

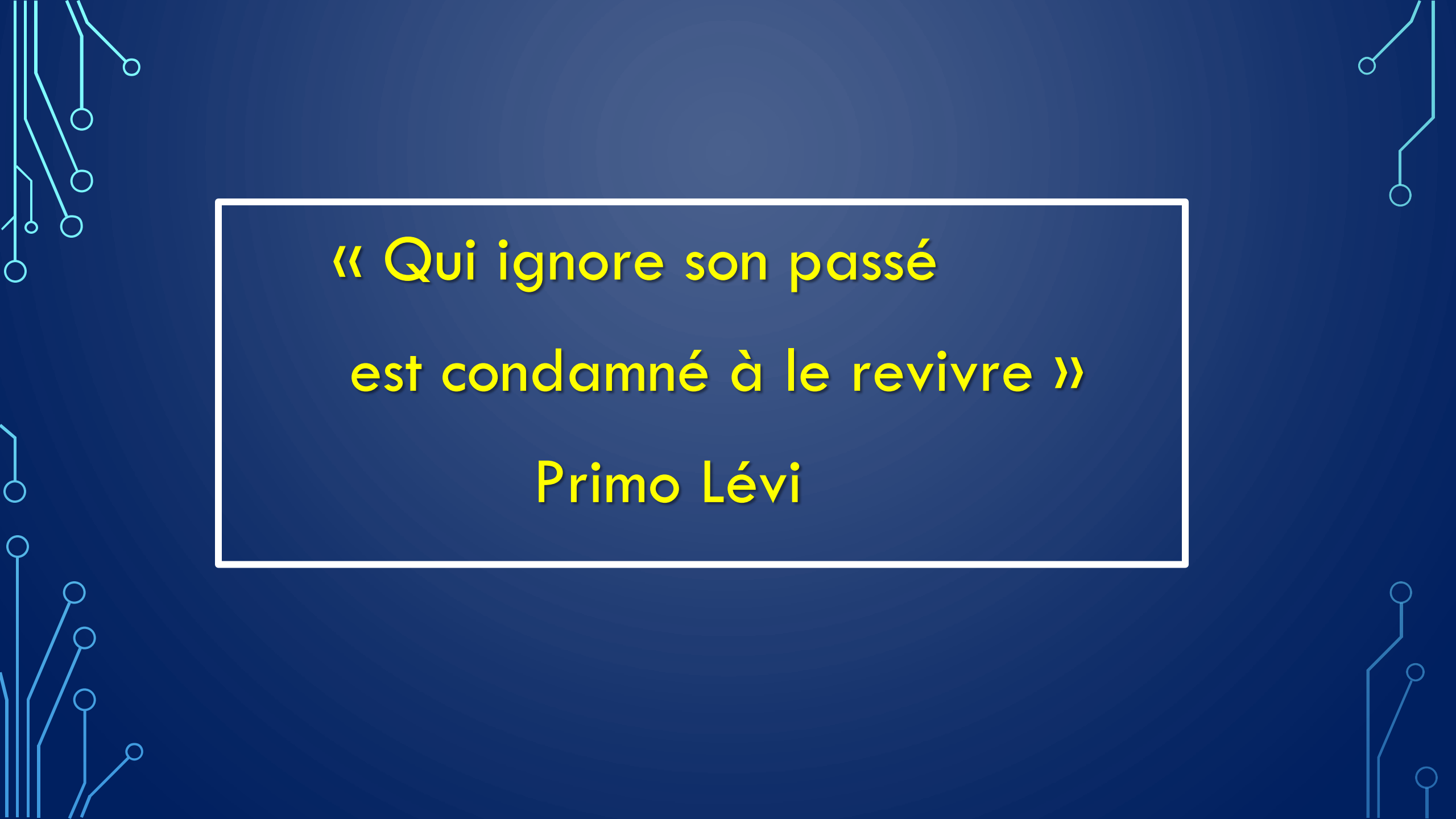


**SFRP 2019**

# UNE BRÈVE HISTOIRE DE LA RADIOBIOLOGIE

**JEAN-MARC COSSET**

- Parce que les premières années de la Radiobiologie sont probablement les plus mal connues,
- Nous nous concentrerons ici sur « l'aube de la Radiobiologie »
- En gardant à l'esprit que :

The background is a dark blue gradient. In the four corners, there are decorative white line-art elements resembling circuit traces or neural network connections, with small circles at the end of the lines.

« Qui ignore son passé  
est condamné à le revivre »

Primo Lévi



« Plus vous saurez regarder loin dans le passé, plus vous verrez loin dans le futur. »

Winston Churchill



PREMIÈRE COMMUNICATION A L'INSTITUT PHYSIQUE  
DE WURTZBOURG (Décembre 1895)  
SUR UNE NOUVELLE ESPÈCE DE RAYONS

Par WILHELM RÖENTGEN (\*)

1. — Quand un tube à vide de Hittorf, un tube de Lénard suffisamment évacué, un tube de Crookes ou quelque instrument analogue est recouvert d'une mince enveloppe de carton noir bien ajustée et hermétiquement close, s'il est traversé par le courant d'une forte bobine d'induction et qu'un écran de papier recou-



- Après la découverte de Roentgen,
- la prise de conscience des **effets biologiques** des nouveaux rayonnements fut rapide !
- Et le dévouement (ou l'inconscience) de certains pionniers laisse pantois;

- **En Avril 1896**, avant d'utiliser les rayons X pour tenter de localiser une balle dans la tête d'un enfant, le doyen de l'Université Vanderbilt, William Dudley, décide de tester le tube sur lui-même.
- Il s'expose une heure aux rayons X ; 21 jours plus tard, **il perd tous ses cheveux du côté irradié...**

- En **Aout 1896**, un jeune technicien travaillant avec des tubes à rayons X, Herbert Hawks, voulut se faire un peu d'argent en montrant aux badauds ses propres os ( main et crâne) grace à un tube de Crookes amené dans un grand magasin ...
- Il eut un succès indéniable, mais le résultat fut un oedème de la main, et une épithélite exsudative sévère.
- Hawks arrêta heureusement ses “démonstrations” avant la radionécrose, mais ce ne fut pas le cas de beaucoup d'autres.



BEFORE LEAVING THE EXHIBITION  
**“SEE”**

THE WONDROUS  
**X RAYS**

The  
Greatest Scientific Discovery  
of the Age.

---

By the aid of the New Light you are  
enabled to see

**“THROUGH A SHEET OF METAL”**

---

**“THROUGH A BLOCK OF WOOD”**

AND ALSO

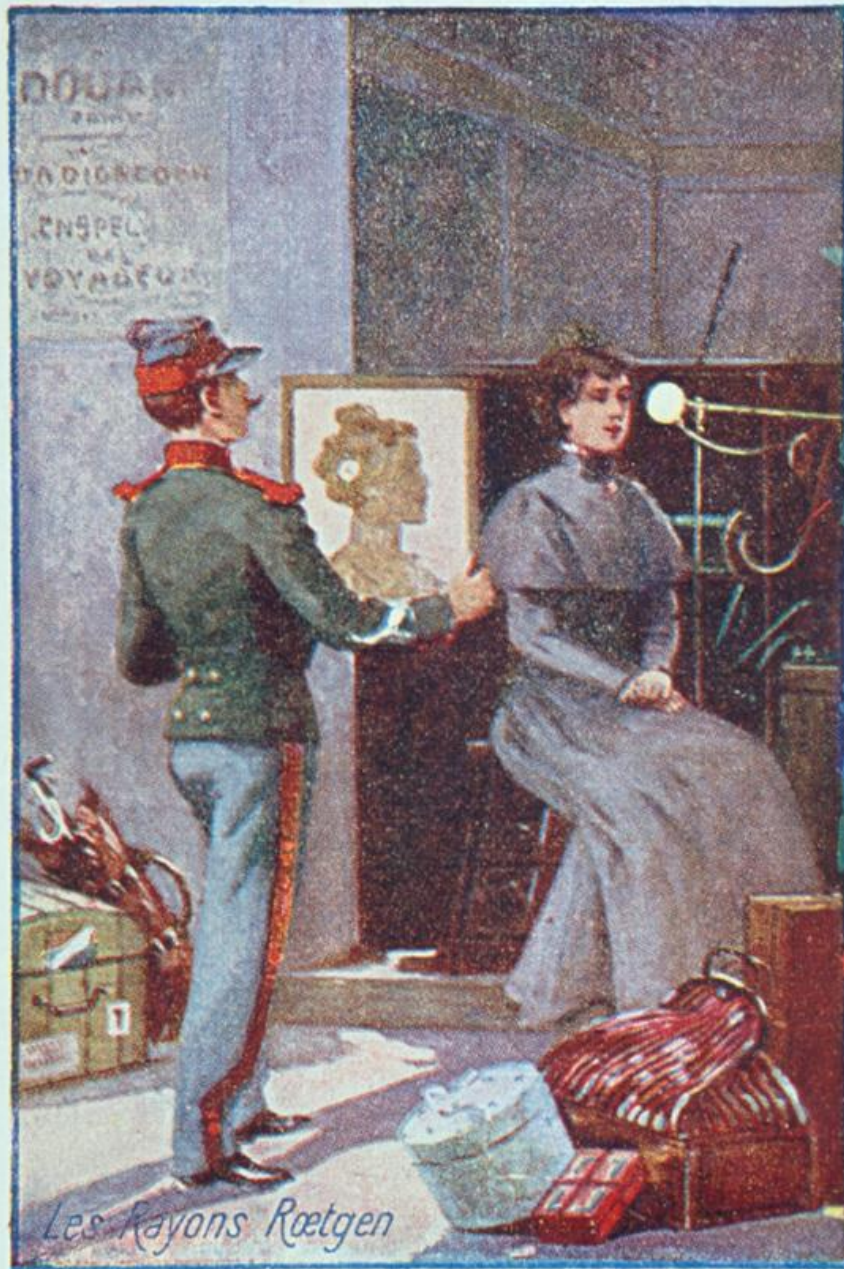
**“Count the Coins within your Purse.”**

**ADMISSION - 3d.**

OPEN ALL DAY.

**X RAY PHOTOGRAPHS TAKEN.**

**Figure 5. An 1896 advertisement**



*Les Rayons Roetgen*



Le Petit Parisien, 11 Juillet 1897



Les Rayons X à la Douane. — La Vérification des Colis ; l'Examen des Fraudeurs

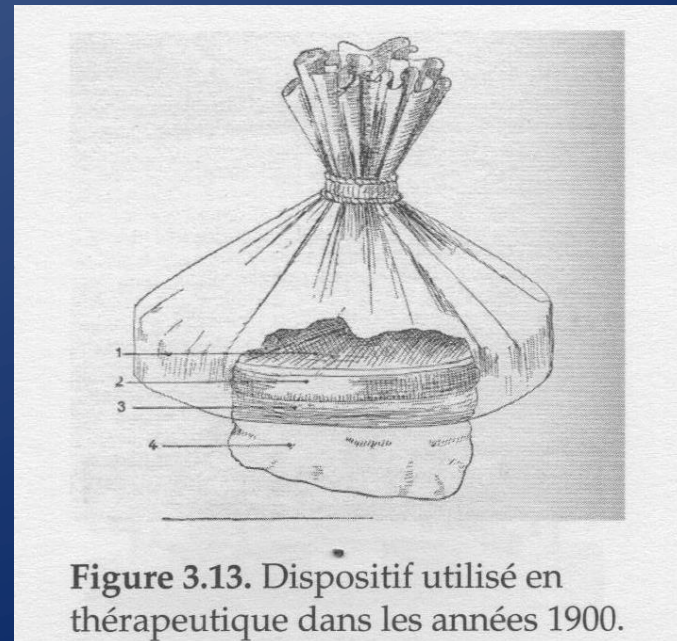
- Dans son ouvrage de 2014 ,
- Richard Mould collige, **sur les seules années 1896-1897,**
- **25 publications** sur les effets nocifs des nouveaux rayons X
- Exemples ;
- « *Depilatory action of X-rays , Daniel J, Med Record, 25 April 1896; 4: 595-6. »*
- « *Dermatitis caused by X-rays, White JC, Boston med Surg, 3 December 1896; 135; 583. »*

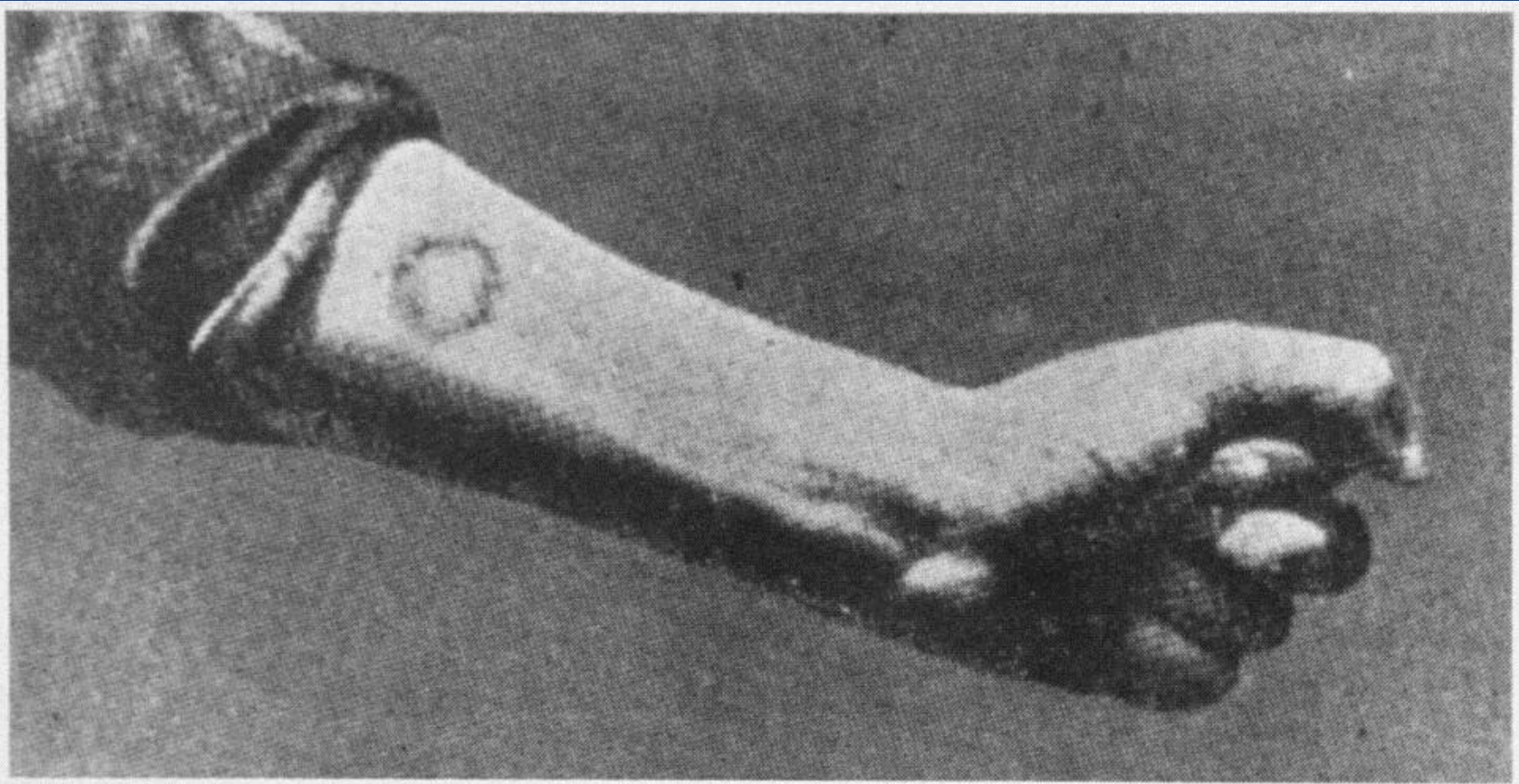


- La profession prit d'ailleurs rapidement la mesure des dangers que pouvaient faire courir les nouveaux rayonnements: on retrouve dès **1898** trace de la formation d'un "**Committee on X-ray injuries**" par la Roentgen Society.
- *Mais ce n'est que beaucoup plus tard, en 1929, que fut créée la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR).*

- **En 1901**, en France, on cite volontiers la brûlure accidentelle d'Henri Becquerel, qui avait gardé dans la poche de son gilet un sachet de poudre de Radium.
- Dans la foulée, Pierre Curie applique sur son avant-bras gauche, durant une dizaine d'heures, un sel de Radium contenu dans un petit sachet de **Gutta-Perca**\*

*\* une gomme proche du caoutchouc naturel, qui sera amplement utilisée dans les premières années de ce qui deviendra la radiumthérapie.*





**Figure 2.** Pierre Curie's self-inflicted radium burn, 1901.  
(Courtesy: Muzeum Marii Skłodowskiej-Curie of the Polish  
Chemical Society, Warsaw.)

- Par contre, il faut rendre à César ce qui est à César,
- et donc aux deux chercheurs allemands Friedrich Walkoff and Friedrich Giesel l'antériorité des "auto-irradiations" au Radium ( en Octobre 1900 ).
- Ni Henri Becquerel ni Pierre Curie ne leur contestent d'ailleurs cette place ; les deux français citent nommément leurs deux collègues allemands dans leur communication historique à l'Académie des Sciences de 1901.



- A cette époque, l'érythème radio-induit fut utilisé comme « test » ou « dosimètre » ( la « dose érythème » ! ) pour évaluer l'efficacité des rayons X !
- Ceci permettra à Frieben, en 1902 de publier le premier cancer cutané radio-induit chez un technicien qui testait ses tubes... sur sa propre main.

## Le monument aux « martyrs des radiations »

- Stèle inaugurée à Hambourg le 4 Avril 1936, dans le jardin de l'hôpital St Georg.
- A ce moment, 169 noms y furent gravés.
- Vingt-sept noms furent ajoutés en 1940,
- puis enfin 153 en 1959.
- La réalité dépasse probablement cette somme de **352** professionnels dont le décès est lié, de près ou de loin, aux irradiations reçues dans l'exercice de leur profession.






*The Monument of the pioneers - victims of Radiation in San  
Georg Hospital in Hamburg.*

- Les premières années du XX ème siècle vont voir se développer de façon étroitement intriquée :
- **La Radiothérapie et la Radiobiologie,**
- **Souvent grâce aux mêmes pionniers, tout autant cliniciens que scientifiques ...**





**Sur les « tout débuts » de la Radiothérapie,  
se reporter à l'article de  
Cancer /Radiothérapie 2016 ;Oct.20(6-7):595-600**

**L'AUBE DE LA RADIOTHÉRAPIE; ENTRE COUPS DE  
GÉNIE, DRAMES ET CONTROVERSE.**

**JEAN-MARC COSSET**

# LE PREMIER RADIOTHÉRAPEUTE ??



E. GRUBBE



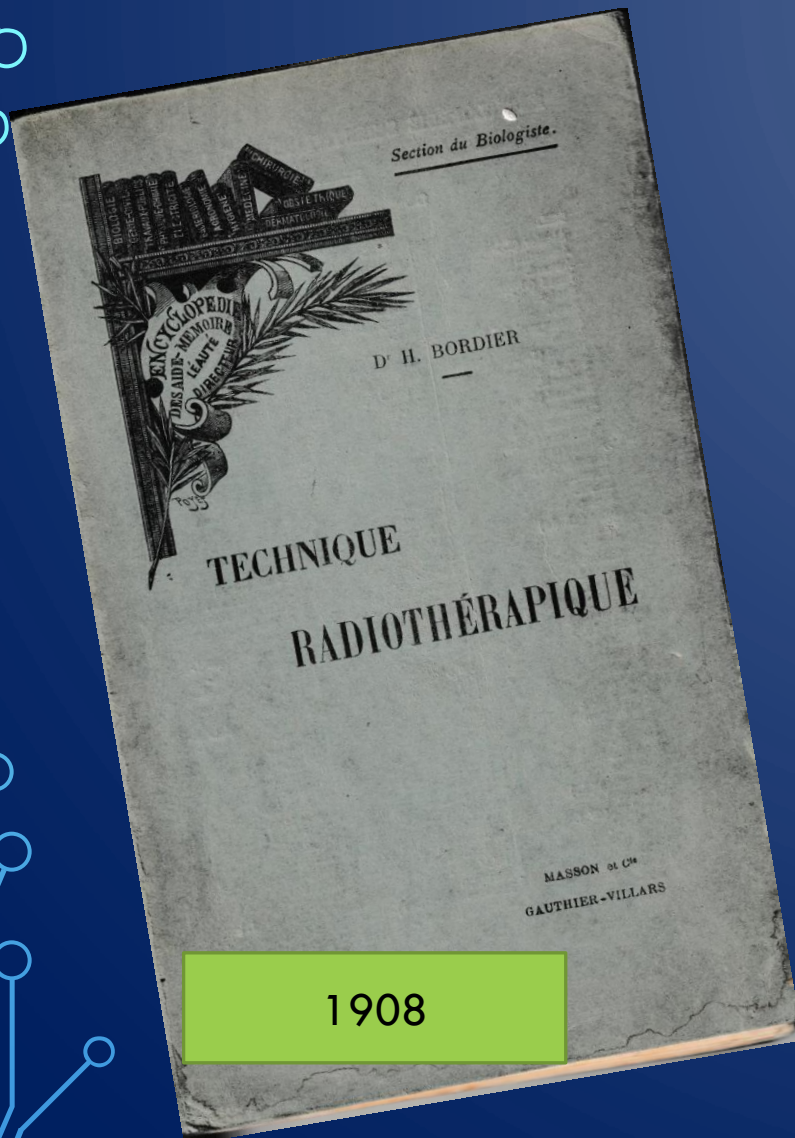
V. DESPEIGNES



L. FREUND



## L'aube de la radiothérapie



Peu à peu les communications se multiplièrent, même en France, et attirèrent l'attention du monde médical sur cette question de la radiothérapie. Citons les cas présentés à la Société de Dermatologie de Paris, le 5 novembre 1903, par MM. Brocq, Lenglet, Bissérié et Belot : les cinq cancéreux présentés étaient une preuve évidente et palpable de l'action favorable produite par les rayons X.

Enfin, M. Bowen a fourni une statistique de Massachusetts General Hospital de Boston en 1903 : sur cinquante-cinq épithéliomas, vingt-neuf sont guéris et neuf améliorés étaient encore en traitement ; mais sur quatre carcinomes du sein avec envahissement sous-cutané, aucun n'a été amélioré.

## L'AUBE DE LA RADIOBIOLOGIE

- A partir de la prise de conscience des effets cliniques des rayons X et des « rayons du Radium », sur les pionniers eux-mêmes,
- Des scientifiques s'emparent du sujet dès les toutes premières années du XX<sup>ème</sup> siècle, ;
- **La Radiobiologie est née ...**

- **En 1903**, un radiologue de Hambourg , Heinrich Ernst Albers-Schönberg, obtient la stérilisation de cobayes et de lapins , « *alors qu'ils continuent de s'accoupler* » ...
- **En Décembre 1904, puis en janvier 1905**, Jean Alban Bergonié, professeur de Physique à Bordeaux, et Louis Tribondeau, histologiste et médecin de la Marine, présentent à la Société de Biologie **l'action directe des rayons X sur la lignée germinale du rat blanc** .



# Le rôle de Claudius Regaud

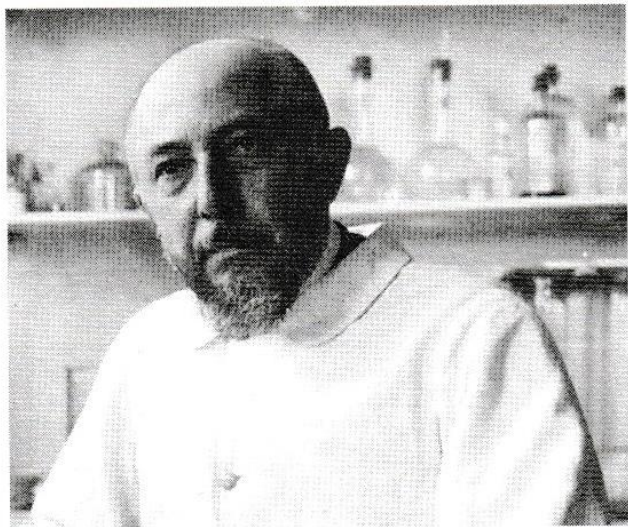


Figure 6.6. Claudius Regaud dans son laboratoire du pavillon Pasteur de l'Institut du radium.



© AC & JC

Claudius Regaud entouré de ses proches collaborateurs, en 1923. Au premier rang, de gauche à droite : Ferroux, Esguerra-y-Gomez, Roux-Berger, Regaud, Monod, Coutard, Lacassagne, Pierquin. Au deuxième rang : Paulin, Lamberdaridis, Lissatissero, Samsonov. Au troisième rang : Mlles de Nyon, Thurneysen, Capron, Greteau, Ferlin et Gaudet.

- **En Juillet 1906**, Claudius Regaud, histologiste et futur « père fondateur » de ce qui deviendra l'Institut Curie, publie ses travaux sur le testicule de rat.
- Il montre que ce sont les **spermatogonies**, les cellules les plus indifférenciées, qui sont les plus sensibles aux Rayons X.



- Dès ce moment, Regaud a l'intuition d'un possible parallélisme entre la production continue des spermatozoïdes chez les mammifères, et la croissance non contrôlée des cancers. Il écrit :
- **« Dans les deux cas, nous sommes en présence d'une souche cellulaire fertile qui se maintient indéfiniment immuable » ...**
- **« le mécanisme de guérison d'un cancer doit être le même que celui de la stérilisation du testicule »**
- G. Meyniel comparera plus tard la spermatogénèse testiculaire à un **« néoplasme physiologique »** .



- Cette observation va permettre à Regaud de se servir de la spermatogénèse comme d'un « modèle » assimilable aux tumeurs malignes,
- Et de commencer à étudier les réactions (différentes ) devant les rayons X, des tumeurs d'une part, et des tissus sains d'autre part.

## • Regaud identifie rapidement la cible ; les cellules-souches

Après l'irradiation, les générations postérieures aux cellules souches de la lignée germinale continuent leur évolution. Albers-Schönberg avait cru que les rayons tuaient les spermatozoïdes. C'était une erreur. Les lapins irradiés par Regaud conservent un temps des spermatozoïdes mobiles et en apparence normaux, mais ils sont inféconds : sur 32 coïts obtenus de deux lapins irradiés, Regaud et Dubreuil n'obtiennent aucune fécondation :

« Il est vrai que nos lapins irradiés ont dû être soumis, au point de vue génital, à un véritable entraînement » précise, non sans humour, Regaud, « Pour obtenir de deux d'entre eux 32 coïts, il a fallu leur présenter des femelles plusieurs centaines de fois sans succès : le mâle est toujours disposé, mais la femelle l'est rarement<sup>33</sup>. »

<sup>33</sup> C. Regaud et G. Dubreuil, « Influence de la röntgénisation des testicules sur la structure de l'épithélium séminal et des épидидymes, sur la fécondité et sur la puissance virile du lapin », *Annales d'électrobiologie et de radiologie*, fasc. 7, 1908.

- Dès cette époque, les premiers radiobiologistes identifient des cellules plus radiosensibles ( « cellules sexuelles et sanguines ») et des cellules moins radiosensibles ( « fibres musculaires et cellules nerveuses »)
- De même, Regaud écrit en 1928;
- *« Il y a des écarts individuels que nous ne sommes pas encore en état d'expliquer, même lorsque l'emploi d'un filtre identique permet de présumer que la qualité du rayonnement ( et la dose ...) n'a pas changé ... »*
- Regaud fait ainsi émerger ( en 1928 ! ) la notion de **radiosensibilité individuelle** !

- **Le 10 Décembre 1906** , à partir d'une compilation des données disponibles à l'époque,
- **Bergonié et Tribondeau** présentent à l'Académie des Sciences , sous la forme d'une « loi », le principe de la **« relation entre la fragilité des cellules aux rayons X et leur activité multiplicatrice »**

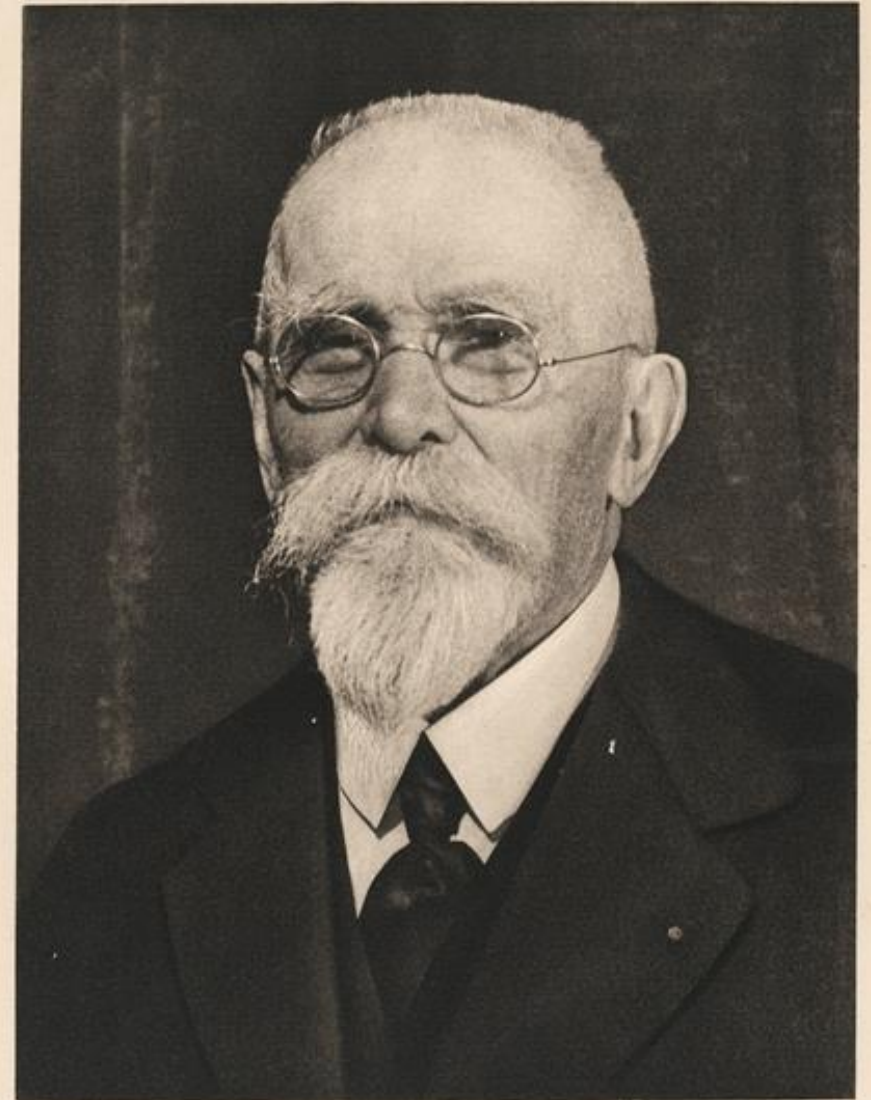
- En clair ; ***plus les cellules ont une croissance rapide, plus elles sont sensibles aux radiations ...***
- ***La « Loi de Bergonié et Tribondeau »*** ( dont on comprendra plus tard qu'elle recouvre une réalité un peu plus complexe) sera enseignée à des générations de radiothérapeutes !

- En parallèle , au même moment, Claudius Regaud émet l'hypothèse que le fondement de l'action biologique des radiations se trouve dans **« des modifications physico-chimiques de la chromatine »**
- **Alors même que la notion de gène est encore inconnue !**



**Antoine Béclère ( 1856-1939 ) avait très vite compris l'ambivalence des nouveaux rayons :**

- **1904 : « Les rayons de Roentgen et les rayons du Radium sont comme la lance d'Achille; ils blessent et ils guérissent ! ».**



*Antoine Béclère*

- Parallèlement à ces études sur les cellules et tissus sains,
- Les pionniers de la radiobiologie identifient très vite **les radiosensibilités très variables des tumeurs malignes ...**

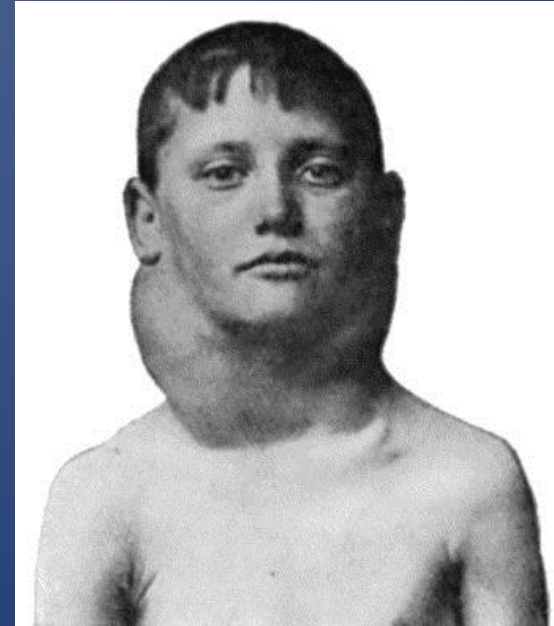


# LA DÉCOUVERTE DE L'EXTRAORDINAIRE RADIOSENSIBILITÉ DU SÉMINOME !

- Antoine Béchère obtient en 1905 une rémission de 14 mois chez un jeune patient porteur d'une large tumeur séminomateuse abdominale ; ce cas ne fut pas publié.
- En 1907, Béchère fait disparaître en 5 semaines une large lésion métastatique séminomateuse abdominale chez un autre patient. Non publié ...

- En 1914, Bécère rapporte une survie de 8 ans pour une métastase splénique de séminome. (Communication à Lyon, au 7th International Congress of Electrology and Medical Radiology).
- Ces données ne seront publiées qu'en 1916 ...
- *In : Antoine Bécère (1856-1939 ) : founder of radiotherapy*
- *G. Androutsos , 2002*

- La radiosensibilité de la Maladie de Hodgkin fut rapidement mise en évidence ....



William Pusey was the first to treat Hodgkin's disease with X-rays in 1901.

■ Pusey WA. Cases of sarcoma and Hodgkin's disease treated by exposure to X-rays: a preliminary report. *JAMA* 1902; 38: 166-9.

# MALADIE DE HODGKIN

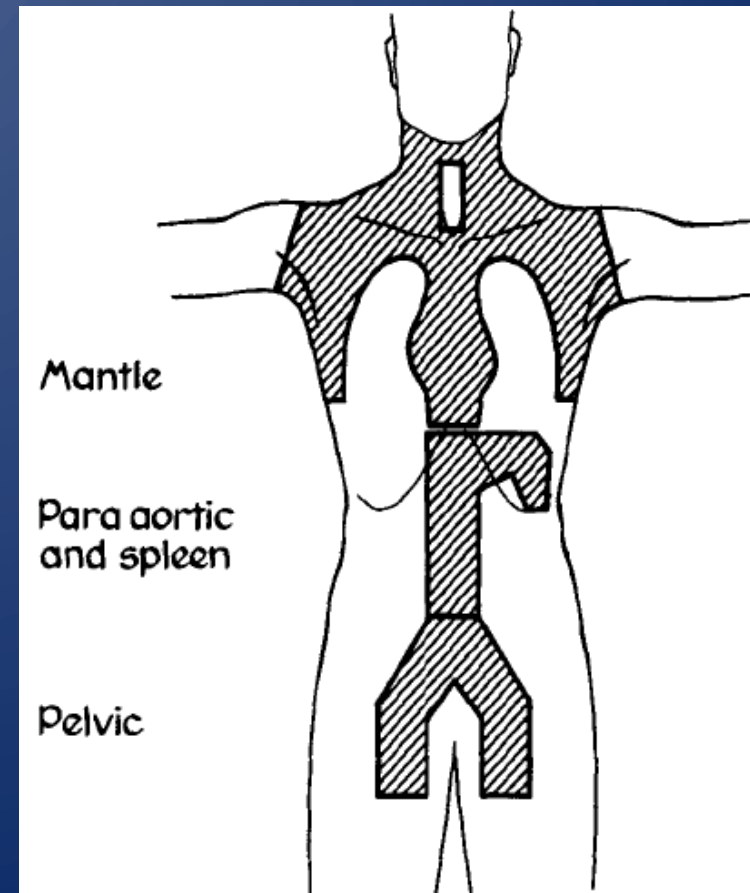
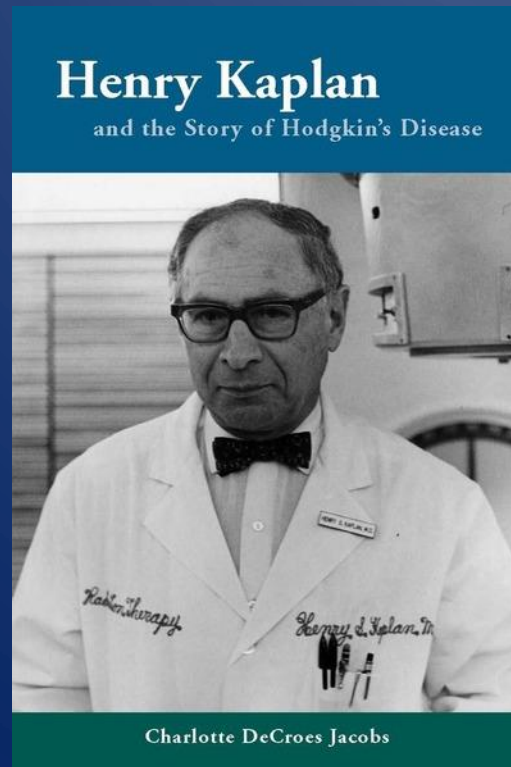
It was René Gilbert of Geneva who first reported durable responses to X-ray treatment for Hodgkin's disease in the 1920s and 1930s. The principle underlying Gilbert's success was to give wide irradiation rather than to treat only the regions known to be involved. In the 1930s he succeeded in doubling the average survival time and many of his patients survived without recurrence for several years. {see *Hodgkin's Disease X-Ray*

*Treatment*

■ Gilbert R. Radiotherapy in Hodgkin's disease (malignant granulomatosis). Anatomic and clinical foundations; governing principles; results. *Am J Roentgenol* 1939; 41: 198-241.



- Mais c'est **Henry Kaplan (1918-1984) à Stanford** qui développa dès les années 1960 les irradiations en « grands champs » qui marquèrent une avancée majeure dans le traitement du Hodgkin.



- Le cancer de prostate ;
- **N'a pas la réputation d'un cancer très radiosensible, pourtant Armand et Léon Imbert , de Montpellier, publie en 1904 des résultats spectaculaires sur un cancer de prostate avancé ...**

X-ray therapy was given through the left buttock and consisted of 18 fractions each of 12 minutes duration, extending over 5 weeks. The patient enjoyed excellent symptom relief with complete resolution of primary and metastatic masses.

■ Imbert A, Imbert L. Carcinose prostatopelvienne diffuse, à marche aiguë, guérie par la radiothérapie. *Bull Acad Med Paris* 1904; 52: 139-43.

# CANCER DE PROSTATE ; 1913

J.Urologie, 1913

## DE L'EMPLOI DU RADIUM

### DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS DE LA PROSTATE

Par

O. PASTEAU,

et

DEGRAIS,

Ancien chef de clinique de la Faculté  
à l'hôpital Necker,

Ancien chef de laboratoire  
à l'hôpital Saint-Louis.

#### Conclusions.

Le radium a sur le cancer de la prostate une action certaine.  
On peut employer le radium en l'introduisant dans la glande :  
1° Par opération à travers les voies d'accès chirurgicales ordinaires, périnée et vessie.



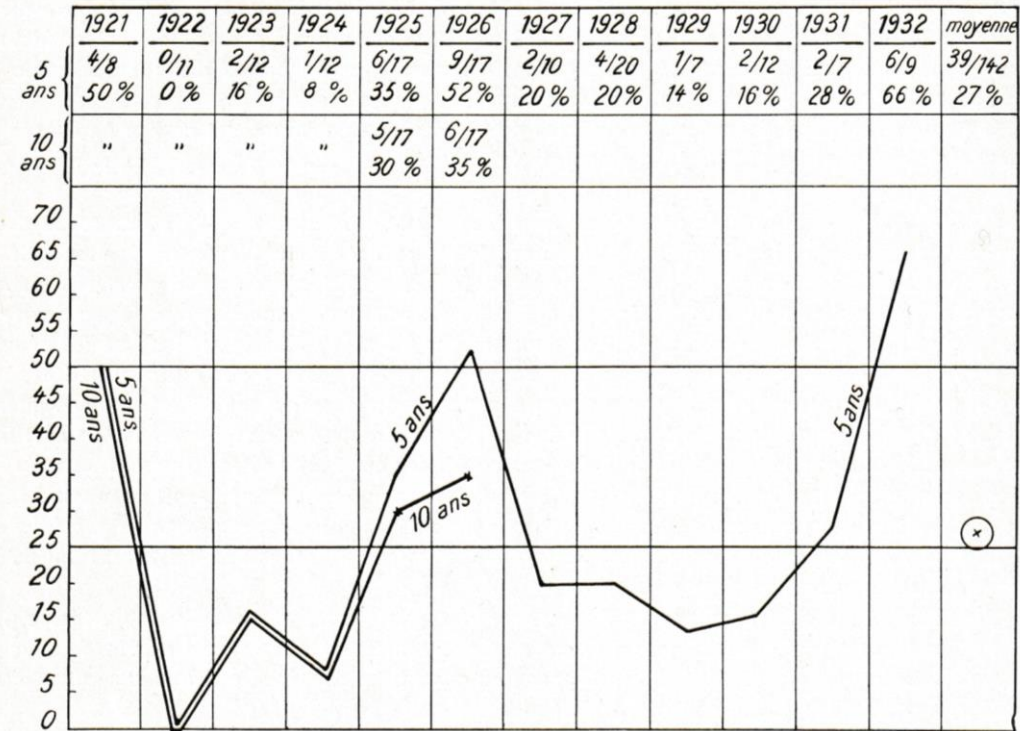
## Cancers du larynx

(Résultats de la roentgenthérapie  
après cinq ans et dix ans de contrôle)

Par H. COUTARD

Tome 21 — N° 9 — Septembre 1937

## Cancer du Larynx ; l'article princeps de Coutard



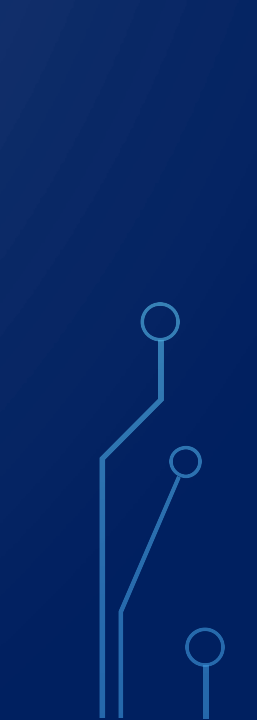

IV. — CLASSIFICATION DES CANCERS DU LARYNX D'APRÈS LES RÉSULTATS DE LA ROENTGENTHÉRAPIE. — L'étude de tous les cas traités nous permet de nous rendre compte à présent des erreurs commises. La première fut d'accroître les doses totales d'une façon excessive lorsqu'elles étaient distribuées en des temps courts. La deuxième fut de considérer que le même traitement pouvait être appliqué à des cancers de nature différente.





## **Le(s) facteur(s) temps !**

**Au centre de polémiques qui démarrent dès les  
toutes premières années du XX ème siècle,  
Et qui se poursuivent encore aujourd'hui !!**



## EN FAIT , À L'AUBE DU XX ÈME SIÈCLE ...

- Opposition entre **l'école française** ( *V.Despeignes, A.Béclère, P.Viollet, Haret ...*) soutenant le fractionnement de la dose,
- Et **l'école allemande** ( *Ecole d'Erlangen, H.Wintz, G.Holzkecht ...*) privilégiant les traitements par une seule fraction ou par quelques séances à dose élevée.

Est-il possible de stériliser le testicule du lapin adulte par une dose massive de Rayons X, sans produire de lésion grave de la peau?

R. Ferroux et Cl. Regaud

Discordance des effets des rayons X, d'une part dans la peau, d'autre part dans le testicule, par le fractionnement de la dose: diminution de l'efficacité dans la peau, maintien de l'efficacité dans le testicule.

Cl. Regaud et R. Ferroux.

**Regaud, dès les années 20-30, montre qu'il est possible de stériliser les spermatogonies ( donc les tumeurs ?) en protégeant la peau, en fractionnant la dose d'irradiation ...**

C.R. des Séances de la Société de Biologie. T. XCVII  
p. 330. (Séance du 2 Juillet 1927.)

C.R. des Séances de la Société de Biologie. T. XCVII  
p. 431. (Séance du 9 Juillet 1927.)

Par contre; il montre en parallèle qu'il ne faut pas trop  
« étaler » l'irradiation,  
**au risque de perdre en efficacité anti-tumorale !**

En définitive, tout concourt à fixer à environ 15-20 jours la  
durée maxima d'un traitement de cancer épithélial par les ra-  
diations.

*Cl. REGAUD. 1922 -*



## L'ÉTALEMENT-FRACTIONNEMENT CLASSIQUE

- Une synthèse ( cinq séances hebdomadaires de 1,8 à 2 Gy ) qui a la vie dure ...
- Compromis entre les positions ( en particulier ) de C.Regaud :
- *« On pratique encore une méthode qui consiste à décomposer la dose en fractions si faibles et sur un temps si long ... que les réactions des tissus normaux sont très atténuées ... **Mais cette méthode est la plus mauvaise qui soit pour la cure d'un cancer** » (1922).*

- Et la position d'H.Coutard :
- « *les fortes doses par fraction doivent être proscrites en raison des dommages qu'elles entraînent au niveau des tissus conjonctivo-vasculaires ...* » (Lancet, 1934)

- De fait, C. Regaud, anticipant la « repopulation », était donc d'avis qu'il fallait autant que possible **réduire l'étalement pour stériliser les tumeurs ...** et il avait raison,
- tandis que H. Coutard jugeait qu'il fallait **fractionner pour protéger les tissus sains ...** et il n'avait pas tort ...

## LE DRAME DE LA NSD

- Dans le but (initialement louable) de permettre des corrections de dose facilement utilisables en pratique clinique quotidienne, Frank ELLIS propose en **1967** une formule tentant de tenir compte du nombre de séance (N) et de l'étalement (t) dans la variation de la dose isoeffet. Ce sera la ( tristement fameuse) **NSD** (Nominal Single Dose)



- *En fait, la NSD était :*

- Une formulation mathématique **de données anciennes** ( Strandqvist, Cohen ...)
- N'intéressant que lésions **précoces** des **tissus sains et l'épithélioma**
- Etendues aux complications **tardives** des tissus sains ...
- **Et basée sur deux hypothèses erronées...**

- De fait , les calculs basés sur la NSD *sous-estimaient* les risques **TARDIFS** des **fortes doses par fraction,**
- Que les cliniciens se sentirent donc autorisés à utiliser, avec des réductions de dose totale ( très) insuffisantes ...

*Acta Oncologica 27 (1988) Fasc. 2*

EARLY FRACTIONATION METHODS AND THE ORIGINS OF THE  
NSD CONCEPT

H. D. THAMES JR

" ... these developments constituted the foundation of the Ellis NSD model. It had an important influence on clinical practice and was reasonably successful in predicting isoeffective regimens for acute effects. It failed to predict severe late effects after large dose fractions. The dissociation between acute and late effects with altered fractionation led to recognition of the importance of the ratio  $\alpha/\beta$  in characterizing the fractionation sensitivity of tissues... "

# LES RÉSULTATS ( LOIN D'AVOIR ÉTÉ TOUS PUBLIÉS ... ) FURENT DRAMATIQUES :

- Exemple des irradiations abdominales de la Maladie de Hodgkin, où la dose totale **ne fut pas diminuée** malgré le changement du fractionnement :
- Taux de complications tardives :
- **40 Gy à 5 x 2 Gy : 4 %**
- **40 Gy à 4 x 2,5 Gy : 9 %**
- **40 Gy à 3 x 3,3 Gy : 22 % (!)**
- $P < 0,001$  ( Cosset 1988)



EN CONSÉQUENCE :

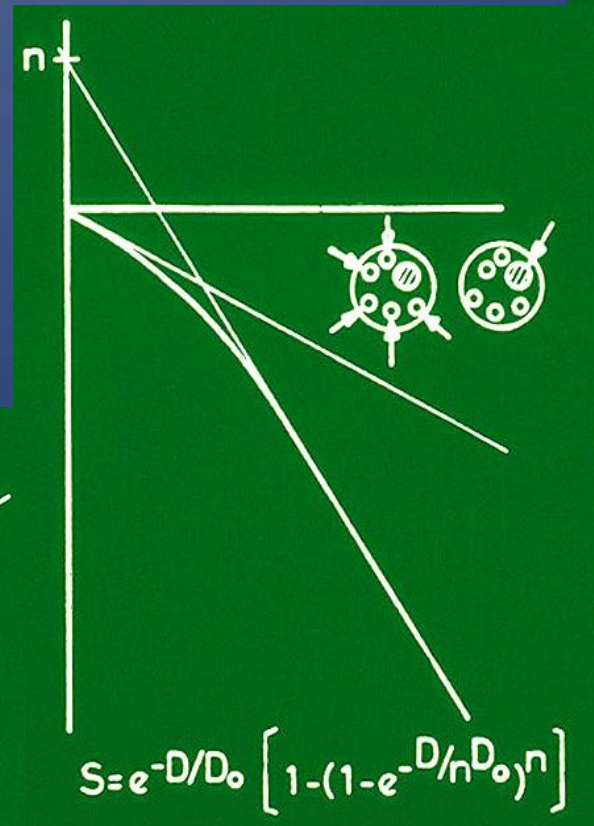
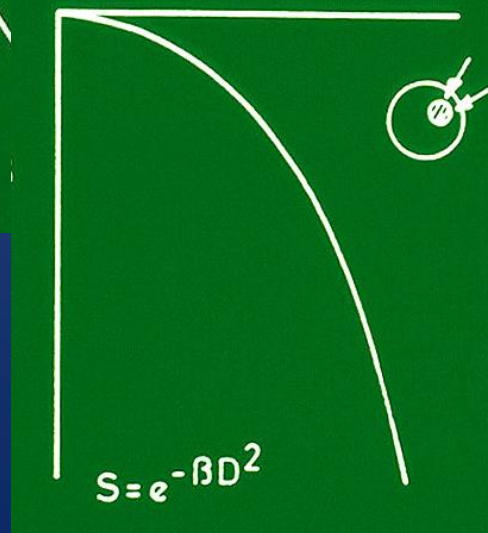
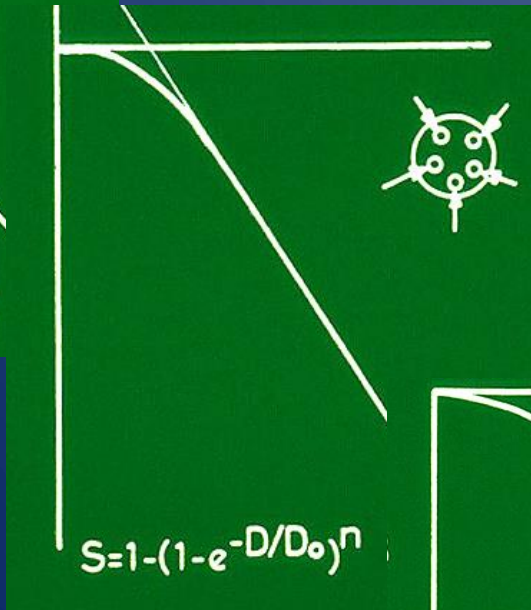
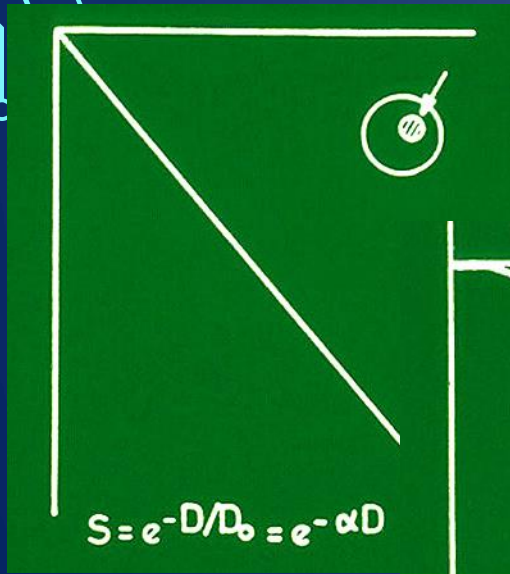
• G.Fletcher et J.Cox , 1985 :

**« Hypofractionation should not be used »**

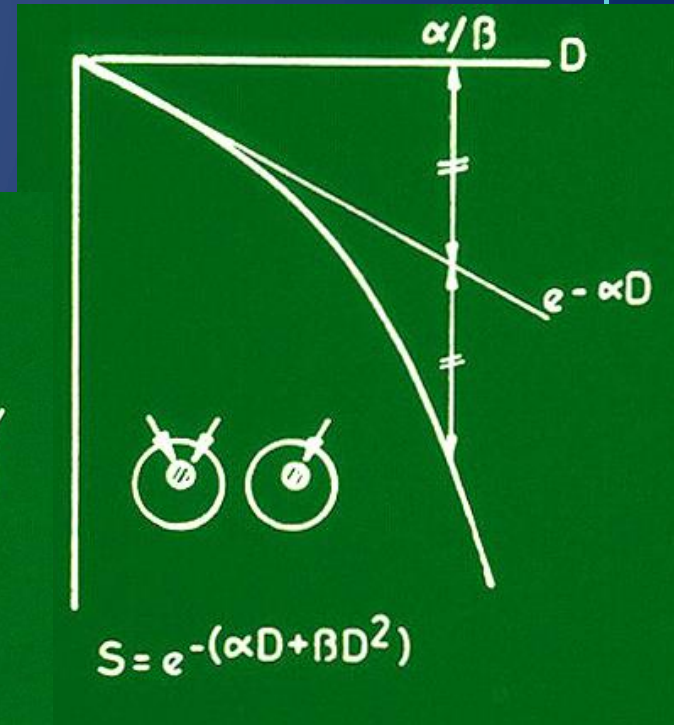




# LES MODÈLES ; LA THÉORIE DE LA CIBLE



**Lethal-Potentially lethal  
:LPL**



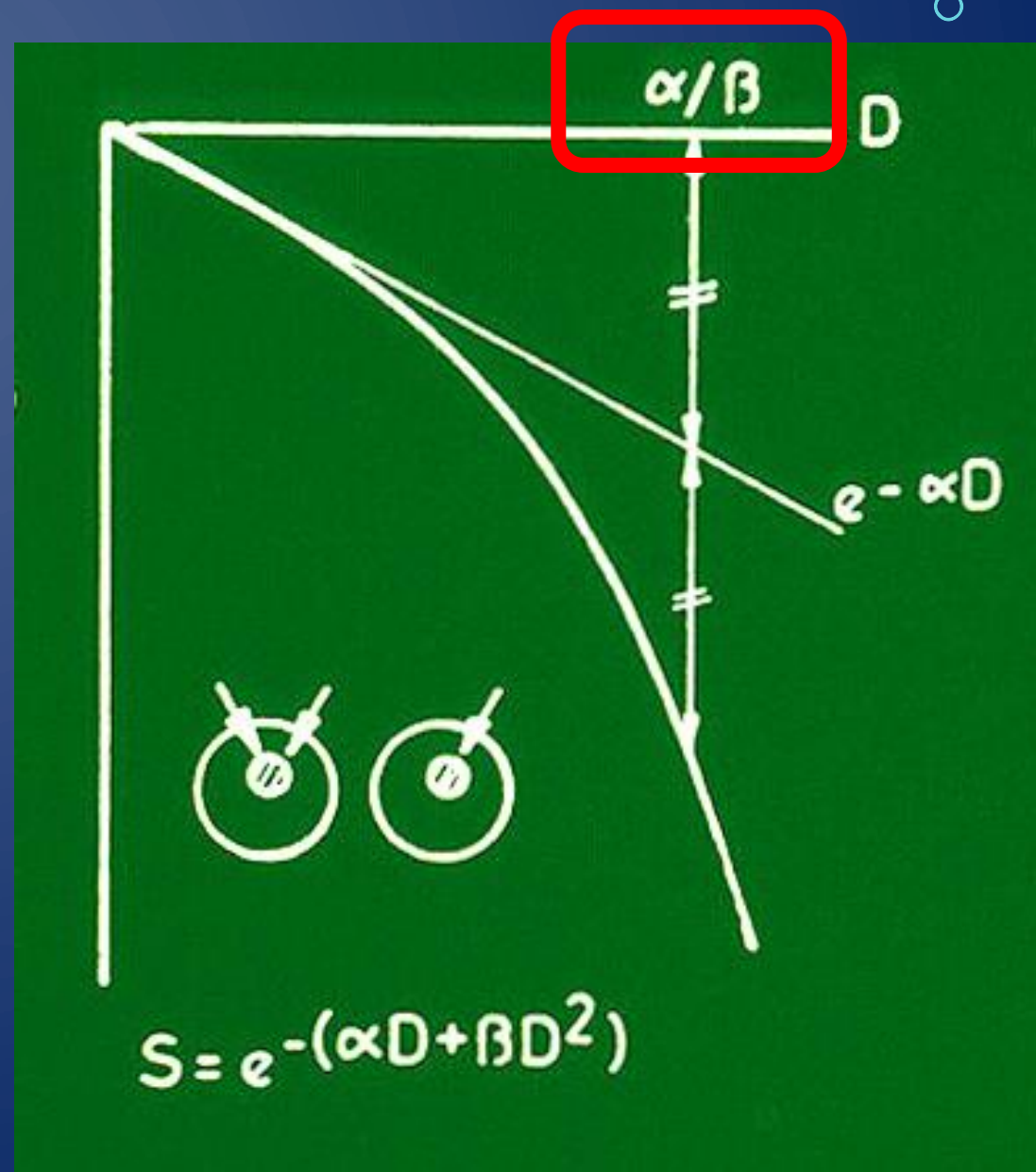
**Modèle LQ**

## AND THE WINNER IS ....

- Le modèle linéaire quadratique !
- Cohérent tout à la fois avec la théorie des cibles et la théorie de la réparation ,
- Et modélisant le mieux les courbes de survie expérimentales :
- Fertil B, Malaise EP. Intrinsic radiosensitivity of human cell lines is correlated with radioresponsiveness of human tumors: analysis of 101 published survival curves. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985 Sep;11(9):1699-707.

## DE PLUS :

- Enfin, peut être tiré de ce modèle le fameux « **rapport alpha/beta** », une dose, qui doit donc être exprimée en grays,
- correspondant à la dose pour laquelle la mort cellulaire liée à la composante linéaire (quelle qu'en soit son interprétation) est **égale** à la mort cellulaire liée à la composante quadratique.



- Ce rapport donne immédiatement une idée précise de la *sensibilité à la dose par fraction* :
- si le rapport alpha/beta est élevé (10-20 Gy), la sensibilité à la dose par fraction est **faible** ;
- Si le rapport alpha/beta est faible (2-3 Gy), la sensibilité à la dose par fraction est **importante**.





- Le modèle linéaire quadratique est un bon modèle,

- à l'évidence très supérieur à NSD/CRE/TDF,

- **Mais ...**

- Le modèle linéaire quadratique a des **limites** qui doivent être connues, au risque de mettre en danger les patients.

- Ces limitations sont nombreuses; elles portent sur les **faibles doses, les fortes doses, l'étalement, et sur la non prise en compte d'autres mécanismes ....**



Mise au point

**Le modèle linéaire quadratique:  
formule magique ou simple commodité mathématique?**

JM Cosset<sup>1</sup>, B Dubray<sup>1</sup>, H Thames<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut Curie, 8, rue Thuillier, 75005 Paris, France; <sup>2</sup>MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas 77033, États-Unis

; pour Brenner et Hall [7], il s'agit clairement d'un modèle *explicatif*, basé sur des théories radiobiologiques solides ; Yaes [56], par contre, considère qu'il s'agit plutôt d'un simple modèle *descriptif*, dont il vaut mieux oublier les vellétés explicatives.

Comme souvent, la vérité doit se situer quelque part entre ces deux positions extrêmes. Le modèle LQ n'est sûrement pas la formulation plus ou moins magique d'une loi biologique générale. Il est par contre certainement davantage qu'une simple commodité mathématique établie de façon totalement empirique... Les bases radiobiologiques et dosimétriques qui lui ont valu de voir le jour ont sûrement au moins un fond de vérité, et ceci explique que le modèle LQ puisse être utilisé sans trop d'inquiétude dans une gamme de dose par séance s'étalant de 1 à 10 – 15 Gy. Il paraîtrait par contre quelque peu hasardeux de prendre à la lettre le modèle LQ au-delà de ces bornes.

# LE RÔLE DE L'HYPOXIE :

- Le pionnier de « **l'effet Oxygène** » est probablement **G. Schwarz** de Vienne :
- **En 1909 (!)**, il crée une hypoxie locale par compression d'un naevus de l'avant-bras chez une enfant de 11 ans pour protéger la peau normale, lors d'une irradiation avec une « capsule » de Radium.
- Il irradia ensuite la même année aux rayons X, avec et sans compression, le crâne d'un enfant de 13 ans et observa « *une diminution d'un tiers de la radiosensibilité* ».
- (Schwarz G , Wiener klin Wochenschrift 1909, 22; 234)

# LE RÔLE DE L'HYPOXIE :

- Holthusen ( Plüger Arch Phys, **1921**; 187, 1-24) :
- Irradie des oeufs d'ascaris avec et sans déprivation d'oxygène ; la radiosensibilité est diminuée sous hypoxie,
- Petry ( Biochem Zeitschrift **1923**; 135: 353-83) :
- Compare la radiosensibilité de graines en mesurant la taille des racines : il observe que l'hypoxie induit une radiorésistance ...





- **Hypoxie ; le rôle de l'école française :**

- **Lacassagne, Ferroux et Regaud : 1926-1927**



Modification de la radiosensibilité  
de l'ovaire chez la lapine, par ligature  
temporaire des vaisseaux pendant  
l'irradiation.

R. Ferroux, J. Jolly et A. Lacassagne

C.R. de la Société de Biologie. T. XCV  
p. 646 (Séance du 24 Juillet 1926.)

Extrait des *Comptes rendus des séances de la Société de biologie.*  
(Séance du 24 juillet 1926. — Tome XCV, page 646).

MODIFICATION DE LA RADIOSENSIBILITÉ DE L'OVAIRE  
CHEZ LA LAPINE PAR LIGATURE TEMPORAIRE DES VAISSEAUX  
PENDANT L'IRRADIATION,

par R. FERROUX, J. JOLLY et A. LACASSAGNE.

*Conclusions.* — L'arrêt de la circulation, par ligature temporaire des vaisseaux pendant la durée de l'irradiation, diminue la radiosensibilité de l'ovaire chez la Lapine.

Cette réduction se traduit par des altérations moins graves et moins généralisées des follicules, par une réparation plus rapide de la glande interstitielle et une évolution plus précoce des follicules épargnés.



Influence de l'ischémie temporaire  
sur la radiosensibilité de la peau et  
de l'épithélium séminal.

R. Ferroux et Cl. Regaud

C.R. des Séances de la Société de Biologie. T. XCVII  
p. 663. (Séance du 23 Juillet 1927)

*Conclusions.* — La suspension temporaire de la circulation dans un tissu radiosensible protège ce tissu, dans une certaine mesure, contre l'effet nocif du rayonnement. Il ne s'agit pas là d'un retard dans la manifestation des lésions (Holthusen), mais d'une diminution réelle de la radiosensibilité cellulaire (Jolly). Cet effet très net, mais d'un ordre de grandeur petit (dans la peau et dans l'épithélium séminal du Lapin), peut être annihilé par l'intervention prédominante de certains facteurs (durée trop grande de l'ischémie, dose de rayonnement excessive, etc.).





## A METHOD OF SPACING RADIATION IN THE TREATMENT OF TUMOURS

BY

J. C. MOTTRAM, M.B. LOND.

AND

J. MORTON, M.B. EDIN.

*(From the Mount Vernon Hospital, Northwood, and the  
Radium Institute, London)*

*Reprinted from THE LANCET, September 19th, 1936, p. 672*

THIS method of treatment is based on two facts. The first is that cells under anaerobiosis are more resistant to radiation than cells well oxygenated. This accounts for many experimental findings; for instance, it has been shown that stoppage of the circulation in the tail of the rat, leaving the vessels either blanched or congested, markedly decreases skin reaction with regard to epilation, erythema, and ulceration<sup>1</sup>; it also explains why previous bleeding of an animal likewise reduces skin reactions and also renders tumours less sensitive to radiation.<sup>2</sup>

---

*Reprinted from THE LANCET, September 19th, 1936, p. 672*





A mon ami et brillant ancien élève  
le Docteur J. A. Del Regato, affectueux souvenir  
Lacassagne


ANTOINE LACASSAGNE, M.D.  
1884-1971

By Juan Del Regato 1972

A capable clinician, as well as tumor histopathologist, Lacassagne participated with Regaud in the development of techniques of radium therapy which were adopted worldwide. His main assignment, however, was the laboratory of research. Lacassagne studied the effects of the irradiation of normal tissues and of embryos (1921). He showed the progressive histopathologic evidence of destruction, the anomalous abortive mitoses in irradiated tumors (1922). He studied the "purpuric syndrome" resulting from total body irradiation and the relative radioresistance of circulating blood cells (1923). He detailed the splanchnic distribution of *polonium* injected into circulation (1925); for the purpose, Madame Curie provided him with samples of her first discovery, named after her country of birth, which was to remain "her most cherished child;" in the course of this work he invented the process known as *auto-histo-radiography*. He was the first to report, and he brilliantly proved, the carcinogenic effects of estrogens on the mammary gland of male mice (1932). Using monochromatic radiations and cultures of unicellular organisms, he demonstrated the resulting variety of effects of irradiation (1934). He showed the role of anoxia in the animal resistance to total body irradiation and, indirectly, the role of oxygen in radiosensitivity (1943). He studied the carcinogenic effects of neutrons (1944) and of various drugs (1947). He demonstrated the synthesis of complicated organic compounds by irradiation (1953). He described



# RADIOBIOLOGIE

Hermann  éditeurs des sciences et des arts

1986

## Les cellules hypoxiques et leur importance en radiothérapie

L'effet oxygène est connu depuis le début de la radiobiologie [13, 18]. Toutefois, c'est en 1955 que Thomlinson et Gray [24] suggèrent l'existence de cellules hypoxiques dans les tumeurs cancéreuses comme facteur de radiorésistance locale. Depuis, de nombreux travaux ont été consacrés à ce problème. Parmi les principales méthodes mises en œuvre pour atteindre sélectivement les cellules hypoxiques, citons : l'oxygène hyperbare, les radiosensibilisateurs des cellules hypoxiques, les neutrons et autres rayonnements à TEL élevé.

L'observation par van Putten et Kallman [26] du phénomène de réoxygénation tumorale en 1968 a remis en question le rôle des cellules hypoxiques en radiothérapie. On se demande aujourd'hui si un traitement fractionné ne peut venir à bout des cellules hypoxiques et, par conséquent, quelle est la place des techniques visant à atteindre sélectivement les cellules hypoxiques.

### 1. L'effet oxygène

Lorsqu'une population cellulaire est irradiée, par rayons X ou gamma, soit en hypoxie, soit dans des conditions normales d'oxygénation, on observe d'importantes différences de radiosensibilité. La forme de la courbe de survie est généralement semblable, mais la dose nécessaire pour atteindre un taux de survie donné est multipliée par un facteur voisin de 3 lorsque les cellules sont irradiées en l'absence d'oxygène (fig. VII.1). Cependant, certains auteurs ont rapporté une différence dans la forme des courbes de survie cellulaire et en particulier une réduction de l'épaule en hypoxie [16, 20].

On appelle OER (*Oxygen Enhancement Ratio*) le rapport des doses nécessaires pour produire un effet biologique donné selon que le système biologique se trouve en hypoxie ou est bien oxygéné.

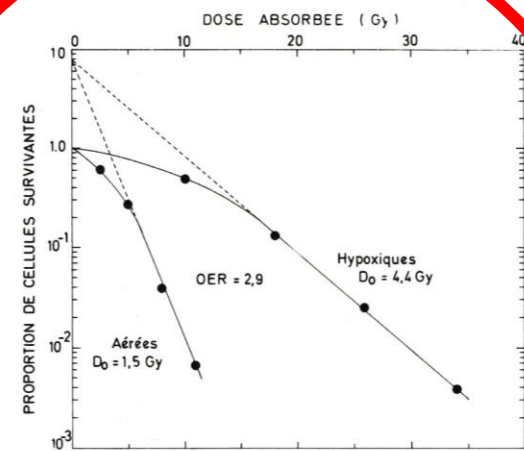


Figure VII.1  
Courbes de survie obtenues, *in vitro*, pour des cellules mammaires EMT6 de souris, après irradiation par rayons gamma, en hypoxie et dans des conditions normales d'oxygénation. La forme des courbes de survie est la même dans les deux cas, mais la dose nécessaire pour obtenir un taux de survie donné est environ 3 fois plus élevée en hypoxie. L'OER est égal à 2,9 et il ne varie pas en fonction du taux de survie considéré ; l'oxygène est donc un simple « facteur modificateur de dose ». (D'après [9]).

L'oxygène est donc un radiosensibilisateur puissant. Pour un rayonnement donné, l'OER dépend peu du système biologique ou de l'effet considéré : survie des cellules de mammifères, inactivation de bactéries ou de levures, inhibition de la croissance chez les végétaux. Ceci n'est pas surprenant puisque l'oxygène agit sur les radicaux libres (chapitre II) et a donc une action voisine quel que soit le système irradié.

# Le corollaire ; la réoxygénation

FONDATION CURIE

by Gilbert H. Fletcher, M.D.

(Houston, Etats-Unis d'Amérique)

Reflecting upon the radiobiology of the clonogenic ability curves and of the oxygen effect, Baclesse by a stroke of clinical intuition had already made in practice which is now well established experimentally. We know the reason why the Baclesse technique is successful because large masses have more cells and a higher proportion of anoxic cells than subclinical aggregates of cells and, therefore, require higher doses for eradication. The long protracted treatment of Baclesse allows what is now referred to as reoxygénation, one of the ways to deal with the anoxic compartment of the tumors.

# LA REOXYGENATION

- **A ne pas oublier , même en 2019 !**
- **L'étalement/fractionnement classique laisse le temps aux cellules hypoxiques de se « réoxygéner » ...**
- **Si réduction drastique de l'étalement ; attention au déficit potentiel de réoxygénation.**



J.FOWLER 2009 :

- Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Oct 1;75(2):323-5.
- **Don't squeeze hypofractionated schedules into too-short overall times !**
- Fowler J, King CR.

# EFFETS GENETIQUES ET CARCINOGENESE

## Genetic Mutations & X-Rays: Drosophila & the Megamouse Project

T.H. Morgan wrote in 1911 on inheritable wing changes in irradiated *drosophila* (fruit flies) but his work was largely ignored for more than a decade. Hermann Muller in the mid-late 1920s was to report that X-rays could produce genetic mutations in *drosophila*. This was the first generally accepted report to demonstrate that it was practicable to artificially manipulate genetic material through the production of mutations.

# MUTATIONS RADIO-INDUITES

Timoféeff-Ressovsky's most important observation was that of a linear relationship between the total radiation dose and the number of mutations produced. His studies also suggested the absence of a threshold dose. This work gave rise to what is now known as the target theory of radiation action (mutations caused in a manner similar to randomly thrown bombs hitting targets) the linear no-threshold model.

■ Morgan TH. An attempt to analyze the constitution of chromosomes on the basis of sex-limited inheritance in drosophila. *J Experimental Zoology* 1911; 11: 365-8.

■ Muller HJ, Dippel AL. Chromosome breakage by X-rays. *Br J Experimental Biol* 1926; 3: 85.

■ Timoféeff-Ressovsky NV, Zimmer KG, Delbruck M. Über die natur der genmutation und der genstruktur. Vierter teil: Theorie der genmutation und der genstruktur. *Nachr Ges Wiss Göttingen Math Physik K1 Fachgruppe VI*. 1935; 1: 156-241.



# LES CANCERS RADIO-INDUITS

- Déjà cité ; le premier cas publié :
- **Frieben (1902)** ; cancer cutané chez un technicien qui testait les rayons X de ses tubes... sur sa propre main.
- **En 1911, Otto Van Hesse** de Bonn collige 54 cas de cancers manifestement liés à une irradiation, la majorité sur des professionnels des rayonnements.







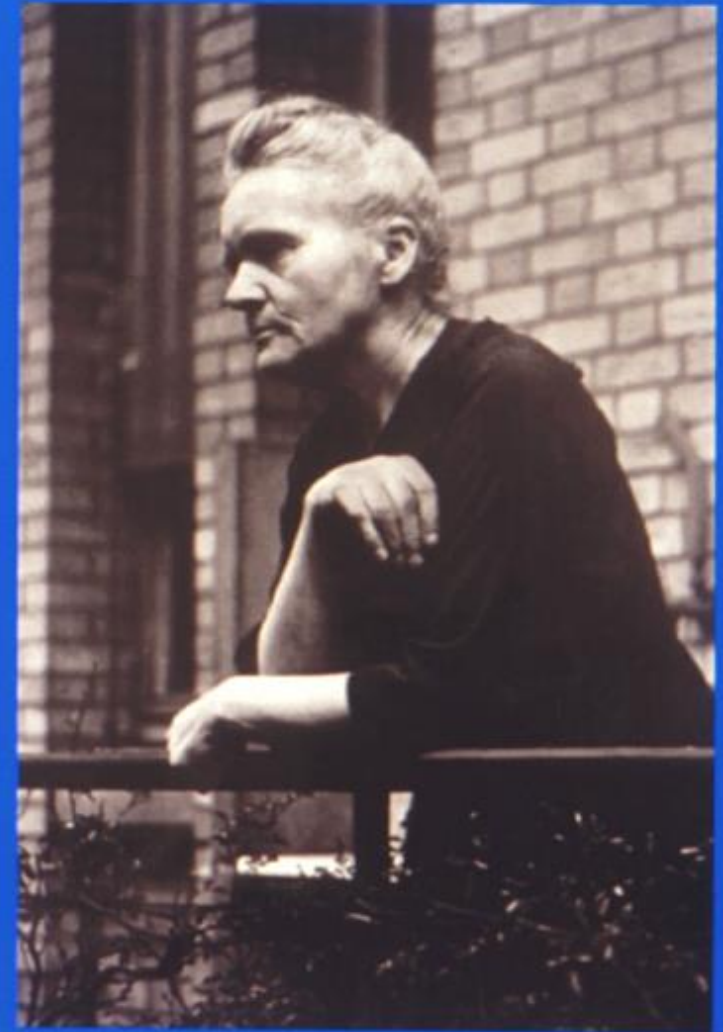
**Fig. 23.**—Drawing by E. K. Dawson of right hand of Radiologist, from whom two fingers had already been removed, showing results of chronic exposure to X-rays including radiation-induced malignant growth. Original lesion 1899, amputation 1932, death from metastatic growth 1933. (From W. F. Harvey, *Edin. Med. J.*, 1942, **49**, 529, Oliver and Boyd).



# LES RADIUM GIRLS









INSTITUT DU RADIUM.  
LABORATOIRE CURIE.  
1, RUE PIERRE-CURIE, PARIS (5<sup>e</sup>).

10<sup>me</sup> série  
1846

Paris, le 17 juin 1929.

CERTIFICAT. n° 5656

DOSAGE DE RADIUM PAR LE RAYONNEMENT  $\gamma$ .

NATURE ET PROVENANCE DE L'APPAREIL.

Appareil à sel de Radium solide sur sulfate platine marqué R-40  
longueur 30 mm  
diamètre 3 -  
poids 2,430 gr.  
apporté par la Société Nouvelle du Radium le 7 juin 1929  
et rendu à le 7 -

CONDITIONS DE MESURES.

Le rayonnement  $\gamma$  de l'appareil est comparé au rayonnement  $\gamma$  de l'Étalon du Laboratoire  
Si l'appareil n'a pas atteint son rayonnement limite, celui-ci est déduit des mesures par le calcul.  
L'appareil qui fait l'objet de ce Certificat - avait - atteint son rayonnement limite.

RÉSULTAT DES MESURES.

Le rayonnement  $\gamma$  limite émis à l'extérieur de l'appareil est équivalent à celui de  
7,59 Milligrammes de radium élément.

QUANTITÉ DE RADIUM CONTENUE DANS L'APPAREIL.

Cette quantité est évaluée en tenant compte de l'absorption du rayonnement  $\gamma$  par la paroi  
de l'appareil, conformément à l'épaisseur de celle-ci et à son coefficient d'absorption.  
L'épaisseur indiquée par la Société Nouvelle du Radium est mm. 1.  
La correction qui en résulte est évaluée à 12%  
du rayonnement  $\gamma$  qui émane de la substance.  
La quantité de radium contenue dans l'appareil est donc :

MILLIGRAMMES DE RADIUM ÉLÉMENT 9,62

neuf milligrammes, sixante deux centièmes.

-140-1925. (21873)

à la condition que la matière employée ne contienne pas d'autres substances radioactives  
que le radium et ses dérivés.  
La précision des mesures est suffisante pour que l'erreur ne puisse atteindre 1%  
Ce Certificat est unique et doit accompagner l'appareil pour lequel il a été délivré.

Le Directeur du Laboratoire,

M. Curie

CERTIFICAT  
N° 5656  
1929



## LE MARTYRE D'IRÈNE JOLIOT-CURIE

tuée comme sa mère par la force mystérieuse dont elle cherchait le secret

EN PAGE 14

• **POURQUOI GRACE KELLY N'EST PAS COMME LES AUTRES**  
Le témoignage de Gary Cooper  
Cary Grant, Alec Guinness, etc.

EN PAGES 3 ET 4

• **BIGEARD, L'HOMME QUI A CHANGÉ LA GUERRE D'AFRIQUE**

EN PAGE 4

• *Un reportage bouleversant :*  
**LA MORT INTERROMPT L'INTERROGATOIRE**

EN PAGE 3

*Un grand document  
qui vous permettra de  
comprendre ce quise passe*

### L'HISTOIRE DE LA RÉVOLUTION RUSSE

Quatre pages illustrées  
de photos saisissantes

EN PAGES 7, 8, 9, 10

• **UN MANNEQUIN EXTRAVAGANT DEVIENT UNE JEUNE PREMIERE**

EN PAGE 11

• **UNE GRANDE NOUVELLE : LE PICK-POCKET, LE COLLIER ET L'AMOUR**

EN PAGE 13

• **LES JEUX DU DIMANCHE**

EN PAGE 23

ET 4 PAGES DE DESSINS

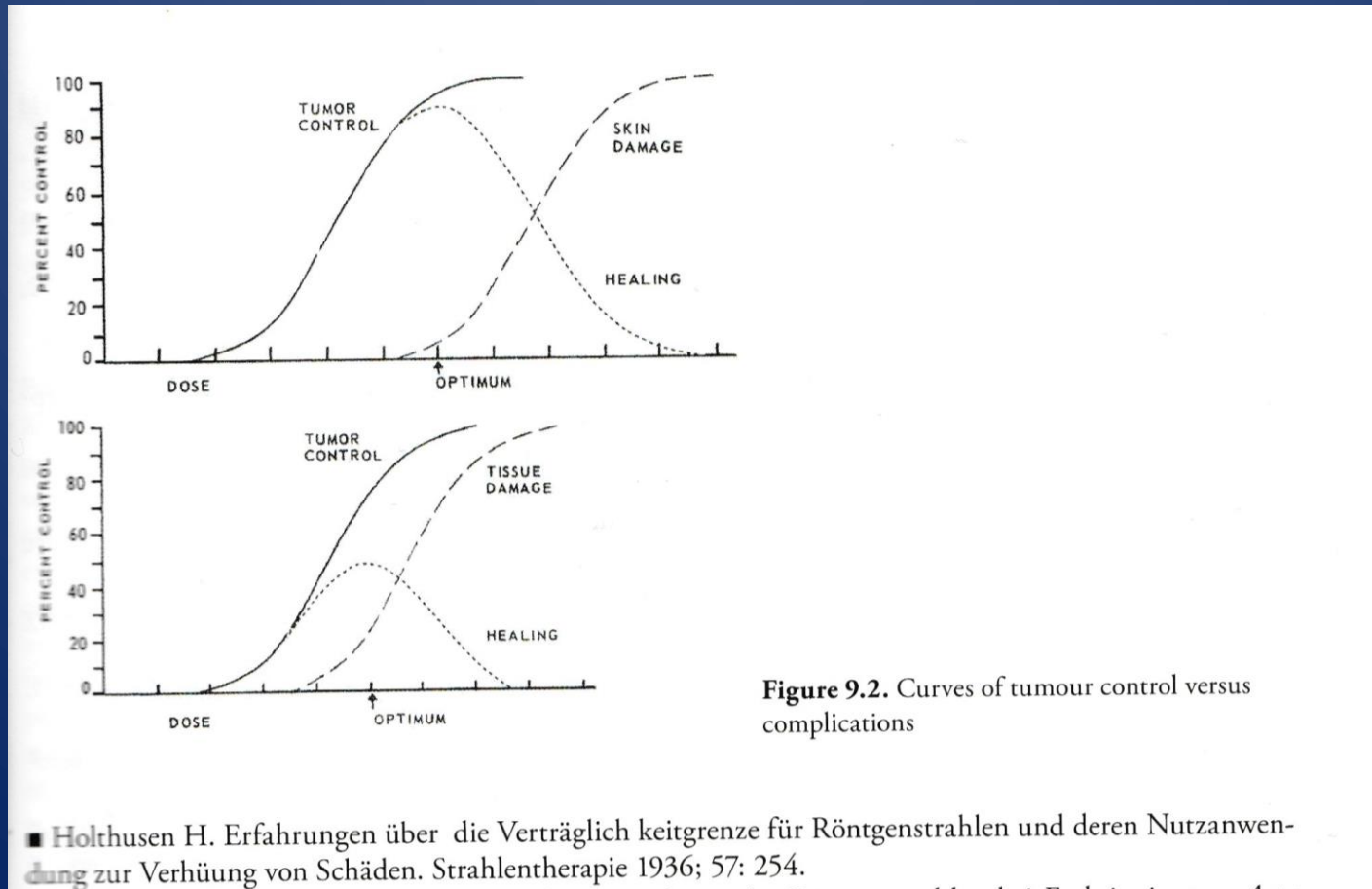


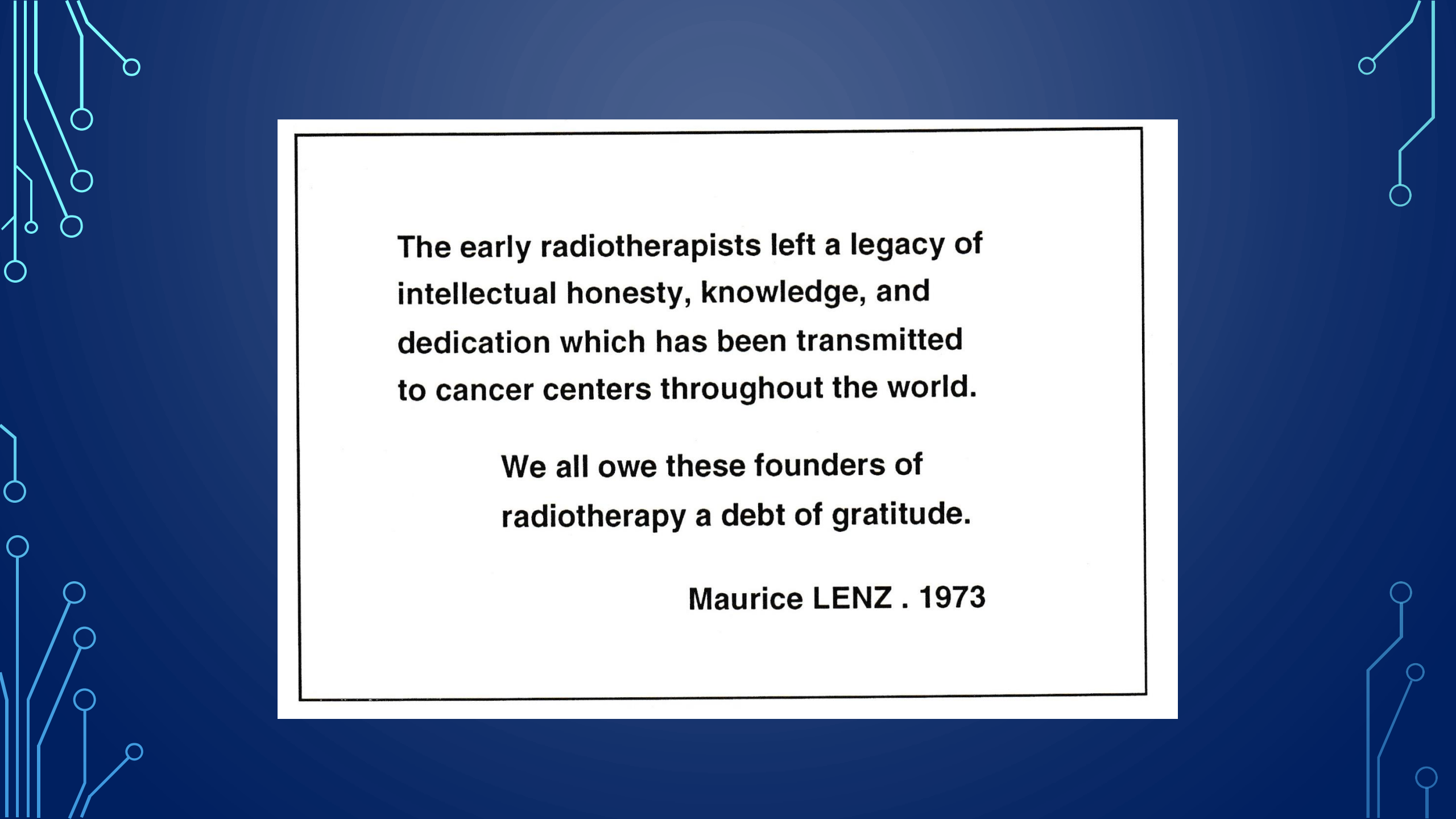
## QUID DE L'HYPERTHERMIE ?

- L'idée de **combiner irradiation et hyperthermie** date de **1909** (De Keating-Hart).



# LE « THERAPEUTIC RATIO » ; CONTRÔLE TUMORAL/COMPLICATIONS : 1936



The slide features a dark blue background with white circuit-like lines and nodes in the corners. The central text is enclosed in a white rectangular box with a thin black border.

**The early radiotherapists left a legacy of intellectual honesty, knowledge, and dedication which has been transmitted to cancer centers throughout the world.**

**We all owe these founders of radiotherapy a debt of gratitude.**

**Maurice LENZ . 1973**

# LES PREMIERES ANNÉES DE LA RADIOBIOLOGIE

- **Ont été marquées par ;**
- **Des intuitions géniales ( Roentgen, Becquerel, Despeignes, Regaud ...)**
- **Un labeur acharné ( Marie et Pierre Curie, Antoine Béclère ...)**
- **Le courage ( auto-irradiations volontaires ; Pierre Curie et nombre d'autres collègues)**
- **Le désintéressement ( par exemple, le couple Curie n'a jamais pris de brevet sur le radium !)**
- **Une assez extraordinaire anticipation : radiosensibilité(s) des tumeurs et des tissus sains, effet oxygène, les facteurs temps, les effets génétiques etc ... etc...**
- ***Des leçons à ne pas oublier ...***



The image features a dark blue background with white, stylized circuit board traces in the corners. These traces consist of straight lines of varying lengths and angles, ending in small white circles, resembling electronic components or nodes on a circuit. The traces are located in the top-left, top-right, bottom-left, and bottom-right corners, framing the central text.

**MERCI DE VOTRE ATTENTION**







ROENTGENTHERAPY ALONE IN THE CANCER  
OF THE BREAST

BY  
F. BACLESSE,  
(Fondation Curie — Paris).

EXTRAIT DE  
ACTA UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER  
VOLUME XV — N° 5  
1959

EXTRAIT DE  
ACTA UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER  
VOLUME XV — N° 5  
1959



ROENTGENTHERAPY ALONE IN THE CANCER  
OF THE BREAST

BY  
F. BACLESSE,  
(Fondation Curie — Paris).

EXTRAIT DE  
ACTA UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER  
VOLUME XV — N° 5  
1959

EXTRAIT DE  
ACTA UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER  
VOLUME XV — N° 5  
1959



REC'D 25 11 37  
RESEARCH

Privy Council

MEDICAL RESEARCH  
COUNCIL

SOME QUANTITATIVE ASPECTS OF  
THE BIOLOGICAL ACTION  
OF X AND  $\gamma$  RAYS

by

C. M. SCOTT



LONDON  
HIS MAJESTY'S STATIONERY OFFICE

1937

*Price 1s. 6d. net*

Universal Decimal Classification  
612.014.481.4 612.014.482.4



WEEKLY WORLD

# NEWS

April 27, 1993

85¢/95¢ CANADA

**Nurse snaps  
first-ever photo  
of messenger  
from heaven!**

**MIRACLE IN TEXAS!**

# ANGEL HEALS CANCER CHILDREN



**Dying kids cured after  
divine being appears  
over hospital lawn!**



DOCTEUR G. MATHIEU  
18, rue de Montpensier  
PARIS-1<sup>er</sup>

ARCHIVES DE  
L'INSTITUT DU RADIUM  
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS  
ET DE LA  
FONDATION CURIE

RADIOPHYSIOLOGIE  
ET  
RADIOTHÉRAPIE

RECUEIL DE TRAVAUX BIOLOGIQUES, TECHNIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

PUBLIÉ PAR

Cl. REGAUD, directeur  
A. LACASSAGNE, sous-directeur R. FERROUX, chef des travaux physiques  
du Laboratoire de Radiophysologie de l'Institut du Radium

EFFETS HISTOPHYSIOLOGIQUES  
DES RAYONS DE RÖNTGEN  
ET DE BECQUEREL-CURIE  
SUR LES TISSUS ADULTES NORMAUX  
DES ANIMAUX SUPÉRIEURS

PAR  
Cl. REGAUD et A. LACASSAGNE

FASCICULE I

VOLUME I

LES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE

1927

PRIX : 25 fr.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I. — Notions de radiophysologie cellulaire.....	I
CHAPITRE II. — Action des radiations sur la peau.....	16
CHAPITRE III. — Action des radiations sur le testicule et l'ovaire..	29
CHAPITRE IV. — Action des rayons sur le sang et les organes sanguiformateurs.....	50
CHAPITRE V. — Effets des radiations sur les muqueuses du tube digestif, sur les épithéliums de revêtement et sur les glandes exocrines et endocrines.....	71
CHAPITRE VI. — Effets des rayons sur les tissus conjonctifs, les vaisseaux, les tissus du squelette, les tissus musculaires, les tissus et organes nerveux. Manifestations générales de l'organisme irradié.....	85
CHAPITRE VII. — La radiosensibilité cellulaire envisagée dans ses manifestations générales.....	95
CHAPITRE VIII. — Actions biologiques des rayons $\alpha$ et $\beta$ des corps radio-actifs.....	117