de l'hypophyse entraîne un risque important de séquelles endocriniennes à type d'insuffisance de la sécrétion en hormone de croissance et en hormones thyroïdiennes ou encore d'hypoacousie chez ces enfants précédemment traités par chimiothérapie et soins de support ototoxiques.(141) Mentionnons également le risque de développer une insuffisance cardiaque ou pulmonaire, des effets tardifs sur l'intestin grêle, des dysthyroïdies… L'irradiation de l'axe spinal aggrave le retentissement sur la croissance en raison de l'irradiation rachidienne et peut, de plus, entraîner une perturbation des fonctions ovariennes si le cul de sac se situe en dessous de S1-S2. Les conséquences sur le développement neuropsychologique de l'irradiation cérébrale représentent une part importante de la morbidité du traitement des médulloblastomes.(142) Les évaluations psychométriques mettent en évidence des altérations significatives des résultats des tests évaluant le quotidien intellectuel global et verbal. Les troubles de l'attention, de la mémoire et de la motricité fine sont fréquents. La scolarisation nécessite souvent des structures adaptées. L'insertion sociale devient ensuite difficile avec une proportion élevée de sujets inactifs et/ou bénéficiant d'emplois protégés. Le rôle de la radiothérapie dans ces effets secondaires tardifs est bien reconnu, et ce d'autant plus important que l'enfant est jeune : ceci a conduit à traiter par chimiothérapie postopératoire exclusive (ou avec irradiation limitée à la fosse postérieure) les enfants de moins de 3 ans. Il a été également bien démontré dans le traitement des leucémies qu'il existait une corrélation entre la dose d'irradiation délivrée au cerveau et l'importance des séquelles neuropsychologiques. Le rôle de la radiothérapie a été mis en cause dans le développement de secondes tumeurs (méningiome, glioblastome, cancer de la thyroïde).

La radiothérapie locale et crânio-spinale reste indispensable chez le grand enfant. Les résultats de l'essai SFOP M4 tentant de « remplacer » l'irradiation sus-tentorielle par la chimiothérapie montrent que l'on ne peut pas éviter l'irradiation cérébrale.(143) La diminution des doses de cette irradiation de 36 à 24 Gy dans les médulloblastomes non métastatiques, en l'absence de résidu macroscopique de la fosse postérieure, a fait l'objet d'essais thérapeutiques dont les résultats récemment communiqués doivent être interprétés avec prudence. Un essai multicentrique européen de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (essai SIOP II :(144) impliquait 77 centres dans 12 pays. Dans les formes de médulloblastomes de « bas risque » sans métastase et sans résidu post opératoire, la séquence de traitement des patients comprenait une double randomisation :

- Avec ou sans chimiothérapie « sandwich » (c'est-à-dire post-opératoire et pré-radiothérapie) par vincristine, procarbazine, méthotrexate et prednisone.

- Radiothérapie crânio-spinale prophylactique à dose standard ou diminuée.

Le groupe des patients ayant reçu la séquence « chimiothérapie sandwich-radiothérapie à dose réduite » a la moins bonne survie. Le groupe bas risque avec dose réduite sans chimiothérapie avait une survie sans récidive de 68%. L'analyse de ces données doit être pondérée par les faits suivants :

- L'établissement des groupes pronostiques fut hétérogène (en particulier à la recherche de localisation spinale par myélographie, bien que prévue dans cette étude n'a pas été réalisée chez tous les patients ; ainsi des patients ont-ils pu être considérés à tort comme non métastatiques). Actuellement la recherche d'une diffusion métastatique par IRM cérébrale et spinale et la prise en compte de l'analyse cytologique du LCR en post-opératoire permettent de mieux définir le groupe chez qui l'on peut proposer une désescalade de la radiothérapie prophylactique,

- Les techniques de radiothérapie ont pu différer selon les centres, créant un biais supplémentaire,

- La proportion de rechutes locales dans la fosse postérieure, en particulier dans le groupe de patients au pronostic le plus péjoratif a été importante : ces rechutes locales ne peuvent être attribuées à la désescalade de l'irradiation crânio-spinale puisque l'ensemble des patients devait recevoir la dose de 54 Gy au niveau de la fosse postérieure,

- Le choix des drogues de chimiothérapie n'était pas optimal, la plupart n'ayant pas été testée en phase II dans le médulloblastome.

L'étude conjointe du *Pediatric Oncology Group et du Children's Cancer Study Group* (POGCCSG) comparait l'irradiation standard et à dose réduite dans les médulloblastomes de bas risque.(145) Cet essai a dû être interrompu en raison d'un nombre significativement plus élevé de rechutes dans le groupe de patients traités par la dose réduite d'irradiation. Là encore certaines remarques sont nécessaires à l'analyse de ces résultats, d'autant que la différence n'est plus significative avec l'augmentation du recul, pouvant suggérer qu'une désescalade de dose peut entraîner des rechutes plus précoces mais pas forcément plus nombreuses. En revanche, certaines études unicentriques non randomisées de désescalade de l'irradiation crânio-spinale dans les médulloblastomes non métastatiques ont montré des résultats aussi satisfaisants, sur le plan de la survie, que ceux obtenus dans les séries préalables de malades traités avec des doses conventionnelles d'irradiation même en l'absence de chimiothérapie associée à l'irradiation à dose réduite.

Ce que nous pouvons en conclure :

- La dose tumorale de référence est 36 Gy en cérébro-spinal et 54 Gy sur la fosse cérébrale pour un fractionnement et un étalement classiques (1,8 à 2 Gy/fraction),
- La dose maximale tolérable pour les effets à long terme semble se situer aux alentours de 25 Gy dans le volume cérébro-spinal

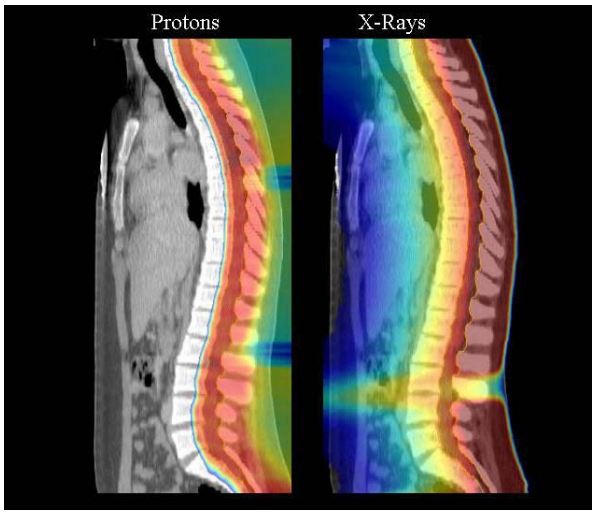
Plusieurs solutions pourraient permettre de réduire la toxicité de la radiothérapie sans sacrifier le contrôle loco régional :

1. radiothérapie plus conformationnelle utilisant des champs d'électrons pour traiter les méninges spinales. Ces particules ne déposent en effet plus de dose après un parcours proportionnel à leur énergie. A noter une piètre homogénéité de dose due aux processus épineux des vertèbres.(146) Les photons peuvent être utilisée en modulation d'intensité ce qui permet d'épargner les cochlées et d'autres organes à risque au prix d'une majoration de la dose à d'autres structures et d'une majoration du volume de tissus sains irradié à faible dose.(147) Les mêmes conclusions s'appliquent à la tomothérapie.

2. désescalade de dose (18 Gy au volume crânio spinal) avec chimiothérapie concomitante et/ou adjuvante. Goldwein et Jakacki ont tous deux publié des résultats contradictoires. Le premier a retrouvé un bénéfice à la fois en terme de survie globale (70% à 6 ans) et de séquelles cognitives ;(148) le second a mis en évidence une nette majoration des récidives sans bénéfice sur le QI.(149) Le nombre de patients inclus est toutefois très faible (10 pour l'un et 7 pour l'autre).

3. radiothérapie hyper-fractionnée avec intensification du complément. Cette voie de recherche a été explorée et publiée par Allen.(150) Entre décembre 1998 et octobre 2001, 55 patients ont été inclus dans l'étude M-SFOP 98 dans 16 centres français. Ils ont reçu une dose bi-fractionnée de 68 Gy à la fosse cérébrale postérieure (équivalent à 62 Gy en fractionnement classique). La survie sans progression à 6 ans est de 75%, la survie globale est de 78%, le taux de toxicité de grade III est très faible avec seulement 4 patients ayant présenté une toxicité hématologique. Les volumes d'irradiation ont été très fortement diminués, grâce à l'approche conformationnelle et à la restriction du surdosage au lit tumoral et non à la fosse cérébrale dans son ensemble. Cette restriction du volume ne s'est pas accompagnée d'une augmentation de rechute sous-tentorielle. Aucune rechute sous les caches oculaires n'a été observée. L'absence de chimiothérapie ne s'est pas accompagnée d'une augmentation de rechutes à distance ou extra-nevraxiques. L'analyse cognitive fine, toujours en cours et actualisée dernièrement, montre un bénéfice certain sur le QI verbal, et probable sur le QI global.(151) L'hyperfractionnement semble protéger le tissu glial sain. Les résultats publiés sont les meilleurs rapportés à ce jour avec ceux de Packer en termes de survie.(152) La toxicité du traitement est faible et la durée de traitement n'est que de 8 semaines. Devant ces excellents résultats et dans l'attente de l'ouverture d'un essai international, les inclusions ont repris en 2008 pour 5 ans (étude M-SFOP 2007 coordonnée par le Dr Christian Carrie).

4. Une autre solution pour conserver la dose-intensité sans majorer les toxicités serait d'utiliser les protons qui ne délivrent pas de dose en sortie de faisceau. Ces particules sont intéressantes dans les deux phases de la radiothérapie.(153) Il est ainsi possible d'épargner le cœur, les poumons, l'intestin grêle et les ovaires. Il est également possible de ne déposer la dose qu'à l'intérieur du fourreau dural plutôt qu'irradier l'ensemble du corps vertébral chez les enfants ayant achevé leur croissance. D'autre part, lors du complément, les protons permettent d'épargner du parenchyme encéphalique sain dont les lobes temporaux, ainsi que les cochlées. Ceci est surtout vrai si le complément est délivré au lit tumoral post opératoire et non à la fosse postérieure en totalité. Une comparaison dosimétrique fut réalisée par St Clair au MGH de Boston.(154) Classiquement à Boston, les enfants sont irradiés exclusivement par protons par l'un des deux bras isocentriques. Au niveau crânio-spinal, les patients sont positionnés en décubitus ventral, immobilisés par une contention thermomodulable, parfois sous anesthésie générale lorsque l'enfant n'est pas coopérant. Le rachis est traité au moyen de 2 ou 3 champs postérieurs avec jonctions mobiles. Tous les corps vertébraux sont irradiés chez les jeunes enfants afin de permettre une répartition de dose homogène en leur sein et réduire le risque de déformation. L'encéphale in toto est traité par deux champs latéraux non opposés légèrement obliques vers l'arrière afin de préserver les cristallins tout en couvrant la lame criblée de l'ethmoïde, site de rechute classiquement décrit. Ces volumes crânio spinaux reçoivent ainsi une dose de 23,4 GyE (âge > 3 ans et risque standard) ou 36 GyE (risque élevé). Le complément sur la fosse postérieure est délivré par 3 faisceaux pour atteindre une dose de 54 à 55,8 GyE.



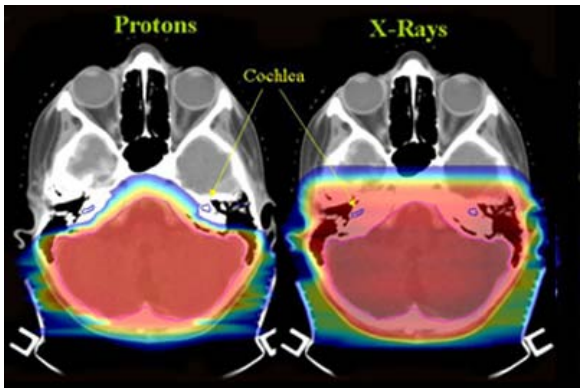


Figure 89 : ***Dosimétrie comparant photons et protons dans le traitement d'un médulloblastome. Crédit : MGH***

Au final il n'existe aucun essai prospectif randomisé de phase III comparant photonthérapie et protonthérapie dans le médulloblastome. Le bénéfice de la protonthérapie sur les études dosimétriques est caricatural et proposer ce type d'essai ne serait pas éthique tant il semble évident qu'un organe recevant 0 Gy a moins de risque de complication radio induite qu'un organe irradié à dose plus forte…

L'irradiation des médulloblastomes a été posée comme une indication prioritaire de protonthérapie au gantry au CPICO. Le tableau suivant résume l'expérience de cette institution en protonthérapie pédiatrique.

Localisation tumorale	n	Suivi médian (mois)	Dose médiane (GyE)	Résultats (localement contrôlés // vivants)	Toxicité
Chordomes cervicaux et de la base du crâne	27	35 [9-86]	70 [60-72]	23 // 23	2 neuropathies XII, 1 épilepsie, 1 radionécrose temporale 1 déficit visuel, 3 anomalies de croissance, 65% hypopituitarisme
Chondrosarcomes de la base du crâne	4	35 [9-86]	65 [54-67]	4 // 4	
Autres sarcomes basi crâniens	3	35 [9-86]	55 [45-60]	3 // 3	
Rhabdomyosarcomes des tissus mous facio orbitaires	6	18 [4-103]	50 [50-52]	4 // 6	1 rétinopathie
Autres sarcomes des tissus mous	5	18 [4-103]	60 [54-62]	3 // 2	
Crâniopharyngiomes	33	27 [3-164]	54 [52-56]	29 // 33	90% d'hypopituitarisme, 27% de ralentissement idéo-moteur, 2 altérations visuelles
Gliomes de bas grade	15	22 [12-74]	54 [50-54]	12 // 15	
Méningiomes	6	69 [30-130]	57 [55-60]	3 // 6	
Gliomes de haut grade	6	25 [10-95]	54 [43-64]	6 // 9	
Fibromes naso pharyngiens	1				
Rétinoblastomes	1				
Tumeurs à cellules géantes	1				

Tableau 22 : ***Expérience du CPICO dans le traitement des tumeurs pédiatriques par association photons-protons ou protons seuls.*****(136)**

Penchons nous sur les toxicités de la protonthérapie en pédiatrie. Dans le cadre des tumeurs de la fosse postérieure, Lin et al. ont montré que les cochlées recevaient en moyenne 25 % de la dose prescrite par protons contre 75 % de celle prescrite par photons. D'autre part, si 40 % du volume des lobes temporaux étaient complètement protégés avec les protons, 90 % recevaient au moins 31 % de la dose prescrite avec les photons.(155)

Miralbell et al. ont effectué une comparaison théorique entre une irradiation par photons et une par protons chez un enfant atteint d'un médulloblastome. Deux hypothèses ont été comparées, celle défavorable nécessitant une irradiation de l'ensemble des ventricules et celle plus favorable de l'irradiation de la fosse postérieure seule. Les auteurs ont conclu que la probabilité d'avoir un quotient intellectuel (QI) inférieur à 90 était d'environ 25 % après une irradiation de 30 Gy dans l'ensemble des ventricules. La probabilité de faire chuter le QI de 10 à distance de l'irradiation de la fosse postérieure, d'un enfant âgé de 4 ans, était, pour une technique standard par photons, conformationnelle tridimensionnelle par photons et par protons, de respectivement 79, 40 et 38 %. Les taux de risque entre irradiations conformationnelles tridimensionnelles par photons et par protons étaient peu différents, mais ceci est probablement secondaire au fait que l'irradiation de la fosse postérieure a peu de retentissement sur le quotient intellectuel.(146)

Les mêmes auteurs ont étudié la dosimétrie d'une irradiation cervico spinale chez un enfant de 2–3 ans, pour compléter une irradiation crânienne dans le cadre d'un médulloblastome. Ils ont comparé les effets d'une dose de 27 Gy délivrée par photons de 6 MV à ceux de la même dose délivrée par protons de 100 MeV. Avec les photons, 100 % des corps vertébraux recevaient plus de 50 % de la dose prescrite, alors que seulement 20 % de ce volume recevait la même dose par protons. Avec les photons, 44 % du volume cardiaque recevait 60 % ou plus de la dose prescrite alors que la technique par proton permettait d'éviter complètement cet organe. En termes de croissance, les auteurs ont précisé que le gain de taille des enfants, irradiés par protons, pourrait atteindre plus de 10 cm.(156)

La plupart des auteurs ont estimé que l'intérêt des protons augmentait avec la taille de la tumeur.(157) D'autre part, cette notion d'épargne tissulaire est primordiale chez l'enfant, chez lequel le risque de second cancer radio-induit est élevé. À partir d'un modèle théorique d'estimation de l'incidence de second cancer, Miralbell et al. ont évalué ce risque pour quatre techniques différentes d'irradiation (radiothérapie par photons avec ou sans modulation d'intensité et protonthérapie avec ou sans modulation d'intensité). Avec les protons, ce risque était réduit d'un facteur 8 à 15 dans le cadre d'un traitement d'un médulloblastome, comparativement aux photons.(138)

Les ions carbone en pédiatrie

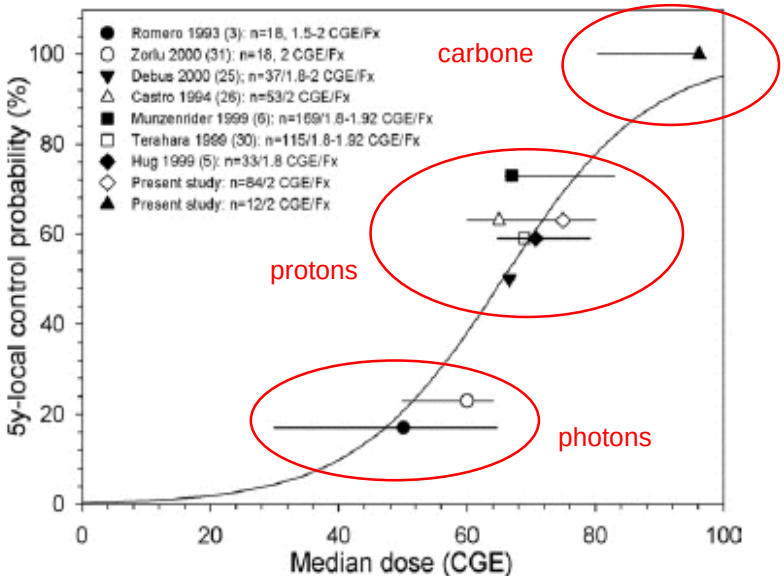


Figure 90 : ***Compilation des résultats des études d'irradiation des chordomes de la base du crâne : contrôle local à 5 ans. Schulz-Ertner, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2007***

Les ions carbone possèdent une EBR plus élevée que les protons et sont généralement utilisés dans des schémas hypofractionnés. Le seul article de la littérature mentionnant l'utilisation de l'hadronthérapie par ions carbone chez l'enfant fait état de 17 patients âgés de moins de 22 ans (6-21 ans) au sein de la cohorte des patients traités pour chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne au GSI (n = 394) entre 1997 et 2007.(137) 7 patients avaient moins de 18 ans au moment de l'irradiation. Ces tumeurs bénéficient d'un effet dose évident (figure 90) En moyenne 60 GyE en 20 fractions et 20 jours sont délivrés par balayage actif sur le PTV2 défini comme le GTV avec une marge de 1 à 2 mm (7 fractions de 3 GyE par semaine) soit une dose équivalente à 75 GyE pour un

fractionnement classique et un rapport α/β à 2 Gy pour les tissus sains à renouvellement lent.

La période de surveillance était de 3 mois pour une durée totale médiane de 49 mois (3-112). Les effets précoces furent tous cotés de grade 1 (échelle CTCAE) : épidermite, alopécie transitoire, conjonctivite, otite, mucite. Quant aux effets tardifs, il fut décrit l'instauration d'un traitement substitutif chez un patient dont la fonction antéhypophysaire était limite avant la radiothérapie. Un enfant présenta une légère asymétrie faciale et il ne fut décrit aucun cancer secondaire ni handicap neuropsychique. Un patient développa une récidive en bordure de champ à 60 mois. Il fut réirradié à la dose de 45 GyE. En fin de discussion l'auteur recommande l'utilisation prudente des ions carbone chez les enfants pour lesquels les autres modalités de radiothérapie offrent un taux de contrôle local insuffisant, lorsque la protonthérapie n'est pas disponible et dans le cadre d'essais cliniques.

Perspective : les (anti)particules « exotiques »

Potentialisation des neutrons de thermalisation par le ^{10}Bore : la *boron neutron capture therapy* (BNCT)

Cette technique, théoriquement prometteuse, consiste à utiliser le contingent lent des faisceaux de neutrons pour provoquer une réaction nucléaire au niveau des cellules tumorales préalablement saturées de bore. En effet, le ^{10}Bore possède une très importante section efficace d'absorption des neutrons thermiques (de l'ordre de 100 fois celle des tissus sains), ce qui induit une une production de particules alpha de 1,47 MeV et d'ions lithium secondaires de 0,84 MeV. Ces particules ont un parcours résiduel de quelques microns et déposent donc une dose très localisée. La réussite de cette technique est donc bien sûr directement liée à la capacité à faire absorber spécifiquement le bore par la tumeur. Imaginée par H. J. Taylor en 1935, cette technique connaît ces dernières années un nouvel essor. Les problèmes de développement de cette technique sont liés à la nécessité d'avoir une forte concentration de ^{10}Bore dans la tumeur et une proportion suffisamment importante de neutrons lents.

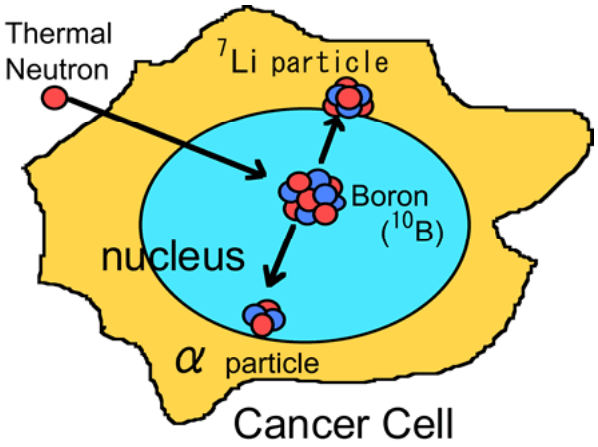


Figure 91 : ***Principe de la BNCT***

Elle est actuellement utilisée expérimentalement dans les glioblastomes et les cancers de la tête et du cou en rechute locale à l'hôpital universitaire d'Helsinki (Finlande), au Japon, en Suède, en Italie, à Petten (Pays-Bas), au MIT de Boston (USA) et à *l'University of Washington* de Seattle (USA).

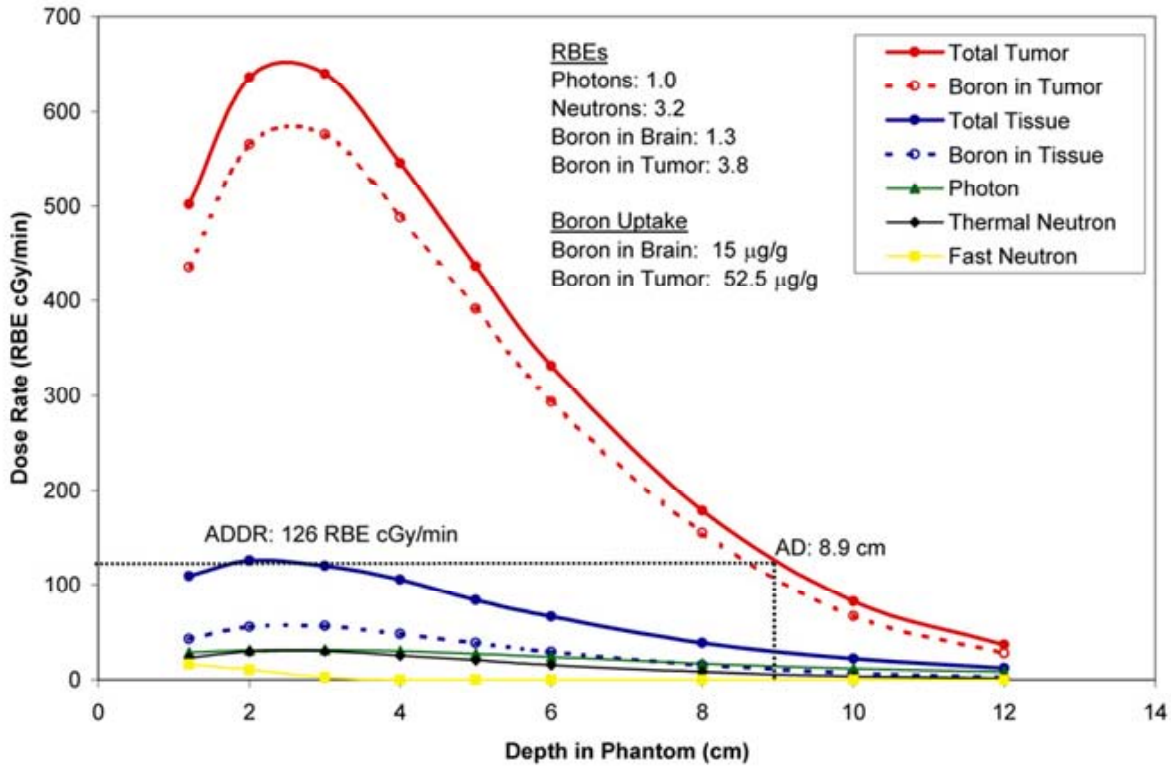


Figure 92 : ***Courbe de rendement en profondeur et EBR comparatives des produits de la capture neutronique par le bore dans la tumeur (rouge) et les tissus sains (bleu). Crédit : MIT.***

Les particules hybrides : mésons π et anti protons

Les particules dites hybrides se comportent comme des rayonnements de faible TEL à leur entrée tandis qu'en fin de parcours après avoir ralenti, elles sont capturées par un noyau du milieu qui se fragmente ce qui produit des particules secondaires de TEL élevé.

Fowler and Perkins ont pour la première fois évoqué en 1961 un intérêt à traiter des patients sélectionnés par des pions (mésons π negatifs). Il s'agit d'hadrons formés d'un quark down et d'un anti quark anti up, possédant une charge négative (-1) et une masse 250 fois plus élevée que l'électron. Ils sont donc facilement mobilisables par des champs magnétiques et du fait de leur masse et leur charge, possèdent un rendement en profondeur caractérisé par un pic de Bragg en fin de parcours, lorsqu'ils perdent leur énergie cinétique. Il en résulte à ce niveau des intéractions nucléaires avec la matière et la production de particules secondaires de TEL élevé Des études radiobiologiques ont été réalisées chez les rongeurs.

Leur OER fut estimé à 2,2 et l'EBR dans la zone du pic à 1,5 aussi bien pour l'effet anti tumoral, la tolérance aiguë et la tolérance tardive.(158) Les premiers essais cliniques ont été réalisés au *Los Alamos Meson Physics Facility* (LAMPF) en 1974 sur des sujets atteints de diverses localisations réputées radiorésistantes et en situation localement avancée ; 228 patients ont pu recevoir ces particules jusqu'à la clôture du programme en 1981. De 1979 à 1991, 367 patients ont été traités au *Tri University Meson Facility* (TRIUMF) à Vancouver avant que ce programme ne soit également stoppé en 1994 au vu du faible nombre de patients inclus, de la complexité des traitements et des progrès de la radiothérapie conventionnelle. Mentionnons enfin l'expérience du *Swiss Institute for Nuclear Research* (SIN) de Villigen, rebaptisé *Paul Scherrer Institute* (PSI) en 1988, qui possède la plus grande série clinique avec 508 patients traités de 1980 à 1991. Les pions négatifs sont obtenus par la collision de protons incidents de 590 MeV sur une cible en Bérylium. Les pions secondaires ainsi obtenus sont ensuite focalisés et acheminés au patient par une série d'aimants. Les résultats à long terme de Los Alamos ont été publiés en 1987. Ils ont porté sur les 129 patients ayant été traités par pions seuls, avec un recul de 4,5 à 9 ans. 28% ont eu un contrôle local durable et 9% ont souffert de complications tardives de grade supérieur ou égal à 3.(159). La fenêtre thérapeutique semble très étroite et les résultats ne sont pas meilleurs qu'avec les autres particules pour un coût supérieur. D'autre part le débit de dose étant faible, les temps d'irradiation sont généralement élevés. Pour finir le faisceau primaire est contaminé par des électrons, muons et autres particules non désirées et diffusant en dehors des volumes cibles. Les mésons ne sont plus utilisés depuis 1995.

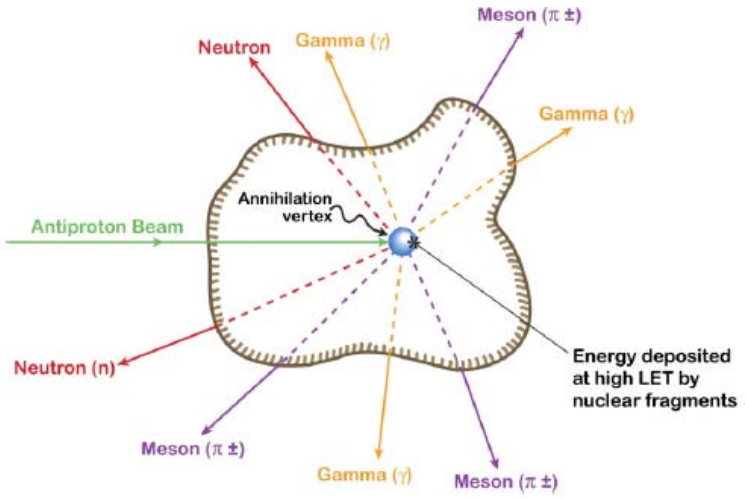


Figure 93 ***: Principe de l'antiprotonthérapie***

L'intérêt thérapeutique des antiprotons a été soulevé par Gray et Kalogeropoulos en 1985. Protons et leurs anti particules ont exactement les mêmes pouvoir d'arrêt et efficacité biologique tout au long de leur trace jusque dans la région du pic de Bragg où les particules perdent leur énergie cinétique. A ce moment, les antiprotons s'annihilent avec des noyaux atomiques de la matière relarguant une énergie de 1,88 GeV correspondant à deux fois l'énergie de repos du proton. Cet excédent énergétique est converti en 4 ou 5 pions positifs π^+, négatifs π^- et/ou neutres π^0. Ce méson π^0 est très instable et se voit instantanément dégradé en photons gamma d'énergie comprise entre 70 et 300 MeV pouvant être détectés (imagerie). Les pions chargés quant à eux pénètrent dans le noyau induisant une cascade intra nucléaire aboutissant à la fragmentation de ce noyau. Les fragments chargés ont un parcours très court, un TEL élevé et vont déposer leur énergie à proximité de leur lieu de production.

Ils peuvent par ailleurs être utilisés à des fins d'imagerie en temps réel et sont responsables de l'augmentation de l'effet biologique des anti protons par rapport aux faisceaux de protons. Les anti protons incidents peuvent également s'annihiler avec des noyaux plus lourds ce qui conduit à la production de neutrons indésirables beaucoup plus pénétrants qui doivent être considérés en thérapie.(160) Gray et Kalogeropoulos ont estimé qu'au final l'éxcès d'énergie déposé par les anti protons et leurs produits de réaction nucléaire atteignait 30 MeV/anti particule ce qui a été confirmé expérimentalement par Sullivan. Ce chiffre correspond à un doublement de l'EBR dans la zone du pic de Bragg en comparaison aux protons de même énergie. Le rationnel thérapeutique était donc basé cette majoration du dépôt de dose en fin de parcours. Les antiprotons ne peuvent être produits qu'au CERN en bombardant une cible par un faisceau de protons de 26 GeV. Il en résulte des anti particules de 3,6 GeV qui sont ensuite décélérés dans un anneau. Michaël Holzscheiter a présenté au cours de *l'Heavy Ion Therapy and Space Symposium 2009* les résultats dosimétriques du groupe AD-4 du CERN.(161) Débutée en 2003, cette collaboration a étudié l'effet biologique des champs d'antiprotons sur les lignées humaine FaDu et V79 de hamster chinois. Un programme de dosimétrie absolue et relative pour les champs pulsés d'antiparticules a alors été développé en utilisant les données de ces expériences. L'EBR des protons et antiprotons calculées dans les mêmes conditions ont été inter comparées du plateau au pic de leur courbe de rendement en profondeur (expériences réalisées au GSI de Darmstadt et au TRIUMF de Vancouver). En parallèle, les mêmes expériences ont été reproduites avec un champ d'antiprotons de 126 MeV (profondeur du pic = 11 cm) d'1 cm de profondeur (pic de Bragg étalé) afin d'en déterminer l'EBR. Enfin à l'aide de simulations Monte Carlo, l'effet de la dose liée à l'annihilation isotropique déposée en périphérie du pic de Bragg a été étudié.(162) Un centre d'étude physique des antiprotons et ions lourds (*FAIR : Facility for Antiprotons and Ion Research*) est en cours de construction sur le site du GSI.

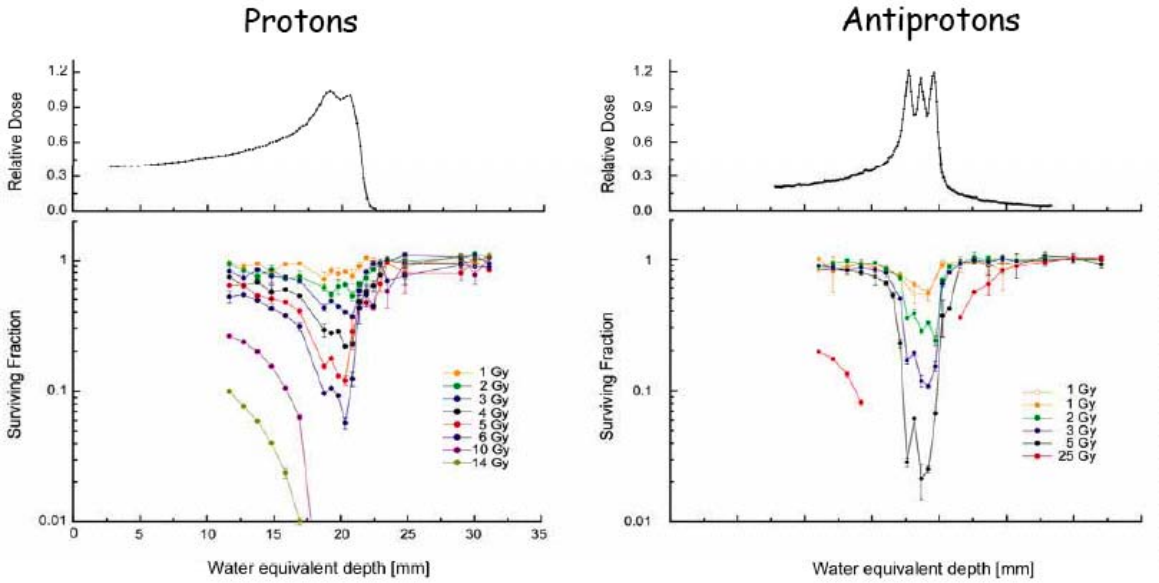


Figure 94 : ***Rendement en profondeur et efficacité biologique comparée des protons (gauche) et anti protons (droite) de même énergie sur une lignée V-79 de hamster chinois, d'après Holzscheiter.***

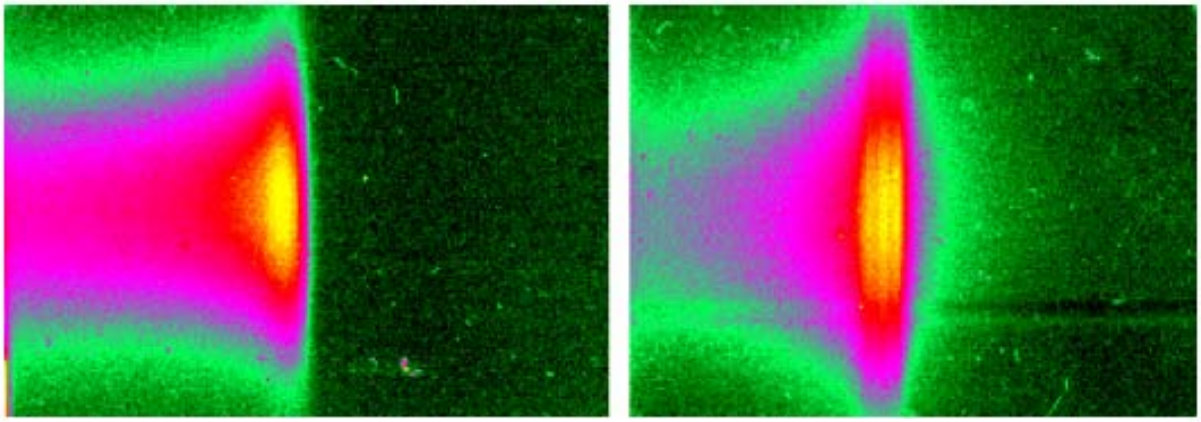


Figure 95 : ***Profil de dose pour un faisceau de protons (gauche) et d'anti protons (droite) de 47 MeV (pic de Bragg étalé). D'après Bassler et al., 2008.***

La particule idéale ???

Dans les années 80, les physiciens et radiothérapeutes de Berkeley autour de Tobias ont publié un article de revue comparant les divers ions disponibles au niveau physique et biologique, aboutissant à des recommandations d'utilité thérapeutique.(163) La particule idéale doit posséder un faible OER et simultanément une EBR élevée.

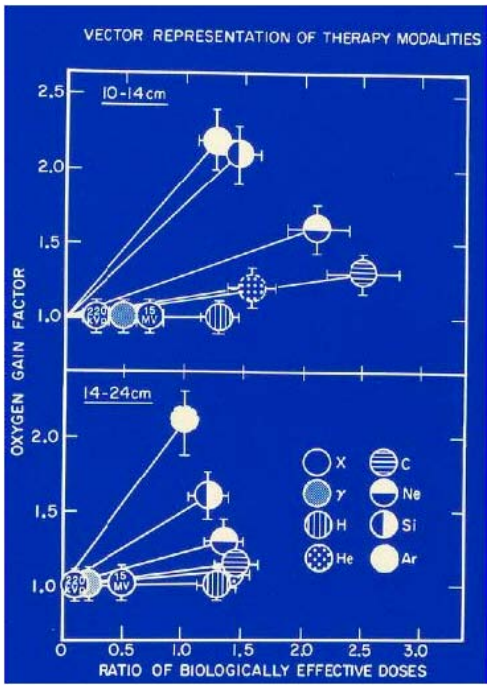


Figure 96 : ***Représentation vectorisée de l'intérêt médical comparé des hadrons pour les tumeurs superficielles (haut) et profondes (bas), d'après Tobias et al. Notons que l'oxygen gain factor est inversement proportionnel à l'OER.***

Ajoutons que plus le numéro atomique augmente, plus l'OER diminue et donc plus l'effet anti tumoral est fort mais d'un autre côté plus il y a production de fragments indésirables ce qui augmente le risque de mutagénèse et carcinogénèse. Au final les travaux menés à Berkeley avaient conclus que les ions de numéro atomique compris entre le carbone et le silicium s'avéraient les plus intéressants pour la thérapie anti cancéreuse. Pour les tumeurs superficielles et de petite taille, les ions carbone et néon sont les plus efficaces. Pour les tumeurs profondes et volumineuses, protons, carbone et hélium sont similaires. La carcinogénèse induite par les ions légers fut rapportée suite à l'expérience pionnière de Berkeley entre 1975 et 1986. 609 patients furent traités par ions He. 425 (262 pour mélanome choroïdien) ont reçu plus de 30 GyE et étaient vivants à 2 ans. Parmi ces derniers, 3 (0,7%) ont présenté un second cancer 1,5 à 10 ans après : 2 fibrosarcomes et un ostéosarcome. 99 patients parmi les 299 traités par ions Ne ont pu être suivi selon les mêmes modalités pour le risque carcinogène.

2 patients (2,2%) ont présenté respectivement après 6 et 6,5 ans un sarcome indifférencié et un angiosarcome.(164)

Le choix des équipes japonaises et allemandes s'est porté sur le carbone pour ses propriétés biologiques et ballistiques et la relative faible importance du phénomène de fragmentation matérialisé après le pic. En outre le TEL dans la région du plateau (tissus sain) est faible alors qu'il est élevé dans la région du pic de Bragg (tumeur) ce qui aboutit à un effet différentiel intéressant.

On peut regretter que des études comparatives plus aprofondies n'aient pas été réalisées... La fragmentation produit des éléments de TEL élevé et de numéro atomique inférieur à l'espèce primaire comme le bore pour les ions carbone. Il s'avère que les ions de numéro atomique inférieur à 6 (Hélium et Lithium en particulier) pourraient être une alternative intéressante au carbone : la queue de fragmentation est négligeable, le plateau est de TEL faible et seule la région du pic de Bragg a un TEL élevé. En outre les coûts de production seraient moindres. Les centres d'Heidelberg et Pavie réunissent les conditions techniques pour reprendre de telles études. Les antiprotons semblent également très prometteurs mais les essais cliniques n'ont pas encore débuté.

Si l'on souhaite rester pragmatique, la particule idéale doit avoir les propriétés suivantes :

- être contrôlable
- minimiser le volume de tissus sains irradiés par la dose la plus faible possible
- avoir un transfert d'énergie permettant aux tissus sains de se réparer
- être délivrée de façon très précise dans la grande majorité des indications thérapeutiques
- être produite et acheminée au patient et exploitée par des moyens les moins coûteux possibles.

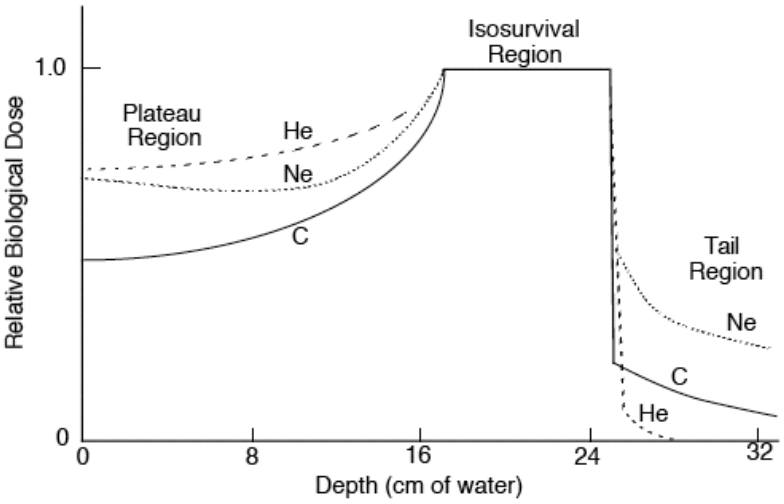


Figure 97 : ***Rendement en EBR en profondeur normalisé pour des pics de Bragg étalés d'ions He, C et Ne. L'EBR dans la zone d'entrée ainsi que la fragmentation distale semble être en faveur des ions carbone, d'après Chu, ICRU-IAEA meeting, 18-20 March 2006.***

En ce sens les protons semblent répondre au mieux à ces critères (165) ce d'autant plus que des centres clés-en-mains beaucoup plus économiques commencent à être fournis par les industriels.

Les ions ^{12}C ont une pénombre la térale et distale plus étroites offrant une meiileure balistique. En revanche leur distribution est plus complexe eu égard à la variation de l'EBR avec

la profondeur, le type de tissu traversé, le fractionnement...

Les protons ^{1}H sont généralement administrés selon un fractionnement standard (1,8 à 2,0 Gy/fraction) à l'exception des mélanomes de l'unvée alors que les ions ^{12}C sont délivrés par de fortes fractions (hypofractionnement).

Les résultats de ces traitements sont à apprécier en terme de taux de contrôle local rapporté à l'incidence des complications de grade ≥ 3.

A ce jour, il semble y avoir un avantage à utiliser les ions ^{12}C pour traiter les chordomes de la base du crâne et du sacrum, les cancers bronchiques non à petites cellules de stade 1 non opérables, les mélanomes muqueux des voies aéro digestives supérieures et les cancers du rein. Les protons apparaissent au moins aussi efficaces que les ions ^{12}C dans le traitement des chondrosarcomes de la base du crâne, des mélanomes de l'uvée, des carcinomes épidermoïdes des voies aéro digestives. Avec l'hypofractionnement utilisé dans l'hadronthérapie par ions ^{12}C, une escalade de dose (équivalente biologique) a pu être réalisée sans majoration de l'incidences des complications jusqu'à maintenant.

Avec l'apparition des premiers centres capables de délivrer à la fois des protons et des ions plus lourds, Herman Suit suggère ainsi d'irradier le CTV (maladie microscopique) par protons et de compléter la dose sur la maladie macroscopique par ions carbone. Le recours à un fractionnement standard pourrait permettre d'optimiser l'EBR (166). Encore une fois, ceci nécessite d'être étayé par des essais cliniques comparant protons *versus* ions carbone ou traitement combiné (protons + ions carbone) *versus* traitement standard.

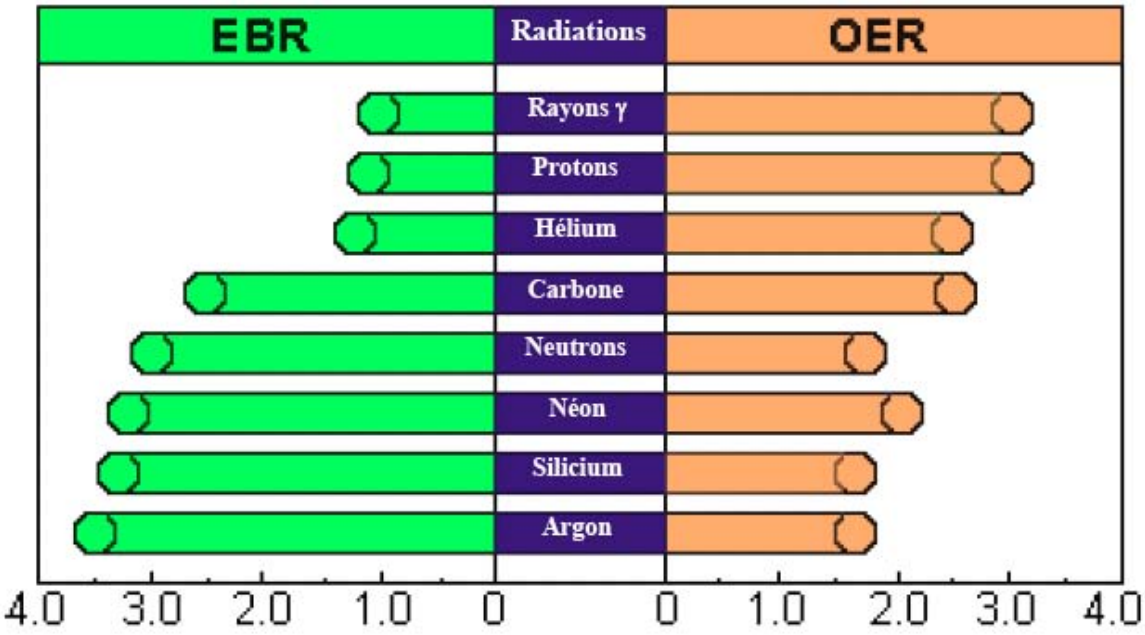


Figure 98 : ***Avantages biologiques comparés de différents types de radiations, brochure du NIRS Chiba***

Au cours des dernières décennies quelques équipes médicales ont pu développer l'utilisation des ions légers pour le traitement des tumeurs cancéreuses. Ces développements se sont faits en « parasite » sur de grands instruments de recherche (Berkeley, GSI-Darmstadt, PSI-Villigen) ou en médicalisant de « vieilles » machines de physique nucléaire (Harvard, Orsay).

Ces expériences ont démontré la faisabilité et l'utilité médicale des protons et des ions et ont permis de développer une offre de soin hautement spécialisée et relativement peu accessible. Sur un plan médical, ces applications sont entièrement dévolues au traitement loco-régional des cancers.

On estime à près de 25% la proportion des patients cancéreux dont on est incapable de traiter de manière curative la maladie loco-régionale (soit environ 60 000 par an en France) et pour lesquels un progrès substantiel est possible grâce à l'utilisation des protons et des ions légers. Malgré les progrès constants de la radiothérapie conventionnelle, les performances des faisceaux de protons sont telles que beaucoup de plans de traitement seraient révolutionnés par leur utilisation. Si une révolution technologique pouvait mettre facilement à la disposition des radiothérapeutes des faisceaux de protons, ces particules domineraient totalement la radiothérapie et représenteraient sans doute à terme plus des deux tiers des indications, voire encore davantage. Ainsi, une demande spécifique médicale est en train de naître avec des spécifications énergétiques relativement modestes, mais avec des spécificités en matière de coût, d'intensité, de précision, de sécurité, de disponibilité et de contrôle qui sont particulièrement complexes et exigeantes. Une nouvelle génération de machines est attendue. Notamment pour la réalisation de traitements de radiothérapie à très haut débit de dose (THDD) dans un soucis de maîtrise du mouvement des organes (respiration, mouvements propres des organes…) et d'efficience des installations. Ceci nécessite d'explorer le comportement radiobiologique des tissus sains et néoplasiques à très haut débit de dose (1 à 10 Gy par seconde, le débit standard actuelle est de 1 à 2 Gy par minute). Nous savons depuis plusieurs années que les réactions moléculaires initiales à l'irradiation sont extrêmement rapides et se développent dans les 10 à 20 premières secondes.(167) Dans ce laps de temps se produit une variation rapide et ample de la radiosensibilité cellulaire. Les mécanismes de relaxation de la chromatine endommagée par l'irradiation participent très certainement à ces variations. La possibilité de réaliser des séances à des doses plus élevées que 2 Gy et en une seconde permet de délivrer toute la dose aux tissus dans leur état initial que nous pourrions appeler « état d'entrée ». Cet aspect de la radiosensibilité est actuellement inconnu, notamment dans ses aspects différentiels cancer / tissus sains.

Nous faisons face aujourd'hui à des changements de paradigmes fondamentaux en radiothérapie. L'application d'une dose standard pour tous les malades, quelles que soient les caractéristiques du patient et de la tumeur, l'utilisation d'une distribution de dose homogène sur le volume cible, quelle que soit l'hétérogénéité tumorale (en prolifération, en oxygénation), l'absence de toute adaptation de la dose donnée en fonction de changements au niveau tumoral pendant la radiothérapie fractionnée, l'ignorance de l'impact du mouvement respiratoire et du mouvement d'organes sur la position de la cible, vont rapidement faire partie intégrante du passé de la radiothérapie.

Nous avons vu évoluer notre spécialité d'une discipline initialement basée sur une approche empirique pure, transiter par quelques balbutiements d'améliorations techniques dans les années 70-80, pour finalement déboucher ces cinq dernières années sur une réelle révolution technologique, grâce aux énormes progrès en informatique, en biologie, en robotique et en imagerie. Nous discutons aujourd'hui l'implémentation en routine de techniques comme la RCMI, l'IGRT, la radiothérapie asservie aux mouvements respiratoires (4ème dimension), les projets d'hadronthérapie. Mentionnons enfin une « 5ème dimension » qui n'est rien d'autre que l'application des connaissances en radiobiologie et biologie moléculaire. L'avènement de drogues ciblées vient à point nommé, car ces modalités thérapeutiques vont pouvoir être associées à des traitements en radiothérapie de plus en plus ciblés et individualisés. Tous ces efforts n'ont qu'un seul but, l'amélioration du pronostic et la préservation de la qualité de vie des patients.

S'il est vrai que l'application de ces nouvelles modalités d'irradiation demande des investissements importants tant sur le plan humain que financier, il n'en demeure pas moins que la radiothérapie reste une des modalités thérapeutiques les moins onéreuses en oncologie. Pour clore, ajoutons que malgré l'enthousiasme suscité par cette « seconde révolution technologique » pour reprendre les propos du Pr Jean-Marc Cosset[1], il est nécessaire et vital d'en évaluer le rapport bénéfice-risque au sein d'essais randomisés. Certains radiothérapeutes estiment que ces essais sont inutiles devant l'évidence du bénéfice, et prétendent que la seule question intéressante est de mesurer l'ampleur de ce gain et non pas de savoir si un gain est possible, s'empressant d'introduire ces technologies dans la pratique clinique quotidienne...(168)

[1] Pr. Jean-Marc Cosset, Des Rayons contre le Cancer, éd. Robert Laffont
La première révolution technologique se réfère à l'arrivée des rayons X de haute énergie dans les années 1950-60 (bombes au Cobalt et 1ers accélérateurs linéaires).

Partie 3 :

Les ions légers du rayonnement cosmique

L'environnement spatial et les adaptations physiologiques

Née le 4 octobre 1957 avec le lancement de Spoutnik, l'astronautique met l'espace à la portée de la technologie humaine. Instrumentalisé par l'homme, l'espace a permis et permet à l'Humanité de faire de grands bonds en avant dans des domaines variés : météorologie, étude de la Terre, télécommunications, système GPS, étude des exoplanètes et de l'Univers. La Conquête spatiale a débuté voici un demi-siècle et se trouve encore aujourd'hui au centre de colossaux intérêts plitiques et économiques. Les satellites d'observation, de télécommunications ou les sondes planétaires sont tous des engins automatiques chargés d'appareils de mesure qui relaient sur Terre les informations collectées. En inaugurant l'ère des vols habités, Youri Gagarine et ses successeurs ont transformé cette prouesse technologique en une nouvelle aventure de l'espèce humaine. Le débat politique récent le prouve encore : les missions spatiales habitées extrêmement coûteuses en ressources humaines et financières semblent de moins en moins indispensables. La présence de l'homme dans l'espace est toutefois apparue irremplaçable pour exécuter les tâches complexes, les expériences scientifiques, la maintenance des installations. Toutes ces opérations nécessitent de réagir en temps réel face à des perturbations inattendues de l'environnement. A ce jour plus de 500 hommes et femmes ont goûté à l'ivresse de la microgravité et de la vision de notre planète par le hublot de la navette. L'exploration du Système Solaire est une motivation plus récente. La NASA en collaboration avec les agences spatiales internationales avait ainsi programmé et financé des missions habitées interplanétaires de longue durée à l'horizon 2020 sous le gouvernement Bush. Le programme *Constellation* envisageait ainsi de retourner sur la Lune grâce à une nouvelle flotte de navettes (Orion), module lunaire (Altaïr) et lanceurs (Arès). Barack Obama éclairé par la Commission Augustine a mis un terme au programme coûteux (12 milliards de dollars) de retour sur notre satellite, optant pour une prolongation de l'activité de la Station Spatiale Internationale avant de lancer directement les missions habitées vers Mars. Les navettes américaines (Atlantis, Discovery et Endeavour) effectuent ainsi cette année leurs derniers vols avant d'être bradées à 28,8 millions de dollars chacune. La question centrale et qui nous concerne ici est celle de la capacité de notre organisme à s'adapter aux conditions particulières de l'environnement spatial. La biologie et la médecine spatiale sont de nouvelles disciplines nées voici un-demi siècle et visant à assurer la survie de l'homme dans l'espace, à comprendre les effets de l'environnement extra terrestre sur la biosphère, et peut-être aussi à rechercher des formes de vie extra terrestres. L'environnement spatial se montre hostile pour la santé des spationautes par trois principaux aspects. Le confinement dans l'espace restreint des engins spatiaux pendant des périodes plus ou moins longues expose l'équipage à des problèmes comportementaux parfois sévères. La microgravité peut mener à une ostéoporose, une modification des compartiments hydro-électrolytiques, une sarcopénie, des troubles du rythme cardiaque, une désorganisation du rythme nycthéméral, un déconditionnement vestibulaire, une relative immunodépression et une hypotension orthostatique au retour.(169) L'environnement radiatif spatial se montre enfin très différent et autrement hostie comparé à celui rencontré sur Terre. Ajoutons une amplitude de 300 °C à la surface de l'engin spatial et les conditions de vide quasi absolu dont les spationautes doivent tenir compte au cours des sorties extra-véhiculaires. Signalons pour finir les perturbations physiologiques secondaires au retour au sol : reconditionnement neurologique, vestibulaire, cardiovasculaire...

Origine et composition de l'Univers

Pour mieux comprendre l'origine et les effets du rayonnement cosmique sur l'individu, étudions de façon sommaire l'origine et la composition de l'Univers.

La théorie du *Big Bang*

Hubble a montré que les galaxies semblaient s'éloigner de nous, à une vitesse d'autant plus grande qu'elles étaient lointaines. Cette propriété fondamentale implique que l'Univers est en expansion. La théorie moderne du *Big Bang* a été pour la première fois introduite par Gamow, en collaboration avec Ralph Alpher et Hans Bethe en 1948.

Le *Big Bang* s'est produit il y a environ 14 milliards d'années. Nous ne pouvons donc observer que les objets dont la lumière a mis moins de 14 milliards d'années à venir jusqu'à nous : c'est l'Univers observable. Impossible de savoir quoi que ce soit de ce qui pourrait exister « au-delà », et qui ne pourra se dévoiler peu à peu qu'au fur et à mesure que la lumière nous arrivera. L'Univers observable a donc une taille finie.

Trois grands arguments en faveur du modèle du *Big Bang* sont présentés ici : le décalage vers le rouge des galaxies, qui implique une expansion générale de l'Univers, l'existence du fonds diffus cosmologique et de ses petites fluctuations, origines des grandes structures observées actuellement, et les résultats de la nucléosynthèse.

1. En examinant des spectres de galaxies dans les années 1920, les astronomes américains Vesto Slipher et Edwin Hubble ont les premiers montré de façon irréfutable que presque tous les spectres présentaient des raies d'absorption ou d'émission décalées vers le rouge par rapport aux mêmes raies observées en laboratoire. Hubble a de plus montré en 1929 que le décalage vers le rouge des galaxies était d'autant plus élevé que leur distance (mesurée par une autre méthode) était grande. Il en a conclu qu'il observait là un effet de type Doppler-Fizeau, où la fréquence semble plus basse lorsque la source s'éloigne et plus élevée lorsqu'elle se rapproche de l'observateur.

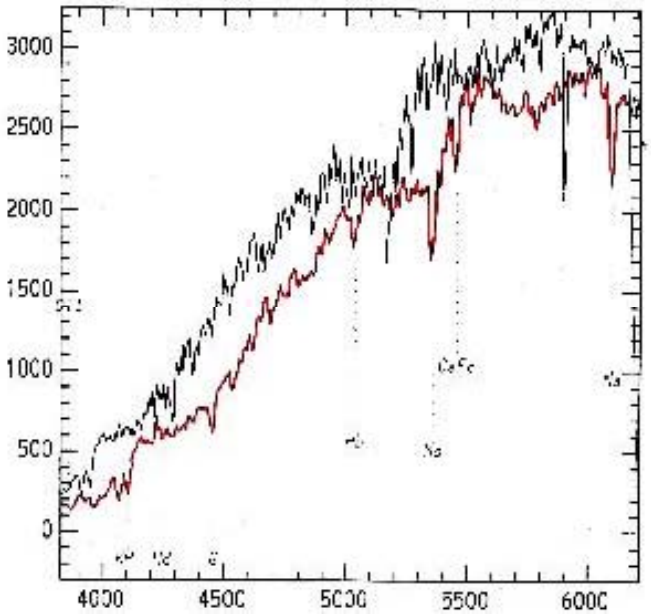


Figure 99 ***: Spectres en lumière visible d'une galaxie très proche (Messier 31), en noir, et d'une galaxie plus lointaine dont on cherche à mesurer le décalage spectral, en rouge. Un logiciel permet d'estimer avec précision de combien le spectre rouge doit être décalé pour être superposé au spectre noir, ce qui donne une mesure de son décalage spectral relativement à celui, bien connu, de M 31.Crédit : Florence Durret***

2. Dans les années 60, les premiers radiotélescopes observant notre galaxie ont détecté un signal supérieur à celui prévu. De plus, le signal observé était isotrope, non polarisé et constant dans le temps. Après avoir éliminé l'hypothèse d'artéfacts techniques, les théoriciens l'ont attribué à un fond diffus cosmologique, rayonnement qui aurait été émis par l'Univers tout entier environ 300 000 ans après le *Big Bang*, au moment où protons et électrons ont commencé à se recombiner pour donner des atomes d'hydrogène, laissant s'échapper les premiers photons. Les hautes températures régnant dans l'Univers primordial (plus d'un milliards de degrés) ont laissé une « empreinte » dans l'Univers sous la forme d'un rayonnement cosmologique fossile.(170) Ce rayonnement est celui d'un corps noir à une température de 2,73 K. Les fluctuations de l'image suivante correspondent à des fluctuations en température de quelques millièmes de degrés. Ces fluctuations correspondent aussi à de faibles inhomogénéités de la densité de la matière (tant ordinaire que sombre). Éventuellement, ces hétérogénéités dans la répartition de la matière donneront naissance aux étoiles et aux galaxies.

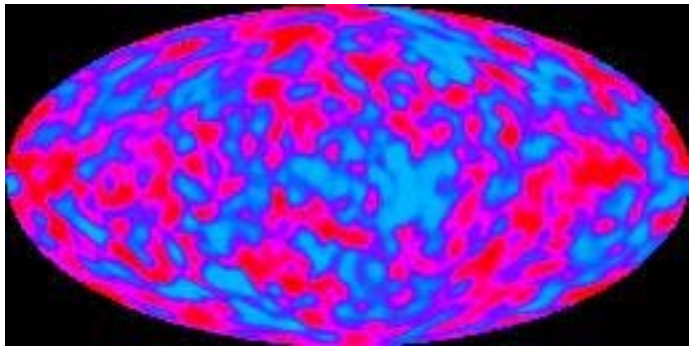


Figure 100 ***: Fond diffus cosmologique vu par le satellite Hubble***

3. Un troisième argument : la surabondance des éléments légers (hydrogène, hélium, lithium) dans l'Univers signe qu'ils ont effectivement été produits pendant la nucléosynthèse primordiale et non stellaire. Nous y reviendrons plus loin. Ce fait a été corroboré par l'étude de l'abondance des éléments « légers » dans les quasars lointains. Les quasars sont des noyaux de certaines galaxies, qui contiennent un trou noir massif (quelques millions à quelques milliards de masses solaires). Toute la matière contenue dans le centre de la galaxie tombe en spiralant sur le trou noir. Dans cette chute, la matière chauffée à des températures très élevées émet de la lumière à toutes les longueurs d'ondes de l'ultraviolet à l'infrarouge. On observe également une augmentation de la fraction d'hélium au sein des galaxies proches, signe de l'enrichissement progressif du milieu interstellaire par les éléments synthétisés par les étoiles.

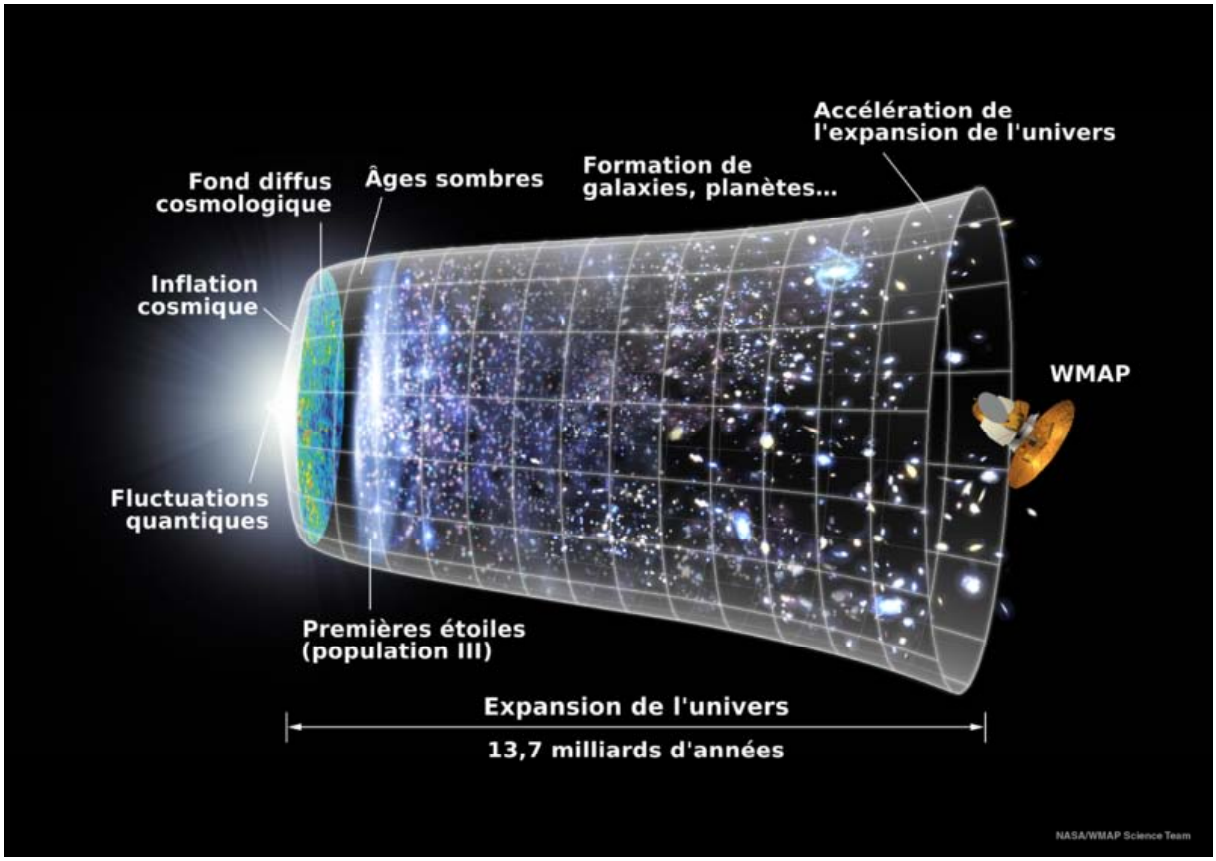


Figure 101 : ***Panorama de l'histoire de l'Univers***

Au cours des premières secondes, le taux d'expansion de l'Univers est extrêmement élevé (on parle d'une phase inflationniste), et une partie de son contenu, dominé initialement par de l'énergie, se transforme en matière ordinaire (protons, neutrons, électrons) et en matière sombre (dont la nature est encore inconnue à ce jour). Après quelques minutes, une partie de la matière ordinaire a déjà été transmutée en hydrogène, deutérium, hélium et lithium lors d'un épisode de nucléosynthèse primordiale.

Par la suite, et pour les prochaines 380 000 années, l'expansion de l'Univers se poursuit sans aucun événement majeur. Les photons qui remplissent l'Univers interagissent constamment avec les électrons de telle sorte que l'Univers se comporte comme un immense brouillard dans lequel la lumière ne peut circuler facilement. Au fur et à mesure que l'expansion se poursuit, la température moyenne de l'Univers diminue. Lorsque l'Univers atteint un âge de 380 000 ans, sa température moyenne est d'environ 3 000 degrés, les électrons s'associent aux protons pour former de l'hydrogène neutre, et les photons peuvent alors circuler librement et les 4 forces fondamentales peuvent exercer leur action propre. L'Univers devient transparent. Le rayonnement cosmologique fossile est un reflet de cette époque lointaine.

Dans son article décrivant pour la première fois la relativité générale en 1916, Einstein applique sa toute nouvelle théorie de la gravitation à l'espace-temps dans son ensemble. L'objet d'étude est non plus le champ gravitationnel généré par une masse isolée mais bien le champ gravitationnel associé à toute la matière contenue dans l'Univers. Compte tenu de l'ambition de cet objectif - il s'agit d'obtenir une théorie scientifique de tout l'Univers, Einstein dut recourir à une hypothèse simplificatrice en vue de pouvoir caractériser simplement l'aspect global de l'Univers, ainsi que la distribution de la matière qui l'habite. Cette hypothèse porte le nom de principe cosmologique parfait procédant de deux postulats fondamentaux:

- Principe d'isotropie : les propriétés cosmologiques ne dépendent pas de la direction choisie pour en réaliser l'étude de sorte que l'Univers, à grande échelle, puisse être considéré en bonne approximation comme identique à lui-même dans n'importe quelle direction.
- Principe d'universalité : les caractéristiques du cosmos sont indépendantes de la position du cosmologiste ainsi que de l'époque à laquelle il les met en évidence. Les résultats des observations concernant les propriétés globales de l'Univers ne doivent donc pas dépendre ni de l'endroit ni de l'époque où elles ont été réalisées. Ce second principe sera mis en défaut par les observations.
- Finalement, la version restreinte du principe cosmologique présuppose que l'Univers se doit d'être homogène et isotrope mais ses propriétés physiques, comme la densité moyenne de matière, ont varié et varieront au cours du temps ce qui est à l'origine du modèle actuel de l'Univers.

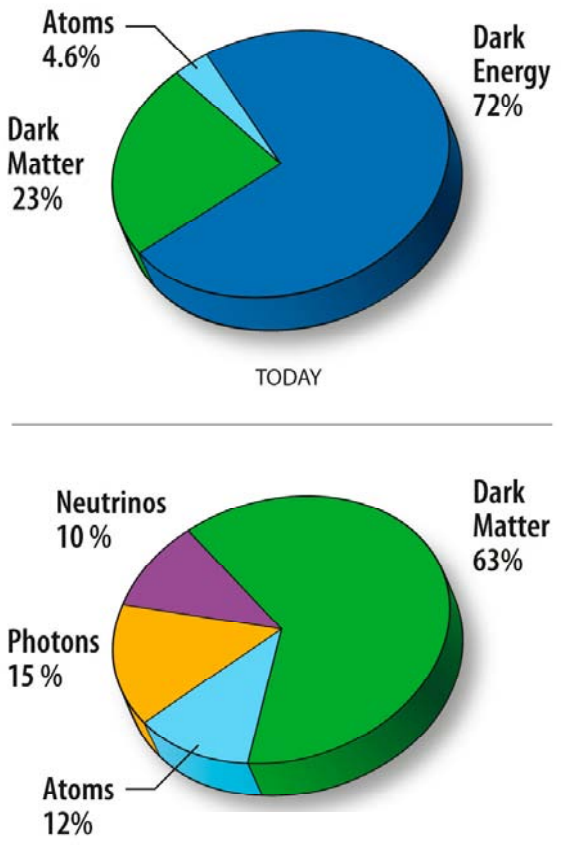


Figure 102 : ***Composition comparative de l'Univers actuel (haut) et à 380 000 ans (bas).***

Composition de l'Univers : le modèle standard

Dans le jargon astrophysique, le terme « rayonnement » désigne toute population de particules ou ondes électromagnétiques ultra-relativistes et la « matière », toute population de particules non-relativistes.

la matière ou les particules non-relativistes

Cette composante comprend l'ensemble de la matière se déplaçant à des vitesses négligeables devant celle de la lumière. La pression qui lui est associée est négligeable. Cette catégorie reprend donc la matière constituant étoiles et galaxies (protons, neutrons, électrons en régime non-relativiste) mais également la matière noire froide.

les radiations ou les particules relativistes

Cette composante comprend l'ensemble de la matière se déplaçant à des vitesses non-négligeables devant celle de la lumière. La pression qui lui est associée n'est dès lors plus négligeable. Cette catégorie reprend donc la lumière (radiations électromagnétiques émises par les étoiles, photons du fonds diffus cosmologique, etc.) mais également d'autres particules comme les neutrinos de faible masse et la matière noire chaude.

la constante cosmologique ou plus généralement l'énergie noire. Cette composante, dont l'origine profonde demeure encore un mystère, a été récemment mise en évidence par diverses observations cosmologiques. Cette composante est caractérisée par une pression négative qui produit une accélération de l'expansion cosmique (« gravitation répulsive »), alors que les deux composantes précédentes produisent une décélération (« gravitation attractive »). Il s'agit finalement de l'énergie du vide interstellaire.

Il reste cependant des zones d'ombre, comme par exemple la nature de la matière noire, qui est l'une des grandes questions ouvertes de l'astrophysique du XXIème siècle. L'existence de cette matière sombre est inférée à partir des perturbations gravitationnelles qu'elle apporte à la matière lumineuse

La matière qui nous entoure et nous constitue est composée de 117 éléments chimiques que nous retrouvons jusqu'aux confins de l'Univers. Pour fabriquer des éléments de plus en plus lourds, il semblerait qu'il suffise d'ajouter quelques protons et neutrons à un noyau déjà existant. En réalité, ces réactions de fusion ne sont pas si faciles à obtenir car deux forces différentes et opposées interviennent dans son mécanisme :

- L'interaction nucléaire forte, qui lie les neutrons et les protons dans le noyau. Très intense, elle n'agit qu'à très faible distance, pas plus loin que le rayon du noyau ;

- L'interaction électromagnétique à laquelle sont soumises toutes les particules chargées, qui agit à longue distance. Elle empêche les noyaux des atomes, chargés positivement, de s'approcher assez près les uns des autres. Elle crée en quelque sorte une barrière répulsive.

Pour arriver à franchir cette barrière et se rapprocher suffisamment pour fusionner, les noyaux doivent se trouver dans un état d'agitation très grand ; il faut des températures très élevées, largement supérieures au million de degrés. On trouve des températures aussi élevées soit dans les premières minutes de l'Univers, soit au centre des étoiles.

Gamow avait compris que la dilatation de l'Univers entraînait son refroidissement, et que par conséquent l'Univers à ses débuts devait être très chaud et dense. Il expliquait ainsi la formation des premiers noyaux d'atomes par fusion thermonucléaire. En revanche, pour expliquer l'existence de carbone ou de noyaux plus complexes, la théorie de Gamow ne convenait pas. L'énigme a été résolue par Hoyle, qui montra que les noyaux simples pouvaient fusionner dans les étoiles pour former des noyaux plus lourds. La richesse de la matière peut s'expliquer ainsi ; au cours des trois premières minutes de l'existence de l'Univers, a eu lieu la nucléosynthèse primordiale.

Elle permet d'expliquer l'abondance de l'hydrogène, de son isotope le deutérium (^{2}H=D) et des deux isotopes stables de l'hélium (^{3}He et ^{4}He). La formation de certains noyaux plus lourds tels que le lithium (Li), le béryllium (Be) et le bore (B) s'explique par des réactions de spallation. Au sein des étoiles, les réactions de fusion se produisent et transforment les noyaux d'atomes. C'est la nucléosynthèse stellaire. Pour les noyaux plus lourds que le fer, les réactions de fusion ne sont plus possibles, les éléments sont plus rares et leur synthèse est due à un autre type de réaction nucléaire : la capture de neutrons qui a lieu dans les supernovae.

Nucléosynthèse primordiale

La synthèse des éléments légers se passe dans les trois premières minutes après le Big Bang, quand l'Univers passe d'une température inimaginable à une température de l'ordre d'un milliard de degrés. Cet Univers dense et chaud est rempli de photons mais aussi de particules d'autant plus exotiques que l'on est près du Big Bang. En effet, chacun de ces photons transporte une énergie d'autant plus grande que la température est élevée. Du coup, l'interaction entre deux photons d'énergie suffisante E peut donner naissance à une paire composée d'une particule de masse m et de son antiparticule (chaque particule a une antiparticule associée, de caractéristiques équivalentes mais de charge électrique opposée), dans un domaine relativiste. En même temps a lieu le processus inverse : l'annihilation d'une paire particule antiparticule, avec production de deux photons. Quand la température diminue, cet équilibre entre photons et paire est brisé. Les particules peuvent alors s'annihiler avec leurs antiparticules. Pour des raisons qui ne sont pas encore tout à fait claires, il semble bien qu'au cours de ces processus de création de la matière, qu'on appelle la baryogénèse, il y a eu un excès léger de matière par rapport à l'antimatière. L'univers contient alors une soupe de quarks, d'électrons et de neutrinos, de toutes les antiparticules associées et bien sûr des photons très énergétiques.

$$
\begin{array}{lcl}
\mathrm{p+n} & \rightarrow & \mathrm{D}+\gamma \\
\mathrm{D+n} & \rightarrow & {}^3\mathrm{H}+\gamma \\
\mathrm{D+p} & \rightarrow & {}^3\mathrm{He}+\gamma \\
\mathrm{D+D} & \rightarrow & {}^3\mathrm{H}+\mathrm{p} \\
\mathrm{D+D} & \rightarrow & {}^3\mathrm{He}+\mathrm{n} \\
\mathrm{D+D} & \rightarrow & {}^4\mathrm{He}+\gamma \\
{}^3\mathrm{H}+\mathrm{p} & \rightarrow & {}^4\mathrm{He}+\gamma \\
{}^3\mathrm{He}+\mathrm{n} & \rightarrow & {}^3\mathrm{H}+\mathrm{p} \\
{}^3\mathrm{He}+\mathrm{n} & \rightarrow & {}^4\mathrm{He}+\gamma \\
{}^3\mathrm{H}+\mathrm{D} & \rightarrow & {}^4\mathrm{He}+\mathrm{n} \\
{}^3\mathrm{He}+\mathrm{D} & \rightarrow & {}^4\mathrm{He}+\mathrm{p} \\
{}^3\mathrm{He}+{}^3\mathrm{He} & \rightarrow & {}^4\mathrm{He}+2\mathrm{p} \\
{}^4\mathrm{He}+\mathrm{D} & \rightarrow & {}^6\mathrm{Li}+\gamma \\
{}^4\mathrm{He}+{}^3\mathrm{H} & \rightarrow & {}^7\mathrm{Li}+\gamma \\
{}^4\mathrm{He}+{}^3\mathrm{He} & \rightarrow & {}^7\mathrm{Be}+\gamma \\
{}^6\mathrm{Li}+\mathrm{n} & \rightarrow & {}^7\mathrm{Li}+\gamma \\
{}^6\mathrm{Li}+\mathrm{p} & \rightarrow & {}^7\mathrm{Be}+\gamma \\
{}^7\mathrm{Li}+\mathrm{p} & \rightarrow & {}^4\mathrm{He}+\gamma \\
{}^7\mathrm{Be}+\mathrm{n} & \rightarrow & {}^7\mathrm{Li}+\mathrm{p} \\
{}^7\mathrm{Be}+\mathrm{e}^- & \rightarrow & {}^7\mathrm{Li}+\gamma
\end{array}
$$

Figure 103 : ***réactions de la nucléosynthèse primordiale***

Vers 10^{-7} s, quand la température de l'Univers n'est plus que de 5.10^{12} K, la soupe de quarks se condense et apparaissent protons et neutrons. C'est le premier pas de la nucléosynthèse, puisqu'un proton n'est rien d'autre qu'un noyau d'atome d'hydrogène. Au départ, il y a à peu près autant de neutrons que de protons. Les protons se transforment en neutrons par collision avec un antineutrino ou un électron; les réactions inverses transforment le neutron en proton par collision avec un anti-électron (encore appelé positron) ou un neutrino.

Mais au fur et à mesure de l'expansion de l'Univers, les collisions entre particules ne se font plus si nombreuses, et les réactions ne sont plus en équilibre. C'est vers 1s que l'équilibre entre protons et neutrons est rompu et que l'on se retrouve avec environ un neutron pour 7 protons. La nucléosynthèse procède alors par addition de neutrons ou de protons sur les noyaux existants. La nucléosynthèse primordiale qui a eu lieu dans les 3 premières minutes après le Big Bang a donné naissance aux éléments les plus légers, hydrogène, hélium et lithium. Il va falloir attendre plusieurs centaines de millions d'années l'allumage des premières étoiles pour que la nucléosynthèse reprenne, pour donner les éléments chimiques que nous connaissons.

Nucléosynthèse stellaire à l'origine de la production des éléments lourds

Les étoiles sont des boules de gaz, en équilibre, et qui émettent de la lumière grâce aux réactions de fusion nucléaire qui ont lieu en leur sein. À l'œil nu ou au télescope, on ne voit que la surface lumineuse des astres. En astrophysique, de nombreuses découvertes ont été faites ces dernières années grâce à des télescopes au sol ou embarqués à bord de satellites.

L'ensemble du spectre électromagnétique est utilisé, depuis les ondes radio jusqu'aux rayons X ou gamma, chaque domaine spectral apportant des informations spécifiques :

- La lumière visible renseigne sur les différentes réactions nucléaires qui se produisent au sein des étoiles tout au long de leur vie ;

- Les ondes radio, les rayons X et gamma révèlent les phénomènes parfois très violents qui adviennent à la fin de la vie d'une étoile : supernovae, pulsars, étoiles à neutrons, trous noirs. L'interprétation des données de tous ces rayonnements permet de déterminer l'énergie produite par l'étoile, la température à sa surface et sa composition chimique. Toutes les étoiles que nous observons sont constituées d'hydrogène et d'hélium, plus une pincée d'éléments plus lourds. La première phase de la vie d'une étoile va consister à brûler de l'hydrogène pour en faire de l'hélium, ce qui nécessite d'atteindre une température de 10 millions de degrés au moins. L'énergie produite par les réactions de fusion nucléaire permet à l'étoile de briller, mais aussi de ne pas s'effondrer sous son propre poids. Une étoile massive est capable d'engendrer en son cœur des températures et des pressions assez élevées pour amorcer toute une série de réactions de combustion de plus en plus complexes, en commençant par la combustion du carbone en néon, sodium et magnésium, puis la combustion du néon en oxygène, celle de l'oxygène en silicium. Les produits de chaque réaction s'accumulent au centre de l'étoile pour servir ensuite de carburant à la combustion suivante. L'étoile finit donc par avoir une structure en pelure d'oignon, avec au centre un cœur de fer, puis une couche de silicium, une couche d'oxygène, une couche de carbone, une couche d'hélium pour finir par l'enveloppe d'hydrogène. Mais après le fer, c'est fini : la fusion du fer n'étant pas énergétiquement favorable, les réactions de combustion doivent s'arrêter là, et la production d'énergie aussi. S'ensuit un effondrement rapide de l'étoile qui finit en explosion de supernova. Dans le cataclysme, la majeure partie de l'étoile et de sa production de noyaux sera dispersée dans l'espace. À noter que la production d'une étoile peu massive comme le Soleil s'arrête au carbone.

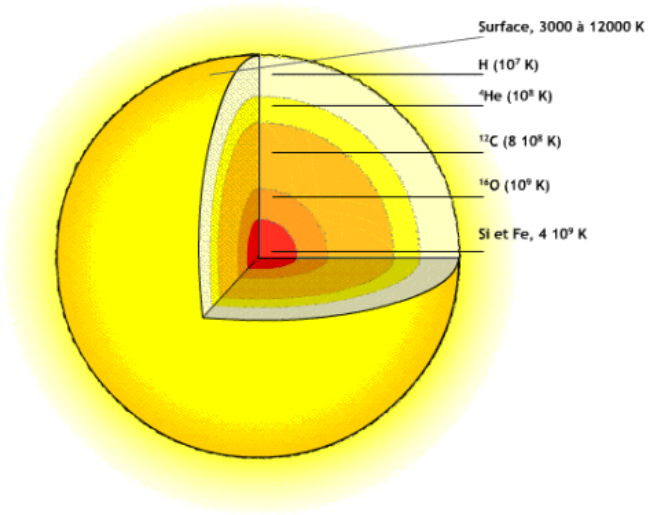


Figure 104 : ***structure en pelure d'oignon d'une étoile massive.***

La vie d'une étoile est une succession de contractions gravitationnelles et de cycles de combustion nucléaire.

Une étoile en bon état de fonctionnement est une étoile qui brille, et si elle brille, elle brûle lentement. Le cycle du combustible dans les étoiles est particulièrement économique : les produits d'un cycle de combustion servent de combustible au cycle suivant. Ainsi, l'hélium, issu de la fusion de l'hydrogène, brûle pour donner, par fusion thermonucléaire, le carbone et l'oxygène, lesquels seront ultérieurement transformés en silicium. Au fur et à mesure, les durées des cycles raccourcissent considérablement, car le combustible devient de moins en moins énergétique.

Les étoiles de petite masse, comme le Soleil, ne parviennent à brûler que l'hydrogène et l'hélium. Puis une partie de leur enveloppe est expulsée et elles deviennent des naines blanches, étoiles ayant épuisé leurs ressources nucléaires.

Les étoiles plus massives, de dix à des centaines de fois plus grosses que le Soleil, ont des températures plus élevées en leur centre. La combustion nucléaire est plus rapide et va plus loin que la combustion de l'hélium. Au-delà de la fusion du carbone, une forte perte d'énergie, occasionnée par une émission importante de neutrinos engendrée par la chaleur, épuise littéralement l'étoile. La combustion thermonucléaire s'arrête au fer, noyau le plus stable de l'Univers, il est non combustible.

Si bien que lorsque cet élément s'accumule au cœur des étoiles massives, celles-ci sont condamnées. Leur cœur, ayant atteint une densité importante, se détend comme un ressort, engendrant une onde de choc qui balaie la matière qui l'entoure. L'implosion du cœur se double d'une explosion de l'étoile. Celle-ci, nommée supernova, émet une lumière vive, que les astrophysiciens perçoivent en observant la galaxie à laquelle appartient l'étoile. Une étoile à neutrons ou un trou noir reste au centre de la supernova.

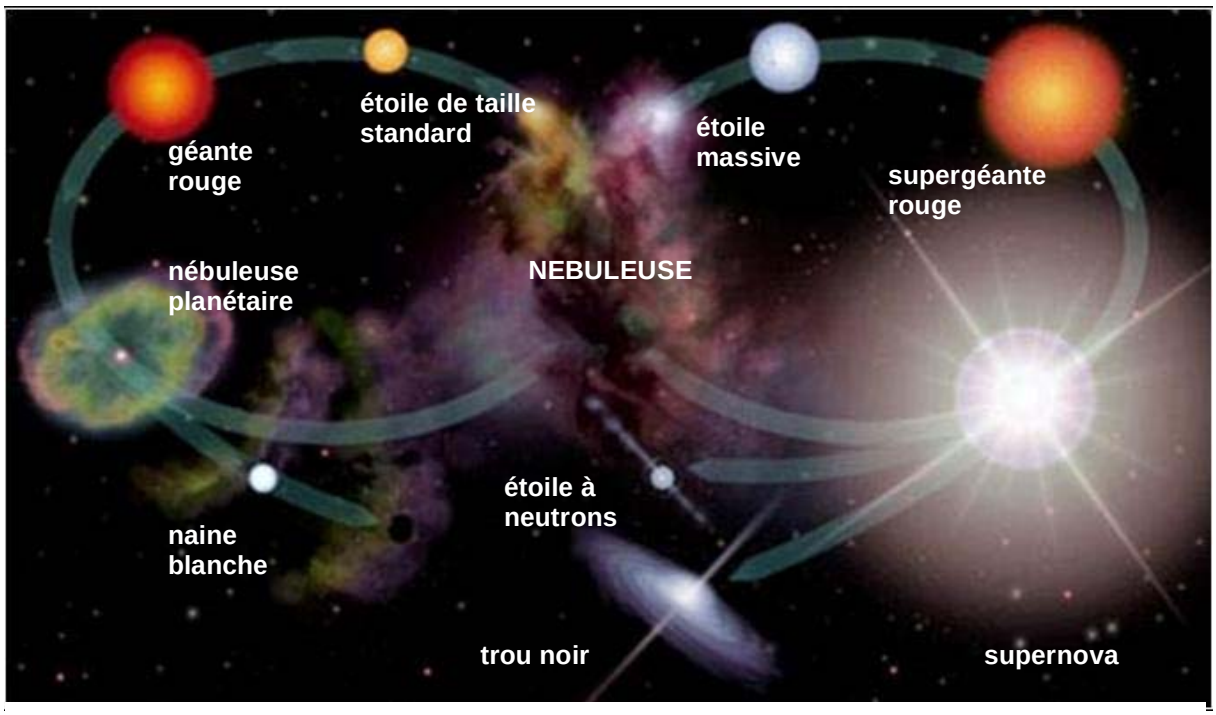


Figure 105 : ***Cycle des étoiles. Deux modes évolutifs différents selon la masse initiale.***

Une supernova est une étoile qui explose après implosion, ou effondrement, de son cœur. Elle devient aussi brillante que des milliards d'étoiles. Les supernovae sont les résultats d'événements spectaculaires mais rares, leur fréquence est de l'ordre de trois par siècle dans les galaxies semblables à la nôtre.

Les supernovae sont importantes pour la compréhension de notre galaxie. En effet, elles chauffent le milieu interstellaire, elles y dispersent les éléments lourds et elles accélèrent les rayons cosmiques. Les observations des supernovae sont basées sur leur courbe de lumière, c'est-à-dire l'évolution de leur luminosité au cours du temps, de leur luminosité maximale et de leur spectre. La comparaison de ces différentes données permet de classifier les supernovae.

Dans un premier temps, la présence, ou non, d'hydrogène dans le spectre permet de classifier les supernovae en deux types : I (absence d'hydrogène) et II (présence d'hydrogène).

Mais à cette classification spectroscopique traditionnelle, s'est substituée récemment une distinction physique caractérisant le mode d'explosion : thermonucléaire ou gravitationnel.

- les supernovae thermonucléaires

Lorsque deux étoiles cohabitent, elles gravitent l'une autour de l'autre, c'est un système binaire. Les supernovae de type thermonucléaire surviennent dans les systèmes binaires lorsqu'une des deux étoiles est une naine blanche. La matière de la première tombe sur la naine blanche, dont la masse atteint alors 1,4 fois celle du Soleil. Elle s'effondre et explose. Toute la matière est dispersée dans l'espace, il ne reste rien au centre de la supernova.

- les supernovae gravitationnelles

Une supernova de type gravitationnelle correspond à l'explosion d'une étoile en fin de vie. Elle explique la formation des éléments les plus lourds de l'Univers. L'énergie libérée en une journée correspond à celle de notre Soleil durant ces trois derniers millions d'années. Elle éjecte d'énormes quantités de gaz et de poussière.

L'implosion du cœur d'une étoile massive, suivie immédiatement d'une expulsion de l'enveloppe, libère une fabuleuse énergie, essentiellement sous forme de neutrinos. Seul un dix millième de l'énergie totale se manifeste sous forme de lumière visible.

Selon la masse initiale de l'étoile qui explose, l'implosion du cœur de fer d'une étoile massive laisse subsister un objet dense que l'on peut identifier à une étoile à neutrons ou à un trou noir.

Au centre de l'étoile massive qui va devenir supernova, la densité est telle que le proton se transforme en neutrons en capturant un électron. Cette boule de neutrons d'un diamètre d'une trentaine de kilomètres restera après l'explosion à l'emplacement de la supernova, c'est une étoile à neutrons.

La matière qui est projetée dans l'espace lors de l'explosion est soumise à un très important flux de neutrons qui s'échappe de l'étoile à neutrons. Les noyaux les plus lourds de la nature sont ainsi formés par capture rapide de neutrons par les noyaux issus de différentes phases de combustion de l'étoile dans les couches externes de la supernova qui explose. C'est le phénomène de nucléosynthèse explosive. Par exemple, les études ont permis de comprendre la production de l'or dans l'Univers par une succession de captures de neutrons et de désintégrations.

Les deux variétés de supernovae ne produisent pas les éléments dans les mêmes proportions, ni n'explosent au même rythme (une thermonucléaire pour cinq gravitationnelles). Les supernovae gravitationnelles produisent efficacement quantité d'éléments entre le carbone et le calcium, l'oxygène étant le plus abondant, alors que les supernovae thermonucléaires fournissent le fer et les éléments voisins. Selon les estimations, environ 50 % du fer viendrait de ce type de supernovae.

Les ondes de choc produites par les supernovae brassent, agitent et échauffent le milieu interstellaire. Elles accélèrent sur leur passage des noyaux d'atomes et des électrons et sont à l'origine du rayonnement cosmique galactique qui lui-même, par les réactions nucléaires (spallation) qu'il induit sur son passage, est responsable de la genèse des noyaux légers, lithium, béryllium et bore.

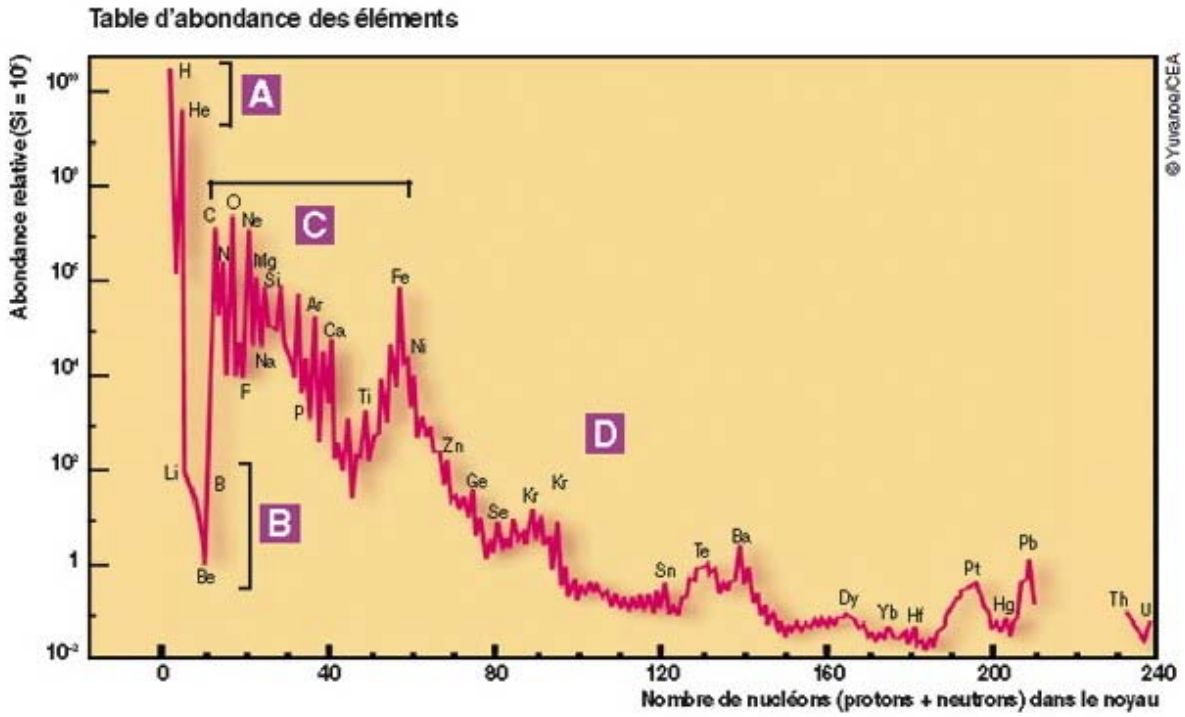


Figure 106 : ***diagramme d'abondance des éléments dans l'Univers ; les 4 modes de formation des atomes sont : (A) nucléosynthèse primordiale, (B) spallation, (C) nucléosynthèse stellaire et (D) capture neutronique. Crédit : CEA.***

La figure ci-dessus reprend les mécanismes à l'origine de la diversité des éléments chimiques. Ainsi, prenons l'exemple de la molécule d'ADN et ses atomes constitutifs : H, C, N, O et P. L'hydrogène est un pur produit du Big Bang. Carbone et oxygène sont produits dans des étoiles massives, pour l'oxygène quand elles explosent en supernova, et pour le carbone un peu plus tôt dans leur vie, quand elles perdent une grande partie de leur masse sous forme de « vent » stellaire. Par contre, l'azote provient essentiellement des étoiles de 2 à 6 masses solaires. Pour finir, le phosphore : encore une production des étoiles massives, de deux manières différentes : c'est à la fois un produit de la combustion du néon dans le coeur de l'étoile, mais aussi un des produits de la nucléosynthèse explosive. Les autres atomes sont produits dans des étoiles des masses diverses et dispersés via leur explosion. La molécule qui porte l'information génétique nécessaire à la vie sur Terre n'existe que grâce aux générations successives d'étoiles de toutes masses qui ont enrichi en éléments chimiques le nuage interstellaire galactique où s'est formé le système solaire. Nous sommes donc bien, littéralement, des « poussières d'étoiles ».

L'Univers actuel

Concrètement, l'Univers est à l'heure actuelle extrêmement peu dense (quelques atomes/m^3) et froid (2,73 kelvins, soit -270 °C). En effet, s'il existe des objets astrophysiques très chauds (les étoiles), le rayonnement ambiant dans lequel baigne l'univers est très faible. Les étoiles sont regroupées en galaxies elles mêmes formant des amas. L'espace compris entre les étoiles de notre Galaxie n'est pas vide ; il est constitué d'un mélange extrêmement dilué de gaz et de poussières : le milieu interstellaire (MIS).

Figure 107 : ***Nébuleuse de la tête de cheval***

Dans ce milieu interstellaire, le gaz et les grains de poussière sont intimement mêlés. Le gaz est principalement constitué d'hydrogène, l'élément le plus abondant de l'univers ; ce dernier existe sous forme atomique ou moléculaire. Le gaz interstellaire contient aussi quelques traces d'éléments plus lourds, également sous la forme d'atomes ou de molécules. La poussière interstellaire se présente sous la forme de grains extrêment fins et de composition chimique variée. Parfois, ce mélange se condense en nuages moléculaires géants, constitués de plus d'une centaine de molécules différentes. On les nomme nébuleuses, siege de formation des étoiles par effondrement gravitationnel.

Ajoutons que ce MIS baigne dans un rayonnement électromagnétique couvrant toutes les longueurs d'onde, détectables par des instruments au sol et en orbite. Ce rayonnement est produit par les étoiles, les enveloppes et nébuleuses qui leur sont associés à certaines étapes de l'évolution stellaire, et également au sein des différentes composantes (nuages, poussières, nébuleuses...) du MIS, au cours de processus physiques extrêmement variés.

C'est par l'étude spectroscopique que nous pouvons obtenir des informations sur la composition, la température, la densité, la vitesse de déplacement, le champ magnétique des objets observés. La spectroscopie consiste à séparer la lumière - visible ou non - en ses diverses longueurs d'onde. Nous avons ainsi accès à l'ensemble du spectre électromagnétique :

- dans la gamme des ondes radio : l'hydrogène neutre (21 cm), le rayonnement synchrotron.
- dans la gamme des ondes millimétriques : les molécules, et le rayonnement à 2,7 K qui domine le spectre.
- dans la gamme des rayons infrarouge : les poussières, et les astres dans les zones denses (étoiles en formation).
- dans la gamme des rayons visible et ultraviolet : les étoiles et le gaz ionisé par les étoiles chaudes.
- dans la gamme des rayons X : les plasmas chauds (disques d'accrétion, et plasmas diffus dans les amas).
- dans la gamme des rayons γ : les interactions particule-particule, et particule-rayonnement.

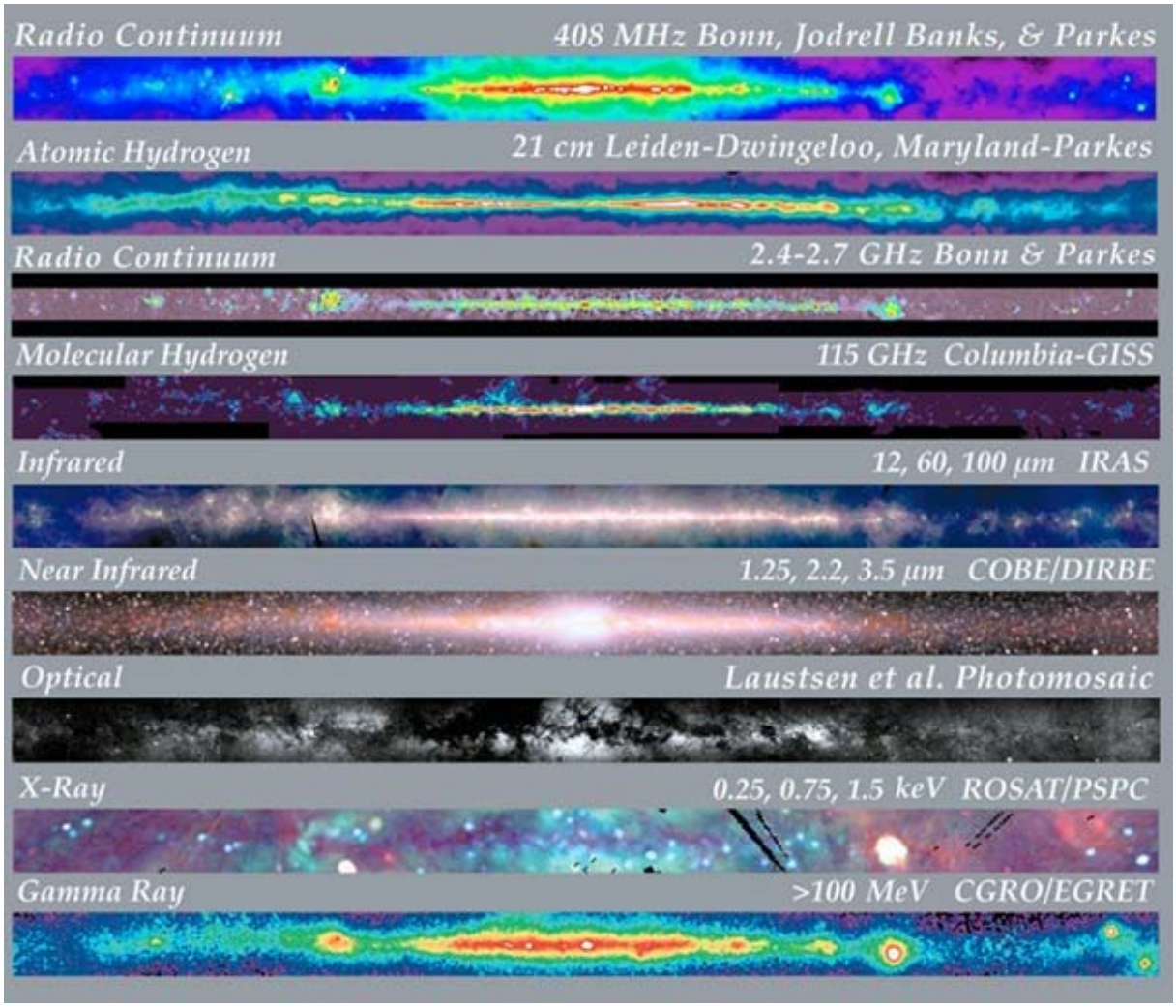


Figure 108 : ***La Voie Lactée vue par divers télescopes spectroscopiques***

A côté du rayonnement électromagnétique, le MIS est baigné par un rayonnement de type corpusculaire : le rayonnement cosmique, constitué d'astroparticules animées de très grandes vitesses, proches de celle de la lumière.
Les trois caractéristiques fondamentales d'une particule de rayon cosmique sont : sa charge électrique, sa masse au repos et son énergie. Cette dernière dépend de la masse au repos et de la vitesse de la particule.

Le rayonnement cosmique : historique

Ces rayons cosmiques ont été observés pour la première fois indirectement par Coulomb en 1785 qui, lorsqu'il travaillait sur les forces électrostatiques, constata des déperditions épisodiques de charge électriques dans ses instruments alors que *« S'il n'est soumis à aucune influence étrangère, un gaz ne doit pas du tout conduire l'électricité. »*

Ces fuites furent caractérisées à la fin du XIXe siècle, peu après la découverte de l'électron par Thomson, et imputées à l'ionisation de l'air devenant ainsi conducteur.

Rutherford et ses collaborateurs ne connaissaient à ce moment que trois façons d'ioniser un gaz : (1) les électrodes, métal chauffé produisant des électrons secondairement accélérés dans le vide, (2) les rayons X de Röntgen émis par interaction de ces mêmes électrons accélérés avec une cible métallique (*Brehmstrahlung*), et (3) la radioactivité (désintégration de noyaux atomiques instables en noyaux plus stables ayant perdu une partie de leur masse, via l'émission d'un rayonnement secondaire α,β ou γ) mise en évidence peu avant par Becquerel. Afin de découvrir lequel de ces mécanismes est à l'origine des fuites de l'électromètre de Coulomb, C.T.R. Wilson alors disciple de Rutherford, mit au point la chambre à ionisation en 1901. Il s'agit d'un ballon de verre empli de gaz et tapissé à l'intérieur d'une feuille d'argent (anode), au centre duquel on trouve une tige conductrice (cathode) reliée à une feuille d'or qui pend en l'absence de charge et s'écarte d'un angle θ proportionnel à la charge électrique impulsée. Le retour à la position initiale se fait progressivement à la fin de l'impulsion électrique du fait de la conductivité du gaz (proportionnelle au temps de décharge). Après une série d'expériences, il s'est avéré qu'une partie de l'ionisation spontanée du gaz était liée à la contamination radioactive de l'instrument et ce phénomène peut être contourné en l'entourant d'un blindage. Il persiste une ionisation résiduelle (± 4 paires d'ions.cm^{-3}.s^{-1}) imputable à des rayons γ très pénétrants donc très énergétiques d'origine indéterminée… La radioactivité tellurique fut incriminée mais rapidement écartée suite aux expériences en ballon menées par Viktor Hess en 1912. En embarquant des électroscopes, il releva les variations du temps de décharge en fonction de l'altitude du ballon. Ainsi après avoir légèrement baissé entre 1000 et 2000 mètres, l'ionisation augmentait rapidement et sans ambiguïté avec l'altitude. Ces valeurs étaient similaires que le ballon prenne ou perde de l'altitude. Köhlhorster qui se munit d'oxygène confirma ces résultats en atteignant jusqu'à 9000 mètres d'altitude le 28 juillet 1914 (ionisation multipliée par 8 par rapport au sol). Les décharges résiduelles des électromètres sont donc liées à des énigmatiques « objets cosmiques pénétrants ». Avec l'éclatement de la Première Guerre Mondiale, les expériences de ces physiciens-aventuriers s'interrompirent. Dans les années 20, Milikan mit au point des instruments miniaturisés et automatisés couplant électromètre, thermomètre et baromètre capables d'enregistrer en continu, pouvant être embarqués à bord de ballons-sondes et atteindre une altitude de 15 000 mètres.

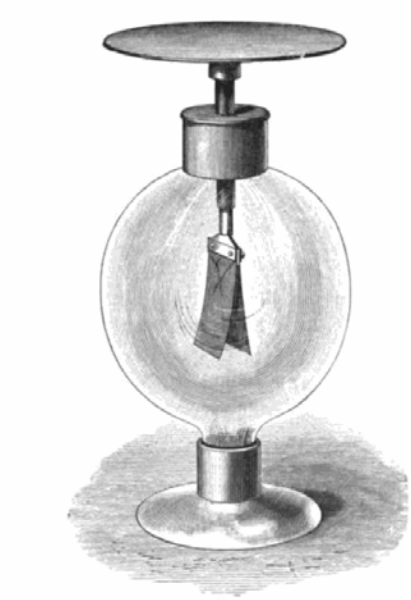


Figure 109 : ***L'électroscope et ses feuilles d'or suspendues à une électrode dans un gaz. Les charges électriques induites provoquent leur écartement.***

Les chambres à ionisation sont des instruments sensibles et fiables, mais ne permettent pas de savoir si l'ionisation est provoquée par des particules neutres ou chargées, ni de dénombrer et encore moins d'identifier les particules ayant traversé l'instrument. Elles ne dénombrent que le nombre d'ions formés par unité de volume et de temps. De nouveaux instruments apportèrent alors un œil neuf.

Le compteur Geiger-Müller est une chambre à ionisation améliorée et miniaturisée, permettant de convertir l'ionisation en courant électrique efférent et en son. En combinant plusieurs de ces compteurs, les physiciens sont parvenus à montrer que les rayons cosmiques sont suffisamment énergétiques pour dépolariser plusieurs instruments superposés et ce d'autant plus qu'ils sont disposés à la verticale. Rossi eut ensuite l'idée de disposer géométriquement sur un même plan plusieurs compteurs. Tous pouvaient parfois se déclencher simultanément comme s'ils étaient touchés simultanément par plusieurs particules. Ces expériences de coïncidence démasquèrent l'existence des gerbes atmosphériques.

Intrigué par les phénomènes optiques résultant de la diffraction des rayons solaires par la brume écossaise, Charles Wilson étudia la production des gouttelettes et observa que la condensation d'air saturé en celles-ci est favorisée par la présence d'ions. Il imagina la chambre à brouillard, dispositif transparent permettant de visualiser en direct la trajectoire de particules qui font condenser l'air humide le long

de leur parcours, renseignant sur leur vitesse, leur direction, leur charge (couplage à des aimants)… Ces traces purent rapidement être photographiées. Parfois, plusieurs traces d'une même origine sont visibles sur le même cliché ce qui apporte un argument supplémentaire en faveur des gerbes. Ces gerbes contiennent des particules positives et négatives en nombres sensiblement égaux ; beaucoup sont arrêtées après des parcours brefs dans le plomb ; certaines gerbes se produisent de novo : elles résultent donc de particules neutres. La chambre à brouillard valut à C.T.R. Wilson le prix Nobel en 1926.

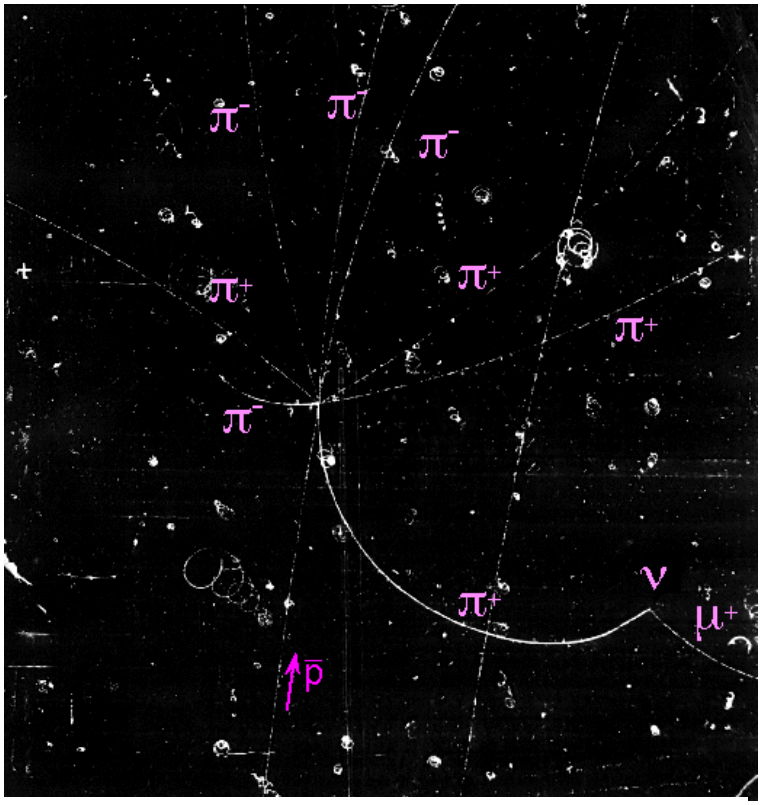


Figure 110 : ***Cliché tiré de la cavité d'une chambre à bulles***

Des traces imputables aux rayons cosmiques furent ainsi immortalisées par hasard à la fin des années vingt puis capturées automatiquement grâce à des compteurs Geiger placés en coïncidence (trajectoires quasi verticales, rectilignes, très énergétiques) ce qui pour la première fois apporta la preuve irréfutable de l'existence de ces rayons en tant que support à la dépolarisation spontanée des électromètres. Certaines traces ne s'infléchissent pas malgré une longueur de trajectoire observable supérieure à 30 cm et la soumission à un champ magnétique de plus de 1 tesla ce qui révèle l'énergie phénoménale véhiculée par ces particules.

Bien que de mieux en mieux caractérisés, les rayons cosmiques n'en demeuraient pas moins mystérieux au début des années trente puisque les scientifiques n'en connaissaient ni la nature, ni l'origine. Limité par la technologie, il ne fut pas pour le moment possible d'en savoir plus sur l'origine du rayonnement primaire c'est pourquoi les cosmiciens se tournèrent vers sa caractérisation et ses modes d'interactions dans l'atmosphère. Rossi s'intéressa en particulier à son pouvoir de pénétration. Il ajoutait entre des compteurs Geiger placés en coïncidence une épaisseur de plomb croissante. Il constata que le rayonnement semblait comporter une composante « molle » absorbée par moins de 10 cm de plomb, et une composante « dure », pénétrante, très partiellement atténuée par une épaisseur d'un mètre de plomb. Le seuil énergétique correspond environ à 100 MeV. Les gerbes observées dans les chambres à brouillard peuvent revêtir une multitude d'aspects (direction, sens, densité, longueur des traces) ce qui souligne la multiplicité des particules-filles résultant des interactions des particules cosmiques avec les atomes cibles. Par ailleurs, Clay démontra dès 1928 que l'intensité du rayonnement cosmique semble décroître sensiblement entre les régions tempérées et l'équateur, soulevant la question de la charge de ce rayonnement influencé par le champ magnétique terrestre. Soulignons que l'accès au pôle magnétique est des plus faciles avec l'absence de barrière magnétique. Les rayons les moins énergétiques ont donc tout loisir d'interagir avec les couches basses de l'atmosphère polaire formant les aurores polaires. L'effet de latitude est plus marqué avec l'altitude. Johnson montra enfin que du fait de la charge des particules incidentes, plus de particules venaient de l'ouest que de l'est (majorité de particules chargées positivement). Il n'a pas été décrit de fluctuation selon les saisons ou le nycthémère ce qui laisse supposer que le rayonnement cosmique est isotrope.

Des particules jusque-là inconnues furent dévoilées, à commencer par le positron en 1932 par C.D. Anderson.(171) Découverte sensationnelle puisque le positron est la première anti-particule identifiée, venant solutionner l'équation de Dirac et fonder la physique quantique qui prévoyait l'existence d'une particule de charge opposée à l'électron. La matière apparaît ainsi symétrique : à toute particule correspond une anti-particule de même masse, mais dont toutes les charges sont opposées. Particule et anti-particule correspondante entrant en collision s'annihilent en respectant les lois de conservation chères à la Relativité. L'antiproton quant à lui fut découvert en 1956. L'étude des rayons cosmiques permit ainsi la découverte de nombreuses particules (et anti-particules) via la modélisation d'interactions entre nos fameux rayons et la matière traversée et notamment des émulsions photographiques, plus denses que le gaz des chambres à brouillard.

Afin de diminuer l'effet de la traversée de l'atmosphère, des laboratoires furent installés en haute montagne (pic du Midi, Jungfraujoch, Bolivie…) alors que d'autres chercheurs eurent recours aux ballons-sondes. De nombreux modes d'interactions furent identifiés sur les plaques photographiques. Ainsi le méson pi positif (pion), quantum de l'interaction forte assurant la cohésion des noyaux atomiques, fut découvert en 1947 par Lattès.(172)

Le muon, baptisé d'abord « mésotron » en 1937 par Anderson et Neddermeyer fut quant à lui formellement caractérisé à la fin des années quarante. Des évènements dits « en V » furent décrits par plusieurs équipes dès 1944 ouvrant la voie aux hypérons et à la découverte des quarks.

Les trois types de pions furent décrits en 1947, ou encore les kaons, lambda, xi, sigma de 1949 à 1953, particules qualifiées d'« étranges » en raison de leur durée de vie beaucoup plus longue qu'on ne pouvait s'y attendre compte tenu de leur masse. On finit par comprendre, longtemps après, qu'elles étaient constituées d'un quark différent de ceux composants les autres particules connues. Elles reçurent alors le nom de « quark étrange ». La diversité des particules observées et la multiplicité de leurs modes de désintégration posaient de délicats problèmes de taxonomie. En juillet 1953 se tint à Bagnères-de-Bigorre une conférence internationale consacrée aux rayons cosmiques afin d'élaborer une nomenclature homogène qui permettrait de désigner sans ambiguïté et sans redondance ces nouvelles particules identifiées par les cosmiciens. 400 chercheurs y participèrent. Les particules dites « étranges » - dont seuls les rayons cosmiques pouvaient fournir- par interaction forte et se désintègrent par interaction faible. Pendant les années cinquante, les cosmiciens poursuivirent leurs travaux sur les particules étranges, mais dès 1955 un synchrotron permettant d'obtenir une gamme d'énergie suffisante fut construit à Berkeley. D'un rendement nettement supérieur aux capricieux rayons cosmiques, les accélérateurs allaient devenir l'outil majeur de recherche sur les particules. Il devint alors possible de choisir la nature et l'énergie de la particule incidente et d'étudier ses interactions avec la matière à l'aide de détecteurs spécialement conçus. Toutefois l'énergie que l'on peut atteindre à l'aide des accélérateurs reste limitée à l'état de l'art de la technologie : 30 GeV/n en 1960 au CERN et à Brookhaven, 500 GeV/n vers 1975, plusieurs TeV/n pour le LHC) et les rayons cosmiques restent utiles dans la gamme des très hautes énergies. Dans les années 1950-1980, la complémentarité de ces deux approches de physique nucléaire aboutit à l'établissement du Modèle Standard dont certaines inconnues persistent toujours à ce jour, nécessitant d'atteindre des énergies supérieures au TeV/n.

Pour approcher enfin la nature-même des rayons cosmiques, il fallait autant que possible se placer hors de l'atmosphère. Nouveaux détecteurs, sondes spatiales et satellites arrivaient à point pour donner aux astrophysiciens les moyens de leurs ambitions. À l'heure où les physiciens nucléaires quittèrent leurs montagnes pour enrichir le Modèle Standard, les cosmiciens étudièrent la composition et la gamme énergétique du rayonnement cosmique primaire afin d'en déterminer l'origine et le mode d'accélération. Les effets de la latitude et de l'altitude avaient démontré qu'il est composé pour une grande part de particules chargées. Ne parviennent au sol que les particules secondaires produites par des cascades ou gerbes d'interactions. L'étude des gerbes le plus en amont fut permise par l'embarquement d'émulsions photographiques bientôt remplacées par des polymères révélés par attaque chimique contrôlée à bord de ballons-sondes et d'avions stratosphériques comme le Concorde (une centaine de vols Paris-New York à la fin des années soixante-dix). D'autres données vinrent de l'étude de roches extra-terrestres : météorites et fragments lunaires ramenés lors du programme Apollo. Le rayonnement primaire a bien une origine extra-terrestre, est isotrope et a peu varié en intensité au cours du temps ; il est constitué essentiellement de protons et noyaux plus lourds.

L'accès direct fut permis par la Conquête Spatiale. Depuis l'espace, de nombreuses ondes électromagnétiques jusqu'alors filtrées par l'atmosphère commencèrent à saturer les astrophysiciens en données sur l'histoire de l'Univers.

En particulier, des détecteurs furent embarqués à bord de satellites artificiels ou de sondes spatiales permettant d'avoir connaissance de la direction, la densité d'ionisation, l'énergie et la charge des particules cosmiques incidentes. La sonde ACE (*Advanced Composition Explorer*) équipé d'un hodoscope, détermina précisément la composition du rayonnement cosmique primaire :

- 2% de photons et électrons
- 85% de protons
- 12% de noyaux d'hélium
- 1% d'ions lourds dont l'abondance relative en espèces atomiques peut aider à identifier le milieu d'origine du rayonnement cosmique primaire.

Pour approcher au mieux l'énergie incidente de ce rayonnement, sachant que leur vitesse est proche de celle de la lumière, les astrophysiciens ont utilisé l'effet Mallet-Cherenkov et la calorimétrie *[Lucien Mallet (1885-1981) est un des premiers radiologues et radiothérapeutes français ; il a décrit en 1926 une émission, dans l'eau et des substances organiques soumises à un rayonnement gamma, de lumière visible de faible longueur d'onde. Il montre en 1928 que le spectre ainsi émis est continu et la longueur d'onde dépend de l'énergie incidente de la particule. Il ouvrit ainsi la voie à Pavel Čerenkov qui obtint le prix Nobel de physique en 1958.]*

Ces techniques ont permis d'identifier des rayons incidents mus par une énergie cinétique supérieure à 10^{15} eV (limite de résolution). Pour des énergies plus élevées, il fallut recourir à des détecteurs terrestres plus lourds et volumineux et donc non embarquables, utilisant l'atmosphère comme matériau calorimétrique.

Production et accélération

Production

J.A. Simpson a compilé en 1983 la répartition du flux des différents hadrons parvenant au voisinage de la Terre en fonction de leur énergie cinétique. Globalement pour chaque espèce atomique et à partir de 10 Gev/n, le flux de particules diminue selon une relation de type $\boldsymbol{\varphi = E^{-n}}$ (avec φ : flux de particules, E : énergie cinétique des particules, $2<n<3$).

La composition des rayons cosmiques renvoie à leur origine, à leur accélération et à leur propagation. Les données dont nous disposons sur la composition du milieu interstellaire nous viennent de l'analyse de la photosphère (strate externe du Soleil), des météorites, des comètes et de la Lune. On peut étudier pas spectroscopie la composition relative en divers atomes de la nébuleuse primitive à l'origine du Système solaire et même de notre galaxie.

Cette composition se trouve relativement stable et peu influencée par les réactions nucléaires actuelles se déroulant au centre de notre étoile. Le Soleil s'est formé dans le milieu interstellaire après une première génération d'étoiles (dont de nombreuses supernovae) dans une nébuleuse primaire (amas de gaz).

Outre l'hélium et l'hydrogène primordiaux, c'est-à-dire directement dérivés du Big Bang, le milieu interstellaire contient de nombreux noyaux issus de la nucléosynthèse secondaire réalisée par les grosses étoiles.

Comparée à la composition du milieu interstellaire, celle des rayons cosmiques révèle un fait remarquable : les courbes de distribution ont une allure comparable avec trois différences manifestes :

- le rapport $^3He/^4He$ est beaucoup plus élevé
- les éléments légers (Li, B, Be) sont sensiblement en excès
- les éléments plus légers que le Fe sont également en excès

Il est ainsi possible de déduire que les rayons cosmiques sont les produits de l'accélération des constituants du milieu interstellaire. Les ions H, He, C, Fe entre autres sont produits et accélérés dans des évènements de très forte ampleur comme les explosions de supernovae. Ils se propagent alors dans le milieu interstellaire en risquant de rencontrer sur leur trajet d'autres atomes et notamment des protons. Par spallation, ces protons sont absorbés par la particule incidente aboutissant à sa modification chimique. Ce phénomène de spallation est ainsi impliqué dans la différence de spectre chimique entre les rayons cosmiques et le milieu interstellaire. Ces expériences de spallation ont été reproduites en laboratoire à l'aide d'accélérateurs de particules conduisant au calcul de sections efficaces. Il en résulte que :

- la production d'éléments légers est attribuée essentiellement à la spallation des noyaux de carbone ; d'oxygène et d'azote ;
- l'excès de ^3He est lié à la cassure de noyaux de ^4He par le même processus.

Accélération

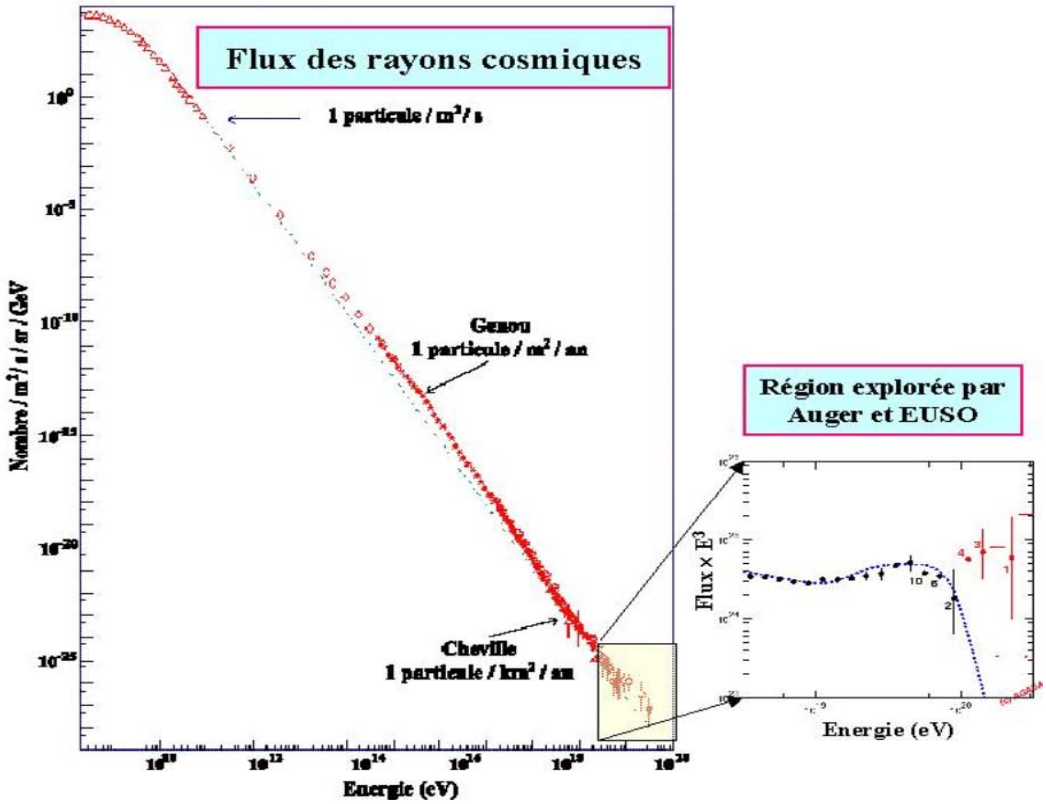


Figure 111 : ***Distribution en énergie de l'ensemble des rayons cosmiques atteignant le Système Solaire. Plus l'énergie est élevée, plus les rayons sont rares. Noter les coordonnées double logarithmiques, d'après Boratav, Europhysics News.***

Jusqu'à une énergie incidente de 10^{17} eV, les rayons cosmiques semblent avoir une direction isotrope. Diverses approches ont ensuite permis de calculer indirectement la dispersion énergétique des rayons cosmiques primaires incidents. De 10^{10}eV à 10^{15}eV, la courbe exhibe une pente linéaire en échelle double logarithmique caractéristique d'une loi de puissance. Il s'agit de la gamme d'énergie où l'on retrouve la majorité des particules chargées du rayonnement primaire produites selon les modalités que nous allons découvrir. Autour de 10^{15}eV se produit une première cassure de la courbe ou « genou » ce qui laisse augurer un changement dans les mécanismes de production ou d'accélération. Une seconde cassure en sens opposé survient à 10^{19} eV, ce que l'on nomme la « cheville ». A basse énergie, les rayons cosmiques proviennent de notre Galaxie, où ils sont confinés par les champs magnétiques pendant environ vingt millions d'années, puis de moins en moins longtemps à mesure que leur énergie augmente. À très haute énergie, les champs magnétiques ne parviennent plus à incurver suffisamment leur trajectoire et à les contenir dans notre Galaxie.

La plupart, si ce n'est la totalité des rayons cosmiques les plus énergétiques que nous détectons ont donc une origine extragalactique.

Nous savons également comment les rayons cosmiques se propagent depuis leurs sources jusqu'à la Terre où nous les observons, c'est-à-dire à quels types d'interactions ils donnent lieu en rencontrant la matière interstellaire et les photons de différentes longueurs d'onde qui baignent notre Galaxie et tout l'Univers. Mais en dépit de ces avancées notables, nous ignorons toujours, près d'un siècle après sa découverte, quelle est la source exacte du rayonnement cosmique. Par ailleurs, un phénomène physique intéressant se manifeste aux énergies extrêmes, lié à la présence, partout dans l'Univers, d'un grand nombre de photons provenant des premiers âges de sa formation : le fameux rayonnement fossile (ou « fonds diffus cosmologique »). Ces photons forment aujourd'hui une sorte de bain thermique extrêmement froid (moins de 3 degrés Kelvin), et possèdent donc une énergie très faible, en principe totalement inoffensive. Mais pour les rayons cosmiques ultra-énergétiques qui se jettent en quelque sorte sur eux à des vitesses relativistes, le rayonnement fossile paraît composé de photons bien plus énergétiques : des photons gamma capables de briser les noyaux ou de créer des particules tels que des paires électrons-positons ou même des pions. Ces derniers ont une masse correspondant à environ 15 % de celle du proton, de sorte que le mécanisme quantique qui conduit à leur production doit s'accompagner d'une perte d'énergie non négligeable pour les protons du rayonnement cosmique. Le bilan de ce mécanisme – prédit par l'américain Greisen et indépendamment par les russes Zatsepin et Kuzmin dès 1966, c'est-à-dire immédiatement après la découverte du rayonnement fossile – est que les rayons cosmiques les plus énergétiques ne peuvent pas survivre longtemps dans l'Univers. Après quelques centaines, voire quelques dizaines de millions d'années-lumière seulement (ce qui est très peu à l'échelle de l'Univers), ils voient leur énergie suffisamment dégradée pour que le mécanisme de création de particules ne soit plus possible, et que le processus de pertes d'énergie s'arrête. Il y a deux conséquences à cela. La première est que si nous voyons des particules à une énergie supérieure à l'énergie donnant lieu au mécanisme évoqué ci-dessus (dit « mécanisme GZK », par référence aux trois physiciens mentionnés), nous pouvons être certains que leur source est relativement proche. Les champs magnétiques intergalactiques ont donc très peu de temps pour agir sur ces particules, et comme par ailleurs leur action sur elles est limitée du fait de leur très grande énergie, on devrait finalement parvenir à des déflexions négligeables. La direction d'arrivée des particules indiquerait directement la direction de leurs sources, qui deviendraient alors visuellement identifiables. Cela marquerait l'ouverture d'une astronomie nouvelle, non plus avec les seuls photons (particules de lumières non chargées et donc insensibles aux champs magnétiques), mais avec les protons du rayonnement cosmique eux-mêmes : l'astronomie proton.

La seconde conséquence du mécanisme GZK est que dans la mesure où seules les sources les plus proches peuvent contribuer au flux de rayons cosmiques les plus énergétiques, on s'attend à en observer beaucoup moins qu'aux énergies plus basses, pour lesquelles les contributions de pratiquement toutes les sources de l'Univers s'additionnent. La réduction drastique du flux qui en découle est appelée « coupure GZK ». Sa détection est un objectif observationnel important.

Ensuite, c'est toute l'aventure de l'astronomie proton qui pourra débuter, en liaison avec les autres astronomies (l'astronomie photon, bien sûr, mais aussi l'astronomie neutrino, qui commence à être mise sur pied), pour une étude complète des sources les plus énergétiques, et parfois les plus énigmatiques de l'Univers.

Rarissimes, les rayons cosmiques incidents qui atteignent des énergies supérieures à 10^{17} eV (soit l'énergie d'une balle de tennis à plus de 150 km/h) sont dits d'ultra haute énergie (UHECR) et ne sont observables qu'au sol, vu la faible probabilité de détection par un engin spatial. Ces UHECR interagissent avec les noyaux de l'atmosphère en produisant d'immenses gerbes atmosphériques à l'origine de réactions chimiques secondaires amplificatrices. Compte tenu des lois de la Relativité d'Einstein, nous savons que l'espace et le temps dans lesquels ils évoluent sont très distordus par rapport aux nôtres. Une de leur seconde dure 3 500 ans pour nous, et la distance Terre-Soleil est ramenée pour elles à 1,50 mètres ! On comprend pourquoi ces particules fascinent les astrophysiciens. Comment et où ont-elles acquis une énergie aussi invraisemblable ? Quel mécanisme est à l'œuvre, dans quelle source de l'univers ?

L'ensemble des interactions entre le rayon primaire (selon sa nature) et la matière atmosphérique fut peu à peu modélisé. À côté des gerbes électromagnétiques de faible envergure causées par les électrons et photons de la composante molle du rayonnement cosmique incident, les gerbes hadroniques de large dispersion latérale sont occasionnées par les protons, noyaux et photons très énergétiques de la composante pénétrante du rayonnement cosmique. Les premières produisent des électrons, positrons, photons et muons ; les secondes, des neutrons (à l'origine du carbone 14 utilisé pour la datation), des particules étranges (pions chargés et neutres, kaons, hypérons), muons, neutrinos, électrons, photons… Le maximum des réactions se produisent à environ 20 km d'altitude (maximum de Plotzer) ce qui influence la composition de la couche d'ozone dont la formation fut consécutive à ces mécanismes.

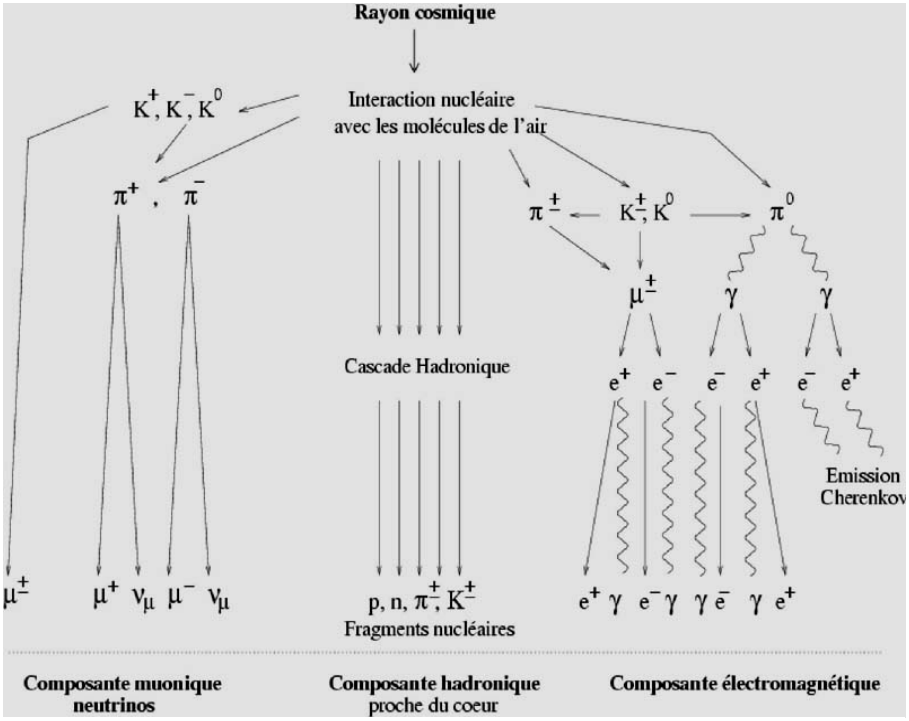


Figure 112 : ***Les différentes catégories de gerbes atmosphériques ; crédit : Observatoire de Paris.***

Les installations composées d'immenses détecteurs en coïncidence au sol font l'objet de vastes collaborations internationales. Les gerbes atmosphériques avaient été découvertes dans les années cinquante par Pierre Auger à l'aide d'ensemble de compteurs Geiger disposés géométriquement à distance variable. Plus tard les compteurs furent remplacés par des scintilleurs en plastiques disposés géométriquement en de vastes champs de plusieurs km^2. Par interpolation et intégration, il est possible de calculer le nombre total de particules pour chaque gerbe et donc l'énergie de la particule cosmique primaire qui disperse son énergie en quelque 10^{-4} s. Une particule de 10^{20} eV fut ainsi observée : il s'en forme 1/km^2/siècle !

Une autre approche expérimentale peut être utilisée afin de caractériser ces UHECR : les particules secondairement produites voyageant à une vitesse proche de celle de la lumière, il est possible de détecter et concentrer la lumière Cherenkov grâce à des grands miroirs sphériques installés dans les déserts. L'énergie de la particule incidente est ainsi proportionnelle à l'intensité lumineuse concentrée au foyer du miroir. De petits miroirs disposés en œil de mouche décomposant la voûte céleste nocturne en pixels peuvent également détecter la lumière de scintillation émanant de la désexcitation des atomes d'azote atmosphériques après passage des particules chargées. De façon analogue, des détecteurs radio peuvent dévoiler les rayons cosmiques énergétiques via l'émission d'ondes radio qui l'accompagnent.

Le projet Auger couvre une surface de 3000 km^2 sur les hauts plateaux argentins.

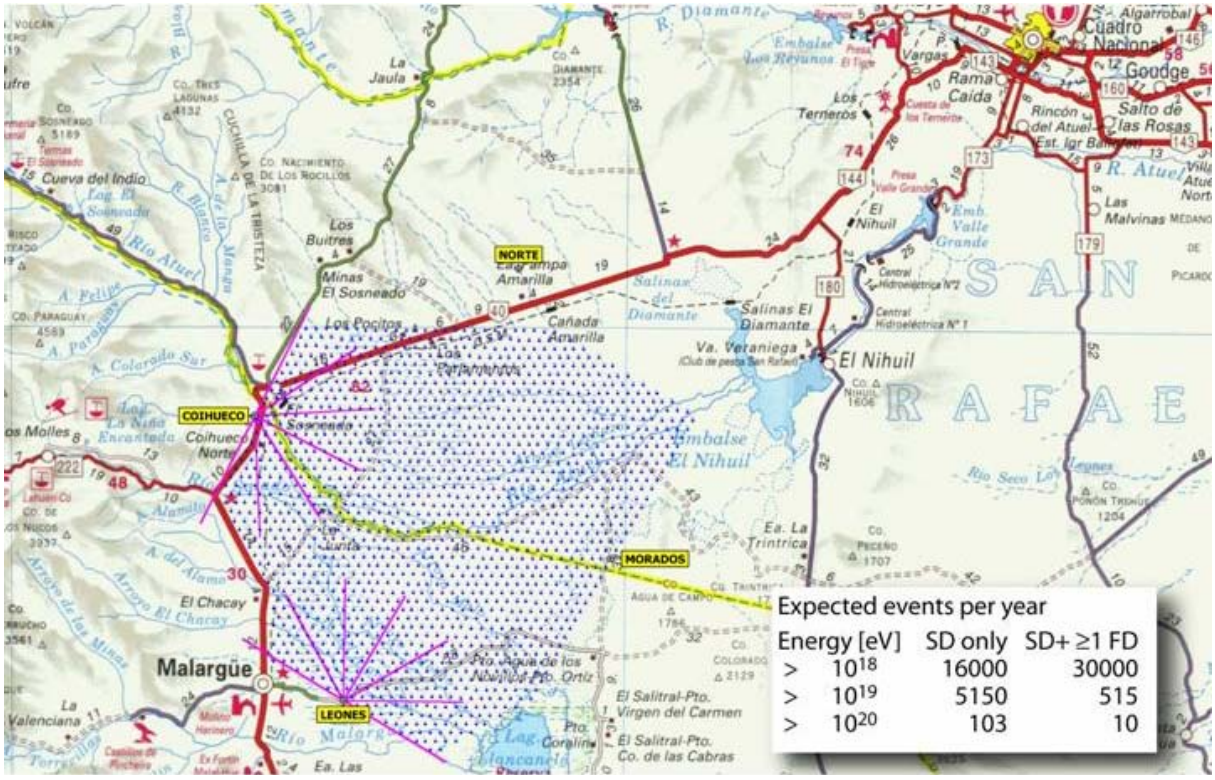


Figure 113 : ***L'observatoire Auger. Chaque point correspond à une cuve. Les 4 détecteurs de fluorescence sont représentés en jaune, d'après la collaboration Pierre Auger, Science, 2009.***

Les gerbes de très haute énergie y sont observées de deux manières :

- 1600 cuves remplies par 12 m^3 d'eau pure chacune sont régulièrement espacées de 1,5 km dans ce territoire. Couplées à des photomultiplicateurs, elles détectent la lumière Cherenkov produite par les particules chargées incidentes.
- 4 grands détecteurs de fluorescence de l'air en oeil de mouche possédant chacun 45 miroirs

La conjonction de ces deux méthodes devait permettre d'observer simultanément les mêmes grandes gerbes dans tout l'hémisphère austral et d'estimer plus précisément leur énergie et leur provenance sachant qu'ils ne sont pas soumis aux déviations électromagnétiques de par leur énergie. Ce projet regroupe quelque 300 chercheurs de 16 pays. De 2004 à 2007, l'observatoire Auger a permis de détecter environ un million de gerbes dont 80 possédaient une énergie supérieure à 4.10^{19} eV (seuil de négligence de déflection). En étudiant précisément leur direction, une corrélation avec la position des noyaux galactiques actifs fut établie(173). Il s'agit du centre des galaxies les plus volumineuses, contenant des trous noirs super massifs capables d'absorber des gaz et des étoiles et d'éjecter des plasmas relativistes dans l'espace intergalactique.

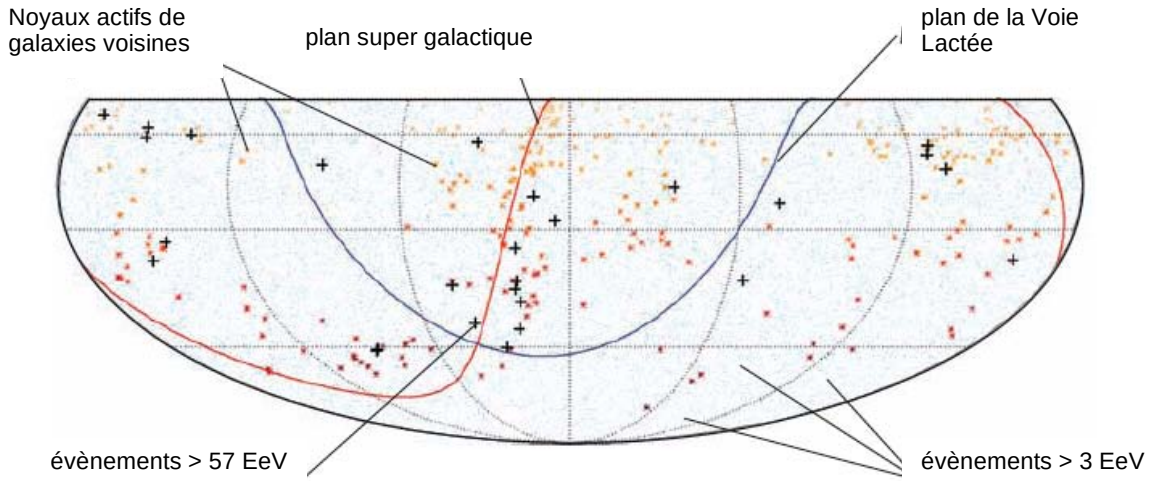


Figure 114 : ***Représentation de la voûte céleste australe. Projection des rayons cosmiques les plus énergétiques (croix noires et des noyaux actifs de galaxies proches (points rouges), d'après la collaboration Pierre Auger, Science, 2009.***

Pour observer les rayons cosmiques primaires et en plus grande abondance, le projet EUSO a permis d'embarquer à bord de la Station Spatiale Internationale un détecteur en oeil de mouche dirigé vers le sol et capable d'observer la lumière émise dans l'atmosphère par les gerbes de très haute énergie. A cette altitude l'observation couvrira une surface terrestre d'environ 20 000 km^2.

Connaissant mieux l'origine des rayons cosmiques, il reste à en déterminer les mécanismes d'accélération. Par analogie avec les mécanismes utilisés pour accélérer les particules chargées dans les laboratoires, de multiples sources de champs magnétiques ont été décrites par les astronomes et astrophysiciens. Citons la couronne solaire, les restes de supernovae, les disques d'accrétion des trous noirs et autres phénomènes cosmiques violents.

Fermi fit remarquer en 1949 que ces champs magnétiques sont capables d'influer sur l'énergie des particules incidentes. Eux-mêmes inhomogènes, ils dérivent dans le milieu interstellaire à des vitesses considérables. Une particule incidente peut ainsi être accélérée ou ralentie par un tel nuage. La probabilité d'accélération prévaut tant que la particule reste confinée dans les parages du nuage, démultipliant son énergie cinétique, mais de façon insuffisante en comparaison avec les observations. Toutefois, dans les années soixante-dix, une théorie d'accélération de premier ordre fut ébauchée. Une onde de choc survient lorsque une violente et subite perturbation projette un milieu matériel dans un second à une vitesse beaucoup plus grande que celle de propagation du son dans ce second milieu. C'est le cas lors de l'explosion d'une supernova. Nous avons déjà vu que les supernovae de type II fournissent la plupart des noyaux atomiques existant au cours de réactions de fusion nucléaire aboutissant à la constitution d'un noyau de fer, très stable, qui crée une gravitation telle que le cœur de l'étoile se contracte brusquement formant une étoile à neutrons jusqu'à l'effondrement de l'étoile sur elle-même. Celle-ci projette alors brutalement les couches externes de la matière stellaire dans l'espace environnant de densité faible, comprimant brutalement le milieu interstellaire et laissant derrière une zone perturbée. Une particule éjectée peut ainsi gagner de l'énergie selon une loi de puissance lorsqu'elle traverse le front d'une onde de choc. Selon sa masse, l'étoile à neutrons devient un pulsar ou un trou noir.

Les champs magnétiques les plus intenses qu'il soit sont formés par les corps célestes en rotation rapide. Pulsars, noyaux actifs de galaxies… présentent un centre lourd (étoile à neutrons pour les premiers, trous noirs plus ou moins massifs pour les seconds) en rotation autour duquel gravite de la matière qui alimente un disque d'accrétion. Absorbée par le centre, la matière jaillit perpendiculairement au disque d'accrétion dans les deux directions avec une énergie très élevée (blazars).

Avant de nous parvenir, les rayons cosmiques peuvent interagir avec le milieu interstellaire de deux manières :

- par réaction nucléaire avec d'autres particules dispersées dans l'espace
- par effet GZK avec le fond cosmologique diffus (photons de 2,7 K). Cette probabilité augmente avec l'énergie de la particule incidente ce qui nous laisse penser que les rayons les plus énergétiques observés à ce jour proviennent d'une source astronomiquement proche.

Effets biologiques du rayonnement cosmique

Exposition relative au sol et dans l'espace

Au cours de missions spatiales habitées de longue durée, les spationautes auront à faire face à une exposition radiative qui dépassera significativement le niveau de celle des travailleurs exposés au sol ou des équipages en orbite terrestre basse. Les rayonnements les plus énergétiques transfèrent assez d'énergie aux électrons de la matière pour les arracher de leur atome.

Ils regroupent :

- les rayonnements cosmiques,
- les ondes électromagnétiques les plus énergétiques, soit les rayonnements X et gamma.
- les rayonnements alpha, bêta plus et bêta moins (particules émises par des atomes radioactifs lors de leur désintégration),
- les neutrons libres qui sont surtout présents dans les réacteurs nucléaires ; ils sont émis, par exemple, lors de la fission d'atomes d'uranium 235. Ils sont indirectement ionisants car c'est leur capture par les noyaux ou leur interaction avec ceux-ci qui génère des rayonnements gamma et/ou diverses particules. Les neutrons sont aussi présents aux altitudes de vol des avions long courrier et subsoniques : ils participent à 30 % de la dose reçue par le personnel navigant.

Les autres rayonnements sont appelés rayonnements non ionisants et comprennent les ondes électromagnétiques les moins énergétiques.

Au sol…

Les sources d'exposition naturelle au sol ainsi que les estimations de dose annuelle qui leur sont actuellement attribuées sont présentées dans le tableau ci-dessous. On soulignera le rôle prépondérant du radon, un gaz radioactif (émetteur alpha) issu de la chaîne de l'uranium qui contribue pour plus de 50% à l'ensemble de cette exposition naturelle et qui pourrait constituer un problème de santé publique. Depuis la fin des années 80, les principales instances internationales admettent que la relation entre la dose à laquelle un individu est exposé et l'effet stochastique observé est de type « linéaire et sans seuil ». L'enjeu est important car cela signifie que toute dose, même très faible, est susceptible de produire un effet (induction de cancers ou affection de la descendance) en terme probabiliste. Pour autant, cette relation ne serait prouvée que dans un domaine de dose plus élevé que celui de la radioprotection car elle est déduite presque exclusivement de l'analyse des données du suivi des survivants aux explosions nucléaires de Hiroshima et Nagasaki que nous avons évoquées plus tôt.(174) La poursuite de l'étude après 1985 a permis, d'une part, d'observer que les cancers continuent à apparaître en excès plus de 40 ans après et, d'autre part, d'affiner la limite inférieure de cette relation étayée qui passe ainsi de 200 mSv à 50 mSv confortant l'hypothèse de la linéarité sans seuil. Soulignons toutefois les effets non ciblés que nous avons détaillés dans la première partie du travail. Des anomalies moléculaires et cellulaires caractéristiques peuvent s'exprimer dans des cellules non atteintes par des radiations mais simplement présentes au voisinage d'une cellule irradiée (parfois même par une seule particule alpha). Ce phénomène ne semble pas s'exprimer avec des doses fortes mais uniquement dans le domaine des faibles doses (celles qui concernent la radioprotection) et les auteurs s'accordent à démontrer l'existence, à ce niveau, d'une relation dose/effet supra-linéaire suggérant que le risque radio-induit serait actuellement sous-estimé dans le domaine des faibles doses.

Depuis 1928, la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) rassemble des médecins, physiciens, biologistes… de tous pays. Cette autorité scientifique indépendante émet des avis précieux en matière de radioprotection, pour les réglementations propres à chaque État.

L'UNSCEAR (*United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation*) réunit des scientifiques représentant 21 nations. Il a été créé en 1955 au sein de l'ONU pour rassembler le maximum de données sur les niveaux d'exposition dus aux diverses sources de rayonnements ionisants et leurs conséquences biologiques, sanitaires et environnementales. Il constitue un bilan régulier de ces données, mais également une évaluation des effets en étudiant les résultats expérimentaux, l'estimation des doses, les données humaines.

L'Union européenne reprend ces avis dans ses propres normes ou directives. Les normes légales de radioprotection retiennent :

- une limite de dose efficace de 1 mSv/an pour la population et de 20 mSv/an en moyenne sur 5 ans pour les personnes directement affectées aux travaux sous rayonnements ionisants (industrie nucléaire, radiologie médicale) ;
- une limite de dose équivalente (organe) de 150 mSv pour le cristallin (œil) et 500 mSv pour la peau, les mains.

Nature de la source	Dose (mSv/an)	% absolu radioactivité naturelle	% absolu radioactivité artificielle
Radon	1,3	42	-
Irradiation d'origine médicale	0,6	-	20
Alimentation	0,5	16	-
Rayonnement cosmique	0,4	13	-
Rayonnement tellurique	0,2	6	-
Énergie nucléaire civile	0,01	-	0,3
Autre origine artificielle (industries minières, retombées atmosphériques des essais militaires, instruments de mesure, procédés industriels...)	0,1	-	3
TOTAL	3,1	77	23

Tableau 23 : ***Exposition annuelle individuelle sur Terre aux radiations ionisantes, source OMS***

En orbite terrestre basse…

En orbite terrestre basse, le niveau de dose reçue dépend de l'inclinaison orbitale et de l'altitude de l'engin spatial abritant les spationautes. La station spatiale internationale se situe à une orbite de 51,6° et à une altitude d'environ 350 kilomètres, se déplaçant à une vitesse de 27 700 km/h (7,7 km/s), en faisant le tour de notre planète 15 fois par jour. À son bord, les 6 membres d'équipage permanents sont exposés à une dose variant de 0,5 à 1,2 mSv/jour. 75% de la dose est apportée par le rayon cosmique galactique et les 25% restants par des protons qui émanent de l'Anomalie Atlantique Sud, une zone de faiblesse des ceintures de Van Allen. Découvertes en 1958 par le premier satellite américain Explorer 1, elles contiennent une grande densité de particules énergétiques réparties en deux zones toroïdale concentriques de la magnétosphère terrestre autour de l'équateur magnétique. La ceinture interne située entre 500 et 15 000 km est constituée de protons et d'électrons énergétiques. La ceinture externe contient quant à elle essentiellement des électrons et s'étend entre 10 000 et 50 000 km d'altitude. Au-delà du bouclier relatif constitué par la magnétosphère et l'atmosphère, l'environnement radiatif devient singulier et encore plus hostile.

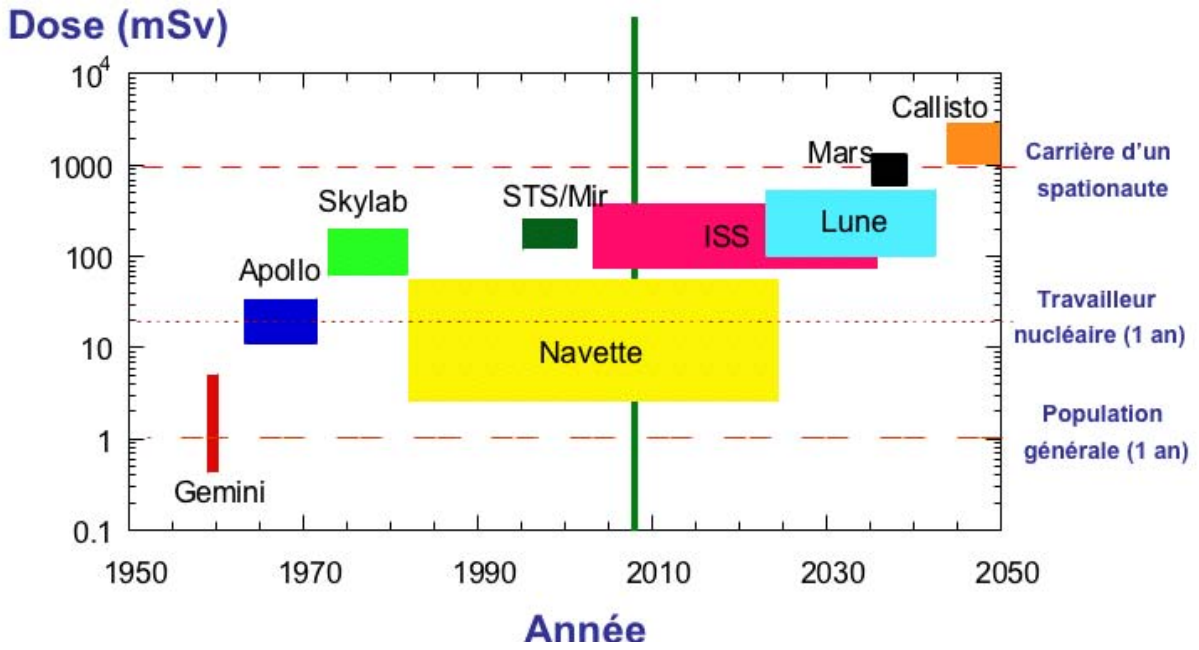


Figure 115 : ***Dose à laquelle furent ou seront prévisiblement exposés les spationautes au cours des missions spatiales passées et futures hypothétiques ; en parallèle : limites de doses pour différentes catégories de populations..***

La navette spatiale baigne au sein des particules primaires et son blindage va arrêter certaines particules, en dévier d'autres et créer des particules secondaires à travers des réactions nucléaires. Ces réactions sont modélisées en laboratoire ; il en résulte des codes de transport, sorte d'équations prédisant le spectre de rayonnement secondaire. Les effets biologiques de ces champs hétérogènes et complexes ne sont pas bien connus. Aucun seuil n'a été fixé quant à l'exposition des spationautes dans l'espace interplanétaire.

Dans le milieu inter planétaire…

A ce niveau, la dose quotidienne atteint 2,5 mSv voire beaucoup plus en cas d'éruption solaire. Il s'agit d'un rayonnement mixte constitué comme suit :

- rayonnement cosmique galactique = RCG (protons, neutrons et ions azote, oxygène, fer, carbone, jusqu'uranium) généré essentiellement par des phénomènes cosmiques violents au sein de notre galaxie. Leur énergie varie de 10 à 10^{12} MeV/n. mais 75% de la dose efficace est apportée par les particules de mons de 2 GeV/n. Ce rayonnement expose de façon chronique et à faible fluence les astronautes. Il est à l'origine des grandes gerbes hadroniques lorsqu'il intéragit avec les atomes de l'atmosphère. Son intensité est maximale lorsque l'activité solaire est minimale contrairement aux évènements suivants et ceci du fait de la modulation du champ magnétique héliosphérique. Cette variation d'intensité a été modélisée par divers codes (CREME 85, CREME 96, CHIME, Badhwar & O'Neill) pour les différents composants du RCG. Des satellites récemment lancés (ACE, ULYSSES, GEOTAIL, WIND...) devraient en augmenter la précision.

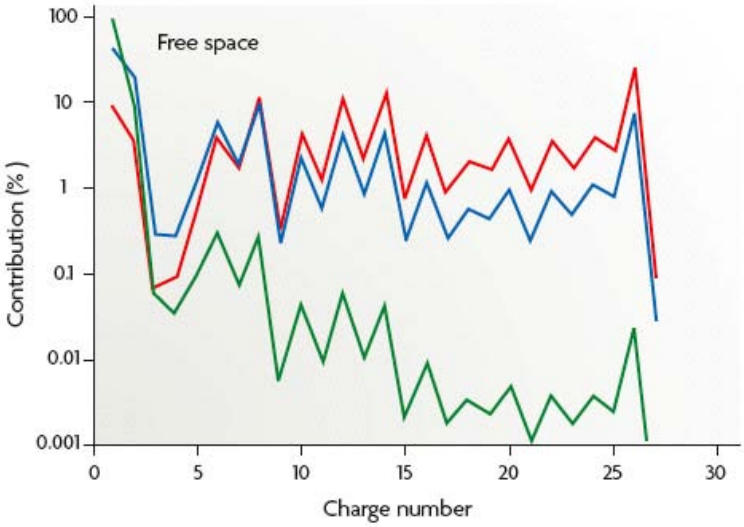


Figure 116 : ***Contributions relatives en terme de fluence (vert), dose absorbée (bleu) et dose équivalente (rouge) des différents noyaux présents dans le rayonnement cosmique galactique.***

- vent et éruptions solaires. Le vent solaire est un gaz chargé électriquement et constituant une extension de sa couronne externe. Il véhicule des protons, électrons, photons X et γ de faible énergie et constitue la principale composante de l'héliosphère. A l'approche de la Terre, les particules chargées se déplaçant à 500 km/s (soit trois jours pour atteindre la Terre) sont piégées dans les lignes de force de la magnétosphère, alimentant les ceintures de Van Allen. Occasionnelles, les éruptions chromosphériques ont une origine magnétique et se développent surtout en périphérie des taches en évolution. Elles éjectent dans l'espace essenteillement des rayons X de haute énergie avec une fluence faible et ne représentent pas en ce sens une menace sérieuse pour les missions spatiales. A contrario, les éjections de masse coronale, souvent appelée CME (*Coronal Mass Ejection*), sont des bulles de plasma produites dans la couronne du soleil. Souvent liées à une éruption solaire d'intensité exceptionnelle, ce sont des phénomènes à grande échelle : leur taille peut atteindre plusieurs dizaines de rayons solaires. Sporadiques, ces CME éjectent brutalement des ions légers et des rayons X de haute énergie pouvant occasionnellement atteindre le GeV/n avec une dose et un débit de dose très élevés accélérés par une violente onde de choc interplanétaire.

Ils atteignent la Terre en 8 minutes et perturbent parfois la magnétosphère terrestre, générant des tempêtes géomagnétiques et induisant des surcharges sur les centrales électriques qui peuvent conduire à la coupure de tout un réseau électrique. Les CME comptent ainsi parmi les quelques phénomènes astronomiques pouvant directement perturber l'environnement terrestre. Elles sont étroitement liées à l'activité solaire. Le cycle solaire que l'on observe en décrivant les tâches à la surface de l'astre a une période de 11 ans.

- de façon plus anecdotique : les sources radioactives à bord utilisées pour la production d'électricité, la propulsion, la calibration des instruments...

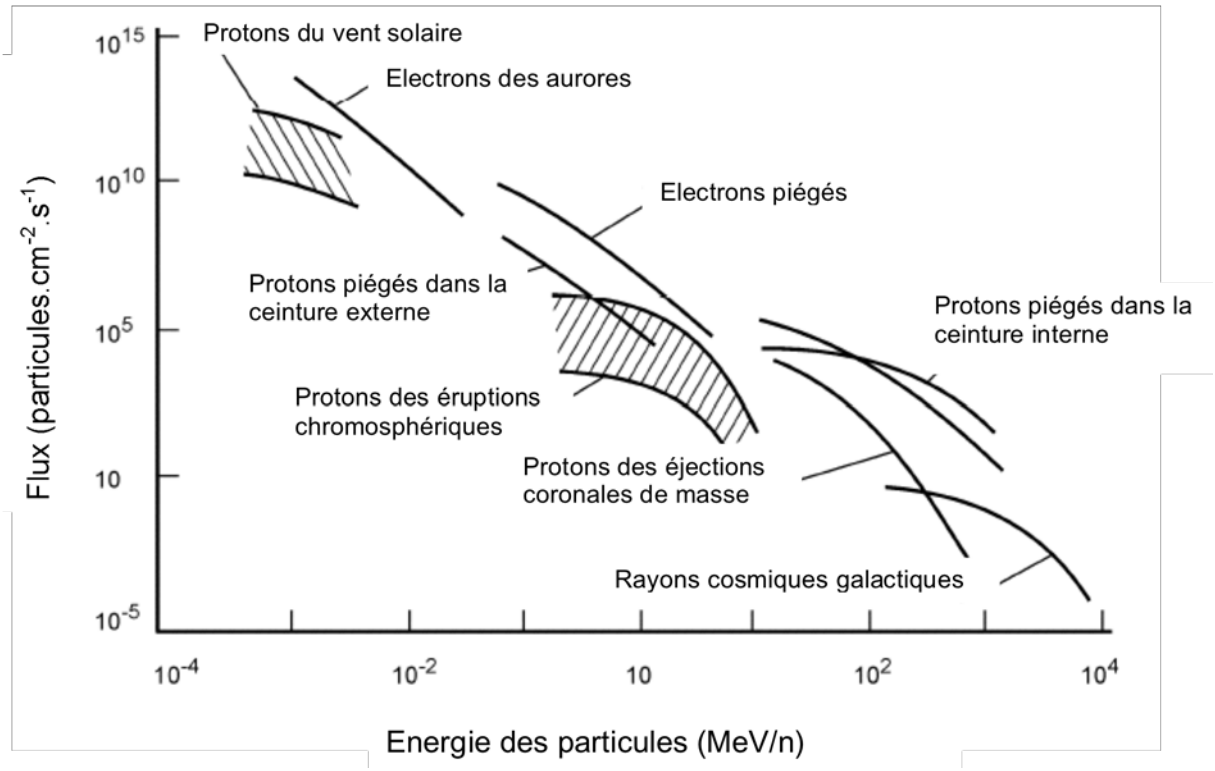


Figure 117 : ***Flux des particules cosmiques selon leur spectre énergétique, repris d'après JW Wilson et al.. 1991***

A la surface de Mars…

Quelques éléments de planétologie comparée sont indispensables pour souligner l'intérêt qu'apporterait la colonisation de Mars. Son diamètre est environ deux fois plus petit que celui de la Terre et sa superficie représente approximativement celle de nos continents. Sa masse est à peine supérieure au dixième de la masse terrestre. Sa masse volumique est la plus faible des planètes telluriques ce qui lui confère une gravité très légèrement inférieure à celle de Mercure, en dépit d'une masse deux fois plus importante. La planète rouge est entourée d'une mince atmosphère principalement constituée de dioxyde de carbone et a disposé également d'une hydrosphère active : de l'eau a coulé sur Mars. En outre, le système d'imagerie par émission thermique THEMIS embarqué à bord de la sonde *2001 Mars Odyssey* a montré que la calotte résiduelle sud, comme son homologue du nord, est essentiellement composée de glace d'eau organisée en strates plus ou moins claires selon leurs teneurs en sables et en poussières. Enfin en 2007, le radar MARSIS de la sonde *Mars Express* a mis en évidence de grandes quantités de glace d'eau enfouies dans les terrains qui bordent la calotte résiduelle sud.

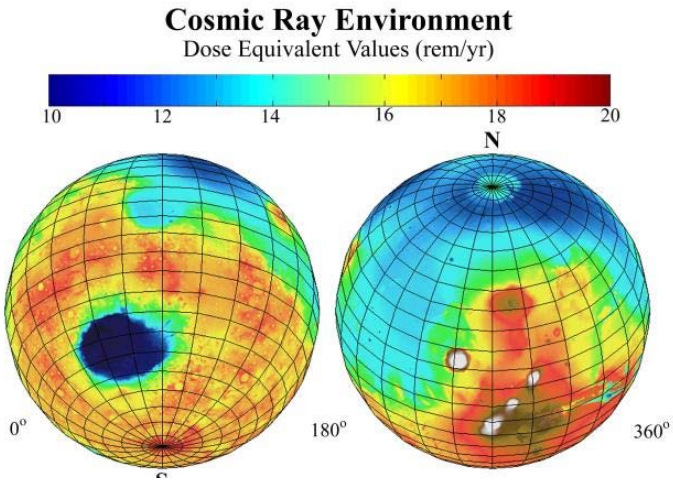


Figure 118 : ***Estimation de la dose équivalente annuelle déposée par le rayonnement cosmique à la surface de Mars, crédit NASA/Jet Propulsion Laboratory/JSC.***

La planète possède en son centre un noyau de fer dont la taille est estimée à 1 700 kilomètres, recouvert d'un manteau d'olivine et d'une croûte de basaltes d'une épaisseur moyenne de 50 kilomètres. Ce noyau est toutefois incapable de générer un champ magnétique significatif. L'inclinaison de l'axe de Mars est très proche de celle de la Terre, provoquant une saisonnalité comparable à celle observée sur Terre. Autre point commun, le jour martien dépasse de seulement 39 minutes le jour terrestre. En revanche, du fait de son éloignement relatif du Soleil 1,5 fois plus important, l'année martienne dépasse de 322 jours l'année terrestre. Mars possède deux satellites naturels de petite taille et de forme irrégulière, Phobos et Deimos, lesquels sont probablement des astéroïdes capturés. Le relief de Mars est très accentué, on y trouve la plus haute montagne du système solaire (le volcan Olympus Mons ou Mont Olympe), haute d'environ 25 km, et le plus grand canyon (Valles Marineris), ayant une profondeur moyenne de 6 kilomètres. Les sondes Viking ont caractérisé l'atmosphère martienne : 95 % de dioxyde de carbone, 2,7 % d'azote et 1,6 % d'argon. On trouve également des traces d'oxygène (0,13 %) et de vapeur d'eau (0,03 %). L'ozone n'est présent qu'à l'état de traces et ne permet pas de protéger la surface de Mars du rayonnement ultraviolet. Début 2004, le spectromètre infrarouge PFS de la sonde européenne Mars Express a détecté de faibles concentrations de méthane (10 parties par milliard) et de formaldéhyde (130 parties par milliard) dans l'atmosphère martienne.

L'environnement radiatif à la surface de Mars fut approché par les instruments embarqués sur le satellite artificiel *Mars 2001 Odyssey*. Les régions les plus exposées aux radiations cosmiques sont celles situées le plus en altitude de sorte que l'expérience fut couplée au relevé topographique laser effectué par *Mars Global Surveyor*. Globalement sur le sol martien, les humains seront exposés à une dose équivalente annuelle allant de 0,1 à 0,2 Sv(175). Il s'agit essentiellement d'un rayonnement cosmique primaire originaire de l'activité solaire et galactique. Le *Mars Science Laboratory* baptisé *Curiosity* est un robot mobile qui devrait atterrir sur Mars à l'horizon 2012. Il est équipé de nombreux instruments miniaturisés devant explorer l'environnement à la surface de la planète rouge. Parmi eux, le RAD (*Radiation Assessment Detector*) doit explorer l'ensemble du spectre des rayonnement ionisants chargés et neutres dans la gamme de 10 à 100 MeV/n. Il comporte un ensemble de scintillateurs plastiques, calorimètres et détecteurs placés en coincidence et anticoincidence, d'une masse totale de 1,56 kg(176).

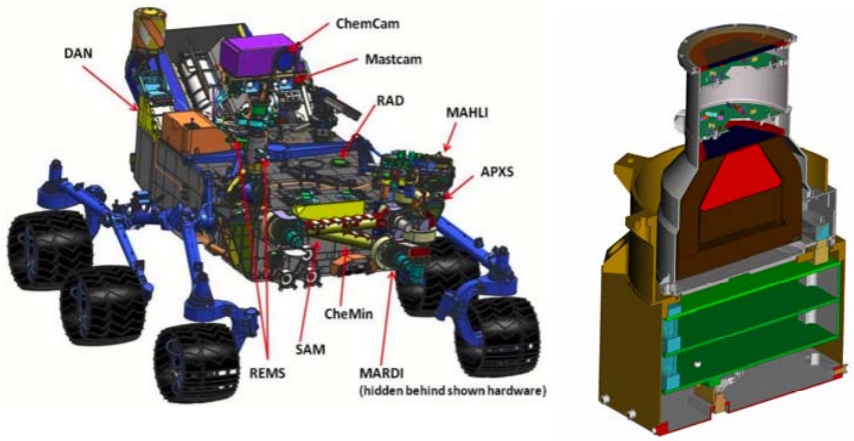


Figure 119 : ***Le rover Curiosity et son détecteur RAD. Crédit NASA, JPL.***

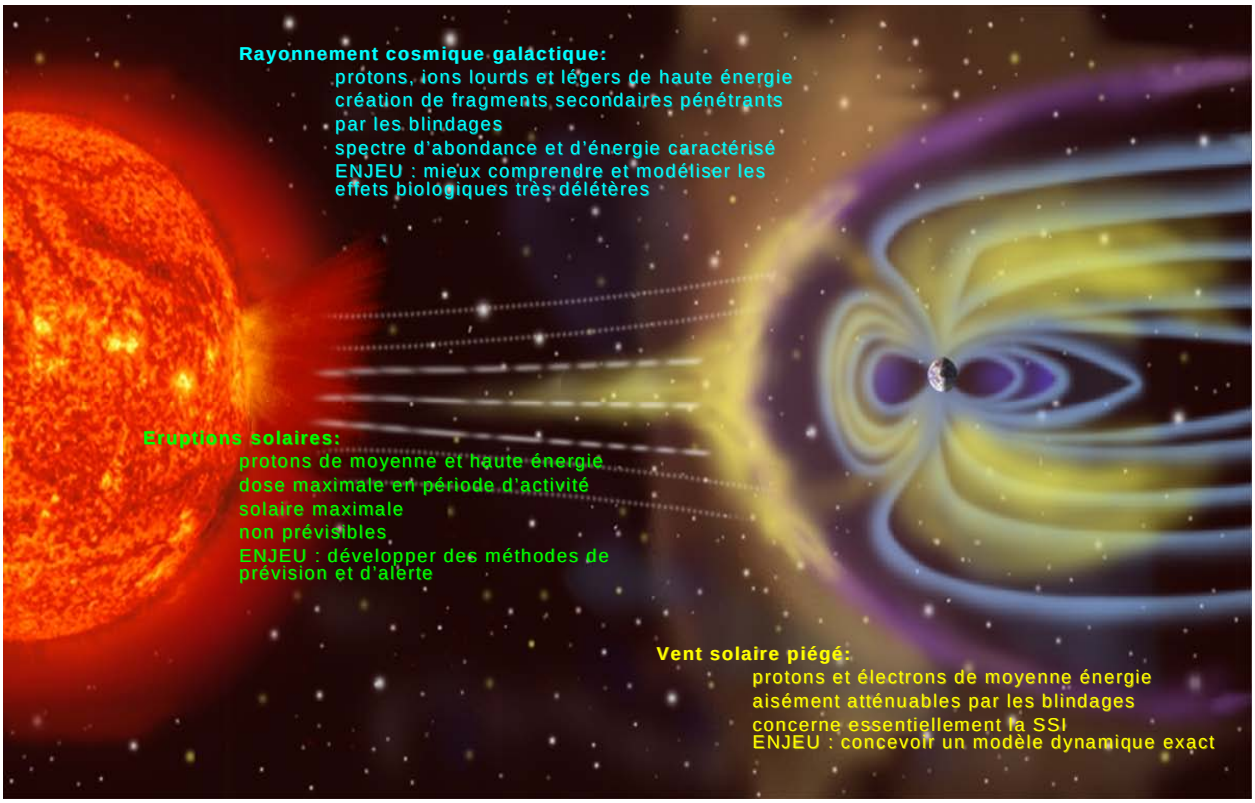


Figure 120 : ***Composantes du rayonnement cosmique primaire.***

Au total, les risques pour les astronautes sont à la fois aigus et tardifs. Il exite également un risque sur les composants électronique pris très au sérieux par les ingénieurs. La dose de rayonnement à laquelle l'équipage est exposé en routine est relativement faible grâce à la protection qu'offre le blindage en aluminium des engins spatiaux. Il semble indispensable d'établir des recommandations d'exposition professionnelle visant à prévenir le risque d'effet clinique sérieux et définitif chez les spationautes. En particulier le risque de cancer secondaire que les agences spatiales feront prendre aux équipages doit être exploré, compris et modélisé précisément alors que la radioprotection est loin d'être optimale(169). Ces recommandations sont basées sur les études épidémiologiques de populations historiques exposées à des accidents nucléaires de grande ampleur, des expérimentations effectuées en vol ou au sol sur les modèles cellulaires et animaux avec des particules de bas ou haut TEL (lorsque des données sont disponibles).

Etudes épidémiologiques

Les études épidémiologiques forment la base des recommandations des agences spatiales. Il n'existe pas d'étude de puissance équivalente à celle de Preston vu le faible effectif des voyageurs de l'espace. D'autres populations offrent des résultats extrapolables à la cohorte des spationautes : patients traités par radiothérapie conventionnelle et hadronthérapie, scientifiques exploitant les grands accélérateurs et collisionneurs, populations contaminées accidentellement, professionnels de l'industrie nucléaire...

Au décours des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki (6 et 9 août 1945), il fut décrit plusieurs causes d'irradiation :

- La principale cause a été l'irradiation instantanée au moment de l'explosion (irradiation externe par neutrons et rayons γ émis par les réactions nucléaires dans la bombe). Elle a représenté une dose létale pour 50% des personnes exposées à l'extérieur (soit 4 Gy) à un peu plus de 1 km de distance de l'hypocentre.(177) Les bâtiments, en particulier ceux en béton, ont apporté une certaine protection.
- Beaucoup moins importante (car la bombe a explosé loin du sol) est l'irradiation par la radioactivité induite (activation neutronique) : Au moment de l'explosion, le bombardement par les neutrons a rendu les matériaux près de l'hypocentre radioactifs par formation de radionucléides. Cette radioactivité a diminué rapidement et est restée confinée à une zone où le rayonnement thermique avait normalement déjà presque tout tué. On estime qu'elle représentait le premier jour, au maximum, une dose cumulée de 0,6 Gy. Du deuxième au cinquième jour, elle représentait moins de 0,1 Gy. En quelque jours elle est devenue insignifiante.
- Encore moins importante, l'irradiation suite aux retombées radioactives : c'est-à-dire irradiation par les radionucléides produits lors de l'explosion et retombant du nuage atomique sous forme de poussières ou de pluie noire. À Hiroshima, l'explosion ayant été aérienne, il y eut assez peu de retombées car le nuage s'éleva rapidement à très haute altitude où les radionucléides se dispersèrent (dose cumulée totale maximum au sol de 0,4 Gy).

Les signes d'irradiation ont été retrouvés chez 30% des survivants blessés de Hiroshima et Nagasaki, responsable peut-être de 5 à 15% des décès, souvent par syndrome d'irradiation aiguë. Le nombre exact des décès liés au syndrome d'irradiation aiguë est difficile à déterminer car la plupart de ces victimes présentaient également des brûlures thermiques étendues, rapidement fatales avec une symptomatologie générale assez semblable. Aucun effet des radiations n'a été mis en évidence au-delà de 2,4 km de l'hypocentre. Nous relevons donc :

- Syndrome d'irradiation aiguë.
- Exposition in utero des fœtus, conséquence de l'irradiation de femmes enceintes. Il a été observé des morts in utero (avortement), des retards de croissance, des retards mentaux ou des malformations (non héréditaires).(178)
- Effets médicaux à long terme :
    - Les leucémies : À partir de 1947, une augmentation de l'incidence des leucémies a été observée parmi les survivants irradiés. Un maximum fut atteint en 1951, ensuite cette incidence a décliné pour disparaitre en 1985. Sur 50 000 survivants irradiés suivis de 1950 à 1990, il a été observé 89 cas de leucémies mortelles attribuables aux radiations (soit moins de 0,2% des survivants irradiés suivis).
    - Les tumeurs solides : Le suivi des survivants irradiés a montré, à partir de la fin des années 1950, une augmentation progressive de l'incidence des cancers, en particulier ceux du poumon, du tube digestif et du sein. Sur 50 000 survivants irradiés suivis de 1950 à 1990, il a été observé 339 cas de cancers mortels attribuables aux radiations (soit environ 0,6%).
    - Effets stochastiques dégénératifs autres que les cancers chez les survivants irradiés. Le nombre de ces décès semble égal au nombre ou à la moitié du nombre de ceux dus aux cancers et leucémies (soit environ de 0,5% à 1%).

Au final le nombre des morts dus aux effets à long terme des bombardements nucléaires est, d'après ces chiffres, dérisoires par rapport à celui des victimes des premiers mois. En mars 2007 au Japon, près de 252 000 personnes encore vivantes sont considérées « *hibakusha* » (survivants de la bombe). Mais, de ce nombre, moins de 1% (2242 exactement) sont reconnues comme souffrant d'une maladie causée par les radiations.(179)

Les résultats du suivi des descendants des victimes d'Hiroshima et Nagasaki (30 000 enfants de parents irradiés, ce qui représente une population statistiquement significative) n'a pas permis d'observer une augmentation des malformations ou des maladies génétiques de novo.(180)

Rappellons que l'accident de Tchernobyl le 26 avril 1986 relargua deux radionucléides qui ont soulevé des problèmes sanitaires, tant à cause de leurs effets que des quantités rejetées : le césium 137 avec 85 PBq ($2,3.10^6$ Ci) rejetés et l'iode 131 avec 1 760 PBq ($47,5.10^6$ Ci) rejetés.(181) Les plus fortes doses de radiation ont été reçues par le millier de personnes qui sont intervenues sur le site les premiers jours, et ont été exposées à des doses allant de 2 à 20 Sv. Sur ces intervenants, 134 présentèrent un syndrome d'irradiation aiguë, et 28 décédèrent. Une très nette épidémie de 4 000 cancer de la thyroïde (au lieu des 50 statistiquement attendus) a été constatée chez les jeunes enfants de la région, directement attribuable à une contamination à l'Iode 131, et conduisant à quinze décès (donnée 2002). Ce chiffre correspond à une multiplication du taux naturel de ce cancer, très rare chez l'enfant, par un facteur entre 10 et 100. Cet accident serait impliqué dans la mort par effet tardif stochastique de plus de 4000 « liquidateurs » exposés dans les suites selon l'AIEA.(182)

La *NASA's Longitudinal Study of Astronaut Health* visait à « *enquêter et décrire la morbidité aiguë et chronique et la mortalité chez les astronautes et à déterminer si leur exposition professionnelle est associée à une augmentation des risques*.»(183) La cohorte est composée de 312 hommes et femmes sélectionnés par la NASA en tant qu'astronautes depuis 1959. Les retraités ainsi que ceux qui ont quitté leur fonction continuent à être suivis. Des sujets contrôles du Golfe texan sont appariés pour le sexe, l'âge et l'IMC (ratio 3/1) si bien que l'effectif témoin atteignait 928 sujets en janvier 2003. Les données sont collectées lors de consultations annuelles obligatoires (anamnèse, examen physique, biologie, imagerie). Chez les perdus de vue, une recherche biannuelle de certificat de décès est réalisée. Des rapports d'autopsie sont généralement ordonnés par ailleurs. En janvier 2003, juste avant l'explosion de la navette *Columbia*, il fut dénombré 29 décès (9,3 %) dans le groupe des astronautes *versus* 17 (1,8%) dans le groupe contrôle. A noter 20 décès accidentels chez les astronautes dont 8 en vol (*Apollo 1* en 1967 et *Challenger* en 1986) (*versus* 2 dans le groupe apparié). Aucune autre cause n'a atteint le seuil de significativité. Les astronautes ont un taux de mortalité spécifique (TMS) par cancer (à âge apparié) supérieur au groupe témoin (TMS = 345; $IC_{95\%}$ = 69,5-756,2), mais cette différence apparaît non significative. Les deux groupes avaient toutefois un taux de mortalité spécifique inférieur à celui de la population générale (TMS = 47, $IC_{95\%}$= 9,6-105,1 et TMS = 17, $IC_{95\%}$ = 3,5-37,9, respectivement). Les astronautes exposés à une dose de plus de 8 mSv présentent des cataractes plus précoces et fréquentes (étude ayant recensé 295 astronautes appariés à autant de pilotes de *l'US Air Force).*(184) 14 cas de cancers ont été décrits chez les astronautes (sans compter 33 cas de cancers cutanés non-mélanomateux) ce qui représente un risque relatif de 1,59 par rapport aux appariés de la NASA mais de 0,54 par rapport avec la cohorte du NCI (population générale) ce qui demeure au final non significatif. Il fut proposé d'enrichir cette cohorte en *poolant* les données de l'agence spatiale russe mais le risque de perte de comparabilité entre les échantillons fut jugé trop élevé. Ainsi l'estimation des risques biologiques dans ce domaine est essentiellement issue de l'expérimentation in vitro et chez l'animal.

Expérimentation in vitro et chez l'animal

L'expérience Biostack embarquée dans le *Spacelab* au cours des missions Appollo 16 et 17 a pour la première fois révélé qu'une seule astroparticule était capable d'induire des dommages biologiques significatifs chez des organismes multicellulaires rudimentaires quiescents, et ce alors que la dose absorbée équivalente par rayonnement conventionnel est négligeable.(185)

Des oeufs d'un crustacé (*Artemia salina*) enfermant un embryon encapsulé en état végétatif en l'absence d'eau ont été disposés en monocouches entre des strates d'émulsions nucléaires et de feuilles plastiques. Empilés dans des conteneurs étanches, ces détecteurs corrélatifs furent embarqués à bord des missions lunaires Apollo et ainsi exposés au rayonnement cosmique galactique. De retour sur Terre, les images des kystes et et des trajectoires de particules apparaissaient après développement, permettant de déterminer quels embryons ont pu être traversés par une ou plusieurs particules de TEL élevé. En parallèle, le devenir des embryons pouvait être apprécié en les plaçant en solution saline qui a la proprité de promouvoir le développement, l'embryon pouvant ainsi éclore puis donner naissance à une nauplie. En parralèle, des kystes de référence furent manipulés au sol dans les mêmes conditions. Au total, sur 400 kystes témoins, 242 nauplies étaient vivantes au 5ème jour de l'expérience. A bord d'Apollp 16, sur 400 kystes non touchés, 92 ont donné naissance à des larves au même moment alors que sur 400 kystes traversés par une ou plusieurs trace(s) d'ion lourd, seulement 19 ont engendré une larve.

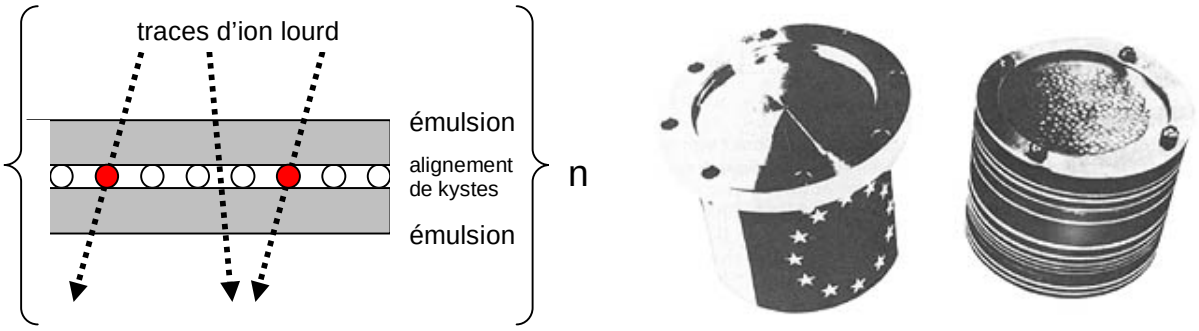


Figure 121 : ***Une des strates empilées à bord du conteneur type embarqué à bord d'Apollo 16 et 17 (droite). Les kystes d'Artemia sont disposés en monocouche intercalée entre des émulsions nucléaires. L'image des oeufs dans l'émulsion est obtenue après démontage et exposition à la lumière.***

Depuis, de nombreuses études sur des cultures cellulaires et ont été entreprises, visant à définir plus particulièrement et modéliser pour chaque type de rayonnement des courbes dose/flux-réponse (prolifération cellulaire, inactivation cellulaire, transformation cellulaire...) Des expériences plus globales sont réalisées au sol sur des modèles animaux, tissulaires afin de déterminer le rendement de ces astroparticules en terme fonctionnel (irradiation partielle, durée de vie, carcinogénèse, tératogénèse, effets neurologiques centraux...) L'intérêt des expériences réalisées en vol est également de prendre en compte les autres facteurs liés à l'environnement spatial. Sous l'effet de la microgravité, les voies de réponses physiologiques aux radiations ionisantes diffèrent. Lors de la mission IML 1, des levures pré irradiées sur Terre par des rayons X ont été ensuite embarquées dans l'espace et cultivées soit en microgravité, soit en condition de normo gravité.(186) La réparation des cassures double-brins se trouve inhibée ou très amoindrie en microgravité.

Programmes internationaux d'étude du rayonnement cosmiques

Rayonnements galactique et solaire au sens large en s'associant vont constituer le rayonnement cosmique primaire. Son spectre très étendu et sa composition hétérogène rendent difficile sa reproduction au sol par les accélérateurs fournissant à un moment donné un rayonnement de nature et d'énergie bien déterminés en négligeant la micropesanteur. A contrario les fluences rencontrées en orbite terrestre sont très faibles, les expériences embarquées sont coûteuses, difficilement contrôlables ou reproductibles et concernent de petits échantillons. L'environnement spatial comporte en outre de multiples facteurs de confusion rendant difficile l'imputation des radiations aux phénomènes biologiques observés. Chaque composante du rayonnement cosmique fut étudié séparément au sol chez l'animal. Aussi la plupart des études se basent sur des accélérateurs et se concentrent sur la composante la plus nocive biologiquement à savoir le rayonnement cosmique galactique. Les ions lourds tel le fer sont beaucoup plus énergétiques que les protons. De TEL très élevé, ils sont très pénétrants et produisent des dommages biologiques spécifiques.

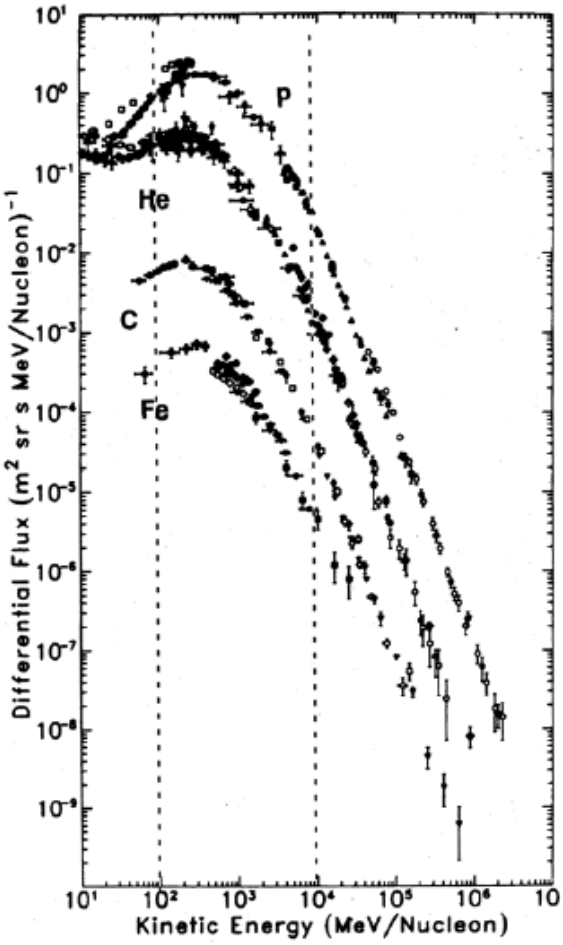


Figure 122 : ***Fluence de certains noyaux au sein du rayonnement cosmique galactique, d'après Simpson, 1983.***

La NASA a créé en 2003 le *Space Radiation Health Program* (SRHP), qui est totalement dédié à la recherche en radiobiologie spatiale au moyen d'un accélérateur produisant des protons et des ions lourds à des énergies comprises entre quelques centaines à quelques milliers MeV. Ces gammes d'énergie semblent être pertinentes pour les études de risque biologique des rayonnements cosmiques. Les objectifs sont de déterminer les risques biologiques avec un minimum d'incertitude et développer des contre-mesures. La NASA a investi 34 millions de dollars pour la seule construction d'une ligne de faisceau dédiée (achevé en juin 2003) au Laboratoire National de Brookhaven, le NSRL (*NASA Space Radiation Laboratory)*. La NASA couvre le coût d'exploitation de 5 millions de dollars par an et des subventions annuelles sont offertes à des consortia spécialisés (NSCOR) pour des sujets sélectionnés qui viennent réaliser leurs expériences au NSRL.

Le Japon a également opté pour une recherche sur accélérateurs en mettant à profit un maigre créneau sur le faisceau de l'HIMAC au NIRS de Chiba. Les gammes d'énergie sont moins intéressantes mais des résultats intéressant sont obtenus.

En Russie, le cyclotron de Dubna s'intéresse de longue date à la radiobiologie spatiale en collaboration avec l'agence spatiale russe.

En Europe de l'Ouest, de nombreux accélérateurs sont disponibles, chacun offrant des radiations, des intensités et des énergies particulières. Citons le GSI en Allemagne avec un centre de recherche sur les antiprotons (FAIR) en cours de construction, le GANIL à Caen, les centres de protonthérapie (Orsay, Villigen, Catagne...), les centres d'hadronthérapie par ions carbone (Heidelberg, Pavie), le CERN. Au total, le spectre couvrable est extrèmement intéressant. Il a fallu attendre 2006 pour qu'un programme de recherche en radiobiologie soit instauré, fédérant les différents centres. Marco Durante, Gerhard Kraft, Peter O'Neill, Günther Reitz, Laure Sabatier et Uwe Schneider ont lancé le programme IBER qui se propose de réaliser une revue de la littérature et de définir des objectifs de recherche hiérarchisés qui seront soutenus par l'ESA (*European Space Agency*).

En France enfin, le Programme national de recherche en RAdiobiologie des rayons X et des partIcules des haut TEL pour l'Espace (PRAXITELE) a pour objectif de développer une plate-forme nationale d'expertise sur le risque biologique associés aux séjours prolongés dans l'espace auprès du Centre National des Etudes Spatiales (CNES). Sous l'impulsion de Nicolas Foray, des thèmes communs prioritaires ont été définis lors du Premier colloque auquel nous avons participé les 12 et 13 novembre 2009. Douze groupes de recherche en radiophysique, radiochimie, radiobiologie, astrophysique, cytogénétique, radiothérapie ont été invités à présenter leur thématique. PRAXITELE se place en bonne entente avec le PNRH, s'intéressant de façon originale aux effets biologiques des protons de faible énergie (infra thérapeutique), électrons, photons et neutrons du rayonnement cosmique en parallèle aux ions dont l'abondance relative apparaît minoritaire face à ces autres rayonnements.

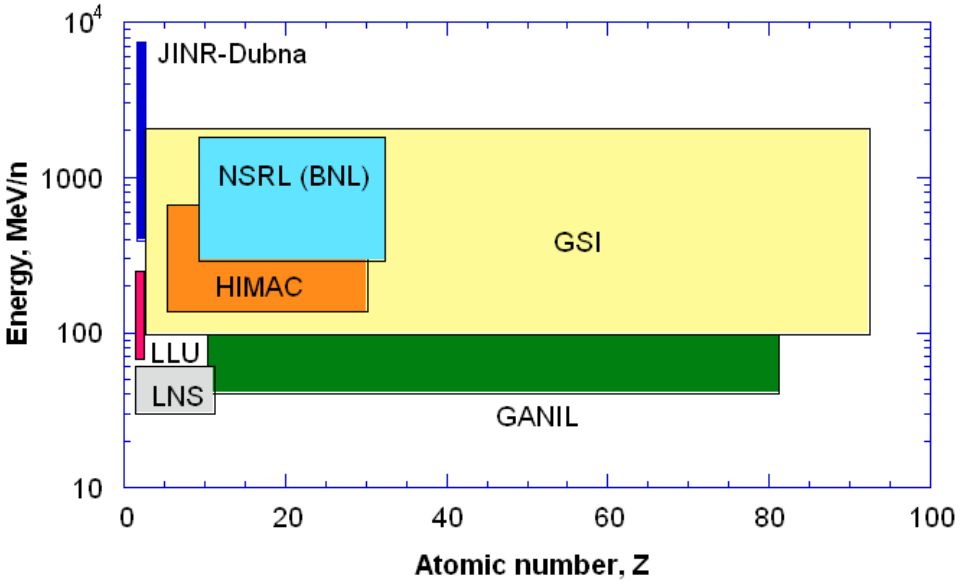


Figure 123 : ***Accélérateurs utilisables pour la recherche en radiobiologie spatiale rangés selon les espèces atomiques et les gammes d'énergie***

Accélérateur	Lieu	Espèces disponibles	Gamme d'énergie (MeV/n)	Notes
SIS	GSI, Darmstadt, Allemagne	H-U	50-2000	Utilisé en thérapie depuis 1997 pour les ions carbone
FAIR (Facility for Antiprotons and Ions Research)	GSI, Darmstadt, Allemagne	H-U	500-10000	Entrera en fonction en 2013
GANIL (Spiral 1)	Caen	C-U	25-95	Spiral 2 qui sera achevé en 2012 est un accélérateur linéaire supraconducteur, délivrant des faisceaux d'ions à partir d'un faisceau de deutons.
PSI	Villigen, Suisse	H	250	Utilisé en thérapie depuis 1996
CERN	Genève, Suisse-France	Faisceaux mixés	diverses	Bas débits de dose uniquement
CS-CATANA	Catagne, Italie	H	60	Utilisé en thérapie depuis 2001
Med-Austron	Wienner Neustadt, Autriche	H, C (et ions intermédiaires ?)	250-400	En construction
ETOILE	Lyon	H, C (et ions intermédiaires ?)	250-400	Construction à venir
CNAO	Pavie, Italie	H, C (et ions intermédiaires ?)	250-400	Récemment inauguré
CPICO	Orsay	H	70-235	Utilisé en thérapie depuis 1991, cyclotron remplacé en 2010
ARCHADE	Caen	H, C (et ions intermédiaires ?)	250-400	Construction à venir d'un prototype de cyclotron supraconducteur

Tableau 24 : ***Les accélérateurs européens***

Afin de prévenir les effets déterministes et de limiter le risque de cancer à des niveaux acceptables chez les spationautes, la NASA a défini 4 objectifs radiobiologiques prioritaires à étudier :

- les effets généraux aigus en rapport avec des circonstances d'exposition exceptionnelles
- les effets neurologiques centraux aigus et tardifs
- les effets tardifs tissulaires dégénératifs
- le risque carcinogénétique

Effets aigus en rapport avec des circonstances d'exposition exceptionnelles

La dose absorbée peut être décuplée lors de circonstances particulières que nous détaillons maintenant et qui exposent les spationautes à des effets aigus voisins de ceux que l'on rencontre après irradiation corporelle totale dans le conditionnement des allogreffes de moëlle osseuse.

- en séjournant en orbite terrestre basse dans les zones de faiblesse des ceintures de Van Allen (orbite polaire et anomalie Atlantique Sud)
- en sortie extra véhiculaire
- en mission interplanétaire au-delà de la magnétosphère en cas d'éruption solaire d'intensité exceptionnelle comme ce fut le cas en novembre 1960, août 1972 et octobre 1989.
- sur sol extra terrestre (Lune, Mars, astéroïdes...)

Dans ces conditions, la dose corps-entier peut atteindre plusieurs Sieverts voire dizaines de Sieverts. Cette dose totale est délivrée sur un cours laps de temps : généralement instantanément mais par définition sur moins de 4 jours. Les effets aigus touchent les tissus les plus riches en cellules très radiosensibles c'est à dire proliératives (compartiments de cellules souches et compartiments amplificateurs) Le classique « mal des rayons » ou syndrome prodromique (céphalées, vertiges, nausées, hypoplasie médullaire) survient pour une exposition de 0,5 à 1 Sv. Une dose de 4 Sv tue 50% des individus en un mois. Ces évènements déterministes sont peu prévisibles ce qui complique sérieusement le planification des missions.

	Dose (Sv)					
	0 - 1	1 - 2	2 - 6	6 - 10	10 - 50	> 50
Incidence des vomissements	/	1 Sv : 5% 2 Sv : 50%	3 Sv : 100%	100%	100%	100%
Latence	/	3 hr.	2 hr.	1 hr.	30 min.	30 min.
Principaux organes affectés	/	Moëlle osseuse			Tube digestif	SNC
Signes caractéristiques	/	leucopénie modérée	Neutropénie sévère; purpura; hémorragies ; infection; dépilation après 3 Sv		Diarrhée; fièvre; troubles hydro-électrolytiques	Convulsions; ataxie; léthargie
Période critique post exposition	/	/	4 à 6 semaines		45 à 14 jours	1 à 48 heures
Pronostic	Excellent	Excellent	Bon	Réservé	Désespéré	Désespéré
Période de convalescence	/	Plusieurs semaines	1 à 2 mois	Long	/	/
Incidence de mortalité	0	0	0 à 80% (variable)	80 à 100% (variable)	90 à 100%	90 à 100%
Délai de survenue du décès	/	/	2 mois		2 semaines	2 jours
Cause du décès	/	/	Hemorragies; infections		collapsus	Détresse respiratoire, oedème cérébral

Tableau 25 : ***Caractéristiques du syndrome d'irradiation aiguë***

A côté du syndrome prodromique, mentionnons les effets sur le tissu hématopoïétique extrêmement radiosensible, à l'origine d'effets aigus bien caractérisés après exposition photonique. Chez l'homme, 7,5 cGy/j (exposition photonique chronique) correspond au seuil au dessus duquel le tissu hématopoïétique est incapable de régénérer les 3 lignées. Kajioka étudia ces effets chez la souris irradiée par des particules de qualité diverse (rayons gamma, protons de 250 MeV, protons de 149 MeV à mi-pic étalé ; dose unique de 3 Gy). L'ensemble des groupes d'animaux irradiés souffrent d'anémie, thrombopénie, lymphopénie et monopénie précoce et persistante, et ce quelle que soit la qualité des particules incidentes. Au contraire une différence qualitative apparaît pour les granulocytes. Notons enfin que la cinétique de déplétion lymphocytaire après exposition photonique aiguë (>3Gy) peut être utilisée comme indicateur biodosimétrique dans la mesure où il existe une relation exponentielle à un degré entre la numération lymphocytaire et la dose chez l'homme. Il semble toutefois nécessaire d'étudier la validité de ce concept dans le contexte d'une exposition chronique aux protons.

La peau est un organe cible de réactions précoces. Les ions légers (néon, argon, hélium, carbone) furent étudiés chez le rongeur à Berkeley dans les années 70. L'EBR atteignait 1,3 pour les ions He, 1,5 pour les carbone, 1,7 pour les Ne et 1,9 pour les Ar. Ces réactions furent étudiées lors d'études pilotes chez l'homme.

Les cellules germinales sont également extrêmement radiosensibles. Une dose unique de 2,5 Gy chez la femme et 3,5 Gy chez l'homme peut induire une stérilité permanente (photons). Les limites d'exposition professionnelles chez les spationautes préviennent en théorie le risque d'infécondité.

L'exposition à l'environnement radiatif spatial est réputé altérer la réponse immunitaire à médiation cellulaire, en particulier la production cytokinique et la prolifération et la migration des lymphocytes. La microgravité influe également largement sur les mécanismes en jeu. Rappelons qu'une immunodficience cellulaire même relative peut promouvoir la progression tumorale.

Effets neurologiques centraux aigus et tardifs

Le système nerveux central réputé radiorésistant (cellules hors cycle cellulaire) peut souffrir à la fois d'effets aigus et tardifs après irradiation à différentes gammes de doses/débits de photons. La pathogénie implique les cellules de soutien : glie (astrocytes, oligodendrocytes), microglie, cellules endothéliales, et les neurones incapabes de se renouveler d'où une certaine radiorésistance. Toutefois des effets neurocognitifs peuvent survenir après de faibles doses de radiations conventionnelles. Une neuroinflammation impliquant la voie des prostaglandines, une apoptose des progéniteurs de neurones hippocampiques et un stress oxydatif peut aboutir à un oedème cérébral d'apparition rapide (quelques jours) bien connu des radiothérapeutes.

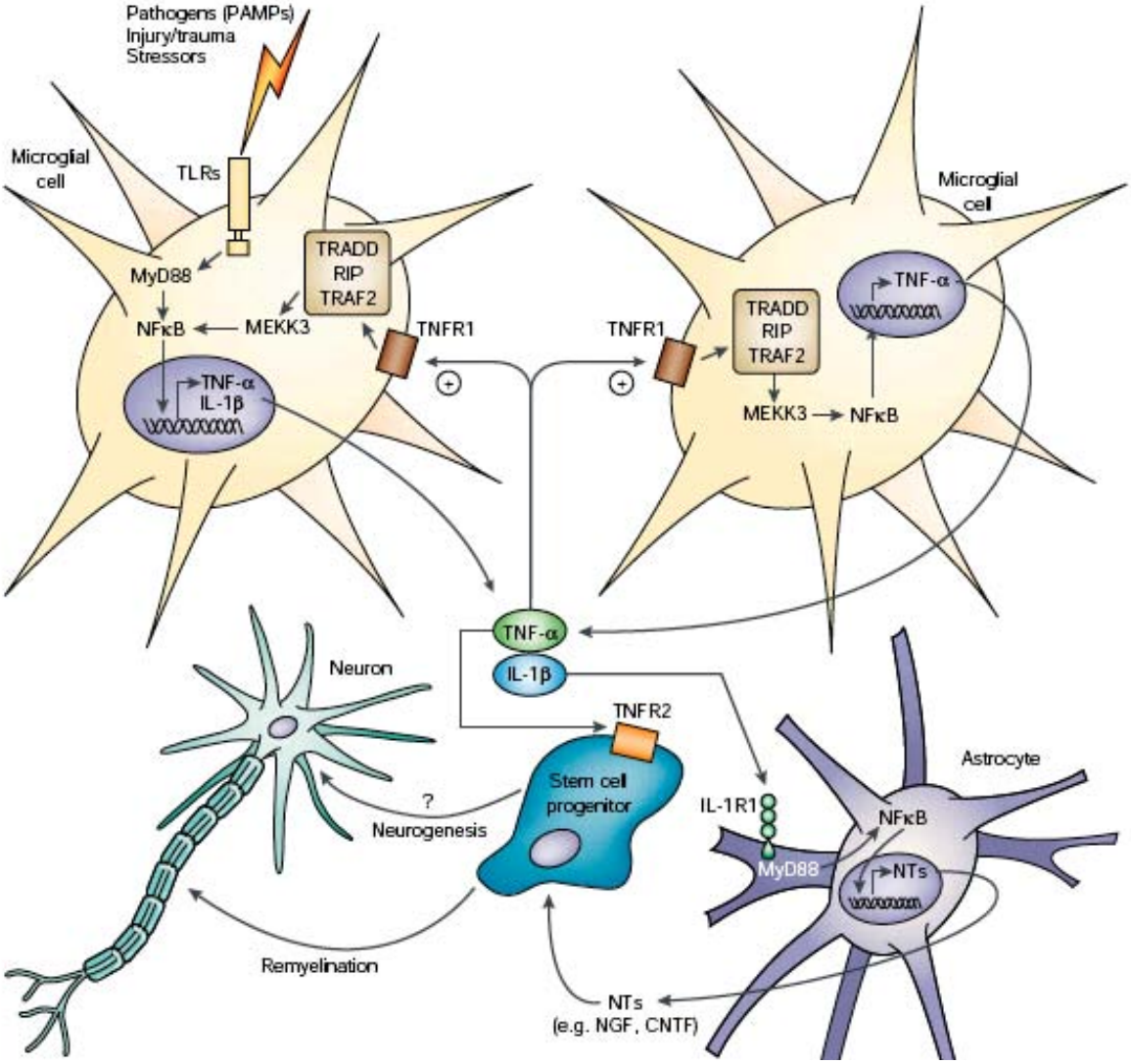


Figure 124 : ***Acteurs et médiateurs de la réponse neuro inflammatoire, d'après Nguyen MD et al., Nat Rev Neurosci., 2002***

Plus tardivement, des effets neurocognitifs et comportementaux sont à mettre en relation avec une démyélinisation et des foyers de radionécrose potentiellement symptomatiques (déficits focalisés pour des doses plus élevées). O'Banion a étudié les effets neurologiques induits par les particules lourdes à faible dose et faible fluence. Il a objectivé une activation des cellules gliales et microgliales, une dégénérescence de la substance blanche et une hyponeurogénèse hippocampique (modèle murin) que Mizumatsu avait déjà mis en rapport avec extrême radiosensibilité des progéniteurs neuronaux du gyrus denté adulte. Ces cellules meurent par apoptose radio induite accompagnée d'un stress oxydatif majeur. Un auto entretien de la réaction inflammatoire, des anomalies vasculaires ou des effets non ciblés pourraient également être impliqués.(187)

L'importance de ces effets est à rapporter à la dose totale reçue, au débit et à la qualité du rayonnement incident (énergie, TEL).

Les phosphènes sont des perceptions lumineuses subjectives dans le champ de vision survenant dans diverses conditions en dehors de toute stimulation lumineuse : pression sur le globe oculaire, exposition à un champ magnétique de basse fréquence, irradiation thérapeutique par rayons X ou mission spatiale interplanétaire. Tobias avait déjà prédit en 1952 que les astronautes dont la rétine serait traversée par une trace d'astroparticule primaire observeraient des flashs lumineux résultant de l'activation de cônes et bâtonnets. La prédiction fut confirmée par les astronautes des missions Apollo IX à XV qui visualisèrent ces phosphènes dans l'obscurité que leurs paupières soient ou non occluses. Fremlin suggéra que les phénomènes observés étaient liés aux rayons cosmiques ou à leur effet Tcherenkov lors de l'interaction avec le cerveau et/ou l'oeil des spationautes. Dès lors, le spectre du rayonnement cosmique fut testé sur Terre pour comprendre le mécanisme à la base de ces phosphènes. L'examen du fond d'oeil des spationautes ne montrait aucune anomalie en revanche l'analyse histologique de rétines de rats embarqués pour des missions spatiales de 3 semaines a révélé des sillons traversant le neuroépithélium de part en part. en parallèle, ces mêmes lésions ont pu être retrouvées dans leur système nerveux central. En parallèle, une étude systématique fut entreprise par les agences russe et italienne chez les spationautes ayant séjourné dans Mir puis l'ISS. Les perceptions étaient alors corrélées avec une analyse des conditions de vol (casque individuel avec détecteurs de particules, débit de dose environnemental, orbite de vol...) et les tracés EEG. L'étude Alteino (ALTEA) est toutefois limitée encore une fois par le faible effectif d'où l'intérêt à étudier en parralèle ces phosphènes chez les sujets traités par les ions légers (GSI Darmstadt). Signalons enfin l'analyse des effets du rayonnement cosmique sur une population de souris de phénotype sauvage ou muté pour la fonction visuelle embarquées à bord de l'ISS (projet ALTEA-mice). La plupart de ces expériences avaient toutefois négligé les astroparticules les plus abondantes du rayonnement cosmique primaire : les protons. Le Dr Dendale coordonne une étude observationnelle sur l'apparition de phosphènes au cours de séances de protonthérapie oculaire au centre de protonthérapie de l'institut Curie-Orsay. Débutée en septembre 2008, cette étude doit enrôler au moins 550 patients sur 3 ans. Elle est basée sur le recensement des phénomènes lumineux pendant chaque séance de protonthérapie (73 MeV) selon un questionnaire en parallèle de l'analyse dosimétrique individuelle. Le questionnaire s'intéresse au nombre, à la distribution spatiale, à la couleur, à la forme, à la mobilité et aux signes d'accompagnement de ces phosphènes. Dans un rapport préliminaire sur les 70 premiers patients inclus, il est apparu que 60% des patients traités ont rapporté des phosphènes de couleur volontiers bleutée. Chez ces patients, 1/5 de la rétine recevait plus de 90% de la dose délivrée. Leur forme était tantôt ponctuelle, linéaire ou « nuageuse » ; ces derniers pouvant être liés à l'effet Tcherenkov de rayonnement secondaire.

Les enfants irradiés par photons pour teigne tondante (n=11 000) ou hémangiome cutané constituent un groupe modèle pour les effets neurologiques tardifs. Cliniquement, ce syndrome est marqué par un retard des acquisitions voire une démence progressive. A l'imagerie nous décrivons une dilatation ventriculaire, une atrophie corticale et une hyperintensité T2 de la substance blanche. A l'autopsie furent retrouvées une démyelinisation parsemée de radionécrose microfocale et une spongiose diffuse de la substance blanche.

Les tests de marquage de prolifération ont objectivé une intensité inversement proportionnelle à la dose dans des coupes histologiques d'encéphales de souris irradiés de façon chronique par des ions carbone et fer et sacrifiées à 2 mois, ceci associé à une astrocytose diffuse, une réponse inflammatoire et à un réarrangement topologique des neurones hippocampiques. Ces effets sont proportionnels au TEL et s'aggravent dans le temps. In vitro, il est retouvé une apoptose des progéniteurs neuronaux, une diminution de la formation de myéline. De même, le système dopaminergique se trouve perturbé ce qui est à l'origine de troubles du comportement du rongeur exposé : déconditionnement alimentaire, troubles praxiques, troubles de mémorisation conditionnée...

Au niveau médullaire, la substance blanche périphérique est plus radiosensible aux ions légers que sa composante centrale, elle même plus radiosensible que la substance grise.

Au niveau périphérique enfin, l'exposition aux ions lourds perturbe la transmission nerveuse via une altération de la transduction du signal médiée par les protéines G. Il existe également un moindre bourgeonnement des corps cellulaires neuronaux et une moindre élongation des prolongements cellulaires après exposition de cellules rétiniennes embryonnaires de cailles à de faibles doses d'ions fer et ceci de manière dose-dépendante.

La rétine est quant à elle le siège de remaniements vasculaires, suffusions hémorragiques, mort des photorécepteurs précocément après exposition de l'animal aux ions lourds. Il s'agit d'un organe sensoriel relativement radiosensible.

Des effets tardifs à type de radionécrose cérébrale et d'oedème retardé ont été retrouvés chez l'animal mais pour des doses efficaces, des volumes irradiés et des fluences d'ions supérieurs à ceux rencontrés dans l'environnement spatial. Les signes cliniques sont précédés de 3 à 6 semaines par des anomalies au TEP et à l'IRM : hypoactivité corticale du côté irradié et hypersignal T2 de la substance blanche péri ventriculaire. Des mécanismes cellulaires et vasculaires sont incriminés. Les mêmes expériences à fluence faible sont à réaliser. C'est l'un des objectifs de la thèse que nous réaliserons prochainement.

Effets tardifs tissulaires dégénératifs

Dans la cohorte des survivants d'Hiroshima-Nagasaki, il fut observé une augmentation de l'incidence des maladies coronarienne, hypertensive et diabétique.

En outre la plupart des effets somatiques dégénératifs semblent médiés par des vasculopathies tout au moins chez l'animal, y-compris à faible fluence. Grâce au microscope confocal, il fut possible d'étudier in vivo dans le temps la micro architecture vasculaire et les interactions avec le microenvironnement conjonctif dans des échantillons d'oreilles de lapin irradiés à des doses croissants de photons. Dès 0,5 Gy, le diamètre capillaire se réduit significativement avec fuite capillaire. Ces troubles sont persistants et ce plus la dose est forte. Les radiations de TEL élevé n'ont pas été testées. La radiosensibilité relative des cellules endothéliales expose à des dommages microvasculaires et une ischémie parenchymateuse.

Au niveau coronarien en particulier, il a été objectivé chez la souris que les ions légers induisent davantage de sténoses médiées par la dégénérescence du muscle lisse, une fibrose, une accumulation de débris cellulaires dans la paroi et un remaniement de la matrice extra cellulaire. Cette athérosclérose radio induite fut particulièrement bien étudiée chez la souris nourrie avec un régime hypercalorique. Une inflammation vasculaire associée à une (per)oxydation lipidique radicalaire fut incriminée avec une facilitation des LDL à se déposer sur cette matrice endothéliale lésée. Le myocarde apparaît par ailleurs remanié après exposition photonique aigüe via modulation de la localisation du peptide atrial natriurétique.

Le meilleur modèle humain reste les patient(e)s irradié(e)s de façon conventionnelle pour cancer du sein gauche, des voies aérodigestives supérieures, du testicule ou pour lymphome de Hodgkin. Ici l'incidence des maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, HTA) est globalement augmentée. A l'opposé il n'a pas été mis en évidence d'augmentation d'excès de risque dans la cohorte des survivants aux bombes atomiques. En revanche les travailleurs arrivés dans la zone de Tchernobyl dans l'année qui a suivi l'explosion du réacteur présentent un excèse de risque d'AVC par rapport à la population générale russe lorsqu'ils ont été exposés à une dose supérieure à 150 mGy reçue sur une période de moins de 6 semaines.

Le cristallin est un organe extrèmement radiosensible du fait de la seul présence de cellules souches au niveau de l'épithélium pré équatorial. La cataractogénèse radio induite est un effet déterministe. La dose-seuil est de 2 Gy (dose unique, photons). Pour les ions accélérés, l'EBR est élevée. Il s'agit de la seule pathologie chez les spationautes dont l'incidence fut significativement associée à l'exposition aux radiations spatiales.(188) Parmi les 295 spationautes qui ont participé à la *NASA's Longitudinal Study of Astronaut Health,* 48 ont présenté une cataracte précoce. Ces sujets avaient tous reçu plus de 8 mSv au total (imagerie diagnostique + aviation + temps passé dans l'espace) mais pour le moment nous ne savons pas quelle composante du rayonnement cosmique est incriminée ; ces données sont corroborées par les études réalisées chez les survivants aux bombes atomiques, les professionnels et scientifiques du nucléaire ou encore les patients irradiés (rayons X, plaques de radium, protons, ions hélium, neutrons). Cependant aucune chez l'homme ne s'est intéressée aux faibles fluences chroniques de protons ou d'ions légers. Chez l'animal, toutes les particules ont été testées séparément dans différentes conditions de doses et fluences ; les cataractes radio induites apparaissent d'autant plus précocément et pour des doses plus faibles que le TEL est élevé.

Risque carcinogénétique

La carcinogénèse induite par une exposition chronique aux radiations de bas TEL fut objectivée dans diverses cohortes historiques :

Organe/tissu	Cohorte(s) princeps
Möelle osseuse, organes divers (cf)	Survivants aux bombardements atomiques japonais
Thyroïde	Enfants irradiés pour hypertrophie thymique ou teigne tondante
Sein	Patientes irradiées pour mastite du post partum ; radioscopies répétées dans le suivi des tuberculeux
Poumon	Mineurs dans l'industrie de l'uranium
Os	Peintres en horlogerie ayant ingéré du radium, injections thérapeutiques de radium
Encéphale	Enfants irradiés pour leucémie aigüe (prophylaxie neuro-méningée) ou teigne
Moëlle osseuse	Patients irradiés pour spondylarthrite ankylosante

Tableau 26 : ***La carcinogénèse radio induite : études historiques, d'après EJ Hall, cours délivré lors de Nasa Space Radiation Summer School 2009.***

Au cours d'une mission d'exploration de Mars, chaque noyau cellulaire d'un spationaute serait traversé par un proton ou un électron secondaire tous les deux jours, et par un ion plus lourd tous les mois. Du fait de leur fort pouvoir d'ionisation, ces ions apparaissent comme le principal vecteur de risque carcinogénétique malgré leur relative rareté. Aucune donnée sur de larges populations exposées aux ions légers n'était cependant disponible pour approcher ce risque de sorte qu'il doit être estimé uniquement à partir des investigations en laboratoire et des calculs biophysiques. Il a été montré chez le rat que l'intervalle entre l'irradiation et l'apparition de tumeurs était raccourci en comparaison avec les radiations conventionnelles(189, 190) : moins d'évènements seraient nécessaires dans la promotion de la carcinogénèse induite par les particules de TEL élevé. Le modèle utilisé pour prédire le risque de mortalité par cancer chez des spationautes envoyés en mission inter planétaire repose sur les données des survivants aux bombes atomiques extrapolées à cette population particulière, à ces types de particules et aux débits de doses rencontrées dans l'environnement spatial adapté. deux facteurs correctifs majeurs sont donc pris en compte :

- le facteur de qulité dépendant de la radiation considérée (Q) que nous avons déjà décrit dans la partie introductive et qui prend en compte la plus grande propension des particules de TEL élevé à induire en effet biologique
- le facteur d'efficacité de la dose et du débit qui prend en compte la réduction du débit de dose relatif dans l'espace par rapport aux conditions d'exposition de la population japonaise victime des bombardements.

Le tableau suivant résume le risque carcinogénétique dans différentes conditions d'exposition. L'intervalle de confiance inclut les incertitudes épidémiologiques, physiques et biologiques. Le risque maximal acceptable pour un spationaute de décéder de cancer est typiquement placé à 3%.

	Dose absorbée (Gy)	Dose efficace (Sv)	Risque de décès par cancer (%) [$IC_{95\%}$]	
			Homme de 40 ans	Femme de 40 ans
Misson lunaire (180j)	0,06	0,17	0,68 [0,20-2,40]	0,82 [0,24-3,00]
Mission en orbite martienne (600j)	0,37	1,03	4,00 [1,00-13,50]	4,90 [1,40-16,20]
Mission d'exploration du sol martien (1000j)	0,42	1,07	4,20 [1,30-13,60]	5,10 [1,60-16,40]

Tableau 27 : ***Risque carcinogénétique lié au rayonnement cosmique galactique dans différentes conditions. Ces estimations ont été réalisées en période d'activité solaire minimale, derrière un blindage aluminé de 5 g.cm^{-2} et en incluant le risque de décès d'autre origine puisqu'influant sur le risque de décès par cancer. Les doses absorbées données sont des moyennes pour les tissus réputés radiosensibles et à risque de cancérisation (poumon, colon, estomac, vessie, moëlle osseuse, sein et ovaire).(191)***

Les lésions de l'ADN et les mutations qui peuvent en découler sont à la base de la carcinogenèse multi étape. Parmi les lésions radio induites, les lesions complexes sont impliquées dans la plupart des effets biologiques.(33, 192) Les particules de bas et haut TEL diffèrent par le nombre et la qualité des lésions complexes induites et de leur réparation ce qui est à l'origine de l'EBR plus élevé des ions légers et lourds.(193-196) Chez la souris, une irradiation à faible dose (0,02 Gy) par des protons ou des ions Fe semble inhiber l'expression des gènes suppresseurs de tumeurs et activer celle des oncogènes. A dose plus élevée (>0,5 Gy), il se produit un « *switch oncogénique* ».(197) L'effet cellulaire des radiations ionisantes peut être directement perçu en immunofluorescence indirecte à l'aide d'anticorps marqués dirigés contre des protéines de signalisation et de réparation des dommages radio induits. Les ions légers induisent volontiers des foci dynamiques et plus larges, alignés le long de la trace de la particule incidente dans le noyau cellulaire.(198) Contrairement à ceux induits par les photons, ces foci apparaissent dans les deux premières heures puis sont lentement et incomplètement résorbés.(199-201) Les micro faisceaux laser de haute intensité permettent de suivre en direct la cinétique de signalisation et de réparation des dommages de l'ADN.(202) Il apparaît que les protéines réparant les radio lésions complexes des ions légers sont recrutées in situ dans les secondes suivant l'irradiation. Il existe des micro mouvements chromatiniens qui viennent rassembler les dommages radioinduits dans des sites sub nucléaires spécialisés, les usines de réparation.(203) Bien que les voies de réparation ne diffèrent pas entre radiations de TEL élevé et faible, l'expression génique globale consécutive semble diverger de façon significative au décours de l'irradiation.(204) Le TEL semble également influer sur la dynamique chromatinienne.(205, 206)

Les dommages complexes laissés en l'état ou mal réparés peuvent conduire à des aberrations chromosomiques.(207) Des réarrangements chromosomiques complexes sont induits par la trace d'une seule et unique trace de particule avec une EBR avoisinant 30 en interphase et 10 à la première mitose (technique PCC in vitro).(40) In vivo, ces valeurs sont plus faibles.(208) Les réarrangements chromosomiques apparaissent plus complexes après irradiation par ion léger ou lourd ; davantage de points de cassure(209) et de partenaires chromosomiques sont impliqués générant des échanges intra et interchromosomiques.(210) La plupart de ces dommages mènent à la mort cellulaire et la fraction persistant après une semaine dans la moëlle de souris exposées à des ions Fe est similaire à celle retrouvée après exposition photonique.(211)

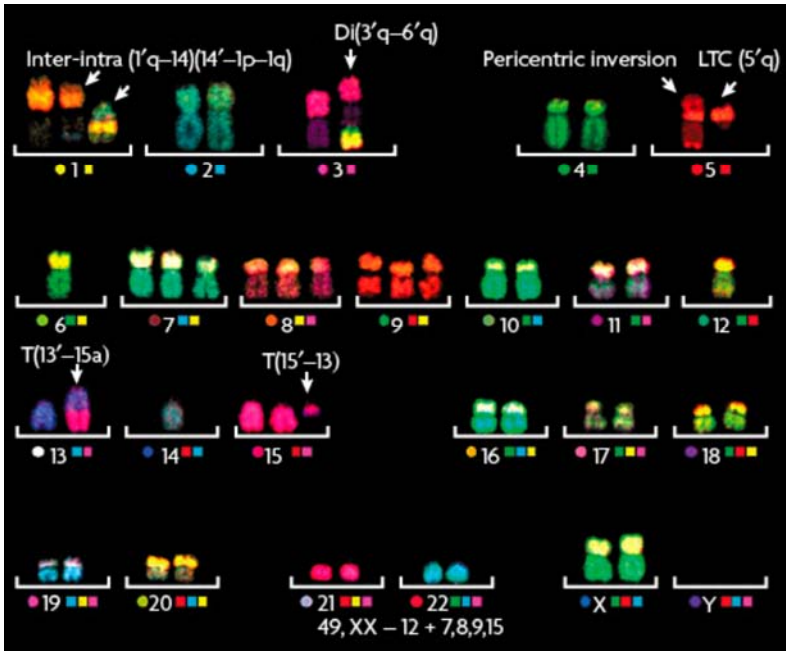


Figure 125 : ***Caryotype m-FISH d'un lymphocyte de cosmonaute au retour d'une mission sur Mir.***

Il en est de même pour les lymphocytes humains irradiés par ions légers.(212) Les aberrations chromosomiques ont l'avantage de pouvoir être dénombrées et caractérisées de façon précise à la fois dans le sang des spationautes en retour de mission et des patients irradiés de sorte qu'il existe une corrélation entre leur nombre et la dose reçue (marqueur bio dosimétrique).(213, 214) Cette méthode fut validée chez les cosmonautes au retour des missions Mir et des différences apparaissent selon la durée du séjour.(214) Les échantillons sanguins doivent être analysés aussitôt après une exposition aiguë corps entier pour que cette technique offre les meilleures performances diagnostiques puisque le nombre de translocations et de chromosomes dicentriques décroît de façon non prévisible avec le temps.(215) Enfin, il n'y a pas de relation additive entre les différentes missions potentiellement réalisées par le même individu. Une étude comparative vient de s'achever chez une cohorte de vingt patients traités pour des cancers de prostate par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. La moitié ont reçu une surimpression jusque 80 Gy par cette même technique tandis que l'autre a bénéficié des ions carbone. Les dommages cytogénétiques ont été comparés sur les lymphocytes plasmatiques en utilisant la technique mFISH à différents moments (avant, pendant, en clôture et un an après l'irradiation). A aucun moment il n'a été mis en évidence de majoration des dommages chromosomiques chez les patients traités par ions carbone.(216)

Les photons se sont montrés carcinogènes pour des doses supérieures à 100 mSv. En deça, le débat fait toujours rage. Il faut toutefois noter que les photons sont de piètres carcinogènes vu leur faible rendement de transformation de lignées primaires in vitro. En terme de carcinogénèse, les particules de TEL élevé semblent jouir d'une EBR plus élevée mais sa valeur est difficile à approcher du fait d'un certain nombre d'incertitudes.(217-219) Il semble difficile de conclure que la tumorigénèse induite par ce type de particules est superposable à celle que l'on connaît pour les photons tant les effets non ciblés semblent importants à prendre en compte : instabilité génomique, remodelage matriciel extra cellulaire(220, 221), inflammation chronique(222), dommage oxydatif...(223) Pour le domaine spatial, ajoutons la diversité en terme de qualité et de fluence des particules composant les rayonnements cosmiques primaire et secondaire.

Ces vingt dernières années, il fut démontré que les cellules ayant survécu à une irradiation accumulent des dommages de leur ADN au fil des générations (instabilité génomique déjà mentionnée dans le début de notre travail).(29, 72, 224-226) En parallèle, l'instabilité chromosomique touchant les clones de cellules survivantes a été décrite de façon simultanée dans les cellules hématopoïétiques murines (E.Wright) et dans les fibroblastes humains (L. Sabatier). Chez la souris en particulier, une poulation prédisposée aux tumeurs radioinduites a développé effectivement plus de tumeurs mammaires directement liées à un excès d'instabilité chromosomique après irradiation γ ou neutronique.(227) Pour es neutrons, le délai de croissance tumorale apparaît raccourci.(228) La plupart des modifications cytogénétiques sont similaires à celles observées dans les cellules cancéreuses au cours de la transformation.(229) L'instabilité chromosomique observée dans les fibroblastes humains après irradiation par des particules de TEL élevé a un spectre particulier : fusions termino-terminales en relation avec le raccourcissement télomérique lié aux mitoses. Ces fusions touchent des partenaires chromosomiques spécifiques. Les télomères préviennent la fusion anarchique des chromosomes entre eux et la formation d'oncoprotéines de fusion. Le raccourcissement télomérique après chaque division marque le processus de sénescence des cellules somatiques. Les cellules descendantes de cellules irradiées pourraient contourner ce mécanisme comme ce fut observé dans les fibroblastes transfectés par le virus SV-40. Ce faisant, l'instabilité chromosomique pourrait conduire à l'accumulation de dommages et à la sélection d'aberrations qui pourraient démasquer des gènes récessifs offrant à la cellule un avantage proliférratif, première étape de la carcinogenèse. Cette hypothèse fut vérifiée dans un modèle d'adénocarcinome colorectal.(230) Il existe une corrélation inverse entre la longueur des télomères et l'activation des voies de signalisation/réparation des dommages de l'ADN ce qui renforce l'implication des télomères dans la réparation de l'ADN. A l'échelle cytogénétique, la maintenance télomérique apparaît aujourd'hui comme un paramètre majeur de la formation et de la transmission des dommages de l'ADN induits dans les cellules saines primaires conduisant à la formation d'une tumeur.

Bien que prévisible par les modèles in vitro et animaux, cette cancérogenèse radio induite par les particules légères chargées est délicate à modéliser chez le spationaute (hétérogénéité du rayonnement cosmique, variabilité du débit de dose, facteurs de confusion environnementaux, génétiques et épigénétiques individuels, prise en compte de la microgravité, erreur statistique, incertitude des mesures dosimétriques, variabilité des mesures de radioprotection...). Rapellons que l'*Etude sur la Santé des Astronautes de la NASA* ne permet pas de conclure aujourd'hui que ces derniers ont un risque carcinogène plus élevé par manque de puissance statistique et de recul.

Les études de mutagénèse ont porté sur de nombreux modèles animaux et cellulaires, explorant une grande variété de radiations. Les principales expériences sont synthétisées dans le tableau ci-après. Globalement, les particules de TEL élevé induisent des mutations globalement plus complexes avec notamment des délétions de taille supérieure à 1 kb(231). Le status P53 a une inflence considérable sur le rendement. Ces mutations apparaissent tardivement après l'irradiation. Pour mémoire, les photons induisent essentiellement des substitutions de bases et de petites délétions de moins de 100 b.(231, 232)

Système biologique	Objectif	TEL au pic d'EBR (keV.µm^{-1})	Spectre de TEL [nombre d'espèces ioniques testées]	Référence
Lymphoblastes humains TK6	Mutagénèse TK	60	32-190 [6]	(233)
Lymphoblastes humains TK6	Mutagénèse HPRT	60	32-190 [6]	(233)
Fibroblastes pulmonaires humains	Mutagénèse HPRT	90	20-470 [9]	(234)
Fibroblastes cutanés humains	Mutagénèse HPRT	150	25-920 [7]	(235)
Cellules de hamster chinois V79	Mutagénèse HPRT	90	10-2000 [16]	(236, 237)
Caenorhabditis elegans	Mutations létales récessives	190	0,55-1110 [14]	(238)
Lymphocytes humains	Echanges chromosomiques	147	0,4-1000 [10]	(40)
Fibroblastes humains	Cassures chromatidiennes	80-185	13-440 [6]	(239)
Cellules murines C3H10T1/2	Transformation	140	10-2000 [10]	(240)
Cellules murines C3H10T1/2	Transformation	90	20-200 [10]	(241)
Cellules embryonnaires de hamster syrien (SHE)	Transformation	90	20-200 [8]	(242)
Souris (B6CF1)	Tumorigénèse dans glande hardarienne	185	2-650 [6]	(243)
Souris (B6CF1)	Tumorigénèse dans glande hardarienne	193	0,4-1000 [7]	(218)
Souris (B6CF1)	Jours de vie perdus	52	50-500 [6]	(218)

Tableau 28 : ***Panorama des expériences ayant étudié la carcinogénèse induite par les radiations de TEL élevé in vitro et chez l'animal.***

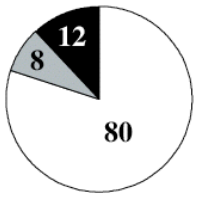
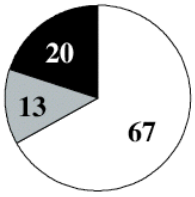
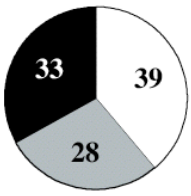
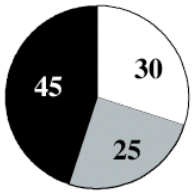
Radiation	Background	X-rays	C-ions (22keV/µm)	Fe-ions (1000keV/µm)
Dose (Gy)	0	1.2	1.0	2.0
Survival Fraction	1.0	0.12	0.06	0.25
HPRT Mut. Freq. ($\times 10^{-6}$)	2.0	12	7.2	13
Classification of Mutation				

Tableau 29 : ***Classification des mutations HPRT induites dans des cellules TK6 par les radiations ionisantes de diverses qualités. Blanc = muttaions ponctuelles, gris = délétions partielles, noir = délétions complètes ; d'après Yatagai et al., 2002.***

De plus en plus de (jeunes) patients vont être guéris grâce à la radiothérapie par ions légers. Les effets tardifs et en particulier le risque de cancer secondaire devra être estimé et pris en compte pour le choix de la technique de radiothérapie appropriée et le suivi des patients. Le spectre des tumeurs réputées radio induites inclut le sein, la thyroïde, le colon, le poumon et le système nerveux central (population des survivants d'Hiroshima & Nagasaki).(174) Classiquement, la radiothérapie conventionnelle induit après un délai moyen de 10 ans des tumeurs cérébrales secondaires (méningiomes, adénomes hypophysaires, gliomes) comme ce fut souligné dans les cohortes d'enfants irradiés sur l'encéphale à faible dose pour leucémie aiguë et teigne... En laboratoire, les animaux irradiés par hadrons développent également ces tumeurs encéphaliques mais aucune étude clinique n'en fait état.

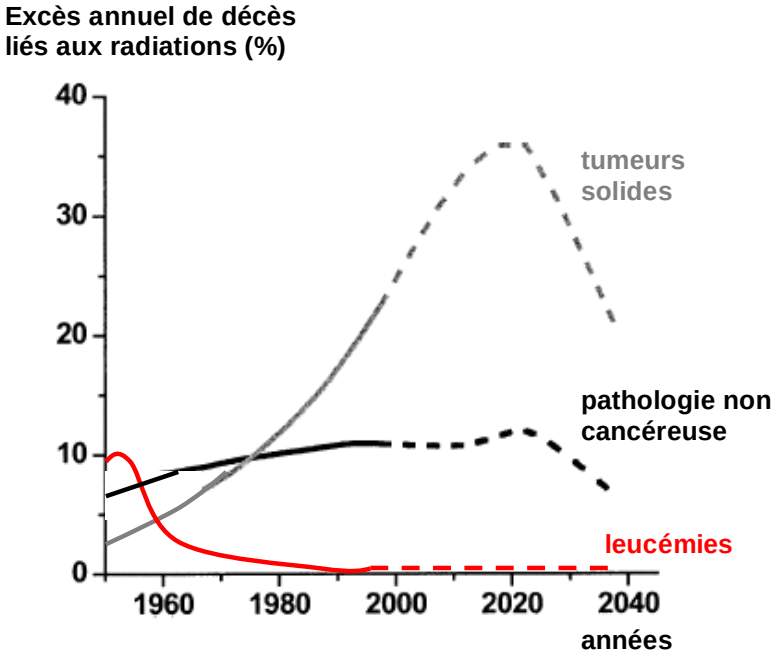


Figure 126 : ***Décès radio induits par année dans la cohorte des survivants à la bombe atomique. Taits pleins : données épidémiologiques 1950-1997 ; tirets : extrapolation selon un modèle mathématique, d'après Preston, 2003.***

Un des objectifs de notre futur travail de thèse sera d'étudier l'impact du raccourcissement télomérique sur l'instabilité chromosomique des cellules gliales humaines soumises à des régimes d'irradiation tels que ceux rencontrés dans l'espace (*champs poly particulaires mixés, bas débit de dose, exposition corps entier, très hautes énergies potentiellement*) ou en radiothérapie par ions légers (*protons ou ions carbone de haute énergie, exposition partielle fractionnée, radiosensibilisation concomitante par du témozolomide*) afin de modéliser le risque carcinogène secondaire dans ces situations extrêmes, eu égard à l'équipement enzymatique (réparation) qui équipe les cellules gliales physiologiques. Afin d'évaluer au mieux le risque carcinogène, la modélisation mathématique appuyée par l'informatique des évènements physiques, chimiques et biologiques radio induits permettra d'apporter une plus-value dans l'interprétation des résultats et leur extrapolation pour les divers régimes de doses, qualité de radiations ou débits de dose. La modélisation mathématique sera réalisée dans le laboratoire du Dr Costes (*Berkeley National Lab, UCSF, NASA*) qui s'est illustré en modélisant dans le temps et l'espace la détection et la réparation des dommages complexes radio induits, introduisant le concept d'usines de réparation au sein du noyau. Il souleva ainsi le fait que les dommages radio induits ne se répartissent et surtout ne se réparent pas au hasard dans le noyau. Il a développé des méthodes de culture en agrégats pluri cellulaires ou monocouche cellulaire de cellules mammaires épithéliales humaines (HMEC) dérivées d'un tissu normal. Ce modèle a permis une étude des phénotypes et des voies de signalisation humaines en réponse à une irradiation par ions légers et sous l'influence de ces diverses modalités de culture et de modifications définies et contrôlées du microenvironnement cellulaire.

En particulier les dommages de l'ADN radioinduits, leur cinétique de réparation, la formation de foci et la modulation de l'expression de gènes ont été modélisées informatiquement et des hypothèses physiopathologiques sur les voies soutenant la transformation cellulaire radio induite par ces ions légers ont été avancées. Le potentiel d'induction de l'instabilité génomique, qui guiderait la carcinogénèse fur mesurée dans ce modèle HMEC eu égard à la modulation de la qualité du rayonnement, de l'énergie et la dose. Ces données ont été intégrées à deux niveaux : par la modélisation théorique des phénomènes physiques aboutissant aux dommages de l'ADN et par celle de voies de signalisation critiques. En reprenant cette approche, nous souhaitons étudier et modéliser la réponse de lignées de cellules gliales à la fois saines et tumorales pour enrichir notre travail et lui donner une dimension de biologie de système.

Que ce soit dans la descendance des survivants aux bombes atomiques ou dans celle des enfants et jeunes adultes irradiés par photons, il n'a pas été constaté d'excès de pathologies héréditaires liées à des néomutations germinales. Chez l'animal pourtant, l'exposition aux faibles doses de radiations conventionnelles augmente le taux de mutations spontanées : le projet « *Mega-mouse »* s'intéressa à divers locus codant pour des traits facilement observables et monogéniques dans la descendance de souris mâles exposées à des doses croissantes avant conception.(244) L'effectif total a atteint 7 millions d'individus ! La dose capable de doubler le taux de mutations spontanées fut ainsi estimée autour de 1 Gy. Peu d'informations sont disponibles chez l'homme pour les particules de TEL élevé et dans un régime d'exposition chronique. Selon les modalités expérimentales appliquées au cours de nos travaux de recherche de master, l'efficacité des particules chargées à induire des effets trans-générationnels a été étudiée chez le poisson Medaka (*Oryzias latipes*).(94) Des mâles ont été irradiés au sol avant conception à des doses croissantes de photons γ, d'ions fer (1 Gev/n) ou carbone (290 MeV/n). Après croisement, les variations de couleurs ont été analysées dans les générations suivantes de sorte à établir une courbe dose-réponse et des EBR. Pour les ions C, elle atteint 1,3-2,1 et 1,5-3,0 pour les ions Fe. Des expériences soviétiques ont enfin eu lieu en vol sur des graines de salade. Les plantules qui en ont germé ont développé des malformations en particulier au niveau des racines.

Pour terminer, il semble que protons et ions légers ont une action opposée sur le micro environnement. Les protons semblent inhiber l'angiogenèse et l'invasivité tumorale alors que les ions Fe les activent. Ces études ont été réalisées sur des lignées cellulaires humaines et murines par une approche de biologie de système.(245)

Contre-mesures et radioprotection

En temps de mission le risque radiatif est anticipé au mieux par diverses approches :

- estimation de la dosimétrie individuelle pour chaque spationaute avant décolage en anticipant la structure du vaisseau et les matériaux constituant son habitacle, l'altitude et l'inclinaison de l'orbite, l'état des ceintures de Van Allen, le flux protonique inter planétaire, les conditions de champ géomagnétique, la position dans le cycle solaire, le nombre et la durée des sortie extra véhiculaires programmées, la dose précédemment reçue par chaque membre.
- monitoring de la météorologie solaire en temps réel par les satellites et réunions pluri quotidiennes dans le centre de contrôle

- suivi dosimétrique (en incluant l'irradiation artificielle à bord) à l'aide d'instruments embarqués dans la navette et la station spatiale internationale : dosimètre passif individuel (détecteur thermoluminescent, détecteurs plastiques de traces), compteur d'équivalence tissulaire, spectromètre directionnel à particules chargées, dosimètre d'ambiance...
- apprentissage de la radioprotection par les membres de l'équipage

Les contre-mesures visent à diminuer l'incidence et la gravité des effets biologiques aigus et/ou tardifs auxquels les spationautes peuvent être potentiellement exposés. Il existe historiquement trois manières de se protéger des dangers des radiations ionisantes : s'éloigner de la source, réduire le temps d'exposition et se protéger derrière une épaisseur suffisante de matériau adéquat. Seule la dernière solution a un sens dans l'état actuel de notre technologie. Toutefois, les agences spatiales sont limitées par le coût du chargement d'un matériau lourd. En outre nous ne savons toujours pas avec certitude le spectre de rayonnement secondaire généré derrière le bouclier en matériau dense (et le surcroît de danger potentiel représenté par les neutrons secondaires). Les boucliers magnétiques sont encore du domaine de la science-fiction.(246)

Contrairement aux photons, les matériaux de radioprotection préférentiels doivent être de numéro atomique le plus faible possible afin de piéger un maximum de neutrons. L'hydrogène liquide serait idéal en théorie mais les risques liés à son explosion et à sa basse température le rendent impropre. Le polyéthylène semble représenter le meilleur compromis et équipe déjà la chambre des spationautes à bord de l'ISS. Riche en hydrogène, il absorbe 20% de rayons cosmiques primaires en plus que l'aluminium. Un matériau composite développé au *Marshall Space Flight Center* s'avère 10 fois plus dense que l'aluminium, et plus léger et bon marché en outre.

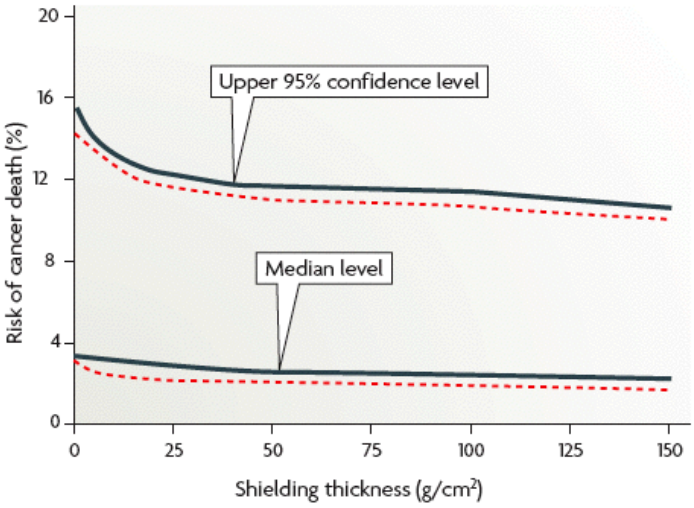


Figure 126bis : ***Risque de cancer radio induit au cours d'une mission vers Mars selon l'épaisseur du bouclier constitué d'eau (rouge) ou d'aluminium (bleu). Même très épais, le blindage ne saurait annihiler le risque carcinogène induit par le rayonnement cosmique.***

D'autres stratégies peuvent être utilisées en théorie pour limiter l'exposition et les effets des radiations cosmiques. Mentionnons la météorologie solaire qui devrait permettre de prédire les éjections de masse coronale potentiellement si dangereuses immédiatement pour les spationautes. Certains agents radioprotecteurs peuvent se montrer intéressants. Citons les antioxydants qui peuvent piéger les radicaux libres de l'oxygène produits à la phase physico chimique.(247) Notons d'emblée que pour les ions de TEL élevé, l'effet direct prédomine. Les phosphothioates et autres aminothiols habituellement administrés juste avant l'exposition se sont montrés très efficaces et ont pu être utilisés chez les patients (amifostine).(248)

Malheureusement leur cortège d'effets indésirables (nausées, vomissements, vasodilatation, hypotension) a sérieusement compromis leur utilisation en routine.(249) Ils pourraient être toutefois utiles aux spationautes juste avant un évènement solaire d'importance majeure. Les antioxydants naturels présents dans les aliments ne sont pas toxiques et peuvent être utilisés comme suppléments pendant de longues périodes afin de prévenir le risque de cancer : les vitamines A, C et E sont les plus étudiés et auraient participé à réduire significativement l'incidence de cancers secondaires chez les japonais victimes des bombes atomiques.(250, 251) Certaines hormones comme la mélatonine mais aussi le glutathion, la superoxyde dismutase, certains métaux (sélénium, zinc) et des extraits de plantes (thé vert) sont également étudiés en tant que radioprotecteurs chez les individus surexposés. Des données expérimentales viennent appuyer l'intérêt de ces petites molécules. L'acide ascorbique réduit la fréquence des mutations dans des cellules hybrides homme-hamster exposées à des ions carbone.(252) La vitamine A diminue nettement l'incidence des fibromes chez des rats exposés aux ions fer.(253) La supplémentation en fraises semble également protéger l'encéphale des effets tardifs des particules de TEL élevé.(254) Une méta analyse sur le bénéfice des antioxydants a toutefois objectivé que la supplémentation ne diminue pas la mortalité par cancer au contraire. Il fut évoqué un sauvetage des cellules en apoptose, y compris (pré) cancéreuses par ces molécules.(255)

Enfin la possibilité de sélectionner les aspirants spationautes selon leur radiosensibilité individuelle pourrait pemettre de faire prendre un risque carcinogène moindre aux individus possédant un patrimoine génétique leur conférant une radiorésistance. Ce phénotype est lié au niveau d'expression et de fonction des protéines de signalisation et de réparation des dommages complexes de l'ADN. Certains individus hétérozygotes pour les gènes de réparation présentent une plus forte susceptibilité au cancer en plus d'une plus forte susceptibilité à souffrir d'effets secondaires radio induits (groupe II). 5 à 15% de la population générale serait ainsi hétérozygote pour ATM et présentent des effets aigus et tardifs plus graves et précoces que les témoins radiorésistants (groupe I) lorsqu'ils sont traités par radiothérapie conventionnelle. Nous ne savons toutefois pas si ces données sont extrapolables aux radiations de TEL élevé mais des études chez la souris ont montré ces particules sont également capables d'induire des catactes plus tôt chez les individus hétérozygotes que chez ceux de phénotype sauvage.(256) Le criblage des aspirants spationautes pourrait cependant ne pas apparaître éthique...

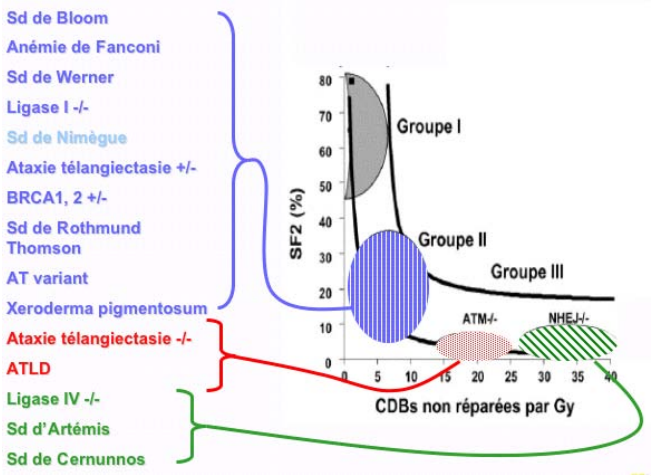


Figure 127 : ***Corrélation entre SF2 et cassures double-brin non réparées. Il existe une proportionalité inverse entre la SF2 et le nombre de CDB non réparées à 24 heures. Trois grands groupes de réponses cellulaires à l'irradiation s'individualisent : les lignées radiorésistantes (groupe I), les lignées faiblement radiosensibles mais présentant une forte prédisposition au cancer (groupe II), les lignées hyperradiosensibles provenant de patients atteints d'ataxie telangiectasie ou immunodéficients, d'après N.Foray et A. Joubert.***

Partie 4 :

Synthèse et expériences

Dans cette dernière partie synthétique, nous allons soulever les sujets communs à la fois au traitement des patients atteints de pathologies malignes et à la radioprotection des spationautes exposés au rayonnement cosmique galactique. Nous allons illustrer nos propos par une approche expérimentale que nous avons développé au *NASA Space Radiation Laboratory* au cours de la *NASA Space Radiation Summer School* 2009 à Brookhaven, NY.

Sujets communs

	Radiothérapie par ions légers	**Radioprotection spatiale**
Particules	H et C	H à Fe
Énergie maximale	400 MeV/n	10 GeV/n
Dose	60-80 GyE dans les volumes cibles	50-150 mSv sur l'ISS ; jusque 1 Sv pour les missions martiennes
Conditions d'exposition	Exposition partielle, hypofractionnement (> 2Gy/séance), haut débit de dose	Exposition corps entier, bas débit de dose (1-2 mSv/j)
Champs mixés	Effets des particules primaires et des fragments sur la mort des cellules tumorales	Rayonnement cosmique = champ mixé par essence, effets sur le blindage des navettes
Effets stochastiques tardifs	Risque de cancers secondaires radio induits chez les patients	Risque carcinologique chez les spationautes
Effets déterministes aigus sur les tissus sains	Morbidité aiguë et tardive reliée	Cataracte, effets neurologiques, autres effets dégénératifs
Radioprotecteurs	Protection des tissus sains spécifiquement	Protection contre les ions lourds du rayonnement cosmique galactique à faible dose et les protons solaires à forte dose
Biomarqueurs	Prédiction du risque d'effets tardifs à long terme	Réduction des incertitudes dans l'estimation des risques aigus/tardifs
Effets bystander	Rôle dans l'induction de mort cellulaire	Rôle dans les effets stochastiques à très faible débit de dose

Tableau 30 : Inter connexions entre les domaines médical et spatial

Radiothérapeutes, physiciens et radiobiologistes impliqués dans la radioprotection spatiale avaient l'habitude de se partager les faisceaux d'ions légers dans un même centre. Le premier centre de radiothérapie dédié ouvrit en 1990 à Loma Linda. Les deux communautés partagent en effet de multiples sujets de recherche.(257)

Test prédictif de la tolérance des tissus sains

Un des principaux et classiques objectifs en radiothérapie consisterait à prédire au sein de la population générale les patients les plus enclins à développer des toxicités tardives radio induites invalidantes. Nous ne sommes en effet pas tous égaux devant ce risque eu égard aux mutations somatiques hétérozygotes constitutionnelles ou aux polymorphismes touchant les gènes de signalisation et réparation des dommages radio induits. Chez les individus dépistés comme hyper radiosensibles (5 à 10% de la population), il consisterait à diminuer la dose afin de minimiser le risque de séquelles. À l'inverse chez les sujets radiorésistants, nous pourrions envisager d'escalader prudemment la dose en vue d'améliorer le contrôle local. De même les agences spatiales se montrent très intéressées par ce type de test prédictif de radiosensibilité individuelle qui permettrait de sélectionner parmi les aspirants spationautes les plus radiorésistants pour ne pas compromettre le succès d'une mission spatiale habitée interplanétaire. Citons le gène ATM pour lequel les mutations hétérozygotes exposent au sur risque d'effet tardif pour une même dose du fait de la plus grande radiosensibilité des tissus sains ; il a été montré in vivo un risque de cataracte radio induite significativement plus important pour les souris ATM-hétérozygotes.(188) Ce risque est valable à la fois pour les photons et les ions.

Carcinogenèse

Nous avons vu que les agences spatiales cherchent à estimer précisément le risque carcinogène du rayonnement cosmique afin de ne pas faire prendre aux spationautes un sur risque inacceptable lors des futures missions habitées. Ce risque carcinogène objectivé dans la cohorte des patients traités à Berkeley doit en outre être précisément connu et expliqué avant de planifier le suivi des patients (en particulier pédiatriques) qui ont été ou seront traités par ions légers dans les centres existants ou planifiés. L'étude de l'effet carcinogénétique des ions légers par les deux communautés permettra de réduire les incertitudes à la foi quant au risque de cancer primitif chez les spationautes et de second cancer chez les patients guéris. Ces risques s'appuient sur la même physiopathologie, mais différeront du fait de conditions d'exposition et de radiosensibilités individuelles différentes entre ces deux populations. L'apport de la cytogénétique sera essentiel tant l'instabilité chromosomique et la maintenance télomérique ont un rôle central. Il s'agira d'un des objectifs de notre travail de thèse à venir.

Une des difficultés lorsque l'on travaille au sol sur les effets biologiques du rayonnement cosmique vient de la difficulté à reproduire sur les accélérateurs les conditions d'exposition à des champs poly particulaires poly énergétiques. Nous rencontrons la même difficulté en radiothérapie par ions légers vu les interactions du faisceau primaire avec les ustensiles placés le long du faisceau ou à l'intérieur du patient. Les cellules sont effet exposées au final à un « cocktail » de particules plus ou moins désirables dont l'importance pour un effet biologique donné est difficilement appréciable donnant lieu à des EBR parfois impropres. Nous reverrons ceci dans quelques instants lorsque nous caractériserons les faisceaux du NSRL.

Nous pourrions également évoquer les impératifs de radioprotection communs, l'utilité des molécules pharmacologiques radioprotectrices dans les deux domaines, l'importance majeure d'évaluer les effets non ciblés (bystander, réponse adaptative, effet abscopal...) induits par les radiations de TEL élevé de faible dose/fluence...

Détaillons maintenant pour finir notre expérience à la *NASA Space Radiation Summer School* qui nous a permis de comprendre et d'investir les effets biologiques des particules de TEL élevé.

La NSRSS

La 6e *NASA Space Radiation Summer School* (NSRSS) a eu lieu du 27 mai au 19 juin 2009 sur le site du *Brookhaven National Laboratory* (BNL) à Long Island, New York. Cette formation d'un mois est conçue pour offrir à des étudiants sélectionnés une vision intégrée et validante en radiobiologie, chimie des radiations et physique appliquées à l'espace. Elle est délivrée par des experts américains et européens. Des cours magistraux sont agrémentés d'expériences au sein du *NASA Space Radiation Laboratory*.

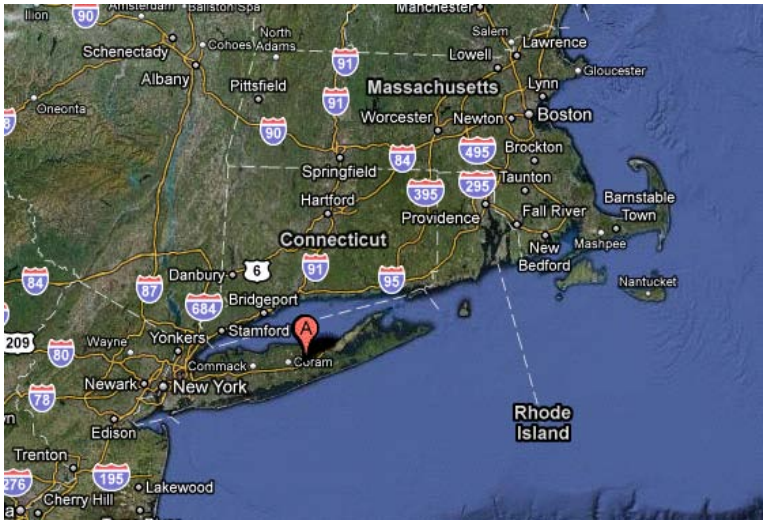


Figure 128 : ***Le BNL (A) situé à Long Island, NY***

Organisation & objectifs de la formation

Quatorze étudiants et quatre auditeurs professionnels provenant de laboratoires et universités dispersés sur 9 pays et 4 continents se sont rendus à New York. Les candidats retenus exerçaient dans divers champs : 14 biologistes, 1 physicien, 1 mathématicien, et 2 médecins dont un radiothérapeute. La NSRRS a été créée pour inspirer la prochaine génération de chercheurs sur les radiations spatiales.

78 étudiants et investigateurs confirmés d'une vingtaine de pays y ont assisté depuis sa création en 2004 sous l'impulsion de Francis Cucinotta. Orchestré par William F. Morgan du *Pacific Northwest National Laboratory*, le programme de la NSRSS 2009 comprenait trois modules scientifiques: physique (John Norbury, *NASA Langley Research Center*), biologie (Gregory Nelson, *Loma Linda University Medical Center*), et méthodes d'expérimentation (Janet Baulch, Université du Maryland).

Les cours théoriques et conférences ont abordé de nombreux thèmes dans un soucis de transversalité : relativité, physique nucléaire et des particules, radiobiologie des ions lourds (réparation de l'ADN, aberrations chromosomiques, cycle cellulaire, apoptose, mutagenèse, effets trans générationnels, effets non ciblés, carcinogenèse radio induite), bases de l'hadronthérapie, radio pathologie liée aux radiations spatiales (effets aigus et tardifs), médecine et biologie spatiales, programme réaliste de la NASA au regard des modèles de risque radiatif.... Les échanges entre les professeurs et les étudiants étaient privilégiés, chacun devant apporter sa vision propre à son domaine d'exercice. Après un temps initial de formation et d'accréditation sur site, les étudiants se sont vus attribuer des expériences à réaliser dans le NSRL : culture cellulaire, réalisation de courbes de survie, mécanismes de mort cellulaire appréhendés par cytométrie en flux, immunohistochimie et microscopie confocale appliquées à la réparation cellulaire, caractérisation physique des champs particulaires émanant du faisceau dédié… L'acquisition des connaissances était régulièrement vérifiée. Enfin, ils ont eu à préparer un projet expérimental personnalisé utilisant du temps de faisceau, qu'ils devaient défendre devant leurs collègues et un panel d'experts, en vue de stimuler la créativité et les approches interdisciplinaires.

Figure 129 : ***La promotion 2009 de la NSRSS.***

2009 NASA Space Radiation Summer School Students	
Dr. Sophie Bouquet, *New York University Medical Center*	Dr. Bertrand Tseng, *University of California, Irvine*
Ms. Paola Giardullo, *Italian Public Health Institute, Rome, Italy*	Mrs. Géraldine Gonon, *New Jersey Medical School Cancer Research*
Dr. Anna Kalota, *University of Pennsylvania*	Mr. Adam Lewis, *Pacific Northwest National Laboratory*
Mrs. Shamina Mitchell, Eastern Virginia Medical School	Ms. Michelle Morgan, *University of Maryland*
Dr. Tony Slaba, *Old Dominion University/NASA Langley Research Center*	Dr. Deepa Sridharan, *Lawrence Berkeley National Laboratory*
Ms. Zili Tang, *Caritas St. Elizabeth's Medical Center*	Dr. Corey Theriot, *University of Texas Medical Branch - NASA Johnson Space Center*
Mr. Frank Tobias, *GSI Darmstadt, Germany*	Dr. Guillaume Vogin, *Alexis Vautrin Cancer Center, Vandoeuvre-Les-Nancy, France*
Auditing Professionals	
Dr. Susan Bloomfield, *Texas A&M University*	Dr. Artem Ponomarev, *USRA/NASA Johnson Space Center*
Dr. Marianne Sowa, *Pacific Northwest National Laboratory*	Dr. Elena Titova, *Loma Linda University*

Tableau 31 : ***Liste des participants à la NSRSS 2009, source : http://www.dsls.usra.edu/spacerad/2009/***

NASA Space Radiation Summer School

2009 PROGRAM SCHEDULE
May 27 – June 19, 2009

PRE-WEEK		SUN	MON	TUES	Wednesday	Thursday	Friday	SAT
Time/Date	MAY	24	25	26	27	28	29	30 MAY
8:30 am			Memorial Day Holiday		Student arrival at BNL all day Security / Housing	NASA Summer School Opening – Medical Bldg. Small Conf Rm	Radiobiology Users Training & Exam – Snyder Seminar Rm, Bldg. 911 (John Maraviglia x7343), (8:30-10:30am)	FREE or Backup Day for Training
8:45 am						Welcome & Opening Remarks – Medical Bldg. Small Conf Rm – Derek Lowenstein		
9:15 am								
10:30 am						BNL Photo ID, Training Audit, Computer Acct. Forms, TFCU Check Cashing - GUV CENTER, Research Support Bldg. 400	Issue Film Badge/TLD's & Iris Scan Registration, Access Card Keys (Ann Marie Luhrs x7007, 1st Floor Bldg. 911)	
12:00 pm						LUNCH	LUNCH	
1:00 pm						Orientation & Lab Tour - Elaine Lowenstein (1:00-2:15pm) x2400	Medical Department Orientation – Bernadette Whelan (1:00-2:00pm)	
2:00 pm							BLAF - Animal Facility Tour – MaryAnn Petry (2:00-3:00pm)	
2:30 pm						RAD WORKER Part II Classroom training & Exam Medical Dept. Small Conf. Room (2:30-4:30 pm) Jim Nemeth (x4766)		
4:30 pm							Informal Reception BROOKHAVEN CENTER Patio Area	

NASA Space Radiation Summer School

2009 PROGRAM SCHEDULE
May 27 – June 19, 2009

WEEK 1	Sunday	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday
Time/Date	31 May	1	2	3	4	5	6
8:30 am	FREE	Medical Dept. BM/PG Welcome & Program Goals	Medical Dept. Daily Briefing	Medical Dept. Daily Briefing	Medical Dept. Daily Briefing	Medical Dept. Daily Briefing	FREE
9:00 am		NASA's Mission and Roadmap F. Sulzman	Relativity – 2 J. Norbury	Energy Deposition T. Borak & L. Heilbronn	Neutron Physics L. Heilbronn	• P. Guida - 6/9 Flow Cytometry Experiment Plan	
10:00 am		Calculus J. Norbury	Particle Interaction and Track Structure T. Borak	Dose Fluences and Dose Rate T. Borak & L. Heilbronn	Neutron Physics L. Heilbronn	• J. Baulch & W. Goetz – Survival Curve Experiment Plan • Adam Rusek	
10:50 am		BREAK	BREAK	BREAK	BREAK	BREAK	
11:00 am		Relativity – 1 J. Norbury	Basic Particle physics T. Borak	Chalk board practices T. Borak & L. Heilbronn	Tour of AGS with Kevin Brown, Bldg. 911-B	LAB • Adam Rusek	
12:00 pm		LUNCH	LUNCH	LUNCH	LUNCH	LUNCH	
1:00 pm		Radiobiology – 1 E. Hall	Radiation Chemistry, Clustered Damage K. Held	DNA repair C. Anderson	Physics Homework L. Heilbronn	LAB	
2:30 pm		BREAK	BREAK	BREAK	BREAK	BREAK	
2:50 pm		Radiobiology – 2 E. Hall	LET and RBE K. Held	Systems Biology of Risk L. Hlatky	Chromosome Rearrangements B. Morgan	LAB	
4:00 pm	Informal Student Gathering – Greg Nelson Apt.	ToolKit Homework Low LET Lab G. Nelson	Stochastic patterns of DSBs and Foci Formation A. Ponomarev	Tufts NSCOR Overview L. Hlatky	Experimental Plan for Tomorrow A. Rusek	Microscope Lab - Chromosome Aberrations B. Morgan	
5:00 pm		Faculty Panel	Faculty Panel	Faculty Panel	END	END	
5:30 pm		Welcome Reception BERKNER LOBBY	END	END			

NASA Space Radiation Summer School

2009 PROGRAM SCHEDULE
May 27 – June 19, 2009

WEEK 2	Sunday	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday
Time/Date	7	8	9	10	11	12	13
8:30 am	FREE	Medical Dept. Daily Briefing	Medical Dept. Daily Briefing	Medical Dept. Daily Briefing	Medical Dept. Daily Briefing	Medical Dept. Daily Briefing	FREE
9:00 am		Quantum Physics - 1 J. Norbury	LAB time @NSRL	Particle Physics - 1 J. Norbury	Accelerator-Based Space Physics J. Norbury	Space Radiation Environment Patrick O'Neill	
10:00 am		Quantum Physics - 2 J. Norbury		Particle Physics - 2 J. Norbury			
10:50 am		BREAK	BREAK	BREAK	BREAK	BREAK	
11:00 am		Accelerators D. Lowenstein	Nuclear Physics – 1 J. Norbury	Physics Review J. Norbury	Late Effects, Leukemia, Cancer J. Williams	Physics Review Patrick O'Neill	
12:00 pm		LUNCH	LUNCH	LUNCH	LUNCH	LUNCH	
1:00 pm		1:00 – 2:00 pm CNS Effects – 1 K. O'Banion	Nuclear Physics – 2 J. Norbury	Acute Effects A. Kennedy	Model Systems J. Williams	LAB Data Analysis - P. Guida & gamma H2AX – A. Kim	
		2 – 2:20 pm BREAK		2:10 – 2:50 BREAK & FACS – P. Guida & Metaphases – B. Morgan	2:10 – 2:50 BREAK FACS – P. Guida & gamma H2AX – A. Kim		
		2:20 - 3:50 pm Oxidative Stress C. Limoli	2:30 – 2:50 BREAK			2:30 – 2:50 BREAK	
2:50 pm			Radiation Induced Cell Signaling M.H. Barcellos-Hoff	Radioprotectors A. Kennedy	Space Radiation Protection J. Shay	LAB	
4:00 pm		3:50 – 5:00 pm Radiation Effects on Neurons and Stem Cells C. Limoli	Lawrence Berkeley NSCOR Overview M.H. Barcellos-Hoff	Non-Targeted Effects B. Morgan	UTSW NSCOR Overview J. Shay	END	
5:00 pm		Faculty Panel	Faculty Panel	Faculty Panel	Faculty Panel	BBQ Dinner (Apt. Picnic Area)	
5:30 pm		M. Durante – Dinner Lecture	END	END	END		

Page 3 of 4 FINAL – r6 : June 8, 2009

NASA Space Radiation Summer School

2009 PROGRAM SCHEDULE
May 27 – June 19, 2009

WEEK 3	Sunday	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday
Time/Date	14	15	16	17	18	19	20
8:30 am	FREE	Medical Dept. Daily Briefing	Medical Dept. Daily Briefing	Medical Dept. Daily Briefing	Medical Dept. Daily Briefing	Medical Dept. Daily Briefing	Travel Home
9:00 am		Physics ToolKit Practical G. Nelson	Microgravity Effects G. Nelson	Hematopoietic & Immune Responses G. Nelson	Radiation Quality and Models F. Cucinotta	Animal Studies M. Weil	
10:00 am		CR-39 / TLD detectors E. Benton	Beam Time Proposals E.Benton & G.Nelson	Microbeams and Bystander Effects M. Sowa	Radiation Risk Models F. Cucinotta	Colorado State Univ. NSCOR Overview M. Weil	
10:50 am		BREAK	BREAK	BREAK	BREAK	BREAK	
11:00 am		Space Flight Measurements G. Nelson	Transgenerational Effects J. Baulch	Review Time G. Nelson & B. Morgan	Prepare Final Powerpoint Presentations	Review of Beam Time Proposals	
12:00 pm		LUNCH	LUNCH	LUNCH	LUNCH	LUNCH	
1:00 pm		Beam Time Proposals E. Benton & G. Nelson	Epigenetics J. Baulch	Review Time G. Nelson & B. Morgan	Prepare Final Powerpoint Presentations & Submit Beam Time Proposals	Review of Beam Time Proposals	
					1:40 – 2:00 pm BREAK		
2:30 pm		BREAK	BREAK	BREAK	2 - 3PM Student Team Animal PPT Presentations	BREAK	
2:50 pm		Radiosensitivity and the Cell Cycle M. Joiner	Mutagenesis A. Kronenberg	LAB TIME	3 - 4PM Student Team Physics PPT Presentations	Review of Beam Time Proposals	
4:00 pm		Dose Rate Effects M. Joiner	Apoptosis A. Kronenberg	Work on presentations	4 - 5PM Student Team Cell PPT Presentations	Closing Ceremony MED LRG CONF RM	
5:00 pm		Faculty Panel	Faculty Panel		Faculty Panel		
5:30 pm		END	END	END	6:45 Banquet – Sea Basin Jonathan Clark "Medicine in the Space Environment"		

Figure 130 : ***Emploi du temps de la formation***

Page 4 of 4 FINAL – r6 : June 8, 2009

Le NSRL

Le *Brookhaven National Lab* est basé sur Long Island, NY. Il a été créé en 1947 sur le site de Camp Upton, une ancienne base américaine. Brookhaven est dirigé pour le Département de l'Énergie des États-Unis (DOE) par le *Brookhaven Science Associates*. Son personnel compte plus de 3 000 scientifiques, ingénieurs et techniciens. Les découvertes faites au sein du laboratoire ont été récompensées par six prix Nobel. Le BNL utilise des faisceaux d'ions accélérés générés par un Tandem Van de Graaff. Ce laboratoire est équipé d'un Collisionneur relativiste d'ions lourds (RHIC) destiné aux recherches sur le plasma quark-gluon, d'une source de lumière synchrotronique nationale et de deux cyclotrons (AGS et booster). Les recherches s'axent autour de la physique des particules, de la biologie des structures nano particulaires et de la non-prolifération nucléaire. Le complexe accélérateur collisionneur du BNL fonctionne à partir de protons et d'ions légers à lourds. Les protons d'une part sont produits par l'accélérateur linéaire (linac) tandis que les ions sont produits et injectés au niveau de l'accélérateur Tandem Van de Graaff. Les particules sont alors transportées via des dipôles-quadrupôles vers le booster où ils sont accélérés. Ils sont alors injectés de façon périodique dans l'AGS (*Alternating Gradient Synchrotron*) pour une nouvelle accélération pulsée qui les envoie vers le collisionneur d'ions lourds relativistes (RHIC) où, en atteignant des vitesses proches de celle de la lumière, elles sont projetées frontalement les unes sur les autres afin de sonder la structure élémentaire de la matière. Entre 1995 et 2003, l'AGS était la seule source d'ions accélérés disponible aux Etats-Unis, accélérant les particules à des énergies allant de 0,6 à 10 GeV/n. Le temps de manipulation alloué à la radiobiologie atteignait péniblement 3 semaines par an. La gamme d'énergie la plus intéressante se situant en dessous de 1 GeV/n, la NASA a du investir 34 millions de dollars dans la construction d'une ligne de faisceau ad hoc dédiée à la communauté des radiobiologistes spatiaux.(258) Raccordé sur le booster en 2003, le NSRL permet de recréer au sol la richesse et la gamme énergétique du rayonnement cosmique : des espèces ioniques allant du proton à l'or, des énergies allant de 40 à 3 000 MeV. Il est agréé pour la culture cellulaire et l'expérimentation animale ce qui permet aisément aux équipes internationales de faire expédier leur matériel, animaux et cellules sur place.

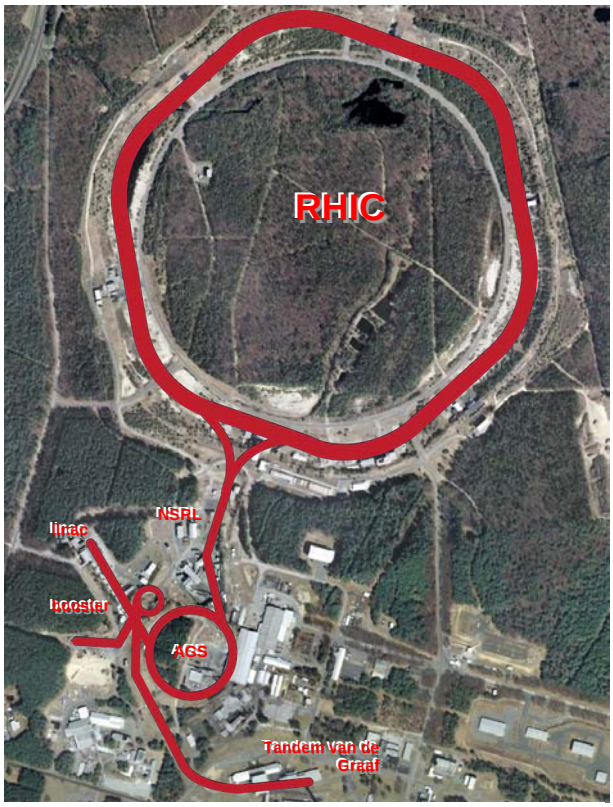


Figure 131 : ***Plan et lignes de faisceau du Brookhaven National Laboratory.***

AGS = Alternating Gradient Synchrotron ; linac = linear accelertor ; RHIC = Relativistic Heavy Ion Collider ; NSRL = NASA Space Radiation, d'après Google Map

Le NSRL se compose d'une zone destinée à la culture cellulaire, d'une zone pour l'expérimentation animale et la pièce cible où sont installés les échantillons à irradier. Il fonctionne sur des périodes de 5 à 6 semaines, 3 à 4 fois par an. Les frais de fonctionnement atteignent 8 millions de dollars chaque année.

Les ions sont concentrés dans un faisceau de 20 cm x 20 cm au moyen d'impulsions élémentaires de 0,3 s formant des cycles de 3,8 s. Le temps entre deux cycles peut être modulé ce qui permet de faire varier le débit de dose. Pour délivrer 1 Gy à des échantillons équivalents aux tissus humains, il est nécessaire d'accélérer $3{,}2.10^{9}$ protons.cm^{-2} à une énergie de 1 MeV/n. De même, $4{,}7.10^{6}.cm^{-2}$ ions Fe de même énergie sont requis.

Chaque heure d'expérimentation effectuée au NSRL est facturée 5500 $ à l'équipe de recherche.(259)

Espèce ionique	Charge	Energie (MeV/n)	Intensité max (ions/pulse)	TEL (keV/µm)
H-1	+1	50 – 2500	$6{,}4 \times 10^{11}$	1,26 – 0,21
C-12	+6	135 – 1000	$1{,}2 \times 10^{10}$	21,21 – 8,01
O-16	+8	100 – 1000	$0{,}4 \times 10^{10}$	47 - 14
Si-28	+14	94 – 1000	$0{,}3 \times 10^{10}$	151 - 44
Cl-35	+17	500 – 1000	$0{,}2 \times 10^{10}$	80 - 64
Ti-48	+22	150 – 1000	$0{,}08 \times 10^{10}$	265 - 108
Fe-56	+21	100 – 1000	$0{,}2 \times 10^{10}$	494 - 150
Cu-63	+22	100 – 1000	$0{,}2 \times 10^{10}$	
Au-197	+32	40 – 3000	$0{,}2 \times 10^{10}$	
Champ alterné (Fe/H)		1000	Variable	150/0,2
Evènement solaire		50 - 1000	Variable	1,26 – 0,21

Tableau 32 : ***Espèces ioniques et caractéristiques des faisceaux disponibles au NSRL; à venir : He, Ne, Ca.***

Avant d'arriver à New York, nous devions préparer un examen d'accréditation pour utiliser le NSRL. Il s'agit d'une formation en ligne sanctionnée par une série de questionnaires à choix multiples. Ces pré requis traitaient essentiellement des mesures de sécurité à adopter vis-à-vis des risques chimiques, biologiques et radiatifs. La NSRSS comptabilise au total un peu plus de cent heures de cours abordant des domaines aussi variés que la physique quantique, la physique des particules, la relativité, la physique nucléaire, la radiobiologie clinique, la physiologie spatiale, la dosimétrie spatiale, les notions modernes de radiobiologie classique (dommages de l'ADN, physico chimie, effets non ciblés, cycle cellulaire, apoptose, effets cytogénétiques, effets tissulaires...), l'ingénierie des accélérateurs de particules, la radiobiologie des astroparticules et des particules de TEL élevé (effets aigus, effets tardifs dégénératifs, mutagenèse, effets héréditaires, carcinogenèse...) ou encore la modélisation des risques. L'environnement professionnel de chacun pouvait permettre des interactions très intéressantes et productives avec les intervenants et ce d'autant plus que la pédagogie outre-atlantique est fondée sur l'échange et la quête active du savoir. L'acquisition des connaissances était vérifiée par des devoirs « à la maison ». Notons que l'environnement para scolaire était propice au tissage de liens fort puisque nous logions en dortoir à quelques pas de la salle de cours, sur un campus situé à 20 km des premières habitations.

Nous passions tout notre temps ensemble, pratiquant des activités touristiques et sportives en dehors des cours. Les organisateurs orchestraient régulièrement des soirées, restaurants, barbecues et réceptions. Au cours de l'une d'elles, Jonathan Clark, un *flight surgeon* de la NASA (médecin aérospatial) nous présenta non sans humour les principales avaries humaines survenues avant, pendant ou au retour des missions spatiales habitées. Il perdit son épouse à l'occasion de l'explosion de la navette Colombus en 2003.

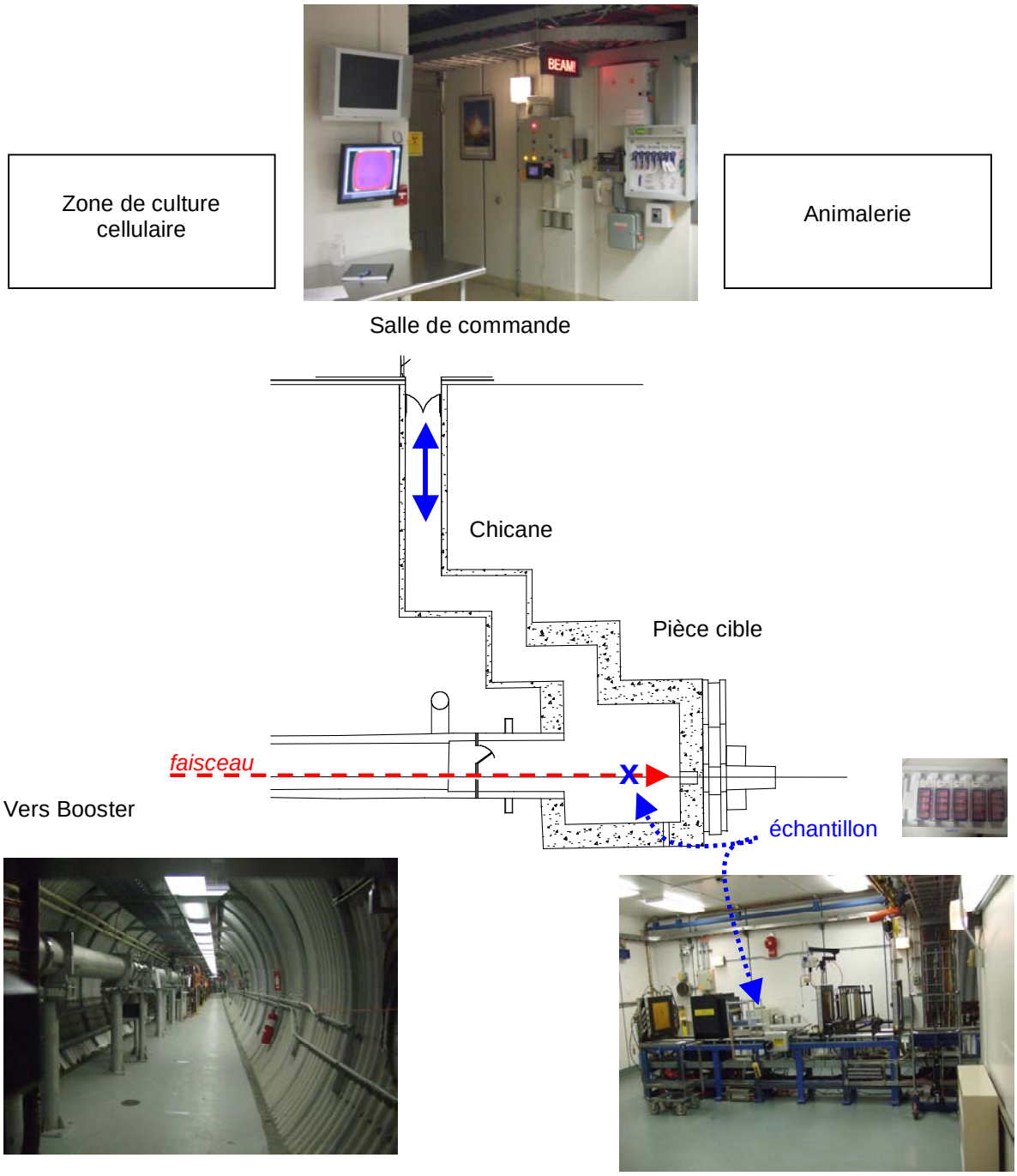


Figure 132 : ***Vue schématique du NSRL***

Très rapidement, les activités expérimentales débutèrent. Les organisateurs nous enseignèrent la théorie et la pratique des expériences de survie cellulaire clonogénique, cytométrie en flux et immuno marquage des cellules apoptotiques, immunofluorescence indirecte et cytogénétique conventionnelle. Nous fûmes assignés dans 4 groupes afin de restituer collectivement et de façon originale les résultats expérimentaux en fin de session. Nous constituâmes le groupe 4 avec Fanny Bouquet, Michelle Morgan, Artem Ponomarev, Zili Tang et Corey Theriot. Les portes du NSRL s'ouvrirent au bout de quelques jours, le temps de terminer notre formation en radioprotection, d'obtenir nos badges d'accès et d'enregistrer notre empreinte iridienne.

Activités expérimentales

Expériences physiques : description de la ligne de faisceau, étalonnage et étude de la fragmentation

Adam Rusek nous initia à la réalisation des mesures systématiques des paramètres du faisceau du NSRL indispensable avant la planification de toute expérience. Le TEL ne suffit pas à caractériser le dépôt d'énergie à l'échelle moléculaire ou cellulaire. Il a donc fallu décrire et modéliser précisément les ions accélérés : leur charge est proportionnelle à la densité d'ionisation le long de la trace (variation avec Z^2) et leur énergie cinétique l'est par rapport au diamètre de cette trace.

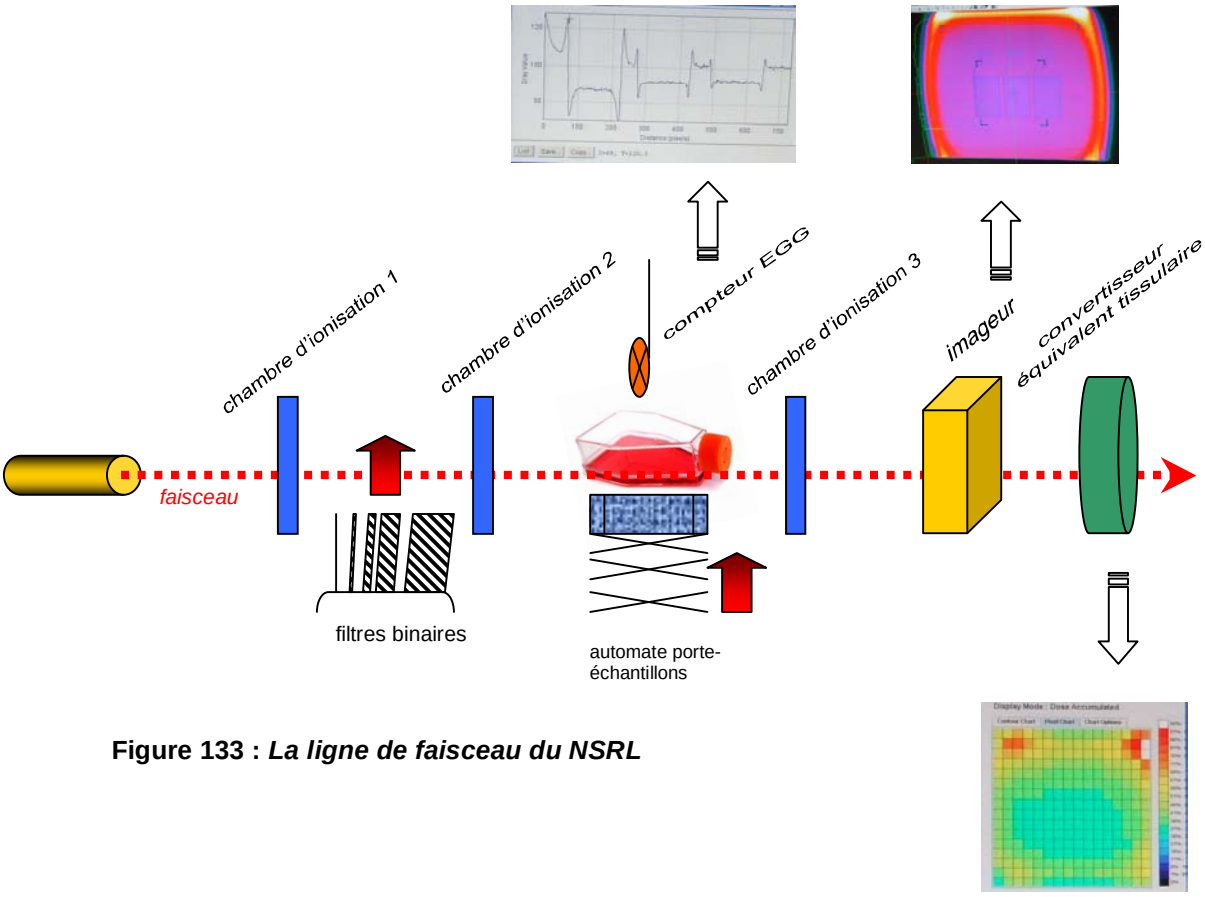


Figure 133 : ***La ligne de faisceau du NSRL***

Pour les expériences radiobiologiques nécessitant une application à l'environnement spatial, certaines contraintes sont à respecter : faible débit de dose du rayonnement cosmique galactique, exposition à des champs mixés en terme d'énergie et de charge des particules... Plusieurs conditions de référence peuvent ainsi être reproduites comme l'environnement dans l'espace interplanétaire ou à la surface de Mars. Pour les évènements solaires, le pic d'émission dure en moyenne 5 à 15 heures; le débit de dose varie cette fois de 0,01 à 1 Gy/h. Signalons enfin la participation biologique des composantes neutronique et ionique de recul lors de l'interaction avec les tissus. De façon parallèle aux faisceaux d'ions légers délivrés aux patients, les champs utilisés en radiobiologie spatiale peuvent comporter de multiples particules indésirables en plus de la particule nominale testée. La dose apportée au niveau des échantillons biologiques est mesurée au niveau d'une petite chambre d'ionisation (compteur EGG) couplée à un calculateur d'équivalent tissulaire. Cette dose sert ensuite à calibrer une série de chambres d'ionisation alignées le long du faisceau incident et visant à en disséquer le rendement en profondeur. Toutes ces chambres d'ionisation ne sont sensibles qu'aux particules chargées et mesurent le rendement en ionisation dans un faible volume de gaz. Pour mémoire, ce rendement est proportionnel au carré de la charge des particules, et inversement proportionnel au carré de l'énergie cinétique de celles-ci. En somme la dose déposée dans le compteur EGG est finalement proportionnelle au TEL de la particule incidente en première approximation. Nous pouvons ainsi obtenir une relation dose-effet biologique pour les effets déterministes à condition que le TEL ne varie pas avec l'épaisseur biologique traversée. Le respect de cette condition nous a conduit à étalonner des faisceaux ioniques au NSRL comme suit :

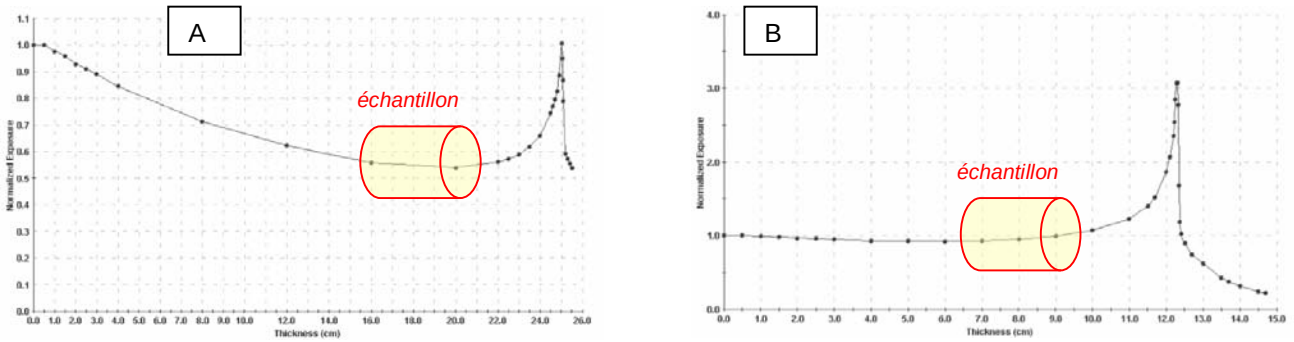


Figure 134 : ***Courbes de Bragg obtenues au NSRL avec : (A) des ions Fe, E = 968 MeV/n, TEL = 152 keV/µm. Le pic se situe à une profondeur de 25 cm (polyéthylène) et (B) des ions Fe, E = 595 MeV/n, TEL = 184 keV/µm. Le pic se situe à une profondeur de 12,3 cm (polyéthylène). Notez la moindre importance relative de la fragmentation lorsque l'énergie diminue.***

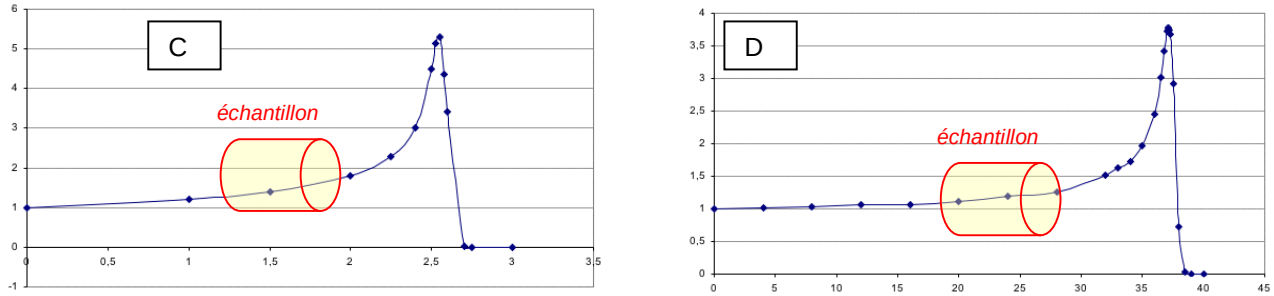


Figure 135 : ***Courbes de Bragg obtenues au NSRL avec : (C) des protons, E = 250 MeV, TEL = 0,392 keV/µm. Le pic se situe à une profondeur de 37,1 cm (polyéthylène) et (D) des protons, E = 55 MeV, TEL = 1,16 keV/µm. Le pic se situe à une profondeur de 2,55 cm (polyéthylène)***

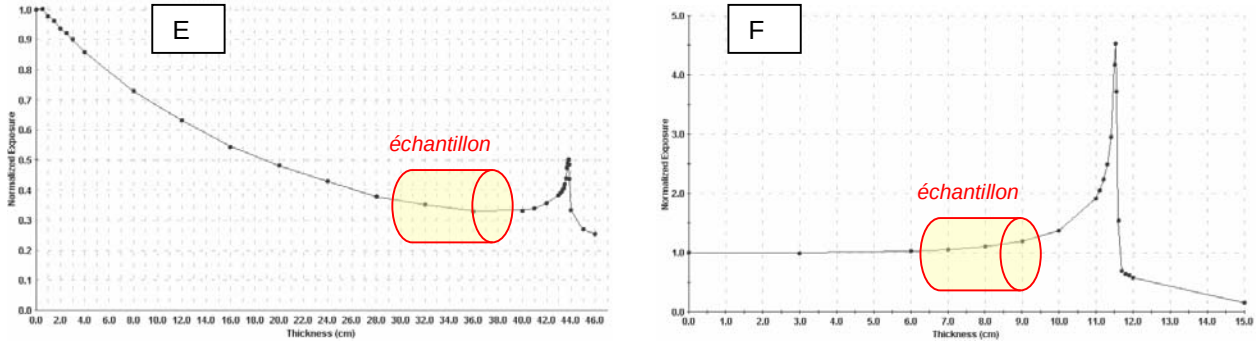
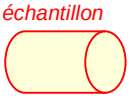


Figure 136 : ***Courbes de Bragg obtenues au NSRL avec : (E) des ions Si, E = 979 MeV/n, TEL = 44 keV/µm. Le pic se situe à une profondeur de 43,8 cm (polyéthylène) et (F) des ions Si, E = 403 MeV/n, TEL = 59,5 keV/µm. Le pic se situe à une profondeur de 11,5 cm (polyéthylène)***



: Gamme de profondeur souhaitable à laquelle sont réalisées les expérimentations, garantissant une variation de TEL de moins de 10% (plateau)

Cette relation serait quasiment correcte pour un faisceau d'ions fer de 1 GeV/n. Cependant pour des particules moins chargées ou moins énergétiques, il apparaît également nécessaire de tenir compte des particules secondairement produites :

- Fragments issus des particules primaires. Le faisceau primaire pur en sortie de booster traverse ensuite une fine fenêtre à vide en aluminium, trois chambres d'ionisation et plusieurs mètres d'air. Chaque milieu traversé peut opposer ses atomes constitutifs au passage du faisceau primaire, occasionnant sa fragmentation. En général, les particules secondairement produites de numéro atomique moindre diffusent le long du faisceau primaire selon un angle faible et à une vitesse proche. On obtient ainsi un spectre de fragmentation. L'importance biologique relative (TEL) décroît avec le carré de la charge des particules secondaires (pour les effets déterministes).
- Fragments de la cible. Contrairement aux fragments des particules primaires, les atomes constitutifs de l'échantillon biologique considéré peuvent interagir avec les particules incidentes et produire des fragments diffusés selon des angles beaucoup plus importants par rapport au faisceau incident mais surtout avec une gamme énergétique nettement plus faible. Par conséquent, ces fragments relativement lents peuvent jouir d'un TEL élevé et contribuer de façon significative à l'effet biologique étudié... Leur parcours sera faible, mais ils peuvent se disperser assez loin de la cible si l'on considère le grand angle de diffusion. Les fragments particulaires secondairement diffusés par ce biais peuvent être aussi bien des électrons que des noyaux ou leurs constituants hadroniques. Aussi, les échantillons biologiques devront avoir une épaisseur aussi fine que possible pour négliger ce mécanisme. Par ailleurs les ustensiles d'exposition et de maintien des échantillons devront être constitués de matériaux de faible numéro atomique.
- Mentionnons enfin qu'aux énergies utilisées en radiobiologie spatiale et en hadronthérapie (moins de 1 GeV/n) les interactions des particules primaires avec les atomes de l'air peuvent produire des pions neutres. Ces derniers se désintègrent en deux photons qui vont fournir ensuite des interactions électromagnétiques classiques avec la matière biologique. Le dépôt d'énergie total par ce biais est de l'ordre de 100 MeV. Il fut estimé que deux ions fer incidents (1 GeV/n) produisent 1 pion. Ce phénomène devient négligeable pour des énergies inférieures à 300 MeV/n. Pour les protons incidents (1GeV), le rendement pionique n'est que de 1% et décroît très rapidement avec l'énergie.
- Photons gamma ; ils peuvent être de diverses origines : freinage des particules primaires dans l'air (1-100 keV), désintégration des pions secondaires (100 MeV), désexcitation des atomes après capture neutronique (1-5 MeV). Le rayonnement de freinage est d'autant plus important que la charge des particules primaires est élevée. Vu leur EBR, les photons ont un effet biologique moindre. Ils ont enfin une distribution isotrope.
- Neutrons. Des neutrons "de haute énergie" (>10 MeV) sont produits par interactions nucléaires élastiques entre les particules incidentes et les atomes cibles. Ces neutrons ont un parcours court, mais peuvent être à l'origine de dépôts d'énergie élevés. Ils perdent de l'énergie par collisions successives générant des noyaux de recul. Ces neutrons sont responsables de 20% de la dose totale équivalente reçue par l'équipage à bord de l'ISS.(260) Les

neutrons “rapides” (1-10 MeV) peuvent être capturés par des noyaux cibles mais également générer des fragments atomiques par fission. Un dernier contingent neutronique de très faible énergie finit par diffuser de façon isotrope et est très difficilement interruptible. Ces neutrons “thermiques” (<1 eV) se comportent tel un gaz et finissent par être capturés par les murs.

La fragmentation peut être caractérisée pour chaque espèce à l’aide de scintillateurs d’épaisseur croissante et détecteurs Tcherenkov placés en série sur la ligne de faisceau. L’intensité de lumière émise est proportionnelle au TEL.

Un artifice utilisé à Brookhaven consiste à mesurer d’une part la dose totale qui considère tous les évènements et d’autre part la dose déposée par trace à l’aide de scintillateurs ; cette dernière prend en compte la densité d’ionisation des traces enregistrées, ne retenant que les composantes de TEL élevé.

Une fois le phénomène de fragmentation bien caractérisé, il est nécessaire de déterminer les conditions de dose, fluence, TEL, énergie et épaisseur biologique propres à chaque expérimentation selon les résultats escomptés. Dans ce dessein des formules mathématiques synthétisées en convertisseurs et abaques sont disponibles :

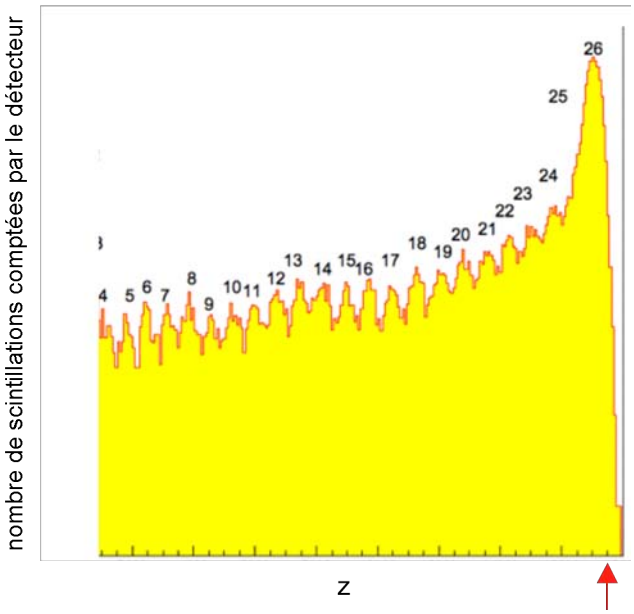
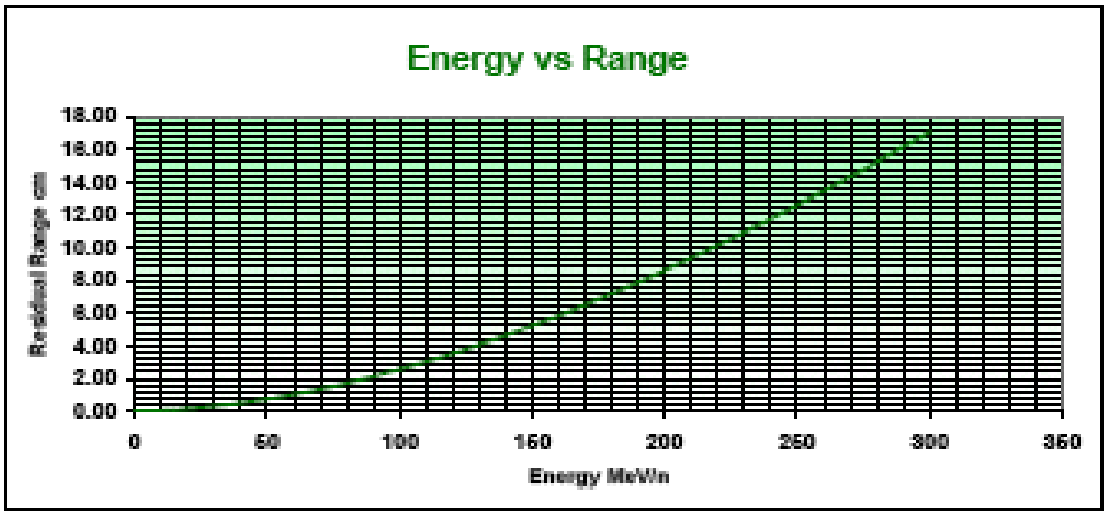
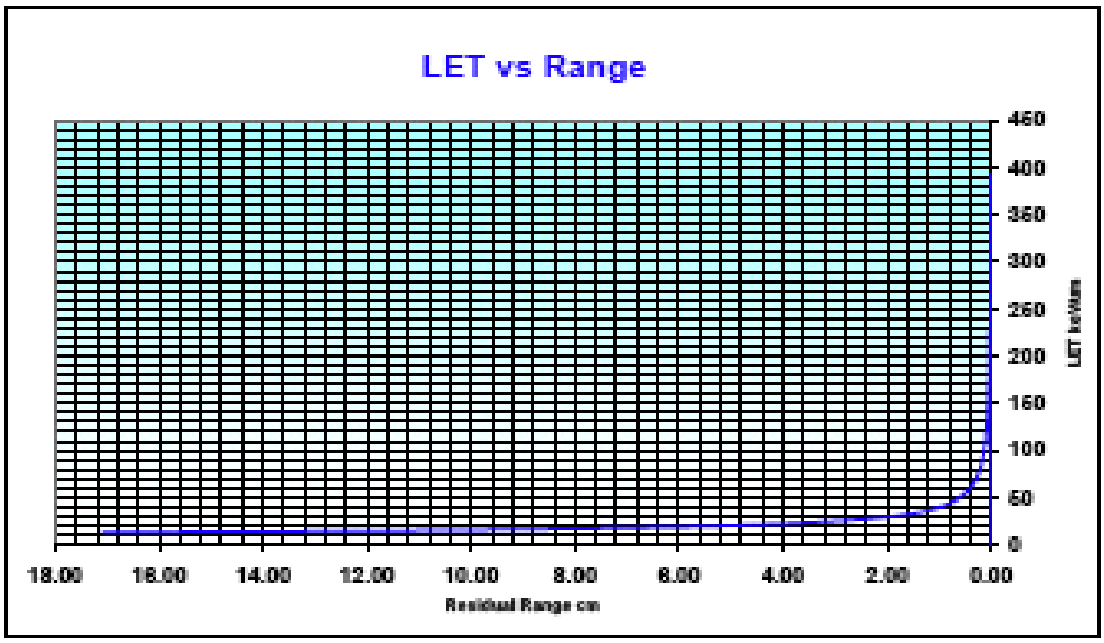


Figure 137 : ***Spectre de fragmentation généré par un faisceau primaire d’ions Fe, 1 GeV/n (Z=26, flèche rouge). Plus on se déplace vers la gauche et moins le TEL relatif a d’importance pour l’effet biologique considéré. Source, NSRL.***





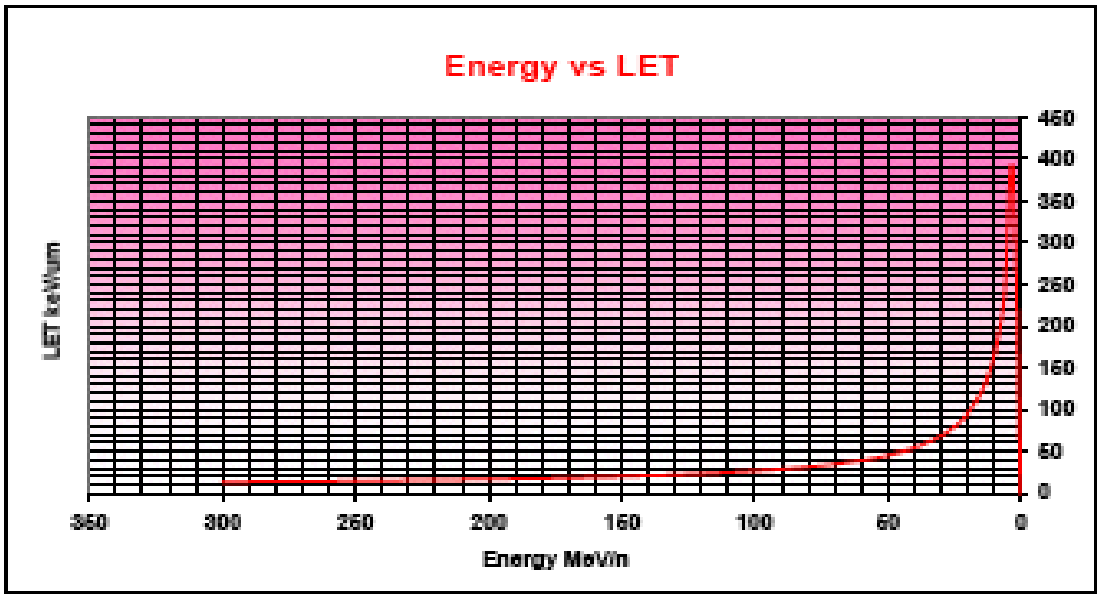


Figure 138 : ***Abaques utiles à la conversion des paramètres des faisceaux du NSRL.***

Expériences biologiques : irradiation de cellules NT2 (progéniteurs neuronaux) et RKO (cellules adénocarcinomateuses coliques)

Culture cellulaire (J-1)

Il s'agit de l'étape primordiale à toute expérience de biologie cellulaire. Les cellules (lignées commerciales) sont mises en suspension 24 heures à l'avance dans des flacons T25 au niveau du département médical. D'un volume maximal de 50 mL, ces derniers sont tapissés sur leur face interne de polystyrène offrant une surface adhérente de 25 cm^2. Au moment de l'irradiation, les cellules se sont déposées, ont adhéré à la surface et ont encouru plusieurs mitoses parvenant à 60% environ de confluence. Laissées en culture plus longtemps, elles atteindraient la confluence et cesseraient de se diviser pour les cellules saines alors que les lignées tumorales prolifèreraient sur le tapis cellulaire sous jacent.

Irradiation (J0)

Les flacons sont transportés au laboratoire de culture cellulaire du NSRL et placées dans un incubateur (37°C, 5% CO_2). Les cellules sont alors conditionnées et réparties entre les différentes expériences que nous souhaitons réaliser puis regroupées en « entrées » en fonction du moment et de la dose à laquelle elles seront irradiées.

- Pour les expériences d'immunofluorescence indirecte, les cellules sont déposées dans des plaques à 4 puits ;

- Pour les expériences de survie clonogénique, de cytogénétique et de cytométrie en flux, elles sont laissées dans les flacons T25

On appelle « entrée » une expérimentation nécessitant de s'identifier par scanner iridien, pénétrer dans le bunker, installer les échantillons sur la ligne de faisceau, ressortir, déclencher un faisceau paramétré, rentrer dans la chicane, retirer l'échantillon et enfin quitter le bunker après une nouvelle identification. Il existe une sécurité supplémentaire par clés multiples : l'irradiation ne peut débuter tant que toutes les clés n'ont pas rejoint leur portique hors du bunker. Le temps doit être estimé avec précision.

Le 5 juin 2009, nous avons ainsi pu réaliser le plan expérimental suivant en utilisant un faisceau d'ions Fe, 1 GeV/n, TEL = 151 keV/µm :

Dose	But	Matériel
2 Gy	IFI 30 min Apoptose 24h, SC 24h, CG Apoptose 48, SC 48h, CG	2 plaques 4 puits 3 flacons T25 3 flacons T25
1Gy	IFI 30 min, 4h, 24h Apoptose 24h, SC 24h, CG Apoptose 48, SC 48h, CG	5 plaques 4 puits 3 flacons T25 3 flacons T25
0,5 Gy	IFI 30 min Apoptose 24h, SC 24h, CG Apoptose 48, SC 48h, CG	2 plaques 4 puits 3 flacons T25 3 flacons T25
0,25 Gy	Apoptose 24h, SC 24h, CG Apoptose 48, SC 48h, CG	3 flacons T25 3 flacons T25
0,1 Gy	Apoptose 24h, SC 24h, CG Apoptose 48, SC 48h, CG	3 flacons T25 3 flacons T25
0,05 Gy	Apoptose 24h, SC 24h Apoptose 48, SC 48h	3 flacons T25 3 flacons T25
0 Gy	IFI 30 min, 4h, 24h Apoptose 24h, SC 24h, CG Apoptose 48, SC 48h, CG	4 plaques 4 puits 3 flacons T25 3 flacons T25

Tableau 33 : ***Organisation expérimentale***

Sitôt les échantillons évacués du bunker, leur activation est mesurée à l'aide d'un compteur Geiger et ils sont placés en incubation dans la salle de culture cellulaire. Ils ne peuvent quitter le NSRL que lorsqu'ils ne sont plus radioactifs.

Courbes de survie clonogénique et EBR

Aussitôt arrivé dans le département médical, le milieu de culture est retiré des flacons T25, les cellules sont lavées avec une solution PBS puis de la trypsine est ajoutée afin de séparer les cellules les unes des autres d'une part et les cellules de la matrice d'autre part. Elles sont peu à peu mises en suspension. La réaction est interrompue au bout de cinq minutes en ajoutant du milieu de culture frais. La suspension est alors transférée dans des tubes coniques de 15 mL puis centrifugée à 1000 tours/minute. L'excès de milieu de culture est ensuite retiré et le culot cellulaire est remis en suspension dans exactement 10 mL de milieu de culture frais. 0,5 mL de cette suspension homogène est prélevé et dilué dans 19,5 mL d'eau pure (1/40). Le nombre exact de cellules est alors estimé précisément à l'aide d'un compteur cellulaire, les cellules d'un diamètre moyen de 15 µm défilant une à une devant un laser. Nous déterminons ainsi la concentration cellulaire de la suspension dans le tube conique. Ce protocole est répété pour chaque flacon T25 (donc chaque niveau de dose). En parallèle, la même lignée cellulaire a été exposée à des doses croissantes (2 ;1 ;0,5 ;0,25 :0,1 et 0 Gy) de rayons X de 250 kV en vue de déterminer l'$EBR_{mort\ mitotique}$ des ions Fe testés. Nous allons maintenant pouvoir calculer le nombre de cellules à ensemencer dans les boîtes de Pétri connaissant la concentration dans les tubes coniques et le fait que l'on souhaite observer au final une centaine de colonies par boîte.

Ce volume cellulaire propre à chaque tube est prélevé et dilué afin d'obtenir un volume de 10 mL qui sera déposé dans une boîte de Pétri de 10 cm de diamètre. Le volume en question diffère ainsi pour chaque niveau de dose et chaque particule testée. Le nombre de cellules à ensemencer varie de façon exponentielle avec la dose. Cette étape peut être répétée 3 à 5 fois pour autant de boîtes afin de réaliser une moyenne. Le reste du culot peut être utilisé pour les expériences d'apoptose ou de cytogénétique.

Les boîtes de Pétri sont placées en incubation à 37°C pendant 9 à 13 jours (équivalent à 5 à 6 générations cellulaires).

Ce délai passé, le milieu de culture est éliminé et les colonies de cellules survivantes sont colorées par du cristal violet (0,1% dans éthanol à 24%) puis rincées. Une colonie correspond à la descendance d'une cellule survivante ; visible à l'oeil nu, elles comprennent au moins 50 cellules. Elles sont finalement dénombrées à l'oeil nu dans chaque boîte de Pétri. Théoriquement, le comptage ne doit pas être fastidieux si la dilution des étapes précédentes a été correctement réalisée. Pour les 3 à 5 boîtes d'un même niveau de dose, une moyenne arithmétique est réalisée. Pour les boîtes témoin qui n'ont pas été irradiées, le nombre de colonies comptées est rapporté au nombre de cellules ensemencées initialement ce qui définit l'efficacité d'étalement (EE). La fraction de survie (SF) pour le niveau de dose (Z) est donnée par la formule suivante :

$$SF_Z = \frac{\text{\# moyen de colonies comptées pour la dose(Z)}}{\text{\# de cellules ensemencées à la dose(Z) x EE}}$$

Les valeurs peuvent être placées sur un graphe en coordonnées semi logarithmiques avec en abscisse la dose et en ordonnée la SF. Nous obtenons une relation linéaire quadratique pour les photons et exponentielle pure pour les ions. Enfin pour la même SF (Y) l'EBR des ions FEN par rapport aux rayons X est déterminée ainsi :

$$EBR_Y = \frac{\text{Dose donnant la SF(Y) avec les photons}}{\text{Dose donnant la SF(Y) avec les ions Fe}}$$

Dose (ions Fe)	# cellules à ensemencer	# colonies comptées	Moyenne	EE	SF
2 Gy	1700	106 117 103	109	N/A	0,08
1 Gy	400	78 83 89	83	N/A	0,26
0,5 Gy	220	80 94 96	90	N/A	0,51
0,25 Gy	140	80 82 73	78	N/A	0,70
0,1 Gy	120	83 78 89	83	N/A	0,86
0,05	100	75 79 73	76	N/A	0,95
0 Gy	100	77 77 86	80	N/A	1

Tableau 34 : ***Tableau des résultats de survie clonogénique***

La figure suivante représente l'EBR des ions Fe testés pour une SF de 10%.

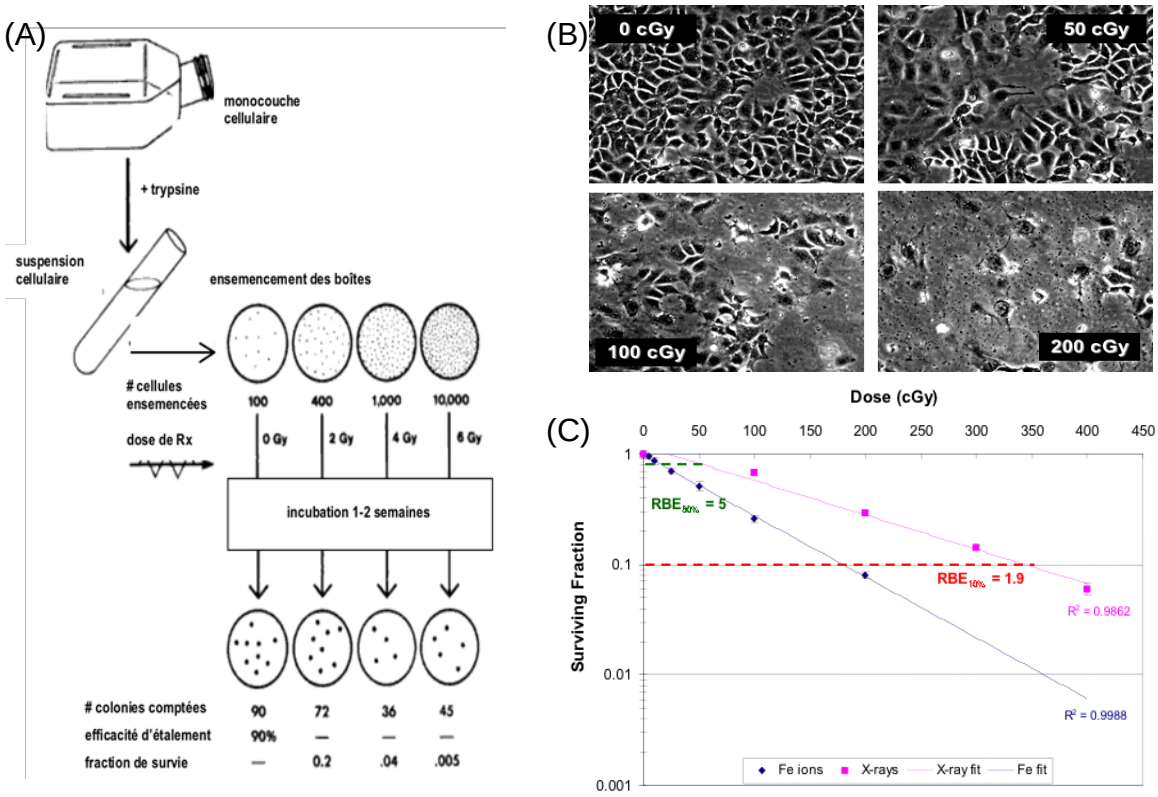


Figure 139 : ***Expériences de survie clonogénique. (A) Rappel de la méthode selon Puck et Markus ; (B) Aspect des cellules RKO irradiées par des doses croissantes d'ions ^{26}Fe, en microscopie à contraste de phase ; (C) construction de courbes de survie clonogénique eu égard à la survie des cellules irradiées en photons et non irradiées. L'EBR$_{mort\ mitotique}$ pour une SF de 10% est graphiquement de 1,9***

Apoptose radio induite détectée par cytométrie en flux

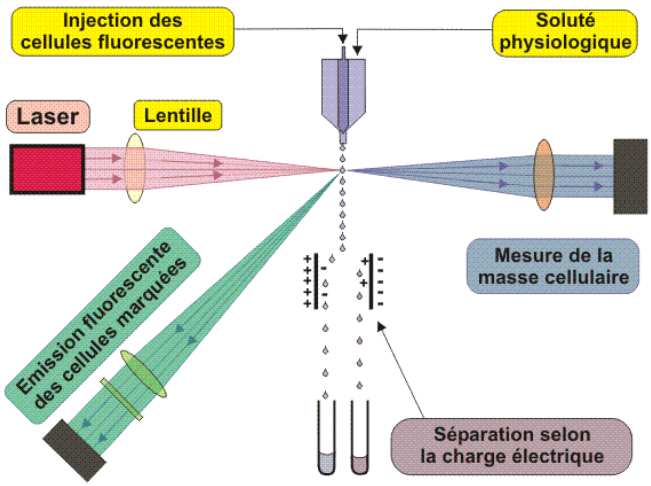


Figure 140 : ***Schéma de principe du cytomètre en flux.***

Les cellules non ensemencées dans les boîtes de Pétri peuvent être utilisées pour étudier la mort cellulaire apoptotique induite par les doses croissantes d'ions (et de photons si l'on souhaite étudier l'EBR). Plusieurs approches peuvent être utilisées : mesure de l'activité protéolytique des caspases, mesure de la fragmentation régulière de l'ADN par les nucléases spécifiques (TUNEL), mesure de la perméabilité membranaire, mesure du relargage mitochondrial d'ATP/ADP. La plus sensible des méthodes consiste à localiser la translocation de la phosphatidyl sérine de la face interne à la face externe de la membrane plasmique. Il s'agit d'utiliser un fluorochrome qui se fixe spécifiquement à l'annexine V. Il s'agit d'une protéine conservée de 35 kDa constituant un canal calcique. L'anticorps ne pénétrant pas à l'intérieur du cytosol, il ne peut détecter que l'annexine externalisée caractérisant les cellules en apoptose. Pour contrôler la méthode, un fluorochrome (iodure de propidium ou IP) spécifique des cellules nécrotiques est également testé. Ce dernier se fixe sur l'ADN des cellules perméabilisées. Les deux fluorochromes ont des longueurs d'onde différentes qui ne doivent pas se chevaucher. La méthode consiste à resuspendre dans une solution tampon contenant du calcium les cellules des tubes coniques de 15 mL irradiées et non ensemencées dans l'expérience précédente. Elles sont incubées en présence des fluorochromes à l'obscurité puis lavées à plusieurs reprises et enfin dispersées dans du sérum physiologique. Elles passent une à une à travers un faisceau de lumière laser (λ = 488 nm) qui va exciter de façon différentielle le fluorochromes. Ces derniers vont émettre en retour un spectre de fluorescence spécifique capté par des électrodes spécifiques (dans le vert pour l'annexine V et dans le rouge pour l'IP). La diminution de l'intensité du faisceau direct permet en outre de mesure la masse cellulaire ou la masse d'ADN. Enfin, on peut éventuellement séparer les cellules selon leur charge électrique. Par cytométrie en flux, il est ainsi possible de détecter 4 populations cellulaires : (A) celles non marquées (cellules vivantes), (B) celles qui ne sont marquées que par l'annexine (purement apoptotiques), (C) celles qui sont marquées par les deux fluorochromes (nécrose ou apoptose tardive) et (D) celles qui sont marquées uniquement par l'IP (purement nécrotiques).

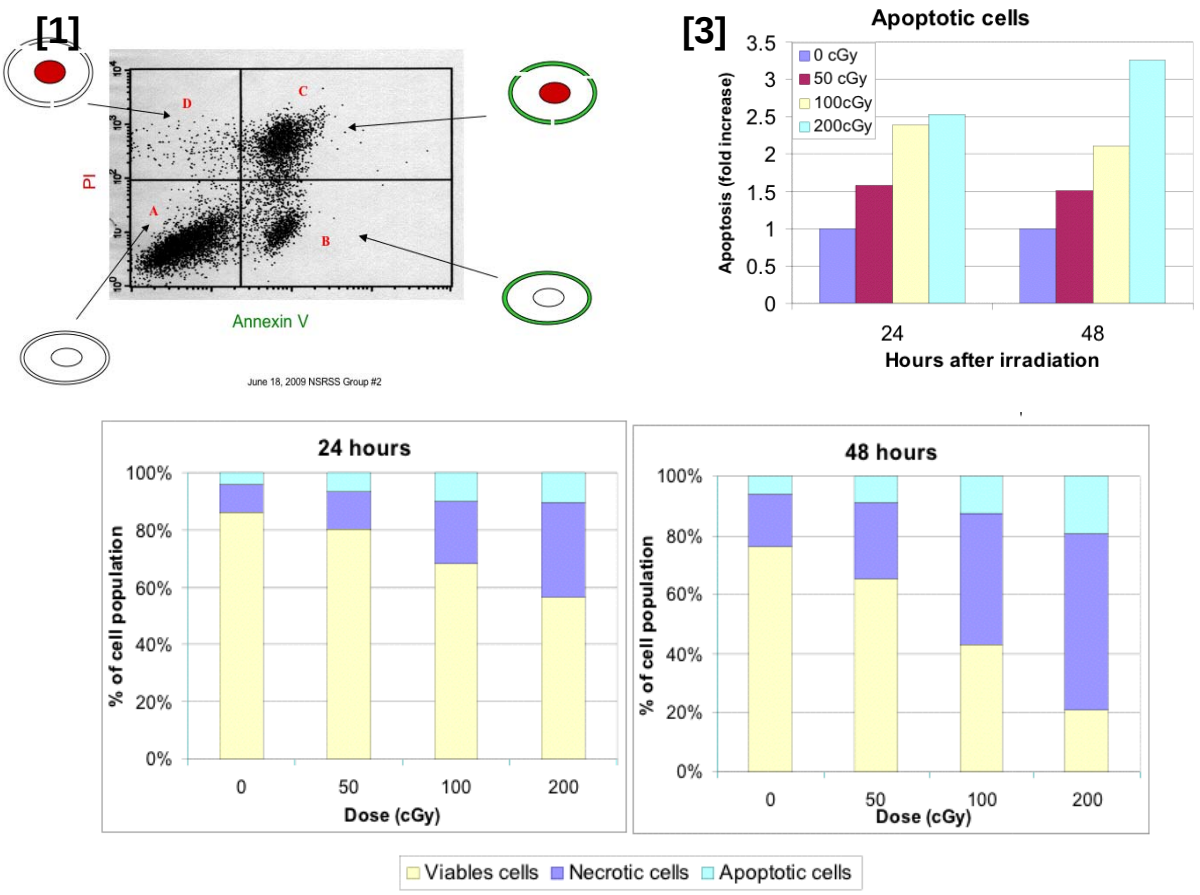


Figure 141 : ***[1] : Répartition des 4 populations cellulaires après exposition à une dose de 2 Gy d'ions Fe 1 GeV/n ; 10^3 cellules/point. [2] : Répartition des cellules viables, nécrotiques et apoptotiques selon la dose à 24h (gauche) et 48h (droite). [3] : Rendement spécifique en apoptose à 24 et 48h.***

Signalisation et réparation des dommages radio induits sur l'ADN par immunofluorescence indirecte γ-H2AX

Il s'agit d'une technique très sensible qui permit de détecter spécifiquement et précisément les protéines d'intérêt ainsi que leur dynamique inter compartimentale. En radiobiologie, la technique fut expérimentée sur la protéine γ-H2AX impliquée dans la signalisation des CDB. L'immunofluorescence indirecte prédit l'incidence de ces radiolésions avec une excellente corrélation (40 foci/Gy) et dans une gamme de dose allant de 1 mGy à 10 Gy (photons).

Les plaques à 4 puits sont descellées juste après l'irradiation et les cellules sont lavées à plusieurs reprises par une solution de PBS puis fixées dans du PFA 4% pendant 15 minutes. Elles sont à nouveau lavées à deux reprises puis la température est abaissée à 4°C pour arrêter les processus enzymatiques. Respectivement à 4, 24 et 48h, les puits sont de nouveau lavés puis remis en présence de PFA 4% (0,6 mL/puits) ce qui interrompt toute réaction biologique et permet un traitement simultané des échantillons. Ceux-ci sont ensuite mis en présence de détergent (triton X-100 0,2% : 0,6 mL/puits) pendant 5 minutes puis lavées par du PBS et incubés pendant 30 minutes dans un saturateur (FBS 5%).

Les échantillons sont à nouveau lavés puis sont placés en présence d'anticorps primaire anti γ-H2AX pendant une nuit entière (0,3 mL/puits). Le lendemain (11/06/09) les puits sont de nouveau lavés deux fois et incubés pendant en présence d'anticorps secondaires qui vont amplifier le signal. Le contenu des puits est alors vidé puis lavé deux fois avant de recevoir une solution de Hoechst pour une durée de 5 minutes. Il s'agit d'un colorant nucléoplasmique. Après un ultime lavage, les lames peuvent être démontées et observées au microscope à fluorescence avec un grossissement approprié. Les signaux fluorescents peuvent être observés perpendiculairement à l'axe du faisceau. Ils s'organisent alors en foci. Ils peuvent également être décrits dans l'axe du faisceau formant ainsi des traces.

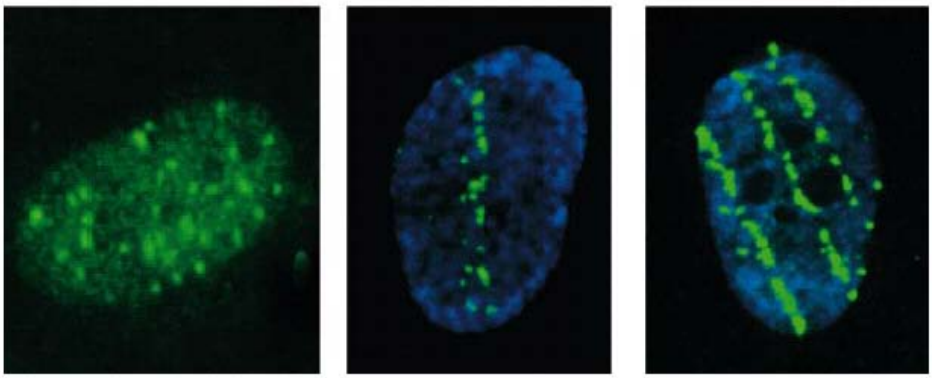


Figure 142 ***: Expérience d'immunofluorescence indirecte dans des fibroblastes humains. Fixation à 10 minutes après irradiation et observation parallèle à l'axe du faisceau. vert = foci/traces γ-H2AX ; bleu = noyaux (Hoechst)***

Les foci et traces peuvent être dénombrés soit à l'oeil, soit par un programme informatique expérimental.

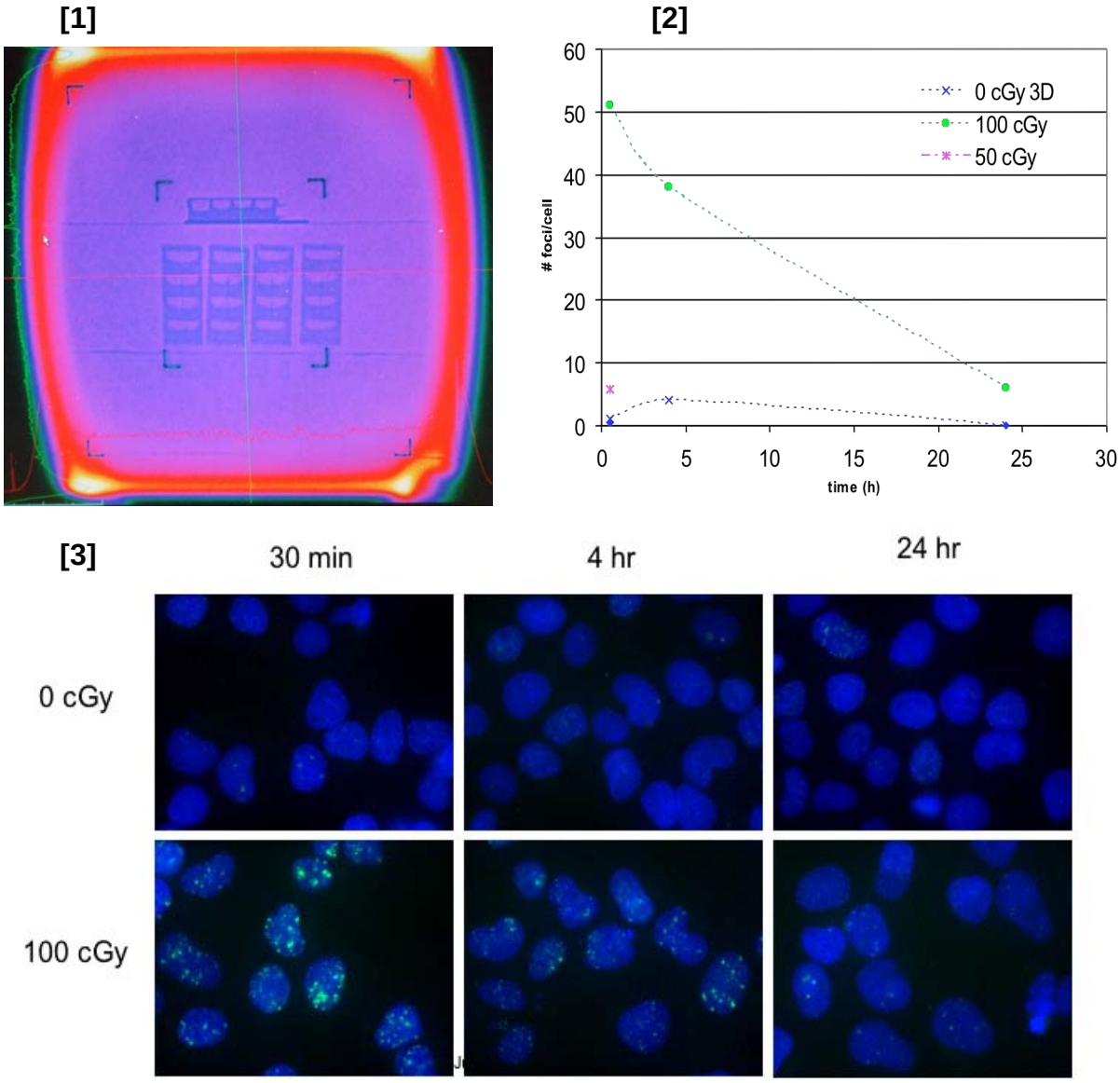


Figure 143 : ***[1] : Irradiation des plaques dans l'axe du faisceau (plaque supérieure) ou perpendiculairement (3 plaques inférieures) afin d'observer réciproquement des traces et des foci. Ions Fe 1 GeV/n, doses croissantes de 0 à 1 Gy, T = 0 ; 0,5h ; 4h et 24h. ; vue de l'imageur. [2] : Cinétique de distribution du nombre de foci/noyau pour les 3 niveaux de doses. [3] : Illustration comparative de l'évolution du nombre de foci entre 0 (supérieur) et 1 Gy (inférieure).***

Dommages chromosomiques

La division cellulaire vise à répartir parfaitement le matériel génétique entre les cellules filles. Le passage de la métaphase à l'anaphase correspond à un point critique : la bonne ségrégation des chromatides. Celui-ci est sous le contrôle strict d'APC/cyclosome régulé par le « check point » de l'attachement du fuseau qui en empêche l'activation tant qu'il existe des chromosomes qui ne sont pas attachés au fuseau de façon bipolaire. Des altérations de ces gènes, ainsi que ceux qui codent pour les kinases Aurora, ont été décrites dans les cancers. Elles entraînent des mitoses anormales, de multiples anomalies des centrosomes et une instabilité génétique, souvent associées à l'aneuploïdie.

Les micronoyaux représentent des fragments chromatidiens, des chromosomes acentriques ou aberrants qui sont exclus du noyau principal et qui apparaissent comme des entités dans le cytoplasme. Ils proviennent de cassures chromosomiques ou d'anomalies du fuseau mitotique et reflètent une action génotoxique directe ou un mécanisme épigénétique qui aboutissent tous deux à l'apparition de mutations chromosomiques stables et héréditaires. Ainsi, ils sont à l'origine de clones de cellules initiées constituant la première étape de la cancérogenèse.
Le test *in vitro* de numération des micronoyaux est un test court de mutagenèse qui permet d'identifier les agents physiques ou chimiques clastogènes ou aneugènes, c'est-à-dire capables d'induire la formation de micronoyaux dans des cellules de mammifères.

Les cellules non ensemencées dans les boîtes de Pétri peuvent être utilisées à cette fin.(261) Il s'agit de prélever 2.10^6 cellules et de les déposer dans des flacons T25 dans un volume de 5mL de milieu de culture. L'incubation doit durer 2-4 h à 37°C dans une atmosphère à 5% de CO_2 , le temps que les cellules adhèrent. 7,5 µL de cytochalasine B (1 µg/µL) sont ajoutés puis les cellules sont remises à incuber pour une durée de 48h. Cette molécule fungique inhibe la polymérisation de l'actine et bloque la cytodiérèse sans bloquer la division nucléaire au cours de la transition métaphase-anaphase. Par la suite, les flacons sont vidés et lavés avec du PBS. Les cellules sont alors libérées de la surface des flacons en ajoutant 1 mL de trypsine pendant 5 minutes. La réaction est alors interrompue en ajoutant à nouveau 5mL de milieu de culture. Puis les cellules sont remises en suspension dans des tubes de 1,5 mL et centrifugées pendant 5 minutes à 1000 tours/minutes à 4°C. Une paillette se forme au fond du cône. Le surnageant est jeté et la paillette est remise en suspension puis fixée à l'aide d'un mL de réactif *ad hoc*. Après avoir répété l'étape de centrifugation, 4 mL de réactif de fixation sont de nouveau ajoutés. Ces deux dernières étapes sont répétées deux fois et la paillette résiduelle peut être conservée à -20°C. Plus tard, la paillette peut être remise en suspension dans de la solution de fixation et une goutte peut être déposée sur une lame de microscope préalablement imprégnée d'éthanol. Le liquide de fixation résiduel peut être éliminé par évaporation. La lame est ensuite colorée le lendemain par une solution d'acridine orange à 0,01% + tampon phosphate à pH 6,0 pour une durée de 3 minutes. Les lames sont finalement rincées à deux reprises dans du PBS pendant deux minutes avant d'être révélées sous une lumière fluorescente. Typiquement l'ADN (noyaux et micronoyaux) apparaît en fluorescence verte et l'ARN en orange rouge (cytosol) au microscope à fluorescence Gx1000. Seules les cellules binucléées sont prises en compte car elles sont les témoins d'une mitose accomplie. Classiquement les micronoyaux ne sont pas reliés au noyau principal et leur diamètre varie entre 1/16 et 1/3 de celui du noyau. Cette méthode permet d'évaluer le nombre de cellules nécrotiques, apoptotiques, mono et poly-nucléées. Les cellules apoptotiques ont un cytoplasme intact et une chromatine condensée ou régulièrement fragmentée.

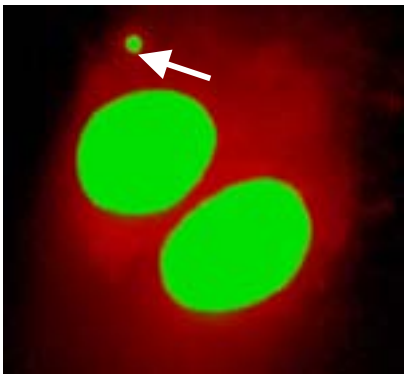


Figure 144 : ***Cellule binucléée avec un micronoyau (flèche)***

La distinction, au sein des micronoyaux, entre fragments chromosomiques acentriques et chromosomes entiers peut être déterminée par l'association à ce test d'une hybridation in situ fluorescente de sondes reconnaissant les centromères de tous les chromosomes. La présence d'un marquage au sein du micronoyau par la sonde révèle la présence d'un centromère, donc d'un chromosome entier, correspondant à l'effet d'un toxique aneugène. Dans le cas contraire, il s'agit d'un fragment d'ADN acentrique qui apparaît consécutivement à l'action d'un génotoxique clastogène, c'est-à-dire d'un agent générant des cassures double brin de la molécule d'ADN.

Dose (Gy)	# cellules binucléées	1 micronoyau	2 micronoyaux	3 micronoyaux ou +	Fraction de cellules micro nucléées
2	234	149	75	42	1,14
1	354	104	31	11	0,41
0,5	415	63	17	5	0,20
0,25	460	34	3	3	0,08
0,1	479	17	2	2	0,04
0	489	11	0	0	0,02

Tableau 35 : ***Tableau des résultats pour le test des micronoyaux***

Projet final : X turkeys

L'ensemble des expériences pratiquées au NSRL a largement inspiré la première partie de ce travail de thèse. La dernière semaine passée à la NSRSS devait nous permettre de réaliser une mise en pratique des acquis théoriques et expérimentaux. Nous avions à échafauder un véritable protocole utilisant les outils physiques et biologiques du NSRL. Le projet était ensuite à défendre devant un comité d'experts. Notre protocole de recherche figure aux pages suivantes.Il s'intéresse avec une pointe d'humour à la mutagenèse induite par les protons ambiants à la latitude de la Station Spatiale Internationale.... chez la dinde sauvage, espèce endémique au BNL.

Figure 145 : ***Les dindes sauvages ont été réintroduites dans les années 90 à Long Island. Notez la parade amoureuse offerte par le mâle à trois femelles***

X-turkeys project : a genetic screen for wild turkeys mutants using 100 MeV protons.

It has become more and more difficult to assign astronauts with long term missions on board the ISS, specially during the fall. They use to suffer from depression and hypo activity on November and December. Indeed they miss their famous Thanksgiving and Christmas dinners when they have to absorb an insipid moisturized mixture everyday. NASA has always refused to bring turkeys on board the shuttle considering the high cost of the loading and the mass of a single bird (10 kg).

NASA would however accept to bring some fertilized turkey eggs that could incubate into the ISS to generate animals that could be raised and cooked by future crew members. Nonetheless the relatively high frequency of mutant turkeys exposed to radiations on Earth leads the space agency to lay down conditions. ISS is placed on low Earth orbit, at an altitude of 350 km, on a 51.6° inclination and is exposed to charged particles (mostly mid-energy protons 0.1-100 MeV, fluence ≤ 10^7 $p.cm^{-2}.d^{-1}$) trapped in the lower Van Allen Belt. These particles may interact with the shielding to produce secondary ionizing particles such as muons, pions, neutrons, nuclei fragments... This radiation environment could generate turkeys' mutants that would undoubtedly constitute a major hazard.

Comparisons, even over vast evolutionary time scales, show that the vertebrate genome has been very conserved. Non mammalian vertebrates have special practical uses. Some species of oviparous vertebrates are particularly suitable for analysis of development because it takes place in an easily accessible egg, rather than in an implanted mass deep inside a heavily fortified uterus. The chicken has been an important model for decades, and with the transparent zebra-fish egg and embryo, it is easy to identify and study developmental mutants just by observing the living embryo within the first few days after fertilization. Moreover, comparative genomic data showed that both these species are phylogenetically relatively close (Marshall Graves JA et al., 1998). Mutagenesis screening has identified thousands of recessive developmental mutants in Zebrafish (Streisinger, Walker et al.). The enhanced mutagenic potential of charged particles compared to low LET radiations has been recognized for many years (Chen et al., 1994, Hei et al. 1988, Kronenberg et al., 1994). Using a close methodology, we propose to screen F3 progenies of 10 males that have received 0.1 Gy with a 100 MeV proton beam (Dose rate : 1cGy/min, fluence : 8.7 10^7 p/cm^2, LET = 0.715 $keV.\mu m^{-1}$) in order to reproduce the environment around the ISS. 40 eggs are exposed to the incident beam at the blastula stage : we do not know in advance the gender of the embryo and consider that 50% of the embryos will die during their development. In the blastula, the targets of mutagenesis are the early progenitors of the germ line and the mutations may occur in one or more of those cells. They can hence be amplified. Blastula is the most sensitive stage for mutations induction (Chakravarti, 1983). The incubation period is 28 days in a shaking incubator (temperature 38°C, humidity 60%, oxygen above 20% and carbon dioxide below 0.5%). The founder males are then raised until they reach 10 months of age and mated to wild type females. In the F1 progeny, each individual is heterozygous for a different mutagenized genome. F2 progeny are raised from heterozygous F1 birds crossed to wild-type birds. 50% of the turkeys in one F2 family carry the same mutation. Eggs are collected from up to eight F2 siblings mating and the birds (F3) are then scored since they are able to show homozygote recessive traits. In parallel 40 eggs are exposed to ^{137}Cs γ rays (dose: 0.1 Gy, energy: 0.66 MeV, Air Kerma: 7.227 $\mu Gy\ m^{2}.h^{-1}$) and mated with WT females.

We can then calculate the efficiency of both mutagenesis and get a RBE at the specified dose and finally study a significant variety of the viable mutant phenotypes.

Subjects # calculation : We know from Walker et al. that the mutation efficiency in Zebrafish with ^{137}Cs γ rays is 4.6% per locus. Turkeys carry about 20,000 genes. One mutagenized founder male can hence transmit 920 mutations maximum. With 10 F0 males, we can get 9,200 mutations/20,000 genes (45% saturation). Most of the time, one sperm cell transmits only one mutation. There is no data available on the mutation efficiency using charged particles, specially in the turkey model.

NB : Usually, we use my coworker's (Cyclops) beam. He has the power to emit beams of energy from his eyes since he is able to metabolize cosmic radiation. Depending on the amount of energy channeled, the beams can be released in various widths, appearing in enormous bursts on rare occasions. However the dose heterogenity does not permit this study on inheritable effects

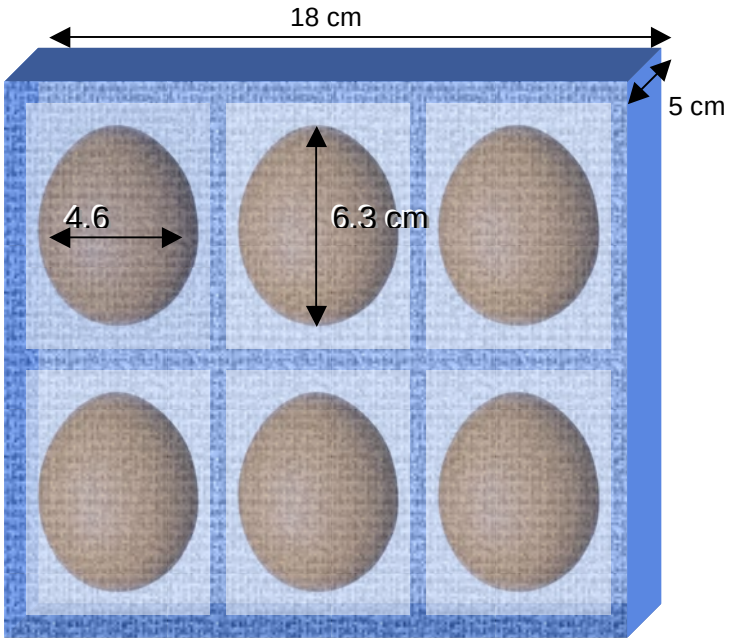


Figure 146 : ***Contention pour les oeufs***

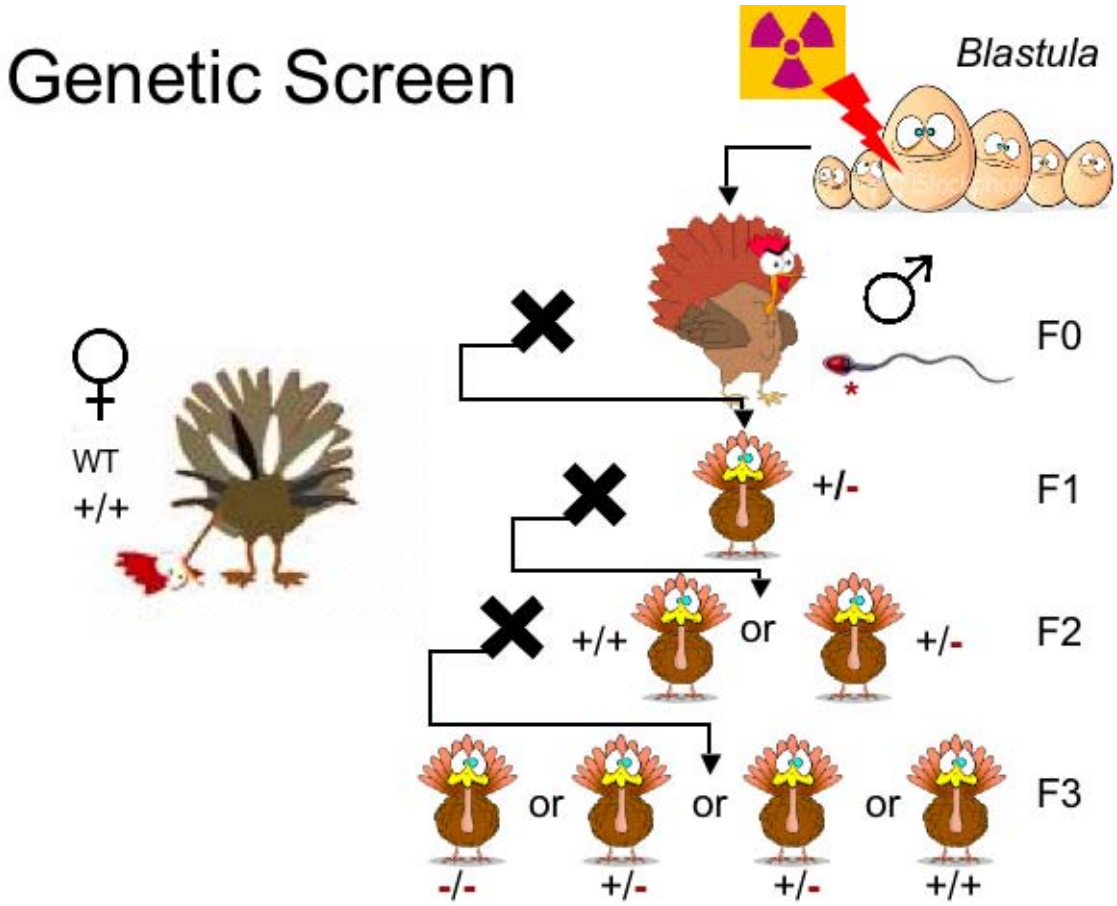


Figure 147 : ***Notre crible génétique***

Conclusion

L'hadronthérapie apparaît comme une technique de radiothérapie de très haute technicité, offrant des plans dosimétriques uniques et particulièrement intéressants pour les tumeurs relativement radiorésistantes par rappport à des tissus sains intimement proches. Les patients traités jusque là semblent présenter une excellente tolérance et un contrôle tumoral tout à fait favorable lorsqu'une dose-intensité s'impose. Des études d'escalade de dose et d'hypofractionnnement ont lieu au Japon. En parallèle, les allemands ont choisi de traiter des cohortes homogènes de patients. Toutefois, les autorités de tutelle recommandent une certaine prudence puisqu' « il n'existe pas actuellement assez de données disponibles, en particulier d'études comparatives, pour juger de l'efficacité-sécurité de cette technique ». Enfin, les coûts d'investissement et les coûts de fonctionnement élevés sont identifiés comme un des freins majeurs à son développement bien que le prix d'un traitement soit moindre en comparaison avec les thérapies moléculaires ciblées. Au terme de son rapport préliminaire de février dernier, l'HAS (Haute Autorité de Santé) souligne que l'hadronthérapie par ions carbone serait potentiellement plus performante que la radiothérapie conventionnelle dans les indications suivantes : carcinomes adénoïdes kystiques de la tête et du cou, tumeurs des glandes salivaires en absence de résection complète, chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne, tumeurs pulmonaires non à petite cellule.

A l'aube de la conquête martienne par l'Homme, les agences spatiales internationales se tournent vers les radiobiologistes pour tenter de comprendre et d'estimer le risque radiatif. Du syndrome d'irradiation aigu provoqué par un événement solaire intense à une hypothétique carcinogenèse induite par les ions légers accélérés par les corps célestes en rotation rapide, la radiopathologie spatiale couvre le même spectre d'effets déterministes et stochastiques que l'on retrouve chez nos patients. Les données biologiques élémentaires sont fragmentaires et les conditions d'étude sur Terre ne sont que trop peu réalistes. La microgravité apparaît clairement comme un facteur de confusion qui peut influencer la dynamique de réparation moléculaire, cellulaire ou tissulaire et, en ce sens, les études embarquées semblent plus réalistes, tenant compte en outre de la multiplicité (nature, énergie, fluence) des particules incidentes. Cette microgravité pourrait également être une piste de recherche intéressante pour le cancérologue tant nous savons que la migration et l'invasivité des cellules tumorales est sensible à la pesanteur.

La recherche clinique et fondamentale (physique, biologique) en hadronthérapie fait l'objet d'échanges européens auxquels contribue l'équipe ETOILE. Le réseau de recrutement national se met en place et des collaborations avec des centres existants permettront de traiter à l'étranger des patients sélectionnés avant l'ouverture officielle du centre à l'horizon 2015. La radiobiologie se trouve ainsi véritablement à la croisée des ETOILEs…

Glossaire

Accélération : taux auquel la vitesse d'un objet se modifie au cours du temps, soit en direction, soit en intensité.
Alpha (α) : noyau d'hélium, composé de deux protons et deux neutrons.

- **antiparticule** : à toute particule est associée une particule de même masse, de même spin mais de charge électrique et autres nombres quantiques opposés. Exemples : positron, antiproton, antineutron, antiquark.
- **apoptose** : mort cellulaire programmée. Elle intervient entre autres au cours de l'embryogenèse et la morphogénèse. C'est dans ce contexte qu'elle a été découverte. Selon nos connaissances actuelles, l'apoptose est impliquée dans un grand nombre de processus physiologiques et apparaît fréquemment dans la pathogenèse de maladies comme le cancer, le SIDA, les maladies autoimmunes...
- **astronautique** : Science de la navigation en dehors de l'atmosphère terrestre.

Bragg (pic de) : La distribution de dose en profondeur des particules chargées légères à lourdes se caractérise par l'existence d'un plateau et d'un pic très étroit appelé pic de Bragg en fin de parcours. La dose délivrée aux tissus augmente brusquement dans le pic de Bragg.

- **baryon** (du grec *barus*, lourd, pesant) : particule hadronique de spin demi-entier composée de trois quarks. Les protons et les neutrons sont les plus légers des baryons.
- **BER** (*Base Excision Repair*) : mécanisme de réparation d'un dommage au niveau d'une base individuelle de l'ADN. Un tel dommage est réparé par simple élimination de la base (glycosylase), suivi du clivage du désoxyribose (endonucléase) , puis d'une nouvelle synthèse.
- **bêta** (β) (désintégration b) : désintégration d'une particule par émission d'un électron et d'un antineutrino.
- **Big Bang** : Explosion primordiale dont l'Univers actuel et tout son contenu seraient issus, et qui se serait déroulée il y a quinze milliards d'années.
- **boson** : particule (élémentaire ou composite) de spin entier (0,1,2,...), n'obéissant pas au principe d'exclusion de Pauli. Les messagers des quatre interactions fondamentales (graviton, photon, gluons, W, Z_0) sont des bosons élémentaires, appelés bosons de jauge. Le Higgs est un boson élémentaire de spin 0.
- ***bottom, beauty*, beauté** (b) : quark de charge -1/3 appartenant à la troisième génération de fermions.

CDB : cassure double brin de l'ADN
SB : cassure simple brin de l'ADN
Calorimètre : dispositif servant à mesurer l'énergie totale des particules par dissipation de celles-ci dans la matière dense.

- **capture neutronique** : Le fer (A=56) est l'élément chimique le plus stable. Dès que le nombre de nucléons dépasse 56, les réactions de fusion deviennent énergétiquement défavorables. Les noyaux atomiques lourds peuvent ainsi interagir avec un ou plusieurs neutrons incidents résultant le plus souvent de l'explosion d'étoiles, et transmuter pour former un noyau plus lourd : devant un excès de nucléons, les neutrons deviennent des protons, le nombre de masse n'a pas changé contrairement au nombre atomique. Les neutrons ne portant pas de charge électrique, ils ne subissent pas l'interaction électromagnétique Ainsi, tous les éléments de classification périodique se trouvent présents dans l'Univers.
- **cellules souches** : cellules capables d'autorenouvellement et pouvant donner naissance à des cellules différenciées. Les cellules dites totipotentes sont capables de donner naissance à toutes les lignées constituant un tissu; les cellules pluri- ou multipotentes ont un spectre plus restreint.
- **centre de masse** : référentiel utilisé pour décrire les collisions entre particules.
- **CERN** (Centre Européen de Recherche Nucléaire) : laboratoire européen de physique des particules, proche de Genève, où ont été construits plusieurs accélérateurs et collisionneurs de particules.
- **chambre à bulles** : instrument permettant de photographier les trajectoires des particules grâce aux bulles qu'elles engendrent dans un liquide ayant subi une brusque détente.
- **champ** : une théorie des champs sert à décrire l'organisation, dans l'espace et le temps, des forces agissant entre des objets matériels. Les particules relèvent de théories des champs quantiques.
- **charge** : nombre spécifiant une propriété d'une particule, sa sensibilité à une interaction. On l'exprime en général par un nombre quantique. Exemples : la charge électrique, le nombre baryonique, le nombre leptonique, l'isospin, l'étrangeté.
- **charme** : quark de charge 2/3, appartenant à la deuxième génération de fermions.
- **chromodynamique quantique (QCD)** : théorie des champs décrivant l'interaction de couleur s'exerçant entre les quarks.
- **collimateur** : dispositif permettant de moduler dans le plan latéral la forme du dépôt d'énergie. Il se compose généralement de deux paires de mâchoires opposées deux à deux délimitant des faisceaux à section carrée ou rectangulaire. Le déplacement des mâchoires opposées deux à deux peut se faire symétriquement ou asymétriquement par rapport à l'axe du collimateur. Des collimateurs multilames présentent des mâchoires subdivisées en lames indépendantes, permettant la réalisation directe de champs de forme complexe.
- **collisionneur** : instrument faisant interagir deux faisceaux de particules circulant en sens inverse. Un collisionneur peut être soit linéaire, soit circulaire.
- **compensateur** : dispositif permettant de moduler le dépôt de dose en profondeur
- **confinement** : mécanisme qui enferme les quarks et les gluons au sein des hadrons.
- **couleur** : « charge généralisée » portée par un quark et assurant sa liaison avec d'autres quarks.

- **cyclotron** : accélérateur circulaire de particules.

D

eutéron : noyau de deutérium, composé d'un neutron et d'un proton.
own : quark de charge - 1/3 de la première génération de fermions.

E

BR (efficacité biologique relative) : mesure qui sert à comparer l'effet biologique de deux rayonnements. Pour caractériser l'efficacité biologique relative, on prend une référence : le rayonnement X (photon X) pour un transfert linéaire d'énergie (TLE) de 3 KeV/µm.

- **effet oxygène** : L'oxygène renforce les effets des rayonnements ionisants sur la matière vivante. Cet effet physique est d'autant plus marqué que le TEL de la particule est faible.
- **électrodynamique quantique (QED)** : théorie des champs décrivant les interactions électrique et magnétique.
- **électrofaible (théorie)** : la théorie électrofaible rassemble l'électrodynamique quantique et la théorie de l'interaction faible.
- **électronvolt (eV)** : unité d'énergie correspondant à l'énergie d'un électron initialement au repos et ayant traversé un champ électrique de 1 volt (1eV = 1,6 10^{-19} J).
- **étalement** : temps écoulé entre le début et la fin de l'irradiation.
- **étoile** : Une étoile est une boule gazeuse d'une taille telle (plusieurs centaines de millers de kilomètres) que sa région centrale — le cœur — atteint la température nécessaire (de l'ordre au moins de la dizaine de millions de kelvins) à l'amorçage de réactions de fusion nucléaire. Une étoile est donc un corps générant lui-même son rayonnement, au contraire des planètes (comme la Terre) qui ne font que recevoir l'énergie de(s) (l')étoile(s) autour de la(des)quelle(s) elles gravitent. Pendant une grande partie de sa vie, avant que ses ressources d'énergie ne s'épuisent, une étoile est en équilibre sous l'action de deux forces qui s'opposent : la gravitation, qui tend à faire s'effondrer l'étoile, et la pression gazeuse due à l'agitation des atomes du gaz, qui tend au contraire à faire exploser l'astre. Le Soleil est lui-même une étoile assez typique dont la masse, de l'ordre de 2.10^{31} kg, est représentative de celle des autres étoiles.
- **étrangeté** : saveur du quark s. L'étrangeté vaut -1 pour une particule contenant un quarks s et +1 si elle contient son antiquark. Dire d'une particule qu'elle est étrange revient à dire qu'elle a une étrangeté non nulle.
- **événement** : ensemble des données collectées dans un détecteur lors d'une collision.

F

aible (interaction) : forme d'interaction concernant tous les fermions et caractérisée par l'échange de bosons W ou Z_0 . Elle se manifeste notamment dans la désintégration β.

- **fermion** : particule de spin demi-entier (1/2 , 3/2...) obéissant au principe d'exclusion de Pauli. Les quarks et les leptons sont des fermions fondamentaux.

- **fond diffus cosmologique (FDC)** : rayonnement électromagnétique issu de l'époque dense et chaude qu'a connue l'Univers par le passé, le Big Bang. Bien qu'issu d'une époque très chaude, ce rayonnement a été dilué et refroidi par l'expansion de l'Univers et possède désormais une température très basse de 2,726 K (-270,424°C). Ce faible rayonnement est aussi connu sous le nom de « rayonnement fossile » ou « rayonnement à 3 K » (en référence à sa température). Aucun de ces noms ne correspond exactement à sa traduction anglaise de *Cosmic Microwave Background*.
- **forte (interaction)** : elle assure la liaison entre quarks et maintient ensemble les protons et les neutrons à l'intérieur du noyau. Elle concerne tous les hadrons et est liée à la couleur.
- **fractionnement** : nombre de séances de traitement par jour ou par semaine; dose par séance
- **fragmentation** : Les fragments légers rapides éjectés lors des collisions d'ions lourds relativistes modifient la composition isotopique du faisceau incident lors de la traversée d'un milieu matériel inerte ou d'un tissu vivant.

Galaxie : Dans l'univers, les étoiles ne sont généralement pas isolées mais regroupées au sein de vastes ensembles appelés galaxies. Une galaxie inclut aussi les gaz et poussières du milieu interstellaire et probablement de grandes quantités de matière sombre. L'ensemble de la matière constituant une galaxie est lié gravitationnellement et apparaît comme en orbite autour d'une concentration de masse centrale. De nombreux indices suggèrent que le centre de nombreuses galaxies est occupé par un trou noir de masse importante. La Voie lactée, la galaxie dans laquelle se trouve le système solaire, compte environ quelques centaines de milliards d'étoiles. La plupart des galaxies typiques comportent un nombre similaire d'astres, mais il existe aussi des galaxies naines comptant quelques millions d'étoiles seulement, et des galaxies géantes comptant plusieurs dizaines de milliers de milliards d'étoiles. Sur la base de ces chiffres et de la taille de l'univers observable, on estime que celui-ci compte quelques centaines de milliards de galaxies. L'univers dans son ensemble, dont l'extension réelle n'est pas connue, est lui susceptible de compter un nombre immensément plus grand d'étoiles. Les galaxies sont de trois types morphologiques principaux : elliptiques, spirales, irrégulières. Une description plus étendue des types de galaxies est donnée par la séquence de Hubble. Des résultats récents semblent montrer qu'en réalité, une même galaxie peut passer par différentes formes. Plus précisément, la présence d'une barre dans une galaxie spirale dépendrait de son activité. Dans les galaxies spirales, les bras ont la forme approximative de spirales logarithmiques. Comme les étoiles, les bras tournent également autour du centre, mais contrairement à celles-ci, ils le font avec une vitesse angulaire constante. Cela signifie que les étoiles passent successivement dans et hors des bras en spirale. On pense que les bras en spirale sont des régions de forte densité ou plutôt des « ondes » de densité : lorsque les étoiles et la matière interstellaire traversent un bras, elles ralentissent et de ce fait créent une densité plus élevée ; c'est un peu comme une « vague » de ralentissement se déplaçant le long d'une route remplie de voitures en mouvement.

Les bras sont visibles parce que la forte densité qui y règne facilite la formation d'étoiles : ils hébergent donc beaucoup d'étoiles massives (donc jeunes) qui sont très lumineuses.
Comme les étoiles, qui sont regroupées en galaxies, la plupart des galaxies sont gravitationnellement liées à d'autres. Une structure contenant jusqu'à une cinquantaine de galaxies est un groupe de galaxies. Une structure contenant plusieurs milliers de galaxies groupées dans un secteur de quelques mégaparsecs est un amas de galaxies. Les groupes et amas de galaxies sont eux-mêmes souvent regroupés en superamas, des collections géantes contenant des dizaines de milliers de galaxies. À très grande échelle, la distribution des amas de galaxies n'est pas uniforme, mais organisée en plaques ou en filaments. L'espace entre les galaxies est relativement vide, excepté les nuages de gaz intergalactiques. gerbe électromagnétique : processus par lequel un électron ou un photon dissipe toute son énergie dans la matière sous forme d'électrons et de positrons.

- **gluon** : boson médiateur de l'interaction forte, de masse nulle. Il en existe huit espèces.
- **gravitation** : interaction toujours attractive, de longue portée mais d'intensité très faible. Elle concerne toutes les particules.
- **graviton** : boson médiateur de l'interaction gravitationnelle.
- **GUT (*Grand Unified Theory*)** : théorie de grande unification censée rassembler les trois interactions fondamentales, forte, faible et électromagnétique.

Hadron : particule composée de quarks et sensible à l'interaction forte.
Hadronisation : manifestation de la force de couleur qui empêche un quark ou un gluon d'apparaître de façon isolée mais plutôt sous la forme de hadrons.

- **Higgs (boson de)** : particule hypothétique issue d'un mécanisme censé engendrer la masse des particules élémentaires, le mécanisme de Higgs.

Ion : atome ayant acquis ou perdu un ou plusieurs électrons.
ionisation : transfert d'énergie qui conduit à enlever ou ajouter des charges à un atome ou une molécule. L'atome - ou la molécule - perdant ou gagnant des charges n'est plus neutre électriquement. Il est alors appelé ion.

- **instabilité génomique** : tendence du genome à accumuler des mutations au fil des generations du fait d'anomalies dans la maintenance et la réplication du génome.
- **ionisation** : mécanisme de formation des ions, notamment par l'action d'une particule en mouvement.
- **isospin** : nombre quantique associé à une symétrie entre les hadrons et qui permet de les classer en multiplets. Par exemple, le proton et le neutron appartiennent à un doublet d'isospin.

Jet : giclée de particules presque parallèles produites par l'hadronisation d'un quark ou d'un gluon.

LEP (*Large Electron-Positron collider*) : collisionneur électron-positron du CERN.

Lepton (du grec *leptos*, mince, grêle) : fermion insensible à l'interaction forte. Il existe des leptons chargés (électron, muon, tau) et des leptons neutres (neutrinos).

- **LHC (*Large Hadron Collider*)** : Le Large Hadron Collider (LHC, ou Grand collisionneur d'hadrons) est un accélérateur de particules mis en fonctionnement le 10 septembre 2008 au CERN. Situé à la frontière franco-suisse, c'est le plus puissant accélérateur de particules au monde construit à ce jour, dépassant en termes d'énergie le Tevatron aux États-Unis. Il est même présenté comme le plus grand dispositif expérimental jamais construit pour valider des théories physiques. Le LHC a été construit dans le tunnel circulaire (26,659 km de circonférence) de son prédécesseur, le collisionneur LEP (Large Electron Positron). À la différence de ce dernier, ce sont des protons qui sont accélérés pour produire des collisions, en lieu et place des électrons ou des positrons pour le LEP. Ces protons sont accélérés jusqu'à une énergie de 7 TeV, soit près de 7 500 fois leur énergie de masse. L'énergie totale de deux protons incidents sera ainsi de 14 TeV. Le LHC sera également utilisé pour accélérer des ions lourds comme le plomb avec une énergie totale de collision de 1 150 TeV pour le noyau dans son ensemble soit un peu plus de 2,75 TeV par nucléon qu'il contient. Six détecteurs, dont quatre de très grande taille, sont installés sur cet accélérateur, à savoir ATLAS, CMS, TOTEM, LHCb, ALICE et LHCf. La première collision inter protonique a eu lieu le 30 mars 2010.

Magnetosphère : le vent solaire enferme le champ magnétique terrestre dans une sorte de cavité magnétique, la magnétosphère, qui, par sa forme, ressemble à une comète.

- **médulloblastome** : Tumeur maligne de la partie ou fosse postérieure de la boîte crânienne qui contient le cervelet et le tronc cérébral, le médulloblastome se développe à partir de cellules primitives du système nerveux et survient surtout chez l'enfant où il représente 20 % des tumeurs cérébrales. Il siège presque toujours dans le toit du IVe ventricule, cavité contenant du liquide céphalorachidien qui sépare le tronc cérébral en avant, du cervelet en arrière. La tumeur bloque l'écoulement du liquide ventriculaire vers ses aires de résorption, ce qui augmente la pression intracrânienne et détermine maux de tête (céphalées) souvent très importants et vomissements. Ces enfants présentent des troubles de l'équilibre, une raideur du cou et, très vite, leur état se dégrade. Le diagnostic est fait par le scanner et, avec plus de précision, par l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Le traitement consiste à enlever la tumeur par chirurgie, puis à faire une radiothérapie sur l'ensemble de l'encéphale et de la moelle épinière pour stériliser d'éventuelles cellules malignes en migration le long des voies du liquide céphalorachidien. La chimiothérapie a une efficacité encore discutée. On l'utilise en général lors des récidives qui surviennent sur place ou plus bas, au niveau de la moelle épinière ou des racines nerveuses rachidiennes, dans les exérèses incomplètes ou dans le cadre de protocoles thérapeutiques.

Cette tumeur, autrefois rapidement mortelle, a beaucoup bénéficié des progrès thérapeutiques et le taux de survie à 10 ans est de l'ordre de 40 %. Ces survies prolongées sont parfois grevées de séquelles et de complications tardives dues à une radiothérapie étendue.

- **méson** : particule composée d'un quark et d'un antiquark de spin nul ou entier.
- **microgravité** : état d'un corps tel que l'ensemble des forces d'origine gravitationnelle auxquelles il est soumis possède une résultante très faible par apport à la pesanteur à la surface de la Terre.
- **milieu interstellaire** : le milieu interstellaire constitue l'espace entre les étoiles. Il est essentiellement composé de gaz (99%) et de poussières (1%). Le gaz n'est pas réparti de façon homogène.
- **Modèle Standard** : théorie décrivant les interactions entre particules à l'exception de la gravitation.
- **moment magnétique** : caractéristique magnétique qui rend une particule semblable à un petit aimant.
- **mort mitotique** : incapacité de la cellule à accomplir une mitose normale généralement du fait d'une anomalie de fixation ou de disjonction des chromosomes sur le fuseau mitotique. On en rapproche divers phénomènes : manifestations hétérogènes : déficits de ségrégation, micronucléation, multinucléation…
- **multiplet** : ensemble de particules liées par des propriétés de symétrie communes.
- **muon** (μ) : lepton chargé, sorte d'électron de masse plus élevée (m_μ = 105 MeV) ayant un temps de vie de 2,2 μs.

Nébuleuse : les nébuleuses sont les nuages interstellaires de gaz et de poussières, répartis en trois types principaux: nébuleuses par absorption, nébuleuses par réflexion, et nébuleuses en émission.

- **neutrino** (n) : lepton neutre, sensible seulement à l'interaction faible. Il existe un neutrino par saveur leptonique : n_e, n_m et n_t.
- **neutron** (n) : baryon neutre composé de deux quark d et d'un quark u. L'un des deux constituants du noyau atomique.
- **nombre baryonique** : nombre quantique associé aux quarks et aux baryons. Le nombre baryonique vaut + 1/3 pour un quark et - 1/3 pour un antiquark. Par conséquent, un baryon possède un nombre baryonique de +1 alors qu'un méson possède un nombre baryonique nul.
- **nombre leptonique** : charge « généralisée » traduisant la sensibilité à l'interaction faible. Un lepton porte une charge leptonique +1 alors qu'un antilepton porte une charge leptonique -1. Toutes les autres particules portent une charge leptonique nulle.
- **nombre quantique** : nombre caractérisant une propriété quantique. Ex : charge électrique, spin, étrangeté.
- **noyau** : partie centrale et massive de l'atome, de charge positive et constituée de protons et de neutrons.
- **noyau actif de galaxie** : galaxies se distinguant par la présence en leur centre d'une région minuscule, appelée le noyau, dans laquelle une énorme quantité d'énergie est produite par des processus non nucléaires.

Ces entités ont été baptisées galaxies à noyau actif ou simplement galaxies actives, et elles peuvent être classées en quatre catégories principales : les galaxies de Seyfert, les radiogalaxies, les blazars et les quasars. Ces noyaux comportent des trous noirs supermassifs.

- **nucléon** : constituant du noyau, proton ou neutron.
- **nucléosynthèse** : La nucléosynthèse est un ensemble de processus physiques conduisant à la synthèse de noyaux atomiques, par fission ou fusion nucléaire. Il existe plusieurs processus astrophysiques qui seraient responsables de la nucléosynthèse dans l'univers. Les trois types de nucléosynthèse sont :
    - la nucléosynthèse primordiale qui a eu lieu durant les premières minutes de l'univers, responsable de la formation des noyaux légers, principalement hélium 4 mais également deutérium, lithium. Aucun élément plus gros que le lithium n'a été créé durant cette nucléosynthèse.
    - la nucléosynthèse stellaire a lieu dans les étoiles, et se scinde en deux procédés : lors de leur existence, les étoiles créent une grande partie des éléments entre le lithium et le fer ; lors de l'explosion des étoiles massives, une forme de nucléosynthèse explosive a lieu et produit la plupart des éléments plus lourds que le fer.
    - la spallation cosmique, ou nucléosynthèse interstellaire qui produit des éléments légers tels que le lithium et le bore, par bombardement de matière par des rayons cosmiques.

PARP-1 : poly (ADP-ribose) polymérase) : membre d'une famille d'enzymes, présentes en abondance dans le noyau. Elles servent à détecter les cassures de l'ADN qui induisent leur activation. Dans la suite, elles catalysent le clivage du NAD+ en nicotinamide et ADP-ribose qui servira aux réactions de poly ADP-ribosylation de divers substrats : histones, facteurs de transcription et son automodification. Parmi ses fonctions citons son implication dans le maintien de l'intégrité génomique et la réparation ainsi que dans la signalisation via des voies inflammatoires, INOS ou NF-κB. De façon intéressante, PARP-1 est un substrat des caspases et subit un clivage dans son domaine de fixation à l'ADN ce qui isole la partie catalytique.

- **parton** : constituant des hadrons, quark ou gluon.
- **pénombre** : région, en bordure du faisceau d'irradiation, dans laquelle la dose change rapidement en fonction de la distance à l'axe du faisceau. Elle est actuellement définie par la distance séparant sur un profil de dose les points situés respectivement à 20% et 80% de la dose sur l'axe à une profondeur donnée dans le milieu.
- **photon** (γ) : médiateur de l'interaction électromagnétique, de masse et charge électrique nulles.
- **pion** (π) : le pion est un méson de spin 0. Il existe sous les formes π^0, π^+, π^-.
- **planète** : corps céleste qui est en orbite autour du Soleil, qui possède une masse suffisante pour que sa gravité l'emporte sur les forces de cohésion du corps solide et le maintienne en équilibre hydrostatique (forme sphérique) et qui a éliminé tout corps se déplaçant sur une orbite proche.

Selon cette définition, huit planètes ont été recensées dans notre système solaire : Mercure, Vénus, la Terre, Mars, Jupiter, Saturne, Uranus et Neptune. En complément, l'UAI a créé une nouvelle classe d'objets : les planètes naines dont les premiers membres sont (134340) Pluton, (1) Cérès et (136199) Éris. Par extension, tout astre répondant à ces critères et gravitant autour d'une autre étoile que le Soleil est qualifié d'exoplanète.

- **positron** (e^+) : antiparticule de l'électron.
- **principe d'exclusion de Pauli** : principe spécifiant que deux fermions ne peuvent se trouver dans le même état quantique.
- **proton** (p) : baryon chargé composé de deux quarks u et un quark d. Un des constituants du noyau atomique.
- **pulsar** : Un pulsar est le nom donné à une étoile à neutrons, tournant très rapidement sur elle-même (période typique de l'ordre de la seconde, voire beaucoup moins pour les pulsars milliseconde) et, émettant un fort rayonnement électromagnétique dans la direction de son axe magnétique. Le nom de pulsar vient de ce que lors de leur découverte, ces objets ont dans un premier temps été interprétés comme étant des étoiles variables sujettes à des pulsations très rapides. Pulsar étant l'abréviation de pulsating radio source (source radio pulsante), cette hypothèse s'est rapidement avérée incorrecte, mais le nom leur est malgré tout resté.

Quantité de mouvement (ou impulsion) : Pour des vitesses faibles comparées à celle de la lumière, la quantité de mouvement est égale au produit de la masse de l'objet et de sa vitesse; pour des vitesses élevées (relativistes) , l'expression est sensiblement modifiée mais conserve les mêmes dimensions et le même sens physique.

- **quark** (q) : fermion sensible à l'interaction forte, faible et électromagnétique, de charge + 2 /3 ou - 1/3.
- **quasar** (*quasi-stellar radio source*) : source d'énergie électromagnétique, incluant la lumière. Les quasars visibles de la Terre montrent tous un décalage vers le rouge très élevé. Le consensus scientifique dit qu'un décalage vers le rouge élevé est le résultat de la Loi de Hubble, c'est-à-dire que les quasars sont très éloignés. Pour être observables à cette distance, l'énergie que libèrent les quasars doit se réduire à un phénomène astrophysique connu, principalement les supernovae et les sursauts gamma (qui ont une vie relativement courte). Ils peuvent libérer autant d'énergie que des centaines de galaxies combinées.

Radiobiologie : étude des effets biologiques des rayonnements, notamment des rayonnements ionisants, sur les êtres vivants, des moyens de s'en préserver, des traitements à suivre en cas d'irradiation et de leur emploi pour procéder à des investigations dans le corps humain.

- **radiolyse** : dissociation par décomposition chimique de l'eau en hydrogène et hydroxyde respectivement sous forme de radicaux libres $H^{\cdot}$ et $OH^{\cdot}$, sous l'effet d'un rayonnement énergétique intense.

- **radiosensibilité** : Ce terme désigne la sensibilité d'un tissu, sain ou cancéreux, aux rayonnements ionisants. la radiosensibilité est souvent qualifiée d'intrinsèque pour la distinguer de facteurs externes qui conditionnent la réponse d'une tumeur à la radiothérapie. Pour les tissus normaux, elle varie peu d'un sujet à l'autre, sauf chez des personnes, atteintes d'affections très rares, qui présentent une radiosensibilité beaucoup plus grande que celle du reste de la population (voir radiobiologie). la radiosensibilité des cancers est très variable. depuis le début du XXe siècle, on sait que certaines tumeurs sont particulièrement radiosensibles et donc facilement guéries par radiothérapie ; c'est le cas du séminome du testicule ou de l'ovaire, de certains lymphomes. d'autres, comme les glioblastomes cérébraux ou les mélanomes, présentent une faible radiosensibilité, tandis que les carcinomes, épidermoïdes ou glandulaires, ont une sensibilité intermédiaire.au sein d'un même type tumoral des variations importantes de la radiosensibilité s'observent. cela justifie le développement de tests de laboratoire, dits prédictifs de la radiosensibilité, qui permettraient d'adapter la dose d'irradiation à la radiosensibilité.
- **RR ou risque relatif** : mesure statistique souvent utilisée en épidémiologie, mesurant le risque de survenue d'un événement entre deux groupes
- **recombinaison homologue** : processus permettant de réparer de façon fidèle des cassures double-brin. Il est mis en œuvre quand une chromatide homologue est disponible, généralement en fin de phase S et en G2. De nombreuses protéines sont impliquées dans ces différentes étapes : BRCA1 et BRCA2, Rad51, équivalente de la RecA bactérienne, Rad52 et Rad 54, décrites séparément…

SML (sites multilésés) : dommages complexes de l'ADN produits par les radiations ionisantes et constitués de plusieurs bases oxydées et ruptures de chaînes distribuées sur une vingtaine de paires de bases.

- **saveur** : propriété des quarks permettant de distinguer les six catégories (u, d, s, c, t, b) ; saveur des leptons : propriété des leptons permettant de distinguer les trois familles : e, μ, τ.
- **spallation** : Les réactions de spallation interviennent lorsque qu'une particule de haute énergie cinétique (aux alentours du GeV) interagit avec un noyau lourd du milieu inter stellaire, produisant des jets de particules plus légères (neutrons, protons, ou noyau léger de deutérium ou d'hélium, voire lithium). Le noyau après la réaction est généralement de masse atomique plus faible que le noyau d'origine. Elle intervient dans l'interaction des rayonnements cosmiques avec la matière expliquant un excès d'éléments légers (lithium, béryllium, bore).
- **spin** : moment angulaire intrinsèque des particules. Propriété interne des particules, analogue mais non identique au concept habituel de « rotation sur soi-même ».
- **supernova** : formidable explosion par laquelle se termine la vie des étoiles très massives, lorsqu'elles ont brûlé toutes leurs réserves de « carburant », hydrogène et hélium, et qu'elles s'effondrent sur elles-mêmes.
- **suture** (*Non Homologous End Joining*) : réparation des CDB par soudure des extrémités d'ADN cassées. Le NHEJ est la voie majeure de réparation des CDB, en particulier dans les cellules qui ne prolifèrent pas.

Un défaut en NHEJ conduit à une instabilité génétique accrue, une immunodéficience, une prédisposition tumorale et une sensibilité élevée aux radiations ionisantes. En parallèle du NHEJ dit canonique qui utilise notamment le complexe protéique Ku, une voie NHEJ alternative a été décrite récemment.
Cette voie alternative, efficace en l'absence du NHEJ canonique, est un processus de réparation très infidèle qui génère beaucoup de mutations au niveau du site de réparation et aurait un rôle important dans la formation de translocations chromosomiques. La plupart des modèles proposent que cette voie alternative serait initiée par une dégradation d'un brin de l'ADN, au niveau de la CDB, et générerait des régions d'ADN simple brin.

- **synchrotron** : instrument électromagnétique destiné à l'accélération à haute énergie de particules élémentaires. Pour dépasser les limites des cyclotrons, liées aux particules relativistes, il a été imaginé de faire varier la fréquence de la tension accélératrice de façon qu'elle reste synchronisée avec le moment de passages des particules. L'accélération doit être pulsée et la phase de la tension accélératrice doit être réglée pour que les particules restent groupées (il faut éviter l'extension des paquets de particules le long de leur trajectoire)

Tau (τ) : lepton chargé, sorte d'électron de masse beaucoup plus élevée (m_τ = 1,78 GeV) ayant un temps de vie de 0,29 ps.

EL (transfert d'énergie linéique) : quantité qui décrit l'énergie transférée par une particule ionisante traversant la matière, par unité de distance. Il varie selon la nature et l'énergie du rayonnement ionisant. Le transfert d'énergie linéaire a une relation importante avec le pouvoir d'arrêt. Tandis que le pouvoir d'arrêt, décrivant la perte d'énergie par unité de distance dE / dx, se concentre sur la perte d'énergie de la particule, le transfert d'énergie linéaire décrit plutôt le transfert d'énergie au matériau voisin de la trace de la particule, par les électrons secondaires. En conséquence, on exclut des électrons secondaires avec énergie au-dessus d'une certaine valeur .

- **télomérase** : Il s'agit d'un système permettant le maintien de la longueur de l'extrémité des chromosomes. Il est composé d'un gène codant pour l'ARN complémentaire de la séquence répétée qui constitue les télomères et d'une ARN-polymérase spécifique (TERT). La télomérase est inactive dans la grande majorité des cellules adultes humaines, mais est généralement réactivée dans les cellules cancéreuses. Sa réactivation agit comme une composante de la transformation dans des systèmes expérimentaux. L'absence d'activité télomérase dans certains cancers a conduit à la caractérisation d'une voie alternative de maintien des télomères, dite ALT.
- **télomère** : région hautement répétitive et non codante d'ADN à l'extrémité d'un chromosome.
- **TEP (tomographie par émission de positrons)** : méthode d'imagerie médicale qui permet de mesurer l'activité métabolique d'un organe grâce aux émissions produites par les positons issus de la désintégration d'un produit radioactif injecté au préalable. Il existe des isotopes (11C, 15O, 13N) de courte période et émetteurs de positons. Lors de l'annihilation des positons deux photons gamma sont émis simultanément à 180° l'un de l'autre.

Dès lors, l'emploi simultané d'un grand nombre de détecteurs disposés en anneau autour de patient (caméra à positons) permet de déceler l'arrivée en coïncidence des deux photons et de localiser leur lieu de provenance.

- ***top, thruth*** (t) : quark de charge + 2/3 appartenant à la troisième génération de fermions.
- **TPS (*Treatment Planning System*)** : programme alimenté par des algorithmes modélisant les interactions du champ avec le patient virtuel créé par l'imagerie d'acquisition.
- **trou noir** : objet massif dont le champ gravitationnel est si intense qu'il empêche toute forme de matière ou de rayonnement de s'en échapper. De tels objets n'émettent donc pas de lumière et sont alors noirs. Les trous noirs sont décrits par la théorie de la relativité générale. Ils ne sont pas directement observables, mais plusieurs techniques d'observation indirecte dans différentes longueurs d'onde ont été mises au point et permettent d'étudier les phénomènes qu'ils induisent sur leur environnement. En particulier, la matière qui est happée par un trou noir est chauffée à des températures considérables avant d'être engloutie et émet de ce fait une quantité importante de rayons X. Ainsi, même si un trou noir n'émet pas lui-même de rayonnement, il peut néanmoins être détectable par son action sur son environnement. L'existence des trous noirs est une certitude pour la quasi-totalité de la communauté scientifique concernée (astrophysiciens et physiciens théoriciens).

U ***p*** (u) : quark de charge + 2/3 appartenant à la première génération de fermions.

Van Allen (ceintures de) : les ceintures de Van Allen, encore appelées ceintures de radiations, sont des régions de la magnétosphère dans lesquelles sont piégées des particules de haute énergie.

- **vent solaire** : mouvement d'expansion provoqué par la haute température à l'intérieur de la couronne externe qui est à l'origine d'une perte de masse de 1 million de tonnes par seconde.

Bibliographie

1. Nelson GA. Fundamental space radiobiology. Gravit Space Biol Bull. 2003 Jun;16(2):29-36.
2. Wilson R. Radiological use of fast protons. Radiology. 1946;47:487-91.
3. Taylor RE. COST-ENLIGHT strategic workshop on hadron (particle) therapy, CERN, Geneva, 3-4 May 2007. The British journal of radiology. 2008 Mar;81(963):169-71.
4. Bajard M, De Conto JM, Remillieux J. Status of the "ETOILE" project for a French hadrontherapy centre. Radiother Oncol. 2004 Dec;73 Suppl 2:S211-5.
5. Katz R, Sharma SC. Heavy particles in therapy: an application of track theory. Physics in medicine and biology. 1974 Jul;19(4):413-35.
6. Kempe J, Gudowska I, Brahme A. Depth absorbed dose and LET distributions of therapeutic 1H, 4He, 7Li, and 12C beams. Medical physics. 2007 Jan;34(1):183-92.
7. Cucinotta FA, Nikjoo H, Goodhead DT. Model for radial dependence of frequency distributions for energy imparted in nanometer volumes from HZE particles. Radiation research. 2000 Apr;153(4):459-68.
8. Scholz M, Kraft G. Track structure and the calculation of biological effects of heavy charged particles. Adv Space Res. 1996;18(1-2):5-14.
9. Gunzert-Marx K, Schardt D, Simon RS. The fast neutron component in treatment irradiations with 12C beam. Radiother Oncol. 2004 Dec;73 Suppl 2:S92-5.
10. Blakely EA. Biological effects of cosmic radiation: deterministic and stochastic. Health physics. 2000 Nov;79(5):495-506.
11. Barendsen GW. The relationships between RBE and LET for different types of lethal damage in mammalian cells: biophysical and molecular mechanisms. Radiation research. 1994 Sep;139(3):257-70.
12. Pfeiffer P, Gottlich B, Reichenberger S, Feldmann E, Daza P, Ward JF, et al. DNA lesions and repair. Mutation research. 1996 Nov;366(2):69-80.
13. LaVerne JA. Track effects of heavy ions in liquid water. Radiation research. 2000 May;153(5 Pt 1):487-96.
14. Diehn M, Cho RW, Lobo NA, Kalisky T, Dorie MJ, Kulp AN, et al. Association of reactive oxygen species levels and radioresistance in cancer stem cells. Nature. 2009 Apr 9;458(7239):780-3.
15. Barendsen GW, Walter HM. Effects of Different Ionizing Radiations on Human Cells in Tissue Culture. Iv. Modification of Radiation Damage. Radiation research. 1964 Feb;21:314-29.
16. Hirayama R, Furusawa Y, Fukawa T, Ando K. Repair kinetics of DNA-DSB induced by X-rays or carbon ions under oxic and hypoxic conditions. Journal of radiation research. 2005 Sep;46(3):325-32.
17. Freifelder D. Mechanism of inactivation of coliphage T7 by x-rays. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1965 Jul;54(1):128-34.
18. Kemp LM, Sedgwick SG, Jeggo PA. X-ray sensitive mutants of Chinese hamster ovary cells defective in double-strand break rejoining. Mutation research. 1984 Nov-Dec;132(5-6):189-96.
19. Warters RL, Hofer KG. Radionuclide toxicity in cultured mammalian cells. Elucidation of the primary site for radiation-induced division delay. Radiation research. 1977 Feb;69(2):348-58.
20. Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. Nature. 2001 May 17;411(6835):366-74.
21. Iliakis G. Studies on the role of backup pathways of non-homologous end joining in heavy ion carcinogenesis. Heavy ions in therapy and space symposium; 2009; Cologne: DLR; 2009. p. 86.
22. Iliakis G. Backup pathways of NHEJ in cells of higher eukaryotes: Cell cycle dependence. Radiother Oncol. 2009 Jul 13.
23. Iliakis G. Studies on the role of backup pathways of non-homologous end joining in heavy ion carcinogenesis. Heavy ions in therapy and space symposium 2009; 2009; Cologne, Germany: DLR; 2009. p. 86.
24. Frankenberg-Schwager M, Gebauer A, Koppe C, Wolf H, Pralle E, Frankenberg D. Single-strand annealing, conservative homologous recombination, nonhomologous DNA end joining, and the cell cycle-dependent repair of DNA double-strand breaks induced by sparsely or densely ionizing radiation. Radiation research. 2009 Mar;171(3):265-73.
25. Goodarzi AA, Noon AT, Jeggo PA. The impact of heterochromatin on DSB repair. Biochemical Society transactions. 2009 Jun;37(Pt 3):569-76.

26. Dewey WC, Furman SC, Miller HH. Comparison of lethality and chromosomal damage induced by x-rays in synchronized Chinese hamster cells in vitro. Radiation research. 1970 Sep;43(3):561-81.
27. Iliakis G, Pantelias GE, Okayasu R, Seaner R. 125IdUrd-induced chromosome fragments, assayed by premature chromosome condensation, and DNA double-strand breaks have similar repair kinetics in G1-phase CHO-cells. International journal of radiation biology and related studies in physics, chemistry, and medicine. 1987 Nov;52(5):705-22.
28. Testard I, Ricoul M, Hoffschir F, Flury-Herard A, Dutrillaux B, Fedorenko B, et al. Radiation-induced chromosome damage in astronauts' lymphocytes. International journal of radiation biology. 1996 Oct;70(4):403-11.
29. Sabatier L, Dutrillaux B, Martin MB. Chromosomal instability. Nature. 1992 Jun 18;357(6379):548.
30. Sabatier L, Ricoul M, Pottier G, Murnane JP. The loss of a single telomere can result in instability of multiple chromosomes in a human tumor cell line. Mol Cancer Res. 2005 Mar;3(3):139-50.
31. Hada M, Georgakilas AG. Formation of clustered DNA damage after high-LET irradiation: a review. Journal of radiation research. 2008 May;49(3):203-10.
32. Holley WR, Chatterjee A. Clusters of DNA induced by ionizing radiation: formation of short DNA fragments. I. Theoretical modeling. Radiation research. 1996 Feb;145(2):188-99.
33. Hada M, Sutherland BM. Spectrum of complex DNA damages depends on the incident radiation. Radiation research. 2006 Feb;165(2):223-30.
34. Goodwin E, Blakely E, Ivery G, Tobias C. Repair and misrepair of heavy-ion-induced chromosomal damage. Adv Space Res. 1989;9(10):83-9.
35. Taucher-Scholz G, Heilmann J, Kraft G. Induction and rejoining of DNA double-strand breaks in CHO cells after heavy ion irradiation. Adv Space Res. 1996;18(1-2):83-92.
36. Jakob B, Scholz M, Taucher-Scholz G. Biological imaging of heavy charged-particle tracks. Radiation research. 2003 May;159(5):676-84.
37. Taucher-Scholz G. Damage response to heavy ion-induced double-strand breaks. Heavy ions in therapy and space symposium 2009; 2009; Cologne, Germany: DLR; 2009. p. 99.
38. Zafar F. Homologous Recombination contributes to the repair of DNA double-strand breaks induced by 1 GeV/n Fe ions. Heavy ions in therapy and space symposium 2009; 2009; Cologne, Germany: DLR; 2009. p. 111.
39. Sekine E, Okada M, Matsufuji N, Yu D, Furusawa Y, Okayasu R. High LET heavy ion radiation induces lower numbers of initial chromosome breaks with minimal repair than low LET radiation in normal human cells. Mutat Res. 2008 Mar 29;652(1):95-101.
40. George K, Durante M, Willingham V, Wu H, Yang TC, Cucinotta FA. Biological effectiveness of accelerated particles for the induction of chromosome damage measured in metaphase and interphase human lymphocytes. Radiation research. 2003 Oct;160(4):425-35.
41. Jakob B, Splinter J, Durante M, Taucher-Scholz G. Live cell microscopy analysis of radiation-induced DNA double-strand break motion. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2009 Mar 3;106(9):3172-7.
42. Loucas B. Unrejoined cytogenetic damage related to heavy ion irradiation. Heavy ions in therapy and space symposium 2009; 2009; Cologne, Germany: DLR; 2009. p. 117.
43. Okayasu R, Okada M, Okabe A, Noguchi M, Takakura K, Takahashi S. Repair of DNA damage induced by accelerated heavy ions in mammalian cells proficient and deficient in the non-homologous end-joining pathway. Radiation research. 2006 Jan;165(1):59-67.
44. Zhang Q, Williams ES, Askin KF, Peng Y, Bedford JS, Liber HL, et al. Suppression of DNA-PK by RNAi has different quantitative effects on telomere dysfunction and mutagenesis in human lymphoblasts treated with gamma rays or HZE particles. Radiation research. 2005 Oct;164(4 Pt 2):497-504.
45. Anderson RM, Stevens DL, Goodhead DT. M-FISH analysis shows that complex chromosome aberrations induced by alpha -particle tracks are cumulative products of localized rearrangements. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2002 Sep 17;99(19):12167-72.
46. Fornace AJ, Jr., Amundson SA, Bittner M, Myers TG, Meltzer P, Weinsten JN, et al. The complexity of radiation stress responses: analysis by informatics and functional genomics approaches. Gene expression. 1999;7(4-6):387-400.
47. Woloschak GE, Paunesku T. Mechanisms of radiation-induced gene responses. Stem cells (Dayton, Ohio). 1997;15 Suppl 2:15-25.
48. Nelson GA, Jones TA, Chesnut A, Smith AL. Radiation-induced gene expression

in the nematode Caenorhabditis elegans. Journal of radiation research. 2002 Dec;43 Suppl:S199-203.
49. Fukumura R, Takahashi H, Saito T, Tsutsumi Y, Fujimori A, Sato S, et al. A sensitive transcriptome analysis method that can detect unknown transcripts. Nucleic acids research. 2003 Aug 15;31(16):e94.
50. Abe M, Fukumura R, Takahashi H, Nakahara M, Saito T, Fujimori A, et al. [Next generation gene-expression profiling procedure: identification of unknown genes and non-coding transcripts]. Tanpakushitsu kakusan koso. 2003 Aug;48(11 Suppl):1443-9.
51. Kurpinski K, Jang DJ, Bhattacharya S, Rydberg B, Chu J, So J, et al. Differential effects of x-rays and high-energy 56Fe ions on human mesenchymal stem cells. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2009 Mar 1;73(3):869-77.
52. Iliakis G. The role of DNA double strand breaks in ionizing radiation-induced killing of eukaryotic cells. Bioessays. 1991 Dec;13(12):641-8.
53. Hellman S, Weichselbaum RR. Radiation oncology and the new biology. The cancer journal from Scientific American. 1995 Sep-Oct;1(3):174-9.
54. Suzuki M, Kase Y, Yamaguchi H, Kanai T, Ando K. Relative biological effectiveness for cell-killing effect on various human cell lines irradiated with heavy-ion medical accelerator in Chiba (HIMAC) carbon-ion beams. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000 Aug 1;48(1):241-50.
55. Furusawa Y, Fukutsu K, Aoki M, Itsukaichi H, Eguchi-Kasai K, Ohara H, et al. Inactivation of aerobic and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated (3)He-, (12)C- and (20)Ne-ion beams. Radiation research. 2000 Nov;154(5):485-96.
56. Maalouf M, Alphonse G, Colliaux A, Beuve M, Trajkovic-Bodennec S, Battiston-Montagne P, et al. Different mechanisms of cell death in radiosensitive and radioresistant p53 mutated head and neck squamous cell carcinoma cell lines exposed to carbon ions and x-rays. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2009 May 1;74(1):200-9.
57. Takahashi A, Matsumoto H, Yuki K, Yasumoto J, Kajiwara A, Aoki M, et al. High-LET radiation enhanced apoptosis but not necrosis regardless of p53 status. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2004 Oct 1;60(2):591-7.
58. Fournier C, Taucher-Scholz G. Radiation induced cell cycle arrest: an overview of specific effects following high-LET exposure. Radiother Oncol. 2004 Dec;73 Suppl 2:S119-22.
59. Yatagai F. Mutations induced by heavy charged particles. Uchu seibutsu kagaku. 2004 Dec;18(4):224-34.
60. Kronenberg A, Gauny S, Criddle K, Vannais D, Ueno A, Kraemer S, et al. Heavy ion mutagenesis: linear energy transfer effects and genetic linkage. Radiation and environmental biophysics. 1995 Jun;34(2):73-8.
61. Kagawa Y, Shimazu T, Gordon AJ, Fukunishi N, Inabe N, Suzuki M, et al. Complex hprt deletion events are recovered after exposure of human lymphoblastoid cells to high-LET carbon and neon ion beams. Mutagenesis. 1999 Mar;14(2):199-205.
62. Kiefer J. Mutagenic effects of heavy charged particles. Journal of radiation research. 2002 Dec;43 Suppl:S21-5.
63. Tsuruoka C, Suzuki M, Fujitaka K. LET and ion-species dependence for mutation induction and mutation spectrum on hprt locus in normal human fibroblasts. Uchu seibutsu kagaku. 2004 Nov;18(3):188-9.
64. Belli M, Cera F, Cherubini R, Ianzini F, Moschini G, Sapora O, et al. Mutation induction and RBE-LET relationship of low-energy protons in V79 cells. International journal of radiation biology. 1991 Feb;59(2):459-65.
65. Schneider U, Lomax A, Lombriser N. Comparative risk assessment of secondary cancer incidence after treatment of Hodgkin's disease with photon and proton radiation. Radiation research. 2000 Oct;154(4):382-8.
66. Bettega D. Cell transformation by light charged particles: review of available data. Radiother Oncol. 2004 Dec;73 Suppl 2:S155-7.
67. Wu LJ, Randers-Pehrson G, Xu A, Waldren CA, Geard CR, Yu Z, et al. Targeted cytoplasmic irradiation with alpha particles induces mutations in mammalian cells. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1999 Apr 27;96(9):4959-64.
68. Kiefer J, Schmidt P, Koch S. Mutations in mammalian cells induced by heavy charged particles: an indicator for risk assessment in space. Radiation research. 2001 Nov;156(5 Pt 2):607-11.
69. Han Z, Suzuki H, Suzuki F, Suzuki M, Furusawa Y, Kato T, Jr., et al. Neoplastic transformation of hamster embyro cells by heavy ions. Adv Space Res. 1998;22(12):1725-32.
70. Kovalchuk O, Baulch JE. Epigenetic changes and nontargeted radiation effects--is

there a link? Environmental and molecular mutagenesis. 2008 Jan;49(1):16-25.
71. Limoli CL, Ponnaiya B, Corcoran JJ, Giedzinski E, Kaplan MI, Hartmann A, et al. Genomic instability induced by high and low LET ionizing radiation. Adv Space Res. 2000;25(10):2107-17.
72. Kadhim MA, Macdonald DA, Goodhead DT, Lorimore SA, Marsden SJ, Wright EG. Transmission of chromosomal instability after plutonium alpha-particle irradiation. Nature. 1992 Feb 20;355(6362):738-40.
73. Lorimore SA, Kadhim MA, Pocock DA, Papworth D, Stevens DL, Goodhead DT, et al. Chromosomal instability in the descendants of unirradiated surviving cells after alpha-particle irradiation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1998 May 12;95(10):5730-3.
74. Limoli CL, Ponnaiya B, Corcoran JJ, Giedzinski E, Morgan WF. Chromosomal instability induced by heavy ion irradiation. International journal of radiation biology. 2000 Dec;76(12):1599-606.
75. Kadhim MA, Marsden SJ, Goodhead DT, Malcolmson AM, Folkard M, Prise KM, et al. Long-term genomic instability in human lymphocytes induced by single-particle irradiation. Radiation research. 2001 Jan;155(1 Pt 1):122-6.
76. Anderson RM, Tsepenko VV, Gasteva GN, Molokanov AA, Sevan'kaev AV, Goodhead DT. mFISH analysis reveals complexity of chromosome aberrations in individuals occupationally exposed to internal plutonium: a pilot study to assess the relevance of complex aberrations as biomarkers of exposure to high-LET alpha particles. Radiation research. 2005 Jan;163(1):26-35.
77. Nagasawa H, Little JB. Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles. Cancer research. 1992 Nov 15;52(22):6394-6.
78. Little JB. Genomic instability and bystander effects: a historical perspective. Oncogene. 2003 Oct 13;22(45):6978-87.
79. Suzuki M, Tsuruoka C. Heavy charged particles produce a bystander effect via cell-cell junctions. Uchu seibutsu kagaku. 2004 Dec;18(4):241-6.
80. Azzam EI, de Toledo SM, Little JB. Direct evidence for the participation of gap junction-mediated intercellular communication in the transmission of damage signals from alpha -particle irradiated to nonirradiated cells. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2001 Jan 16;98(2):473-8.
81. Dahle J, Kvam E, Stokke T. Bystander effects in UV-induced genomic instability: antioxidants inhibit delayed mutagenesis induced by ultraviolet A and B radiation. Journal of carcinogenesis. 2005 Aug 9;4:11.
82. Sawant SG, Randers-Pehrson G, Metting NF, Hall EJ. Adaptive response and the bystander effect induced by radiation in C3H 10T(1/2) cells in culture. Radiation research. 2001 Aug;156(2):177-80.
83. Ohba K, Omagari K, Nakamura T, Ikuno N, Saeki S, Matsuo I, et al. Abscopal regression of hepatocellular carcinoma after radiotherapy for bone metastasis. Gut. 1998 Oct;43(4):575-7.
84. Upton AC. Radiation hormesis: data and interpretations. Critical reviews in toxicology. 2001 Jul;31(4-5):681-95.
85. Held K. Adaptative response induced by low dose energetic protons in bystander human fibroblasts sharing medium with cells irradiated with iron ions. Heavy ions in therapy and space symposium; 2009; Cologne: DLR; 2009. p. 172.
86. Emerit I, Levy A, Cernjavski L, Arutyunyan R, Oganesyan N, Pogosian A, et al. Transferable clastogenic activity in plasma from persons exposed as salvage personnel of the Chernobyl reactor. Journal of cancer research and clinical oncology. 1994;120(9):558-61.
87. Kallen B, Karlsson P, Lundell M, Wallgren A, Holm LE. Outcome of reproduction in women irradiated for skin hemangioma in infancy. Radiation research. 1998 Feb;149(2):202-8.
88. Bochkov NP, Akleev AV, Baleva LS. [The genetic sequelae of the Chelyabinsk and Chernobyl radioactive contaminations]. Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk / Rossiiskaia akademiia meditsinskikh nauk. 1996(6):64-72.
89. Livshits LA, Malyarchuk SG, Kravchenko SA, Matsuka GH, Lukyanova EM, Antipkin YG, et al. Children of chernobyl cleanup workers do not show elevated rates of mutations in minisatellite alleles. Radiation research. 2001 Jan;155(1 Pt 1):74-80.
90. Neel JV, Satoh C, Hamilton HB, Otake M, Goriki K, Kageoka T, et al. Search for mutations affecting protein structure in children of atomic bomb survivors: preliminary report. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1980 Jul;77(7):4221-5.
91. Byrne J, Rasmussen SA, Steinhorn SC, Connelly RR, Myers MH, Lynch CF, et al. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer.

American journal of human genetics. 1998 Jan;62(1):45-52.
92. Dubrova YE, Nesterov VN, Krouchinsky NG, Ostapenko VA, Neumann R, Neil DL, et al. Human minisatellite mutation rate after the Chernobyl accident. Nature. 1996 Apr 25;380(6576):683-6.
93. Shaw GC, Cope JJ, Li L, Corson K, Hersey C, Ackermann GE, et al. Mitoferrin is essential for erythroid iron assimilation. Nature. 2006 Mar 2;440(7080):96-100.
94. Shimada A, Shima A, Nojima K, Seino Y, Setlow RB. Germ cell mutagenesis in medaka fish after exposures to high-energy cosmic ray nuclei: A human model. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005 Apr 26;102(17):6063-7.
95. Baulch JE, Li MW, Raabe OG. Effect of ATM heterozygosity on heritable DNA damage in mice following paternal F0 germline irradiation. Mutation research. 2007 Mar 1;616(1-2):34-45.
96. Baulch JE, Raabe OG. Gamma irradiation of Type B spermatogonia leads to heritable genomic instability in four generations of mice. Mutagenesis. 2005 Sep;20(5):337-43.
97. Miccoli L. Germ-cell mutagenesis in mice following heavy-ion radiatiion exposure. Heavy ions in therapy and space symposium; 2009; Cologne: DLR; 2009. p. 93.
98. Yu YQ, Giocanti N, Averbeck D, Megnin-Chanet F, Favaudon V. Radiation-induced arrest of cells in G2 phase elicits hypersensitivity to DNA double-strand break inducers and an altered pattern of DNA cleavage upon re-irradiation. International journal of radiation biology. 2000 Jul;76(7):901-12.
99. Ponette V, Le Pechoux C, Deniaud-Alexandre E, Fernet M, Giocanti N, Tourbez H, et al. Hyperfast, early cell response to ionizing radiation. International journal of radiation biology. 2000 Sep;76(9):1233-43.
100. Fernet M, Ponette V, Deniaud-Alexandre E, Menissier-De Murcia J, De Murcia G, Giocanti N, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase, a major determinant of early cell response to ionizing radiation. International journal of radiation biology. 2000 Dec;76(12):1621-9.
101. Tsuboi K, Moritake T, Tsuchida Y, Tokuuye K, Matsumura A, Ando K. Cell cycle checkpoint and apoptosis induction in glioblastoma cells and fibroblasts irradiated with carbon beam. Journal of radiation research. 2007 Jul;48(4):317-25.
102. Battermann JJ, Breur K, Hart GA, van Peperzeel HA. Observations on pulmonary metastases in patients after single doses and multiple fractions of fast neutrons and cobalt-60 gamma rays. European journal of cancer. 1981 May;17(5):539-48.
103. Withers HR, Thames HD, Jr., Peters LJ. Biological bases for high RBE values for late effects of neutron irradiation. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1982 Dec;8(12):2071-6.
104. Duncan W. An evaluation of the results of neutron therapy trials. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 1994;33(3):299-306.
105. Fournier C, Scholz M, Weyrather WK, Rodemann HP, Kraft G. Changes of fibrosis-related parameters after high- and low-LET irradiation of fibroblasts. International journal of radiation biology. 2001 Jun;77(6):713-22.
106. Klinger J. Investigation of effects related to inflammation in a human cell co-culture model after exposure to densely ionizing radiation. Heavy ions in therapy and space symposium; 2009; Cologne: DLR; 2009. p. 158.
107. Koike S, Ando K, Uzawa A, Takai N, Fukawa T, Furusawa Y, et al. Significance of fractionated irradiation for the biological therapeutic gain of carbon ions. Radiat Prot Dosimetry. 2002;99(1-4):405-8.
108. Takahashi Y, Teshima T, Kawaguchi N, Hamada Y, Mori S, Madachi A, et al. Heavy ion irradiation inhibits in vitro angiogenesis even at sublethal dose. Cancer research. 2003 Jul 15;63(14):4253-7.
109. Goetze K, Scholz M, Taucher-Scholz G, Mueller-Klieser W. The impact of conventional and heavy ion irradiation on tumor cell migration in vitro. International journal of radiation biology. 2007 Nov-Dec;83(11-12):889-96.
110. Ogata T, Teshima T, Kagawa K, Hishikawa Y, Takahashi Y, Kawaguchi A, et al. Particle irradiation suppresses metastatic potential of cancer cells. Cancer research. 2005 Jan 1;65(1):113-20.
111. Akino Y, Teshima T, Kihara A, Kodera-Suzumoto Y, Inaoka M, Higashiyama S, et al. Carbon-ion beam irradiation effectively suppresses migration and invasion of human non-small-cell lung cancer cells. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2009 Oct 1;75(2):475-81.
112. Beuve M, Alphonse G, Maalouf M, Colliaux A, Battiston-Montagne P, Jalade P, et al. Radiobiologic parameters and local effect model predictions for head-and-neck squamous cell carcinomas exposed to high linear energy transfer ions. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2008 Jun 1;71(2):635-42.
113. Relative biological effectiveness in ion beam therapy. Vienna: IAEA; 2008.

114. Uzawa A, Ando K, Koike S, Furusawa Y, Matsumoto Y, Takai N, et al. Comparison of biological effectiveness of carbon-ion beams in Japan and Germany. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2009 Apr 1;73(5):1545-51.
115. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000 Jan 7;100(1):57-70.
116. Mege A. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers des voies aéro-digestives supérieures : suivi prospectif des 31 premiers patients traités au Centre Alexis Vautrin depuis 2002. Nancy: Université Henri Poincaré; 2005.
117. Peiffert D. [What is new in brachytherapy?]. Bulletin du cancer. 2006 Jan 1;93(1):125-32.
118. Alonso J. Review of Ion Beam Therapy: Present and Future. The 7th European Particle Accelerator Conference. Vienna, Austria: Lawrence Berkeley National Laboratory; 2000.
119. Halperin EC. Particle therapy and treatment of cancer. The lancet oncology. 2006 Aug;7(8):676-85.
120. Douglas JG, Koh WJ, Austin-Seymour M, Laramore GE. Treatment of salivary gland neoplasms with fast neutron radiotherapy. Archives of otolaryngology--head & neck surgery. 2003 Sep;129(9):944-8.
121. Scalliet PG, Remouchamps V, Lhoas F, Van Glabbeke M, Curran D, Ledent T, et al. A retrospective analysis of the results of p(65) + Be neutrontherapy for the treatment of prostate adenocarcinoma at the cyclotron of Louvain-la-Neuve. Part I: Survival and progression-free survival. Cancer Radiother. 2001 Jun;5(3):262-72.
122. Schwarz R, Krull A, Steingraber M, Lessel A, Engenhart R, Favre A, et al. Neutrontherapy in soft tissue sarcomas: a review of European results. Bull Cancer Radiother. 1996;83 Suppl:110s-4s.
123. Chu W. Overview of Light-Ion Beam Therapy. In: NationalLaboratory LB, editor. ICRU-IAEA meeting; 2006; Columbus-Ohio; 2006.
124. Castro JR. Results of heavy ion radiotherapy. Radiation and environmental biophysics. 1995 Mar;34(1):45-8.
125. Ondreka D. The Heidelberg ion therapy (HIT) accelerator coming into operation. EPAC08; 2008; Genoa, Italy; 2008. p. 979.
126. Eickhoff HL, U. Medical Applications of Accelerators. Reviews of Accelerator Science and Technology. 2008;1:143–61.
127. Schwoerer H, Pfotenhauer S, Jackel O, Amthor KU, Liesfeld B, Ziegler W, et al. Laser-plasma acceleration of quasi-monoenergetic protons from microstructured targets. Nature. 2006 Jan 26;439(7075):445-8.
128. Brenner DJ, Hall EJ. Secondary neutrons in clinical proton radiotherapy: a charged issue. Radiother Oncol. 2008 Feb;86(2):165-70.
129. d'Errico F, Luszik-Bhadra M, Nath R, Siebert BR, Wolf U. Depth dose-equivalent and effective energies of photoneutrons generated by 6-18 MV X-ray beams for radiotherapy. Health physics. 2001 Jan;80(1):4-11.
130. Glimelius B, Ask A, Bjelkengren G, Bjork-Eriksson T, Blomquist E, Johansson B, et al. Number of patients potentially eligible for proton therapy. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2005;44(8):836-49.
131. Baron MH, Pommier P, Favrel V, Truc G, Balosso J, Rochat J. A "one-day survey": as a reliable estimation of the potential recruitment for proton- and carbon- ion therapy in France. Radiother Oncol. 2004 Dec;73 Suppl 2:S15-7.
132. Mayer R, Mock U, Jager R, Potter R, Vutuc C, Eiter H, et al. Epidemiological aspects of hadron therapy: a prospective nationwide study of the Austrian project MedAustron and the Austrian Society of Radiooncology (OEGRO). Radiother Oncol. 2004 Dec;73 Suppl 2:S24-8.
133. Gregoire V, Potter R, Wambersie A. General principles for prescribing, recording and reporting a therapeutic irradiation. Radiother Oncol. 2004 Dec;73 Suppl 2:S57-61.
134. Tsujii H, Mizoe J, Kamada T, Baba M, Tsuji H, Kato H, et al. Clinical Results of Carbon Ion Radiotherapy at NIRS. J Radiat Res (Tokyo). 2007;48 Suppl A:A1-A13.
135. Terasawa T, Dvorak T, Ip S, Raman G, Lau J, Trikalinos TA. Systematic review: charged-particle radiation therapy for cancer. Annals of internal medicine. 2009 Oct 20;151(8):556-65.
136. Habrand JL, Bolle S, Datchary J, Alapetite C, Petras S, Helfre S, et al. [Proton beam therapy in pediatric radiotherapy]. Cancer Radiother. 2009 Oct;13(6-7):550-5.
137. Combs SE, Nikoghosyan A, Jaekel O, Karger CP, Haberer T, Munter MW, et al. Carbon ion radiotherapy for pediatric patients and young adults treated for tumors of the skull base. Cancer. 2009 Mar 15;115(6):1348-55.
138. Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. International journal of

radiation oncology, biology, physics. 2002 Nov 1;54(3):824-9.
139. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006 May 1;65(1):1-7.
140. Schneider U, Lomax A, Timmermann B. Second cancers in children treated with modern radiotherapy techniques. Radiother Oncol. 2008 Nov;89(2):135-40.
141. Fossati P, Ricardi U, Orecchia R. Pediatric medulloblastoma: toxicity of current treatment and potential role of protontherapy. Cancer treatment reviews. 2009 Feb;35(1):79-96.
142. Merchant TE, Kiehna EN, Li C, Shukla H, Sengupta S, Xiong X, et al. Modeling radiation dosimetry to predict cognitive outcomes in pediatric patients with CNS embryonal tumors including medulloblastoma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006 May 1;65(1):210-21.
143. Bouffet E, Bernard JL, Frappaz D, Gentet JC, Roche H, Tron P, et al. M4 protocol for cerebellar medulloblastoma: supratentorial radiotherapy may not be avoided. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1992;24(1):79-85.
144. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, Jones M, Round C, Brown J, et al. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II. Medical and pediatric oncology. 1995 Sep;25(3):166-78.
145. Deutsch M, Thomas PR, Krischer J, Boyett JM, Albright L, Aronin P, et al. Results of a prospective randomized trial comparing standard dose neuraxis irradiation (3,600 cGy/20) with reduced neuraxis irradiation (2,340 cGy/13) in patients with low-stage medulloblastoma. A Combined Children's Cancer Group-Pediatric Oncology Group Study. Pediatric neurosurgery. 1996;24(4):167-76; discussion 76-7.
146. Miralbell R, Lomax A, Bortfeld T, Rouzaud M, Carrie C. Potential role of proton therapy in the treatment of pediatric medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors: reduction of the supratentorial target volume. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1997 Jun 1;38(3):477-84.
147. Huang E, Teh BS, Strother DR, Davis QG, Chiu JK, Lu HH, et al. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2002 Mar 1;52(3):599-605.
148. Goldwein JW, Radcliffe J, Johnson J, Moshang T, Packer RJ, Sutton LN, et al. Updated results of a pilot study of low dose craniospinal irradiation plus chemotherapy for children under five with cerebellar primitive neuroectodermal tumors (medulloblastoma). International journal of radiation oncology, biology, physics. 1996 Mar 1;34(4):899-904.
149. Jakacki RI, Feldman H, Jamison C, Boaz JC, Luerssen TG, Timmerman R. A pilot study of preirradiation chemotherapy and 1800 cGy craniospinal irradiation in young children with medulloblastoma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2004 Oct 1;60(2):531-6.
150. Allen JC, Donahue B, DaRosso R, Nirenberg A. Hyperfractionated craniospinal radiotherapy and adjuvant chemotherapy for children with newly diagnosed medulloblastoma and other primitive neuroectodermal tumors. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1996 Dec 1;36(5):1155-61.
151. Carrie C, Muracciole X, Gomez F, Habrand JL, Benhassel M, Mege M, et al. Conformal radiotherapy, reduced boost volume, hyperfractionated radiotherapy, and online quality control in standard-risk medulloblastoma without chemotherapy: results of the French M-SFOP 98 protocol. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005 Nov 1;63(3):711-6.
152. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, Lange B, Goldwein J, Nicholson HS, et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. Journal of neurosurgery. 1994 Nov;81(5):690-8.
153. Merchant TE. Proton beam therapy in pediatric oncology. Cancer journal (Sudbury, Mass. 2009 Jul-Aug;15(4):298-305.
154. St Clair WH, Adams JA, Bues M, Fullerton BC, La Shell S, Kooy HM, et al. Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2004 Mar 1;58(3):727-34.
155. Lin R, Hug EB, Schaefer RA, Miller DW, Slater JM, Slater JD. Conformal proton radiation therapy of the posterior fossa: a study comparing protons with three-dimensional planned photons in limiting dose to auditory structures. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000 Nov 1;48(4):1219-26.
156. Miralbell R, Lomax A, Russo M. Potential role of proton therapy in the

treatment of pediatric medulloblastoma/primitive neuro-ectodermal tumors: spinal theca irradiation. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1997 Jul 1;38(4):805-11.
157. Lomax AJ, Bortfeld T, Goitein G, Debus J, Dykstra C, Tercier PA, et al. A treatment planning inter-comparison of proton and intensity modulated photon radiotherapy. Radiother Oncol. 1999 Jun;51(3):257-71.
158. Raju MR, van der Kogel AJ. Radiobiology of pions in comparison with other heavy particles. Radiother Oncol. 1990 Jan;17(1):1-5.
159. von Essen CF, Bagshaw MA, Bush SE, Smith AR, Kligerman MM. Long-term results of pion therapy at Los Alamos. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1987 Sep;13(9):1389-98.
160. Hall EJ. Antiprotons for radiotherapy? Radiother Oncol. 2006 Dec;81(3):231-2.
161. Holscheiter M. Antiprotons for cancer therapy - a status report. Heavy ions in therapy and space symposium; 2009; 2009. p. 73.
162. Holzscheiter M. Antiprotons for cancer therapy. Heavy ions in therapy and space symposium 2009; 2009; Cologne, Germany: DLR; 2009. p. 73.
163. Pirruccello T. Biological and Medical Research with Accelerated Heavy Ions at the Bevalac, 1977-1980: Lawrence Berkeley Laboratory; 1980.
164. Castro JR, Char DH, Petti PL, Daftari IK, Quivey JM, Singh RP, et al. 15 years experience with helium ion radiotherapy for uveal melanoma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1997 Dec 1;39(5):989-96.
165. Slater JM. Considerations in identifying optimal particles for radiation medicine. Technology in cancer research & treatment. 2006 Apr;5(2):73-9.
166. Suit HD. Assessment of relative merits of proton and carbon ion beam therapy PTCOG 48 Meeting of the Particle Therapy Co-Operative Group. 2009 28.09.-03.10.2009. .
167. Ponette V, Giocanti N, Tourbez H, Balosso J, Hennequin C, Favaudon V. Pulse exposure to ionizing radiation elicits rapid changes in cellular radiosensitivity. Comptes rendus de l'Academie des sciences. 1996 Jun;319(6):505-9.
168. Glimelius B, Montelius A. Proton beam therapy - do we need the randomised trials and can we do them? Radiother Oncol. 2007 May;83(2):105-9.
169. White RJ, Averner M. Humans in space. Nature. 2001 Feb 22;409(6823):1115-8.
170. Wilson RW, Penzias AA. Isotropy of Cosmic Background Radiation at 4080 Megahertz. Science (New York, NY. 1967 May 26;156(3778):1100-1.
171. Anderson CD. Free Positive Electrons Resulting from the Impact Upon Atomic Nuclei of the Photons from Th C". Science (New York, NY. 1933 May 5;77(2001):432.
172. Lattes CM, Occhialini GP, Powell CF. Observations on the tracks of slow mesons in photographic emulsions. Nature. 1947 Oct 4;160(4066):453-6.
173. Abraham J, Abreu P, Aglietta M, Aguirre C, Allard D, Allekotte I, et al. Correlation of the highest-energy cosmic rays with nearby extragalactic objects. Science (New York, NY. 2007 Nov 9;318(5852):938-43.
174. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. Radiation research. 2003 Oct;160(4):381-407.
175. Zeitlin C, Cleghorn T, Cucinotta F, Saganti P, Andersen V, Lee K, et al. Overview of the Martian radiation environment experiment. Adv Space Res. 2004;33(12):2204-10.
176. Hassler DMea. The Radiation Assessment Detector (RAD) on the Mars Science Laboratory (MSL). 40th Lunar and Planetary Science Conference. The Woodlands TX; 2009.
177. Dolan aGaPJ. The Effects of Nuclear Weapons: United States Department of Defense and the Energy Research and Development Administration; 1977.
178. fundation Rer. [cited; Frequently Asked Questions]. Available from: http://www.rerf.or.jp/general/qa_e
179. Relief for A-bomb victims. The Japan Times. Aug. 15, 2007.
180. Schull WJ, Otake M, Neel JV. Genetic effects of the atomic bombs: a reappraisal. Science (New York, NY. 1981 Sep 11;213(4513):1220-7.
181. IRSN. Les accidents dus aux rayonnements ionisants - le bilan sur un demi-siècle. Paris: IRSN; 2007 Edition du 15 février 2007.
182. AIEA. Chernobyl's Legacy: Health, Environmental and Socio-Economic Impacts and Recommendations to the Governments of Belarus, the Russian Federation and Ukraine. Wagramer Strasse 5, P.O. Box 100, A-1400 Vienna, Austria: AIEA; 2006.

183. Hamm PB, Billica RD, Johnson GS, Wear ML, Pool SL. Risk of cancer mortality among the Longitudinal Study of Astronaut Health (LSAH) participants. Aviation, space, and environmental medicine. 1998 Feb;69(2):142-4.
184. Cucinotta FA, Wu H, Shavers MR, George K. Radiation dosimetry and biophysical models of space radiation effects. Gravit Space Biol Bull. 2003 Jun;16(2):11-8.
185. Pfohl R, Kaiser R, Massue JP, Cuer P. Experimental methods of correlation between the trajectories of cosmic heavy ions and biological objects: dosimetric results from the Biostack experiment on Apollo 16 and 17. Life sciences and space research. 1974;12:57-63.
186. Reitz G, Beaujean R, Heilmann C, Kopp J, Leicher M, Strauch K. Dosimetry on the Spacelab missions IML1 and IML2, and D2 and on MIR. Radiation measurements. 1996 Nov;26(6):979-86.
187. O'Banion MK, Kyrkanides S, Olschowka JA. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 attenuates expression of inflammation-related genes in CNS injury. Advances in experimental medicine and biology. 2002;507:155-60.
188. Hall EJ, Brenner DJ, Worgul B, Smilenov L. Genetic susceptibility to radiation. Adv Space Res. 2005;35(2):249-53.
189. Burns FJ, Jin Y, Garte SJ, Hosselet S. Estimation of risk based on multiple events in radiation carcinogenesis of rat skin. Adv Space Res. 1994 Oct;14(10):507-19.
190. Dicello JF, Christian A, Cucinotta FA, Gridley DS, Kathirithamby R, Mann J, et al. In vivo mammary tumourigenesis in the Sprague-Dawley rat and microdosimetric correlates. Physics in medicine and biology. 2004 Aug 21;49(16):3817-30.
191. Cucinotta FA, Durante M. Cancer risk from exposure to galactic cosmic rays: implications for space exploration by human beings. The lancet oncology. 2006 May;7(5):431-5.
192. Fakir H, Sachs RK, Stenerlow B, Hofmann W. Clusters of DNA double-strand breaks induced by different doses of nitrogen ions for various LETs: experimental measurements and theoretical analyses. Radiation research. 2006 Dec;166(6):917-27.
193. Prise KM, Ahnstrom G, Belli M, Carlsson J, Frankenberg D, Kiefer J, et al. A review of dsb induction data for varying quality radiations. International journal of radiation biology. 1998 Aug;74(2):173-84.
194. Sutherland BM, Bennett PV, Sidorkina O, Laval J. Clustered DNA damages induced in isolated DNA and in human cells by low doses of ionizing radiation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2000 Jan 4;97(1):103-8.
195. Rydberg B, Cooper B, Cooper PK, Holley WR, Chatterjee A. Dose-dependent misrejoining of radiation-induced DNA double-strand breaks in human fibroblasts: experimental and theoretical study for high- and low-LET radiation. Radiation research. 2005 May;163(5):526-34.
196. Leatherbarrow EL, Harper JV, Cucinotta FA, O'Neill P. Induction and quantification of gamma-H2AX foci following low and high LET-irradiation. International journal of radiation biology. 2006 Feb;82(2):111-8.
197. Beheshti A. Oncogene modulation by protons and iron irradiation. Heavy ions in therapy and space symposium; 2009; Cologne: DLR; 2009. p. 212.
198. Costes SV, Ponomarev A, Chen JL, Nguyen D, Cucinotta FA, Barcellos-Hoff MH. Image-based modeling reveals dynamic redistribution of DNA damage into nuclear sub-domains. PLoS computational biology. 2007 Aug;3(8):e155.
199. Desai N, Davis E, O'Neill P, Durante M, Cucinotta FA, Wu H. Immunofluorescence detection of clustered gamma-H2AX foci induced by HZE-particle radiation. Radiation research. 2005 Oct;164(4 Pt 2):518-22.
200. Williams ES, Stap J, Essers J, Ponnaiya B, Luijsterburg MS, Krawczyk PM, et al. DNA double-strand breaks are not sufficient to initiate recruitment of TRF2. Nature genetics. 2007 Jun;39(6):696-8; author reply 8-9.
201. Uematsu N, Weterings E, Yano K, Morotomi-Yano K, Jakob B, Taucher-Scholz G, et al. Autophosphorylation of DNA-PKCS regulates its dynamics at DNA double-strand breaks. The Journal of cell biology. 2007 Apr 23;177(2):219-29.
202. Mari PO, Florea BI, Persengiev SP, Verkaik NS, Bruggenwirth HT, Modesti M, et al. Dynamic assembly of end-joining complexes requires interaction between Ku70/80 and XRCC4. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2006 Dec 5;103(49):18597-602.
203. Jakob B, Rudolph JH, Gueven N, Lavin MF, Taucher-Scholz G. Live cell imaging of heavy-ion-induced radiation responses by beamline microscopy. Radiation research. 2005 Jun;163(6):681-90.
204. Ding LH, Shingyoji M, Chen F, Chatterjee A, Kasai KE, Chen DJ. Gene expression changes in normal human skin fibroblasts induced by HZE-particle radiation.

Radiation research. 2005 Oct;164(4 Pt 2):523-6.
205. Kruhlak MJ, Celeste A, Nussenzweig A. Spatio-temporal dynamics of chromatin containing DNA breaks. Cell cycle (Georgetown, Tex. 2006 Sep;5(17):1910-2.
206. Soutoglou E, Dorn JF, Sengupta K, Jasin M, Nussenzweig A, Ried T, et al. Positional stability of single double-strand breaks in mammalian cells. Nature cell biology. 2007 Jun;9(6):675-82.
207. Cornforth MN. Perspectives on the formation of radiation-induced exchange aberrations. DNA repair. 2006 Sep 8;5(9-10):1182-91.
208. Tucker JD, Marples B, Ramsey MJ, Lutze-Mann LH. Persistence of chromosome aberrations in mice acutely exposed to 56Fe+26 ions. Radiation research. 2004 Jun;161(6):648-55.
209. Durante M, George K, Wu H, Cucinotta FA. Karyotypes of human lymphocytes exposed to high-energy iron ions. Radiation research. 2002 Nov;158(5):581-90.
210. Johannes C, Horstmann M, Durante M, Chudoba I, Obe G. Chromosome intrachanges and interchanges detected by multicolor banding in lymphocytes: searching for clastogen signatures in the human genome. Radiation research. 2004 May;161(5):540-8.
211. Rithidech KN, Honikel L, Whorton EB. mFISH analysis of chromosomal damage in bone marrow cells collected from CBA/CaJ mice following whole body exposure to heavy ions (56Fe ions). Radiation and environmental biophysics. 2007 Jun;46(2):137-45.
212. Durante M, George K, Cucinotta FA. Chromosomes lacking telomeres are present in the progeny of human lymphocytes exposed to heavy ions. Radiation research. 2006 Jan;165(1):51-8.
213. Durante M. Biomarkers of space radiation risk. Radiation research. 2005 Oct;164(4 Pt 2):467-73.
214. Testard I, Dutrillaux B, Sabatier L. Chromosomal aberrations induced in human lymphocytes by high-LET irradiation. International journal of radiation biology. 1997 Oct;72(4):423-33.
215. George K, Willingham V, Cucinotta FA. Stability of chromosome aberrations in the blood lymphocytes of astronauts measured after space flight by FISH chromosome painting. Radiation research. 2005 Oct;164(4 Pt 2):474-80.
216. Hartel C. FISH analysis of cytogenetic damage in lymphocytes of prostate cancer patients treated with IMRT and carbon ions. Heavy ions in therapy and space symposium; 2009; Cologne: DLR; 2009. p. 222.
217. Fry RJ. Radiation effects in space. Adv Space Res. 1986;6(11):261-8.
218. Alpen EL, Powers-Risius P, Curtis SB, DeGuzman R. Tumorigenic potential of high-Z, high-LET charged-particle radiations. Radiation research. 1993 Dec;136(3):382-91.
219. Ando K, Koike S, Oohira C, Ogiu T, Yatagai F. Tumor induction in mice locally irradiated with carbon ions: a retrospective analysis. Journal of radiation research. 2005 Jun;46(2):185-90.
220. Park CC, Henshall-Powell RL, Erickson AC, Talhouk R, Parvin B, Bissell MJ, et al. Ionizing radiation induces heritable disruption of epithelial cell interactions. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2003 Sep 16;100(19):10728-33.
221. Barcellos-Hoff MH, Park C, Wright EG. Radiation and the microenvironment - tumorigenesis and therapy. Nature reviews. 2005 Nov;5(11):867-75.
222. Kusunoki Y, Hayashi T. Long-lasting alterations of the immune system by ionizing radiation exposure: implications for disease development among atomic bomb survivors. International journal of radiation biology. 2008 Jan;84(1):1-14.
223. Sokolov MV, Dickey JS, Bonner WM, Sedelnikova OA. gamma-H2AX in bystander cells: not just a radiation-triggered event, a cellular response to stress mediated by intercellular communication. Cell cycle (Georgetown, Tex. 2007 Sep 15;6(18):2210-2.
224. Sieber OM, Heinimann K, Tomlinson IP. Genomic instability--the engine of tumorigenesis? Nature reviews. 2003 Sep;3(9):701-8.
225. Huang L, Snyder AR, Morgan WF. Radiation-induced genomic instability and its implications for radiation carcinogenesis. Oncogene. 2003 Sep 1;22(37):5848-54.
226. Kadhim MA, Hill MA, Moore SR. Genomic instability and the role of radiation quality. Radiation protection dosimetry. 2006;122(1-4):221-7.
227. Ponnaiya B, Cornforth MN, Ullrich RL. Radiation-induced chromosomal instability in BALB/c and C57BL/6 mice: the difference is as clear as black and white. Radiation research. 1997 Feb;147(2):121-5.
228. Ponnaiya B, Cornforth MN, Ullrich RL. Induction of chromosomal instability in human mammary cells by neutrons and gamma rays. Radiation research. 1997 Mar;147(3):288-94.
229. Mullenders L, Atkinson M, Paretzke H, Sabatier L, Bouffler S. Assessing cancer risks of low-dose radiation. Nature reviews. 2009 Aug;9(8):596-604.

230. Ayouaz A, Raynaud C, Heride C, Revaud D, Sabatier L. Telomeres: hallmarks of radiosensitivity. Biochimie. 2008 Jan;90(1):60-72.
231. Yatagai F, Kurobe T, Nohmi T, Masumura K, Tsukada T, Yamaguchi H, et al. Heavy-ion-induced mutations in the gpt delta transgenic mouse: effect of p53 gene knockout. Environmental and molecular mutagenesis. 2002;40(3):216-25.
232. Masumura K, Kuniya K, Kurobe T, Fukuoka M, Yatagai F, Nohmi T. Heavy-ion-induced mutations in the gpt delta transgenic mouse: comparison of mutation spectra induced by heavy-ion, X-ray, and gamma-ray radiation. Environmental and molecular mutagenesis. 2002;40(3):207-15.
233. Kronenberg A. Mutation induction in human lymphoid cells by energetic heavy ions. Adv Space Res. 1994;14(10):339-46.
234. Cox R, Masson WK. Mutation and inactivation of cultured mammalian cells exposed to beams of accelerated heavy ions. III. Human diploid fibroblasts. International journal of radiation biology and related studies in physics, chemistry, and medicine. 1979 Aug;36(2):149-60.
235. Tsuboi K, Yang TC, Chen DJ. Charged-particle mutagenesis. 1. Cytotoxic and mutagenic effects of high-LET charged iron particles on human skin fibroblasts. Radiation research. 1992 Feb;129(2):171-6.
236. Kiefer J, Stoll U, Schneider E. Mutation induction by heavy ions. Adv Space Res. 1994 Oct;14(10):257-65.
237. Belli M, Cera F, Cherubini R, Haque AM, Ianzini F, Moschini G, et al. Inactivation and mutation induction in V79 cells by low energy protons: re-evaluation of the results at the LNL facility. International journal of radiation biology. 1993 Mar;63(3):331-7.
238. Nelson GA, Schubert WW, Marshall TM, Benton ER, Benton EV. Radiation effects in Caenorhabditis elegans, mutagenesis by high and low LET ionizing radiation. Mutation research. 1989 Jun;212(2):181-92.
239. Kawata T, Durante M, Furusawa Y, George K, Takai N, Wu H, et al. Dose--response of initial G2-chromatid breaks induced in normal human fibroblasts by heavy ions. International journal of radiation biology. 2001 Feb;77(2):165-74.
240. Yang TC, Craise LM, Mei MT, Tobias CA. Neoplastic cell transformation by high-LET radiation: molecular mechanisms. Adv Space Res. 1989;9(10):131-40.
241. Brenner DJ, Miller RC, Huang Y, Hall EJ. The biological effectiveness of radon-progeny alpha particles. III. Quality factors. Radiation research. 1995 Apr;142(1):61-9.
242. Martin SG, Miller RC, Geard CR, Hall EJ. The biological effectiveness of radon-progeny alpha particles. IV. Morphological transformation of Syrian hamster embryo cells at low doses. Radiation research. 1995 Apr;142(1):70-7.
243. Fry RJ, Powers-Risius P, Alpen EL, Ainsworth EJ. High-LET radiation carcinogenesis. Radiat Res Suppl. 1985;8:S188-95.
244. Russell WL. X-ray-induced mutations in mice. Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology. 1951;16:327-36.
245. Hlatky L. Implications for inter-cellular interactions in carcinogenesis risk : differential regulation of angiogenesis by proton and iron irradiation. Heavy ions in therapy and space symposium; 2009; Cologne: DLR; 2009. p. 232.
246. Parker EN. Shielding space travelers. Scientific American. 2006 Mar;294(3):40-7.
247. Weiss JF, Landauer MR. Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals. Toxicology. 2003 Jul 15;189(1-2):1-20.
248. Sasse AD, Clark LG, Sasse EC, Clark OA. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006 Mar 1;64(3):784-91.
249. Boccia R. Improved tolerability of amifostine with rapid infusion and optimal patient preparation. Seminars in oncology. 2002 Dec;29(6 Suppl 19):9-13.
250. Halliwell B. The antioxidant paradox. Lancet. 2000 Apr 1;355(9210):1179-80.
251. Bingham S, Riboli E. Diet and cancer--the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Nature reviews. 2004 Mar;4(3):206-15.
252. Waldren CA, Vannais DB, Ueno AM. A role for long-lived radicals (LLR) in radiation-induced mutation and persistent chromosomal instability: counteraction by ascorbate and RibCys but not DMSO. Mutation research. 2004 Jul 13;551(1-2):255-65.
253. Burns FJ, Tang MS, Frenkel K, Nadas A, Wu F, Uddin A, et al. Induction and prevention of carcinogenesis in rat skin exposed to space radiation. Radiation and environmental biophysics. 2007 Jun;46(2):195-9.
254. Rabin BM, Joseph JA, Shukitt-Hale B. Effects of age and diet on the heavy particle-induced disruption of operant responding produced by a ground-based model for exposure to cosmic rays. Brain research. 2005 Mar 2;1036(1-2):122-9.

255. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. Jama. 2007 Feb 28;297(8):842-57.
256. Hall EJ, Worgul BV, Smilenov L, Elliston CD, Brenner DJ. The relative biological effectiveness of densely ionizing heavy-ion radiation for inducing ocular cataracts in wild type versus mice heterozygous for the ATM gene. Radiation and environmental biophysics. 2006 Jul;45(2):99-104.
257. Durante M. Heavy ion radiobiology for hadrontherapy and space radiation protection. Radiother Oncol. 2004 Dec;73 Suppl 2:S158-60.
258. Lowenstein DI. BNL accelerator-based radiobiology facilities. Phys Med. 2001;17 Suppl 1:26-9.
259. Lowenstein DI, Rusek A. Technical developments at the NASA Space Radiation Laboratory. Radiation and environmental biophysics. 2007 Jun;46(2):91-4.
260. Benton ER, Benton EV, Frank AL. Neutron dosimetry in low-earth orbit using passive detectors. Radiation measurements. 2001 Jun;33(3):255-63.
261. Fenech M, Morley AA. Measurement of micronuclei in lymphocytes. Mutation research. 1985 Feb-Apr;147(1-2):29-36.

Liste des documents

Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des fermions 27
Tableau 2 : Vue globale et caractéristiques des hadrons 28
Tableau 3 : Caractéristiques des bosons 29
Tableau 4 : Les constantes utiles 29
Tableau 5 : TEL des principales radiations utilisées à des fins médicales 34
Tableau 6 : Facteur de pondération des principales radiations utilisées à des fins médicales 36
Tableau 7 : Comparaisons des propriétés physiques des photons avec les particules chargées 41
Tableau 8 : Rendement biologique moyen dans une seule cellule de mammifère irradiée à la dose d'1Gy 57
Tableau 9 : Radiosensibilité des principaux organes et tissus humains et radiopathologie 79
Tableau 10 : Dépôt de dose dans les sites biologiques stratégiques de taille croissante, pour des particules de qualité et énergie diverses. 86
Tableau 11 : Principales particules utilisées en radiothérapie et leurs caractéristiques physiques 98
Tableau 12 : Patients traités par hadronthérapie dans les centres démantelés 115
Tableau 13 : Patients traités par hadronthérapie dans les centres en activité en décembre 2009 116
Tableau 14 : Répartition des accélérateurs en fonctionnement dans le monde en 2003 123
Tableau 15 : Dose secondaire équivalente par UM traitée pour les photons et par fraction pour les protons et 12C (balayage actif). 132
Tableau 16 : Exemple du contrôle qualité pratiqué au centre de protonthérapie de Boston. 134
Tableau 17 : Incidence et part potentiellement traitables par hadronthérapie pour les principaux cancers, normalisation pour une population de 10 millions d'européens 135
Tableau 18 : Recrutement des tumeurs céphaliques au CPICO selon leur histologie 143
Tableau 19 : Indications consolidées et potentielles colligées par le Centre ETOILE 146
Tableau 20 : Dose – fractionnement et résultats des protocoles employés au NIRS en 2009 148
Tableau 21 : Toxicités aiguë/tardive présentées par les patients inclus dans les essais japonais 149
Tableau 22 : Expérience du CPICO dans le traitement des tumeurs pédiatriques par association photons-protons ou protons seuls 158
Tableau 23 : Exposition annuelle individuelle sur Terre aux radiations ionisantes 196
Tableau 24 : Les accélérateurs européens 207
Tableau 25 : Caractéristiques du syndrome d'irradiation aiguë 208
Tableau 26 : La carcinogénèse radio induite 214

Tableau 27 : Risque carcinogénétique lié au rayonnement cosmique galactique dans différentes conditions 215
Tableau 28 : Panorama des expériences ayant étudié la carcinogénèse induite par les radiations de TEL élevé in vitro et chez l'animal 218
Tableau 29 : Classification des mutations HPRT induites dans des cellules TK6 par les radiations ionisantes de diverses qualités 218
Tableau 30 : Interconnexions entre les domaines médical et spatial 224
Tableau 31 : Liste des participants à la NSRSS 2009 227
Tableau 32 : Espèces ioniques et caractéristiques des faisceaux disponibles au NSRL 231
Tableau 33 : Organisation expérimentale 240
Tableau 34 : Tableau des résultats de survie clonogénique 241
Tableau 35 : Tableau des résultats pour le test des micronoyaux 248

Figures

Figure 1 : De l'origine des atomes 30
Figure 2 : Traces de particules chargées retrouvées dans des émulsions photographiques rapportées de la mission Apollo 8 31
Figure 3: Distribution de dose radiale le long de la trace d'un ion 12C d'énergie 2,57 MeV/n 32
Figure 4 : Traces de divers ions de charge croissante 32
Figure 5 : Traces dans un noyau cellulaire d'un rayonnement de faible (gauche) et de fort (droite) TEL. 33
Figure 6 : Simulation de la trace d'un ion carbone de 5 MeV/n juxtaposée avec un brin d'ADN et de chromatine 34
Figure 7 : Comparaison du dépôt d'énergie par des particules lourdes (carbone) et des rayons X (photons) à l'échelle sub micrométrique dans le noyau cellulaire 35
Figure 8 : Le modèle d'abrasion-ablation 40
Figure 9 : Spectre des neutrons secondaires mesuré selon différents angles pour un faisceau d'ions C de 200 MeV 40
Figure 10 : Réactions de fragmentation des ions carbone 40
Figure 11 : Spectre de fragmentation des ions néon (Z=10) traversant 16 cm d'eau et dose relative déposée par chaque fragment 40
Figure 12 : Rendement en profondeur des principales radiations utilisées en thérapie 42
Figure 13 : Le pic de Bragg étalé, obtenu ici par superposition de 8 faisceaux mono énergétiques 43
Figure 14 : Dosimétries comparées protons (à droite) – ions carbone (à gauche) pour le même plan de traitement 43
Figure 15 : A gauche : Range straggling (haut) et lateral scattering (bas) pour divers faisceaux incidents mono énergétiques de H, He, C, O, Ne 44
Figure 16 : Patching illustré sur une dosimétrie à 3 faisceaux pour le traitement d'une tumeur à géométrie complexe 45
Figure 17 : Utilisation des propriétés magnétiques des particules chargées pour les dévier dans deux directions 45
Figure 18 : Chronologie des effets des radiations ionisantes sur la matière vivante 47

Figure 19 : La relation TEL-EBR 50
Figure 20 : EBR à 2Gy selon le TEL pour un faisceau de protons et d'ions C 51
Figure 21 : Illustration de l'effet oxygène. L'OER décroît lorsque le TEL augmente 52
Figure 22 : Spectre des dommages de l'ADN radio induits 53
Figure 23 : Excédent de foci γ-H2AX vus par immunofluorescence indirecte dans un noyau irradié 54
Figure 24 : Les voies de réparation des lésions complexes de l'ADN 55
Figure 25 : Caryotype FISH d'un lymphocyte irradié 56
Figure 26 : Fréquence des aberrations retrouvées dans les lymphocytes périphériques de patientes traitées au NIRS pour un cancer utérin par photons de 10 MV ou ions C de 290 MeV/n 56
Figure 27 : Rendement en clusters et CDB de diverses particules selon leur fluence 58
Figure 28 : Mouvements bi dimensionnels de 9 foci 53-BP1 dans un noyau de cellule U2OS irradié par deux ions Ni 60
Figure 29 : Les SML liés aux ions légers affectent les divers niveaux de compaction de la chromatine produisant des fragments de tailles diverses 60
Figure 30 : Fréquence des aberrations chromosomiques observées par cellule irradiée à 0,3 Gy 60
Figure 31 : Aberrations chromosomiques induites par une irradiation (ions Fe, 1GeV/n, 0,3 Gy, TEL = 147 keV/µm) de lymphocytes humains prélevés à la 1ère heure 60
Figure 32 : Démonstration de l'importance de l'instabilité génomique dans la mort différée de lignées cellulaires irradiées par des ions 61
Figure 33 : Cinétique comparée de la réparation : phosphorylation de DNA-PKcs 62
Figure 34 : Voies de signalisation activées après irradiation par ions fer et rayons X à la dose de 0,1 et 1 Gy 63
Figure 35 : Dose physique déposée au niveau de diverses cibles sub cellulaires pour des particules de qualités variables 63
Figure 36 : La voie de signalisation des dommages complexes de l'ADN 64
Figure 37 : Comparaison morphologique apoptose - « nécrose » 66
Figure 38 : Courbes de survie de cellules CHO-K1 et de leur mutant xrs-5 déficient en réparation soumis à une irradiation par photons X et ions carbone 67
Figure 39 : Courbe de survie d'une lignée rénale humaine (mort mitotique prédominante) exposée in vitro à des particules de divers TEL 67
Figure 40 : $EBR_{survie\ cellulaire}$ en fonction du TEL pour les lignées T-1 et R2D2 irradiées par diverses particules en aérobiose 68
Figure 41 : Apoptose induite par une même dose de particules de diverses qualités, à 24, 36 et 48h. 69
Figure 42 : Différences de radiosensibilité selon la position dans le cycle cellulaire 69
Figure 43 : Efficacité mutagène qualitative et quantitative comparative entre photons, particules alpha et témoins sur le locus HPRT de cellules CHO 70
Figure 44 : Mutagénicité selon le TEL de la particule 71
Figure 45 : Incidence et nombre d'aberrations chromosomiques par lymphocyte humain traversée par des protons d'1 GeV, des ions ^{12}C, ^{14}N 72

et ^{24}Mg d'énergie 500 MeV/n
Figure 46 : L'instabilité génomique illustrée au cours de l'histoire d'une cellule métaplasique d'épithélium lieberkühnien colique 73
Figure 47 : Modèle physiopathologique de l'effet bystander 74
Figure 48 : Létalité cellulaire selon le nombre précis de particules α ayant traversé 10% des cellules de l'échantillon 74
Figure 49 : Planches scanner objectivant en haut la réponse complète locale de la métastase irradiée, et en bas la très bonne réponse partielle du primitif non irradié à forte dose. 75
Figure 50 : Relation EBR – temps de doublement de métastases pulmonaires (neutrons) 80
Figure 52 : Courbes iso effets pour les photons (gauche) et les neutrons (droite) selon le fractionnement pour divers types de tissus sains à réponse précoce (tirets) et tardive (traits pleins) 82
Figure 53 : Le phénotype carcinologique 83
Figure 54 : Valeurs d'EBR (peau et tumeur) pour des faisceaux d'ions carbone d'énergie croissante selon le fractionnement chez la souris xénogreffée 84
Figure 51 : Vision actuelle personnalisée des effets des radiations ionisantes sur la cellule tumorale et son environnement 85
Figure 55 : Densités d'ionisations comparées entre protons et ions carbone de même énergie 85
Figure 56 : Probabilité ou cross section de créer une CSB (à gauche) ou une CDB (à droite) en fonction du TEL 87
Figure 57 : Principe du Local Effect Model 88
Figure 58 : Principe de la RCMI 93
Figure 59 : Combinaisons hadroniques 97
Figure 60 : Types de particules utilisées en hadronthérapie 98
Figure 61 : Caractéristiques des ions légers les rendant médicalement intéressants 100
Figure 62 : Patiente traitée par neutronthérapie 101
Figure 63 : En compagnie de Lizéa devant le centre de protonthérapie du MGH 102
Figure 64 : Centres d'hadronthérapie par ions carbone construits ou planifiés 105
Figure 65 : Le gantry du HIT 106
Figure 66 : Plan de l'HIT Center 108
Figure 67 : Programme des activités cliniques : protonthérapie et ions carbone 111
Figure 68 : Filière du patient dans le réseau national d'hadronthérapie 111
Figure 69 : Le CPICO : ancienne entrée 113
Figure 70 : le synchrocyclotron du CPICO 113
Salle Y2 : traitement des patients en position assise 114
Figure 72 : Salle Y1 : traitement des patients en position couchée 114
Figure 73 : Le CPICO à la fin des travaux de modernisation 114
Figure 74 : Développement technologique des accélérateurs de particules 117
Figure 75 : Accélérateur linéaire injecteur dans le « kit » d'hadronthérapie de Siemens® 118
Figure 76 : Partie supérieure : ligne de faisceau du CPICO ; 124
Partie inférieure : instruments interposés en fin de ligne pour conformer le faisceau à la morphologie de la tumeur et du patient

Figure 77 : principe du balayage actif 126
Figure 77bis : Masques de contention utilisés au HIT d'Heidelberg 127
Figure 78 : Principe de la dosimétrie TEP in vivo 129
Figure 79 : Schématisation des différentes composantes technologiques d'un centre d'hadronthérapie 133
Figure 80 : Coût moyen des traitements anti cancéreux en 2008. 136
Figure 81 : Les volumes cibles en radiothérapie 137
Figure 82 : Variation de l'EBR le long du parcours des protons pour une dose prescrite de 10 GyE par un faisceau 138
Figure 83 : Compte rendu de fin de traitement tel que produit au CPICO 140
Figure 84 : Dosimétrie comparant IMRT (gauche) et protonthérapie (droite) chez un patient atteint de carcinome rhino-pharyngé T4N1M0 141
Figure 85 : Copie d'écran d'une dosimétrie réalisée sur Eyeplan 142
Figure 86 : Syst ème de remise en place du patient 144
Figure 87 : Capture d'écran d'une dosimétrie réalisée sur Isogray pour un crâniopharyngiome 144
Figure 88 : Surdose (équivalent biologique) apportée à distance du champ (tissus sains) pour diverses techniques d'irradiation 151
Figure 89 : Dosimétrie comparant photons et protons dans le traitement d'un médulloblastome. 156
Figure 90 : Compilation des résultats des études d'irradiation des chordomes de la base du crâne 158
Figure 91 : Principe de la BNCT 159
Figure 92 : Courbe de rendement en profondeur et EBR comparatives des produits de la capture neutronique par le bore dans la tumeur et les tissus sains 160
Figure 93 : Principe de l'antiprotonthérapie 161
Figure 94 : Rendement en profondeur et efficacité biologique comparée des protons (gauche) et anti protons (droite) de même énergie sur une lignée V-79 de hamster chinois 162
Figure 95 : Profil de dose pour un faisceau de protons et d'anti protons de 47 MeV (pic de Bragg étalé) 163
Figure 96 : Représentation vectorisée de l'intérêt médical comparé des hadrons pour les tumeurs superficielles et profondes 163
Figure 97 : Rendement en EBR en profondeur normalisé pour des pics de Bragg étalés d'ions He, C et Ne 164
Figure 98 : Avantages biologiques comparés de différents types de radiations 165
Figure 99 : Spectres en lumière visible d'une galaxie très proche (Messier 31) et d'une galaxie plus lointaine dont on cherche à mesurer le décalage spectral 171
Figure 100 : Fond diffus cosmologique vu par le satellite Hubble 172
Figure 101 : Panorama de l'histoire de l'Univers 173
Figure 102 : Composition comparative de l'Univers actuel et à 380 000 ans 174
Figure 103 : Réactions de la nucléosynthèse primordiale 176
Figure 104 : Structure en pelure d'oignon d'une étoile massive. 177
Figure 105 : Cycle des étoiles. Deux modes évolutifs différents selon la masse initiale. 178
Figure 106 : Diagramme d'abondance des éléments dans l'Univers ; les 4 modes de formation des atomes sont : nucléosynthèse primordiale, spallation, nucléosynthèse stellaire et capture neutronique 180

Figure 107 : Nébuleuse de la tête de cheval 181
Figure 108 : La Voie Lactée vue par divers télescopes spectroscopiques 182
Figure 109 : L'électroscope et ses feuilles d'or suspendues à une électrode dans un gaz 183
Figure 110 : Cliché tiré de la cavité d'une chambre à bulles 184
Figure 111 : Distribution en énergie de l'ensemble des rayons cosmiques atteignant le Système Solaire 189
Figure 112 : Les différentes catégories de gerbes atmosphériques 191
Figure 113 : L'observatoire Auger 192
Figure 114 : Représentation de la voûte céleste australe 193
Figure 115 : Dose à laquelle furent ou seront prévisiblement exposés les spationautes au cours des missions spatiales passées et futures hypothétiques 197
Figure 116 : Contributions relatives en terme de fluence, dose absorbée et dose équivalente des différents noyaux présents dans le rayonnement cosmique galactique 198
Figure 117 : Flux des particules cosmiques selon leur spectre énergétique 199
Figure 118 : Estimation de la dose équivalente annuelle déposée par le rayonnement cosmique à la surface de Mars, 200
Figure 119 : Le rover Curiosity et son détecteur RAD 200
Figure 120 : Composantes du rayonnement cosmique primaire 201
Figure 121 : Une des strates empilées à bord du conteneur type embarqué à bord d'Apollo 16 et 17 204
Figure 122 : Fluence de certains noyaux au sein du rayonnement cosmique galactique 205
Figure 123 : Accélérateurs utilisables pour la recherche en radiobiologie spatiale rangés selon les espèces atomiques et les gammes d'énergie 206
Figure 124 : Acteurs et médiateurs de la réponse neuro inflammatoire 210
Figure 125 : Caryotype m-FISH d'un lymphocyte de cosmonaute au retour d'une mission sur Mir 216
Figure 126 : Décès radio induits par année dans la cohorte des survivants à la bombe atomique 218
Figure 126bis : Risque de cancer radio induit au cours d'une mission vers Mars selon l'épaisseur du bouclier constitué d'eau ou d'aluminium 221
Figure 127 : Corrélation entre SF2 et cassures double-brin non réparées. 222
Figure 128 : Le BNL (A) situé à Long Island, NY 226
Figure 129 : La promotion 2009 de la NSRSS 227
Figure 130 : Emploi du temps de la formation 229
Figure 131 : Plan et lignes de faisceau du Brookhaven National Laboratory 230
Figure 132 : Vue schématique du NSRL 232
Figure 133 : La ligne de faisceau du NSRL 233
Figure 134 à 136 : Courbes de Bragg obtenues au NSRL 235
Figure 137 : Spectre de fragmentation généré par un faisceau primaire d'ions Fe, 1 GeV/n 237
Figure 138 : Abaques utiles à la conversion des paramètres des faisceaux du NSRL 238
Figure 139 : Expériences de survie clonogénique. 242
Figure 140 : Schéma de principe du cytomètre en flux. 243
Figure 141 : [1] : Répartition des 4 populations cellulaires après exposition à une dose de 2 Gy d'ions Fe 1 GeV/n 244

Figure 142 : Expérience d'immunofluorescence indirecte dans des fibroblastes humains 245
Figure 143 : Irradiation des plaques dans l'axe du faisceau (plaque supérieure) ou perpendiculairement (3 plaques inférieures) afin d'observer réciproquement des traces et des foci. 246
Figure 144 : Cellule binucléée avec un micronoyau 247
Figure 145 : Les dindes sauvages ont été réintroduites dans les années 90 à Long Island 248
Figure 146 : Contention pour les oeufs 250
Figure 147 : Notre crible génétique 250

RESUME DE LA THESE

L'amélioration de la précision balistique grâce au développement de nouvelles technologies au fil des décennies fait office de pierre angulaire au succès de la radiothérapie moderne. Dans 5 à 10% des indications, le radiothérapeute se heurte à des tumeurs malignes ou bénignes intrinsèquement radiorésistantes que les radiations ionisantes conventionnelles ne parviennent à contrôler.

- Les protons possèdent les mêmes propriétés biologiques que les rayons X, mais sont beaucoup plus précis. 65 000 patients ont été traités dans le monde depuis les années soixante.
- L'hadronthérapie par ions ^{12}C est de développement plus récent et présente un double avantage par rapport aux rayons X. Outre leur balistique d'une précision superposable aux protons, les ions ^{12}C présentent un atout biologique car ils sont beaucoup plus efficaces pour certains cancers résistants aux rayons X classiques. Pour un même niveau de tolérance des tissus sains, la dose qui peut être délivrée dans la tumeur peut voir ainsi son efficacité biologique multipliée par un facteur 1,5 à 3.

Depuis 1994, plus de 7000 patients ont bénéficié de ce traitement et les indications thérapeutiques sont en cours d'élaboration. Les centres européens opérationnels ou à venir mettent en place des collaborations de recherche fondamentale et clinique auxquels la France participe activement.

Sur un tout autre plan, nous sommes tous exposés à ce type de particules en provenance de l'espace. Le rayonnement cosmique ambiant dans le milieu interstellaire atteint le sol après avoir été largement dévié et atténué par la magnétosphère puis l'atmosphère et participe de façon négligeable à l'irradiation naturelle. Les équipages des vols spatiaux habités y sont toutefois exposés de façon beaucoup moins négligeable et la dose reçue à cette occasion pourrait avoisiner des doses thérapeutiques au point ces astroparticules constituent le facteur limitant des missions habitées de par leurs effets aigus parfois létaux mais aussi tardifs.

Bien que les patients et les spationautes ne sont pas exposés de la même manière, nous avons réalisé au cours de notre expérience de recherche que de nombreux sujets de recherche sont communs à l'hadronthérapie et à la radioprotection spatiale, rapprochant ainsi les propriétés de l'infiniment petit subatomique et celles de l'infiniment grand cosmique.

TITRE EN ANGLAIS

Light ion beams : innovative anti cancer therapy and hazard for manned spaceflights.

THESE DE MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2010

MOTS-CLES (MESH)

Heavy ions – proton radiotherapy – carbon ion radiotherapy – childhood cancer – radiobiology – cosmic radiation – neoplasms, second primary – space flight

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex