

Hypersensibilité Cellulaire aux Faibles Doses de Radiation

Phénomène HRS/IRR dans le Domaine des Centigrays

Mécanismes Moléculaires et Modèles Explicatifs

Rapport de Synthèse Bibliographique

Décembre 2025

Résumé

Ce rapport présente une synthèse complète du phénomène d'hyper-radiosensibilité aux faibles doses (HRS – *Hyper-RadioSensitivity*) et de la radioresistance induite (IRR – *Induced RadioResistance*) observés dans le domaine des centigrays (1-100 cGy). Nous examinons les mécanismes moléculaires actuellement proposés, notamment le rôle central du checkpoint G2/M précoce et de la protéine ATM, ainsi que le nouveau modèle de charge mutationnelle minimale (MML) proposé par Polgár et al. en 2025. Les implications thérapeutiques pour la radiothérapie pulsée à faible débit de dose (PLDR) sont également discutées.

Table des matières

1	Introduction	3
1.1	Définition du phénomène HRS/IRR	3
1.2	Plages de doses caractéristiques	3
1.3	Historique des découvertes	3
2	Mécanismes Moléculaires Expliquant l'HRS	3
2.1	Le modèle centré sur la phase G2	3
2.2	Le checkpoint G2/M précoce et le seuil d'activation ATM	4
2.2.1	Checkpoint G2 précoce (ATM-dépendant)	4
2.2.2	Accumulation G2/M (ATM-indépendante)	4
2.3	Seuil d'activation ATM : le nœud du problème	4
2.4	Cascade de signalisation et réparation de l'ADN	5
2.4.1	Voie de signalisation	5
2.4.2	Réparation des DSB	5
2.5	Rôle de l'apoptose	5
2.6	Synthèse du modèle mécanistique actuel	5
3	Le Modèle MML : Nouvelle Perspective (Polgár et al., 2025)	5
3.1	Présentation du modèle	5
3.2	Hypothèse centrale	6
3.3	Principes du modèle MML	6
3.3.1	Cadre conceptuel	6
3.3.2	Formulation mathématique	6
3.4	Validation du modèle	6
3.4.1	Base de données utilisée	6

3.4.2	Performance	6
3.5	Avantages du modèle MML	7
3.6	Implications conceptuelles	7
4	Données Expérimentales sur les Lignées Cellulaires	7
4.1	Lignées cellulaires présentant l'HRS	7
4.2	Lignées cellulaires HRS-négatives	7
5	Modèles Mathématiques	8
5.1	Modèle Linéaire-Quadratique (LQ) standard	8
5.2	Modèle de Réparation Induite (IR)	8
5.3	Modèle MML (2025)	8
6	Applications Thérapeutiques : Radiothérapie PLDR	8
6.1	Principe de la radiothérapie pulsée à faible débit de dose	8
6.2	Protocole standard PLDR	8
6.3	Résultats cliniques	9
6.4	Essais cliniques en cours	9
7	Conclusions et Perspectives	9
7.1	Synthèse des mécanismes	9
7.2	Apport du modèle MML	9
7.3	Perspectives de recherche	9
8	Références Bibliographiques Clés	9
8.1	Publications fondatrices	9
8.2	Publications sur les mécanismes	10
8.3	Publications récentes et modèle MML	10
8.4	Applications cliniques PLDR	10

1 Introduction

1.1 Définition du phénomène HRS/IRR

L'hyper-radiosensibilité aux faibles doses (HRS) décrit un phénomène par lequel les cellules présentent une sensibilité excessive à de petites doses uniques de rayonnement ionisant, typiquement inférieures à 20-50 cGy selon la lignée cellulaire. Ce phénomène n'est pas prédit par l'extrapolation rétrograde de la réponse de survie cellulaire à partir des doses plus élevées utilisant le modèle linéaire-quadratique (LQ) standard.

Point clé

L'HRS se manifeste par une pente initiale de la courbe de survie (α_s) significativement plus élevée que celle observée à doses plus importantes (α_r), avec un rapport α_s/α_r typiquement compris entre 2 et 5.

À mesure que la dose augmente au-delà d'environ 20-40 cGy, on observe une augmentation de la radioresistance (IRR) jusqu'à ce que, au-delà d'environ 1 Gy, la radioresistance soit maximale et que la survie cellulaire suive la courbe descendante habituelle décrite par le modèle LQ.

1.2 Plages de doses caractéristiques

Phase	Plage de dose	Caractéristique
HRS maximale	5–20 cGy	Hypersensibilité marquée
Transition (Dc)	20–40 cGy	Point d'inflexion
IRR	40–100 cGy	Radioresistance induite
Comportement LQ	> 100 cGy	Modèle classique

TABLE 1 – Plages de doses caractéristiques du phénomène HRS/IRR

1.3 Historique des découvertes

Le phénomène a d'abord été observé in vivo par Joiner et Johns en 1988 dans des études sur les dommages rénaux chez la souris. La première démonstration in vitro a été réalisée par Marples et Joiner en 1993 sur les cellules V79 de hamster chinois, où ils ont montré que l'effet par unité de dose augmentait d'un facteur ~ 2 , passant de $0,19 \text{ Gy}^{-1}$ à 1 Gy à $0,37 \text{ Gy}^{-1}$ à 0,1 Gy.

2 Mécanismes Moléculaires Expliquant l'HRS

2.1 Le modèle centré sur la phase G2

Les données expérimentales démontrent fortement que l'HRS est exclusivement associée à la réponse de survie des cellules en phase G2 du cycle cellulaire. Ce concept "G2-centrique" est apparu lorsque le profil de survie caractéristique de l'HRS n'a pas été détecté dans les populations cellulaires enrichies en phase G1 ou S.

Mécanisme

Observations clés :

- Les cellules T98G et V79 en phase G2 montrent une HRS exagérée
- Les cellules U373 (HRS-négatives en asynchrone) montrent l'HRS uniquement en G2
- L'enrichissement en G2 amplifie la réponse HRS
- L'abrogation du checkpoint G2 augmente la radiosensibilité aux faibles doses

2.2 Le checkpoint G2/M précoce et le seuil d'activation ATM

Deux checkpoints G2/M distincts sont activés après exposition aux rayonnements ionisants, selon le compartiment du cycle cellulaire dans lequel les cellules sont irradiées :

2.2.1 Checkpoint G2 précoce (ATM-dépendant)

- Empêche la progression des cellules irradiées en G2 vers la mitose
- Nécessite l'activité ATM pour les doses $> 0,5$ Gy
- Possède un **seuil d'activation dose-dépendant** selon la lignée cellulaire
- N'est **pas activé** en dessous d'environ 20-30 cGy dans les lignées HRS-positives

2.2.2 Accumulation G2/M (ATM-indépendante)

- Bloque en G2 les cellules qui étaient en phases plus précoces lors de l'irradiation
- ATM-indépendant mais dose-dépendant
- Implique la voie ATR/Chk1
- Activé dès 0,2 Gy

2.3 Seuil d'activation ATM : le nœud du problème

La protéine ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated) est le régulateur principal du checkpoint G2 précoce. Son activation présente un profil dose-réponse caractéristique :

Dose	Réponse ATM
< 10 cGy	Pas d'augmentation mesurable de la phosphorylation ATM-Ser1981 jusqu'à 4h post-irradiation
25 cGy	Augmentation 2-4 \times de la phosphorylation ATM-Ser1981
> 50 cGy	Activation complète du checkpoint
~ 1 Gy	Saturation de l'activité kinase ATM

TABLE 2 – Profil dose-réponse de l'activation ATM

Point clé

Les cellules T98G et V79, qui présentent l'HRS, **échouent à arrêter l'entrée en mitose** des cellules G2 endommagées à des doses inférieures à 30 cGy, comme déterminé par l'évaluation de la phosphorylation de l'histone H3.

2.4 Cascade de signalisation et réparation de l'ADN

2.4.1 Voie de signalisation

1. **Reconnaissance des dommages** : Le complexe MRN (MRE11-RAD50-NBS1) reconnaît les cassures double-brin (DSB)
2. **Activation ATM** : ATM est activée par autophosphorylation sur Ser1981
3. **Phosphorylation de substrats** :
 - H2AX \rightarrow γ H2AX (marqueur des DSB)
 - Chk2 \rightarrow pChk2 (arrêt du cycle)
 - p53 \rightarrow activation de la réponse apoptotique
4. **Arrêt du cycle** : Blocage de la transition G2 \rightarrow M via Cdc25C

2.4.2 Réparation des DSB

Les données montrent que la réparation des DSB est moins efficace aux très faibles doses :

- **24h après 25 cGy** : Réduction efficace des foci γ H2AX
- **24h après 10 cGy** : Réduction **moins efficace** des foci γ H2AX

Ceci suggère que la réparation des DSB est plus efficace pendant la phase IRR que pendant la phase HRS.

2.5 Rôle de l'apoptose

L'HRS est associée à un processus apoptotique dépendant de p53 et de la caspase-3. Les cellules en phase G2 sont particulièrement vulnérables car, en l'absence d'activation du checkpoint précoce, elles progressent vers la mitose sans réparation adéquate, entraînant la mort cellulaire.

2.6 Synthèse du modèle mécanistique actuel

Dose	ATM	Checkpoint G2	Réparation	Survie
< 10-20 cGy	Insuffisante	Non activé	Inefficace	Faible (HRS)
20-50 cGy	Activée	Activé	Efficace	Augmentée (IRR)
> 1 Gy	Maximale	Activé	Efficace	Modèle LQ

TABLE 3 – Récapitulatif du mécanisme HRS/IRR

3 Le Modèle MML : Nouvelle Perspective (Polgár et al., 2025)

3.1 Présentation du modèle

En mai 2025, Polgár S., Schofield P.N. et Madas B.G. ont proposé un nouveau cadre conceptuel pour expliquer l'HRS/IRR : le modèle de **Charge Mutationnelle Minimale** (MML – *Minimum Mutation Load*).

Publication de référence

Polgár S, Schofield PN, Madas BG (2025)

Minimising mutation load as a mechanism for low-dose hyper-radiosensitivity and induced radioresistance.

Research Square (preprint), rs-6674497/v1.

<https://www.researchsquare.com/article/rs-6674497/v1>

3.2 Hypothèse centrale

Contrairement aux modèles précédents qui se concentrent sur les mécanismes cellulaires intrinsèques, le modèle MML propose que l'HRS et l'IRR reflètent une **stratégie évoluée** par laquelle les tissus minimisent la charge mutationnelle à travers une élimination cellulaire dépendante du contexte.

Point clé

L'HRS/IRR n'est pas un "défaut" de la réponse aux dommages à l'ADN, mais plutôt un comportement **coopératif tissulaire** optimisé pour maintenir l'intégrité génomique de l'ensemble du tissu.

3.3 Principes du modèle MML

3.3.1 Cadre conceptuel

1. **Signaux intercellulaires** : Les cellules irradiées évaluent leur survie en fonction de signaux locaux reflétant les dommages dans leur voisinage
2. **Équilibre coût-bénéfice** : Le comportement coopératif équilibre :
 - Le **bénéfice** d'éliminer les cellules fortement endommagées
 - Le **coût mutationnel** de leur remplacement par division cellulaire
3. **Minimisation de la charge mutationnelle** : La survie cellulaire est optimisée pour minimiser le nombre total de mutations dans le tissu

3.3.2 Formulation mathématique

Le modèle considère deux sources de mutations :

- Les lésions mutagènes induites par les radiations
- Les mutations survenant lors des divisions cellulaires de remplacement

Les hypothèses du modèle sont :

- Le nombre de cellules est en équilibre dynamique dans le tissu
- Le nombre de mutations suit une distribution de Poisson
- La moyenne est proportionnelle à la dose absorbée

Pour chaque valeur de dose absorbée, le modèle calcule le nombre minimum de mutations pour différentes fractions de survie, puis trace la fraction de survie qui minimise le nombre de mutations.

3.4 Validation du modèle

3.4.1 Base de données utilisée

Le modèle a été validé sur une base de données curée de **99 expériences de survie clonogénique** provenant de la littérature (base de données constituée par les mêmes auteurs en 2022).

3.4.2 Performance

- **R² ajusté moyen** : 0,74
- Le modèle MML réplique les caractéristiques clés de l'HRS et de l'IRR à travers diverses conditions
- Performance comparable au modèle de Réparation Induite (IR) établi

3.5 Avantages du modèle MML

Modèle IR (phénoménologique)	Modèle MML (mécanistique)
Paramètres empiriques sans interprétation biologique claire	Paramètres biologiquement interprétables avec fondement théorique indépendant
Décrit “comment” l’HRS/IRR se manifeste	Explique “pourquoi” l’HRS/IRR existe
Centré sur la cellule individuelle	Intègre la coopération tissulaire

TABLE 4 – Comparaison des modèles IR et MML

3.6 Implications conceptuelles

Le modèle MML suggère que :

1. La **minimisation des mutations** pourrait être un principe organisateur de l’homéostasie tissulaire
2. La **coopération au niveau tissulaire**, plutôt que les réponses purement cellulaires intrinsèques, gouverne le maintien somatique et la suppression tumorale
3. L’HRS/IRR est principalement observée dans les lignées cellulaires avec une réparation de l’ADN défectueuse, ce qui est cohérent avec le principe de charge mutationnelle minimale

4 Données Expérimentales sur les Lignées Cellulaires

4.1 Lignées cellulaires présentant l’HRS

Lignée	Type	D_c (cGy)	α_s/α_r	Référence
V79	Hamster chinois	20-30	~ 2	Marples 1993
T98G	Glioblastome humain	20-30	2-3	Short 1999
U87MG	Glioblastome humain	20-30	~ 2	Short 2001
A7	Glioblastome humain	–	~ 2	Short 2001
U138MG	Glioblastome humain	20	–	Krueger 2013
HT-29	Colon humain	30-40	–	Wouters 1997
BMG-1	Gliome humain	10-30	Marquée	Chandna 2002
PC3	Prostate humain	30	–	Mitchell 2002
HeLa	Col utérus humain	25-40	–	Das 2015
A549	Poumon humain	30-40	–	Dai 2009
MCF-7	Sein humain	~ 50	–	Guirado 2012

TABLE 5: Lignées cellulaires présentant l’HRS avec paramètres caractéristiques

4.2 Lignées cellulaires HRS-négatives

Certaines lignées ne présentent pas d’HRS en conditions asynchrones mais peuvent la montrer après enrichissement en G2 :

- **U373** : Gliome humain – HRS uniquement visible en G2
- **SiHa** : Col utérus – Pas d’HRS détectée
- Cellules AT (déficientes en ATM) : Pas d’IRR, confirmant le rôle central d’ATM

5 Modèles Mathématiques

5.1 Modèle Linéaire-Quadratique (LQ) standard

Le modèle LQ classique décrit la survie cellulaire par :

$$SF = \exp [-\alpha D - \beta D^2] \quad (1)$$

où α (Gy^{-1}) et β (Gy^{-2}) sont des constantes caractéristiques de la lignée cellulaire.

Limitation : Ce modèle ne capture pas l'HRS aux faibles doses.

5.2 Modèle de Réparation Induite (IR)

Proposé par Joiner et Johns, ce modèle introduit une variation de α avec la dose :

$$\alpha(D) = \alpha_r + (\alpha_s - \alpha_r) \exp \left(-\frac{D}{D_c} \right) \quad (2)$$

La fraction de survie devient :

$$SF = \exp \left[-\alpha_r D \left(1 + \frac{\alpha_s - \alpha_r}{\alpha_r} \cdot \frac{1 - \exp(-D/D_c)}{D/D_c} \right) - \beta D^2 \right] \quad (3)$$

Paramètres :

- α_s : Pente initiale (hypersensibilité)
- α_r : Pente à haute dose (résistance)
- D_c : Dose de transition caractéristique

5.3 Modèle MML (2025)

Le modèle de charge mutationnelle minimale optimise la survie cellulaire pour minimiser :

$$M_{total} = M_{radiation} + M_{division} \quad (4)$$

où $M_{radiation}$ représente les mutations induites par les radiations et $M_{division}$ les mutations survenant lors des divisions cellulaires de remplacement.

6 Applications Thérapeutiques : Radiothérapie PLDR

6.1 Principe de la radiothérapie pulsée à faible débit de dose

La radiothérapie PLDR (*Pulsed Low Dose Rate*) exploite le phénomène HRS en délivrant la dose quotidienne de 2 Gy en 10 sous-fractions (pulses) de 0,2 Gy avec un intervalle de 3 minutes.

Point clé

À faibles doses, l'HRS survient dans les tumeurs tandis que les tissus normaux bénéficient d'effets de sur-réparation, créant potentiellement une **fenêtre thérapeutique** favorable.

6.2 Protocole standard PLDR

- Dose par pulse : 0,2 Gy (dans la zone HRS)
- Nombre de pulses : 10
- Intervalle entre pulses : 3 minutes
- Dose totale par séance : 2 Gy
- Débit de dose effectif : 0,067 Gy/min

6.3 Résultats cliniques

Les études cliniques préliminaires montrent :

- Efficacité équivalente à la radiothérapie conventionnelle pour le contrôle tumoral
- Réduction significative de la toxicité des tissus normaux
- Particulièrement prometteur pour la ré-irradiation des tumeurs récurrentes
- Taux de contrôle loco-régional à 1 an : $\sim 40\%$ dans les tumeurs réfractaires

6.4 Essais cliniques en cours

- **NCT03061162** : PLDR pour tumeurs réfractaires
- **NCT04452357** : PLDR pour cancer du pancréas

7 Conclusions et Perspectives

7.1 Synthèse des mécanismes

L'hypersensibilité aux faibles doses dans le domaine des centigrays résulte principalement de :

1. Un **seuil d'activation** du checkpoint G2/M précoce dépendant d'ATM
2. L'incapacité des cellules en phase G2 à arrêter leur progression vers la mitose aux doses $< 20\text{-}30$ cGy
3. Une **réparation inefficace** des cassures double-brin aux très faibles doses
4. Un processus apoptotique qui élimine les cellules progressant vers la mitose avec des dommages non réparés

7.2 Apport du modèle MML

Le modèle de charge mutationnelle minimale de Polgár et al. (2025) apporte une nouvelle perspective en proposant que l'HRS/IRR est une **stratégie évoluée** optimisant la survie tissulaire plutôt qu'un simple défaut de la réponse aux dommages à l'ADN.

7.3 Perspectives de recherche

- Validation clinique élargie de la radiothérapie PLDR
- Combinaison avec des modulateurs du cycle cellulaire pour amplifier l'HRS
- Développement de biomarqueurs prédictifs de la réponse HRS
- Intégration des effets bystander dans les modèles

8 Références Bibliographiques Clés

8.1 Publications fondatrices

1. Joiner MC, Johns H (1988). Renal damage in the mouse : the response to very small doses per fraction. *Radiat Res*, 114(2) :385-398. PMID : 3375433
2. Marples B, Joiner MC (1993). The response of Chinese hamster V79 cells to low radiation doses. *Radiat Res*, 133(1) :41-51. PMID : 8434112
3. Wouters BG, Sy AM, Skarsgard LD (1996). Low-dose hypersensitivity and increased radioresistance in a panel of human tumor cell lines. *Radiat Res*, 146(4) :399-413. PMID : 8927712

4. Joiner MC et al. (2001). Low-dose hypersensitivity : current status and possible mechanisms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 49(2) :379-389. PMID : 11173131
5. Marples B et al. (2004). Low-dose hyper-radiosensitivity : a consequence of ineffective cell cycle arrest. *Radiat Res*, 161(3) :247-255. PMID : 14982490

8.2 Publications sur les mécanismes

6. Fernet M et al. (2010). Control of the G2/M checkpoints after exposure to low doses of ionising radiation. *DNA Repair*, 9(1) :48-57. PMID : 19926348
7. Krueger SA et al. (2010). The effects of G2-phase enrichment and checkpoint abrogation on low-dose hyper-radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 77(5) :1509-17. PMID : 20637979
8. Enns L et al. (2015). Association of ATM activation and DNA repair with induced radioresistance. *Radiat Prot Dosimetry*, 166(1-4) :131-136. PMID : 25903461

8.3 Publications récentes et modèle MML

9. Polgár S, Schofield PN, Madas BG (2022). Datasets of in vitro clonogenic assays showing low dose hyper-radiosensitivity. *Sci Data*, 9(1) :555. PMID : 36075916
<https://www.nature.com/articles/s41597-022-01653-3>
10. Polgár S, Schofield PN, Madas BG (2025). Minimising mutation load as a mechanism for low-dose hyper-radiosensitivity and induced radioresistance. *Research Square* (preprint).
<https://www.researchsquare.com/article/rs-6674497/v1>

8.4 Applications cliniques PLDR

11. Ma CMC (2022). Pulsed low dose-rate radiotherapy : radiobiology and dosimetry. *Phys Med Biol*, 67(3). PMID : 35038688
12. Wong RX et al. (2024). Pulsed low-dose rate radiotherapy for recurrent bone sarcomas. *Radiat Oncol J*, 42(1) :88-94. PMID : 38549388
13. Atak et al. (2025). Pulsed reduced dose rate radiotherapy : a narrative review. *Chinese Clinical Oncology*.
<https://cco.amegroups.org/article/view/139535/html>