

Radiobiologie

Rappels des notions essentielles

Effets directs/indirects

Lésions initiales

Temps

10^{-15}s

10^{-6}s

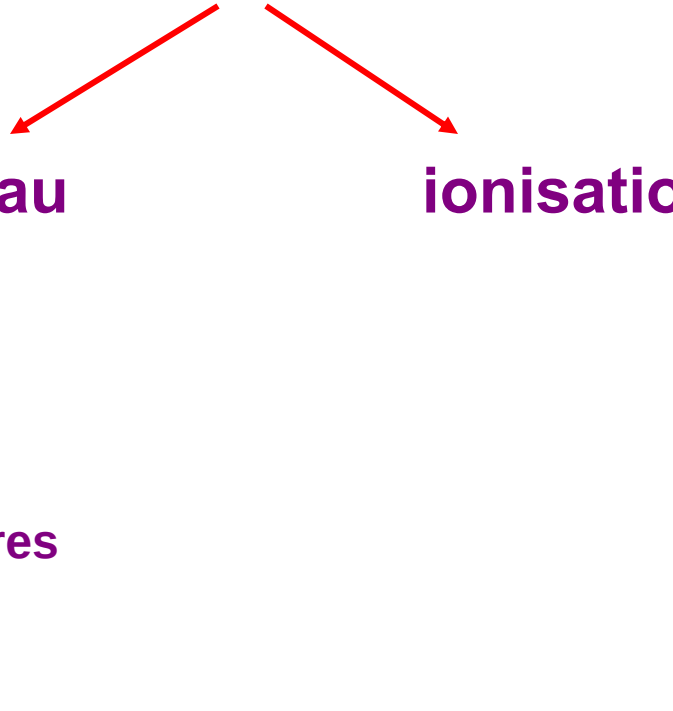
Irradiation

radiolyse de l'eau

ionisation directe

radicaux libres

LESIONS MOLECULAIRES: ADN, PROTEINES, LIPIDES





LOI DE BERGONIÉ ET TRIBONDEAU (1906)

" PLUS UNE CELLULE EST :

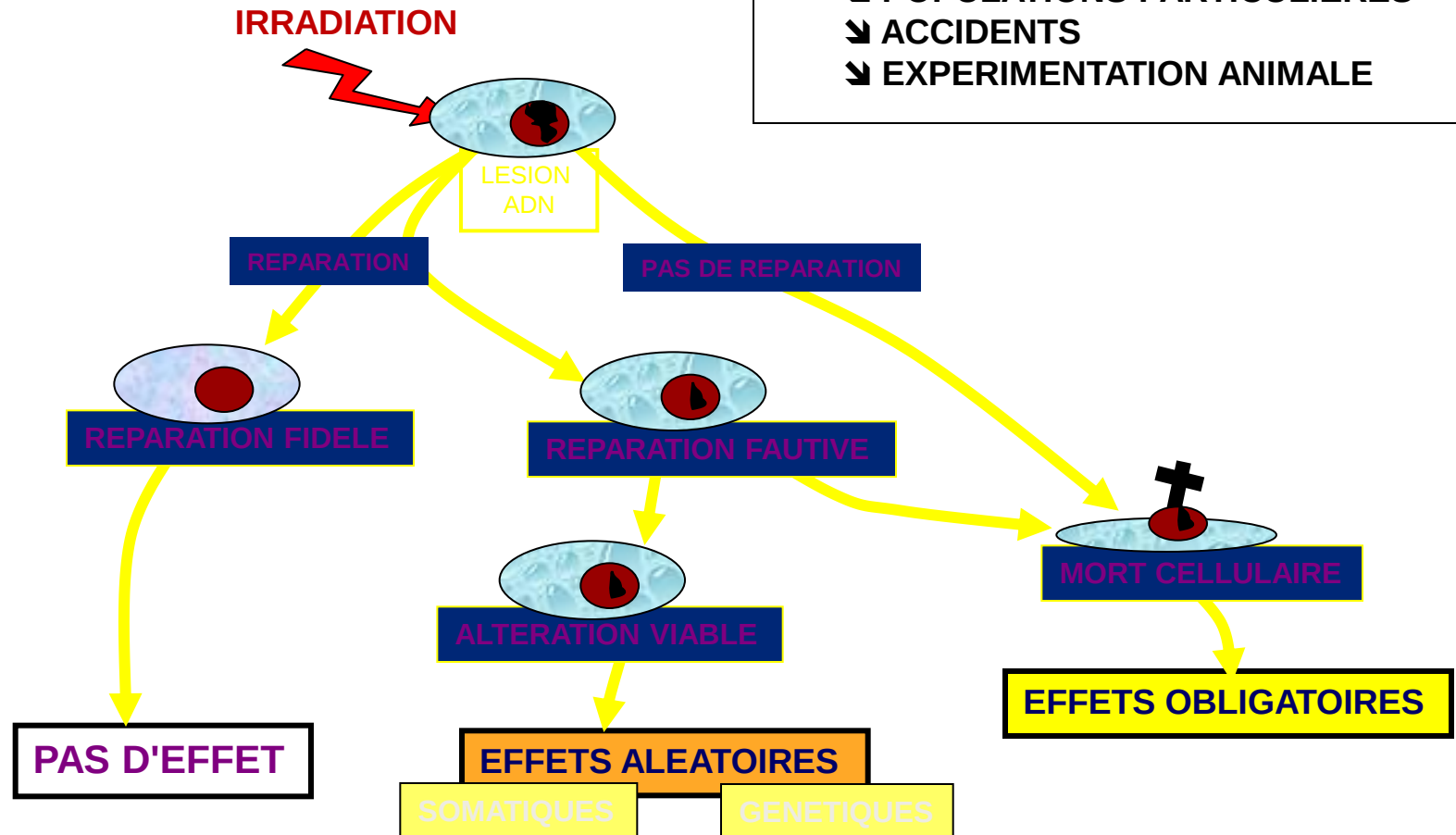
- JEUNE,
- PEU DIFFERENCIEE,
- A FORTE ACTIVITE DE REPRODUCTION,

PLUS ELLE EST RADIOSENSIBLE"

EFFETS SUR L'ORGANISME RADIOPATHOLOGIE

4 GRANDS TYPES D'OBSERVATIONS

- HIROSHIMA, NAGASAKI
- POPULATIONS PARTICULIERES
- ACCIDENTS
- EXPERIMENTATION ANIMALE



EFFETS OBLIGATOIRES OU DETERMINISTES	EFFETS ALEATOIRES OU STOCHASTIQUES
MORT CELLULAIRE	SURVIE DE CELLULES LESEES
→ SEUIL DE DOSE CONNU → OBLIGATOIRES → EFFET PROPORTIONNEL A LA DOSE → GRAVITE LIEE A LA DOSE → CARACTERISTIQUES → GENERALEMENT PRECOCES OU MOYEN TERME	→ PAS DE SEUIL DE DOSE RECONNU → NON OBLIGATOIRES → FREQUENCE PROPORTIONNELLE A LA DOSE → GRAVITE NON LIEE A LA DOSE → NON CARACTERISTIQUES → TARDIFS
• SYNDROME D'IRRADIATION GLOBALE AIGUE • BRULURES RADIOLOGIQUES	• CANCERS • EFFETS GENETIQUES

Organisation tissulaire

Schématiquement

Deux types d'organisation

- Tissus « **compartimentaux** »
 - (en anglais « HIERARCHICAL »)
- Tissus « **non-compartimentaux** »
 - (en anglais « FLEXIBLE »)

Organisation tissulaire

- Tissus compartimentaux

Plusieurs « compartiments »

- Cellules souches
- Compartiment de maturation
- Cellules différenciées

Organisation tissulaire

- Exemple de tissu compartimental

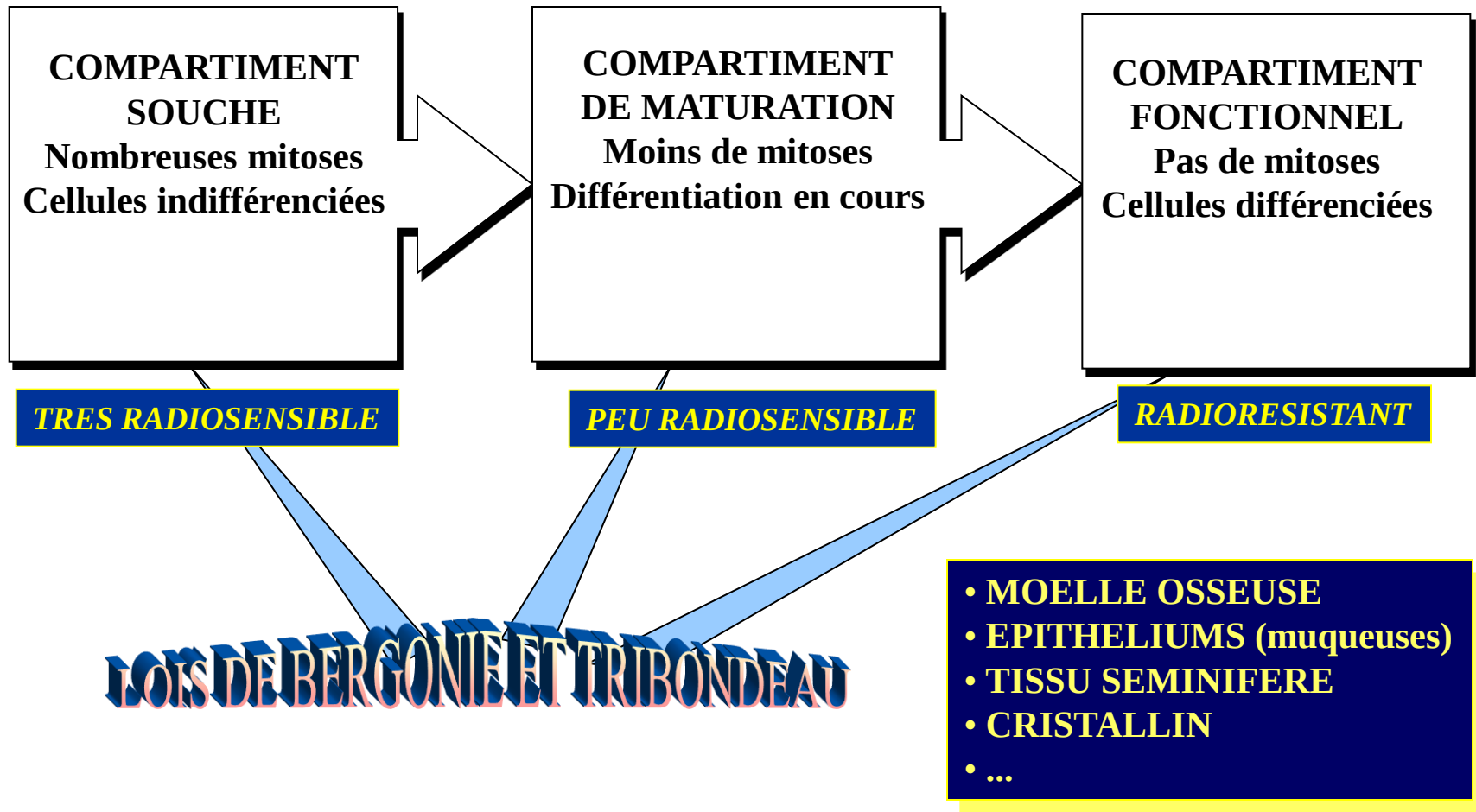
La Moelle osseuse

Trois « compartiments » :

- Les cellules souches (moelle)
- Le compartiment de maturation (moelle)
- Les cellules différenciées (sang)

EFFETS AU NIVEAU TISSULAIRE

TISSUS COMPARTIMENTAUX



Organisation tissulaire

- Tissus compartimentaux

Si l'on ne considère que la mort mitotique,

Seules les cellules qui se divisent seront sensibles à l'action des rayonnements ionisants, c'est-à-dire :

- Les cellules souches (++)
- (Les cellules du compartiment de maturation)

Organisation tissulaire

- Tissus compartimentaux

Les cellules différenciées, qui ne se divisent plus,
sont – théoriquement - **totalément**
radiorésistantes ...

Organisation tissulaire

- Tissus compartimentaux

Si toutes les cellules souches sont détruites,
Le délai d'expression du déficit fonctionnel de
l'organe ou du tissu irradié dépend
étroitement **de la durée de vie des cellules
différenciées**

Organisation tissulaire

- Exemple de la moelle osseuse
 - Neutropénie et thrombopénie sont observées après seulement **quelques jours** (correspondant à la durée de vie –courte- des leucocytes et des plaquettes)
 - En revanche, l'anémie n'est observée qu'après **quelques semaines** (la durée de vie des hématies étant de 120 jours)

Organisation tissulaire

- Tissus non compartimentaux

Comportement très différent

- Pas de cellules souches individualisées
- Chaque cellule de l'organe ou du tissu peut, si nécessaire, jouer ce rôle, pour remplacer une cellule mourant dans le voisinage

Organisation tissulaire

- Tissus non compartimentaux

Si le tissu (ou l'organe) a été irradié, les cellules entrant en mitose pour remplacer les cellules mourant au terme normal de leur vie de cellules différenciées, **meurent de « mort mitotique »**

Avec comme conséquence la **diminution progressive** du nombre de cellules nobles du tissu ou de l'organe en cause

Organisation tissulaire

- Cette diminution progressive peut être très longtemps tolérée par l'organisme ,
- Cependant , arrive un moment où le nombre de cellules atteint un **seuil** considéré comme non-tolérable
- Est alors envoyé un « message » (par Cytokines?) enjoignant à l'ensemble des cellules de l'organe de se diviser pour compenser le déficit ...(mécanisme de l'hypertrophie compensatrice)

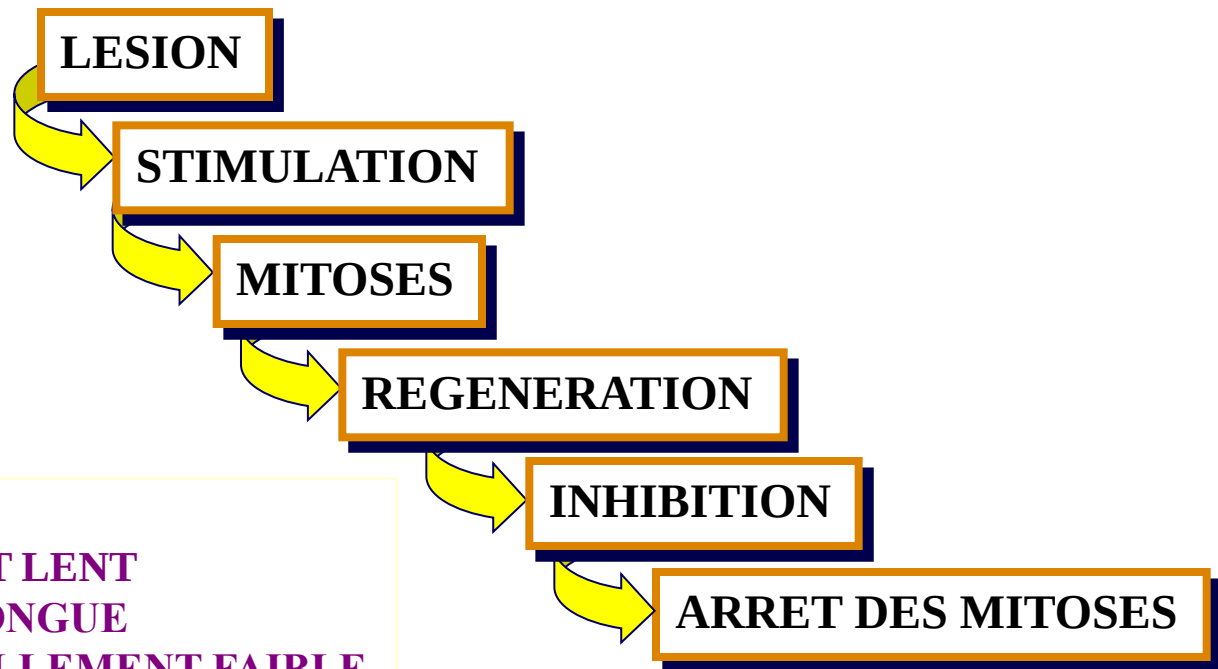
Organisation tissulaire

- Mais comme les cellules ont été préalablement irradiées, elles meurent alors toutes ensemble de **mort mitotique**, pouvant entraîner la disparition complète de l'organe ou du tissu plusieurs mois voire années après l'irradiation ...
- Ce phénomène est décrit comme le phénomène d' « **Avalanche** »

**TISSUS NON COMPARTIMENTAUX
(flexibles ou "non hiérarchisés")**

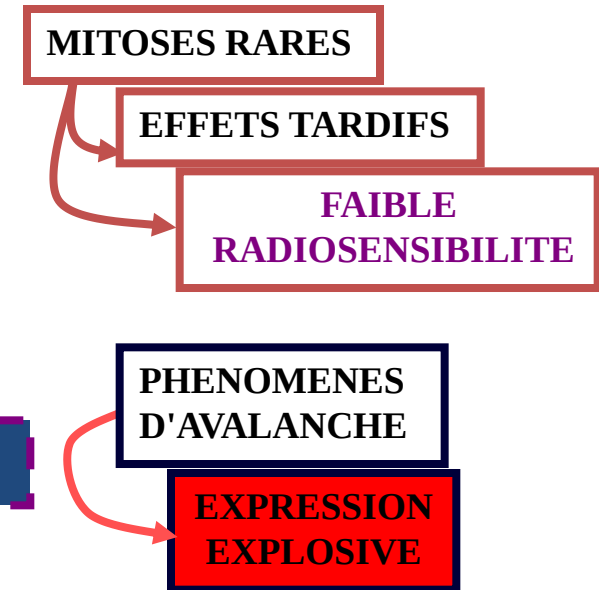
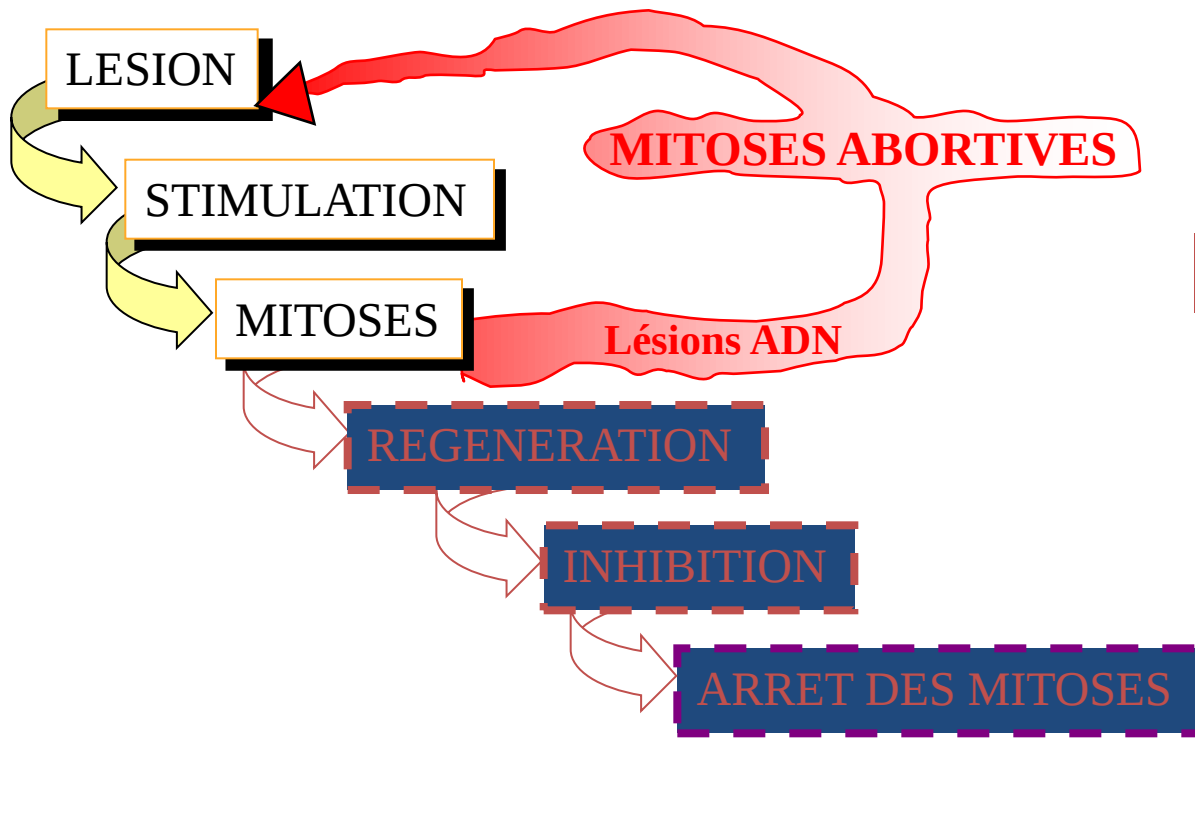
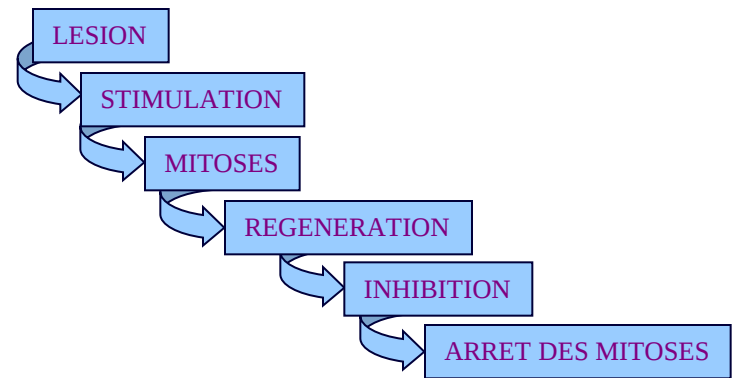
**PAS DE COMPARTIMENT CELLULAIRE
SPECIALISE DANS LA REPRODUCTION**

**RENOUVELLEMENT A LA DEMANDE
PAR MITOSE DE CELLULES FONCTIONNELLES**



- **TISSUS À
RENOUVELLEMENT LENT**
- **CELLULES À VIE LONGUE**
- **TAUX DE RENOUVELLEMENT FAIBLE**
- **FOIE, REIN...**

TISSUS NON COMPARTIMENTAUX



Effets Déterministes **précoces et tardifs**

- Très schématiquement
 - Effets précoces: avant 6 mois
 - Effets tardifs : après 6 mois

Effets précoces et tardifs

- Effets précoces

Si l'on exclut les effets précoces catastrophiques des irradiations accidentelles à très fortes doses,

Les effets précoces sont liés pour l'essentiel aux
**tissus compartimentaux avec cellules
différenciées à durée de vie brève**

Effets précoces et tardifs

- Exemples
 - **Moelle osseuse**
 - **Épiderme**, durée de vie des cellules différenciées (de la cellule souche au stratum corneum) :

3 semaines

- Si destruction de toutes les cellules souches ; la mise à nu du derme (épithélite exsudative) n'est observée qu'au bout de 3 semaines

Effets précoces et tardifs

- Effets tardifs

Physiopathologie beaucoup plus complexe, les effets sont liés :

- En théorie, aux tissus compartimentaux avec durée de vie longue des cellules différenciées (rare ...)
- Aux tissus non compartimentaux, presque toujours à rythme de prolifération lent

Effets précoces et tardifs

Les effets tardifs peuvent être aussi liés :

- Aux lésions tardives directement consécutives à des réactions précoces très sévères
- Au développement d'une **FIBROSE** radio-induite plus ou moins sévère (+++)

Organisation tissulaire

- Les effets varient également avec différents facteurs
 - Le volume irradié
 - Le fractionnement
 - L'étalement....

- **Le fractionnement** en séances espacées de 6 à 24h permet la **réparation des radiolésions moléculaire** (il assure la survie des tissus à renouvellement lent)
- **L'étalement** du traitement sur plusieurs semaines permet la **réparation tissulaire par la repopulation cellulaire** (il assure la survie des tissus à renouvellement rapide).

Effets déterministes: tissus les plus sensibles

- **Organes hématopoïétiques**
- **La peau**
- **Gonades**
- **Le tube digestif**
- **Le cristallin**
- **Le système nerveux central**
- **Tissus embryonnaires**
- **Cas de l'irradiation globale aiguë**

Organes hématopoïétiques

Moelle osseuse

- Un modèle de :
 - Tissu compartimental
 - A temps de doublement rapide
 - Responsable d'effets (très) précoces

Moelle osseuse

Maturation et durée de vie des cellules différenciées

	Maturation	Durée de vie
Granulocytes neutrophiles Lignée plaquettaire Lignée rouge	5-13 jours 4-10 jours 4-7 jours	6-24 heures 8-9 jours 120 jours

Moelle osseuse

- La radiosensibilité particulière des cellules souches hématopoïétiques est connue depuis le début du XX^{ème} siècle
- Cette radiosensibilité est responsable (en l'absence de traitement) de l'effet léthal des irradiations totales dépassant quelques Gy
- Avec une « DL 50 » (dose létale 50%) d'environ 4-5 Gy

Moelle osseuse

- Si l'irradiation (thérapeutique ou accidentelle) est **localisée**, on considère qu'une dose de **15-20 Gy** tue toutes les cellules souches dans le volume irradié
- Cependant, les zones de moelle osseuse non irradiée peuvent compenser le déficit et **ré-ensemencer** les territoires irradiés

Moelle osseuse

Les conséquences hématologiques sont donc directement proportionnelles au pourcentage de moelle osseuse irradiée

- Plus ce volume est important
- Plus l'aplasie sera sévère

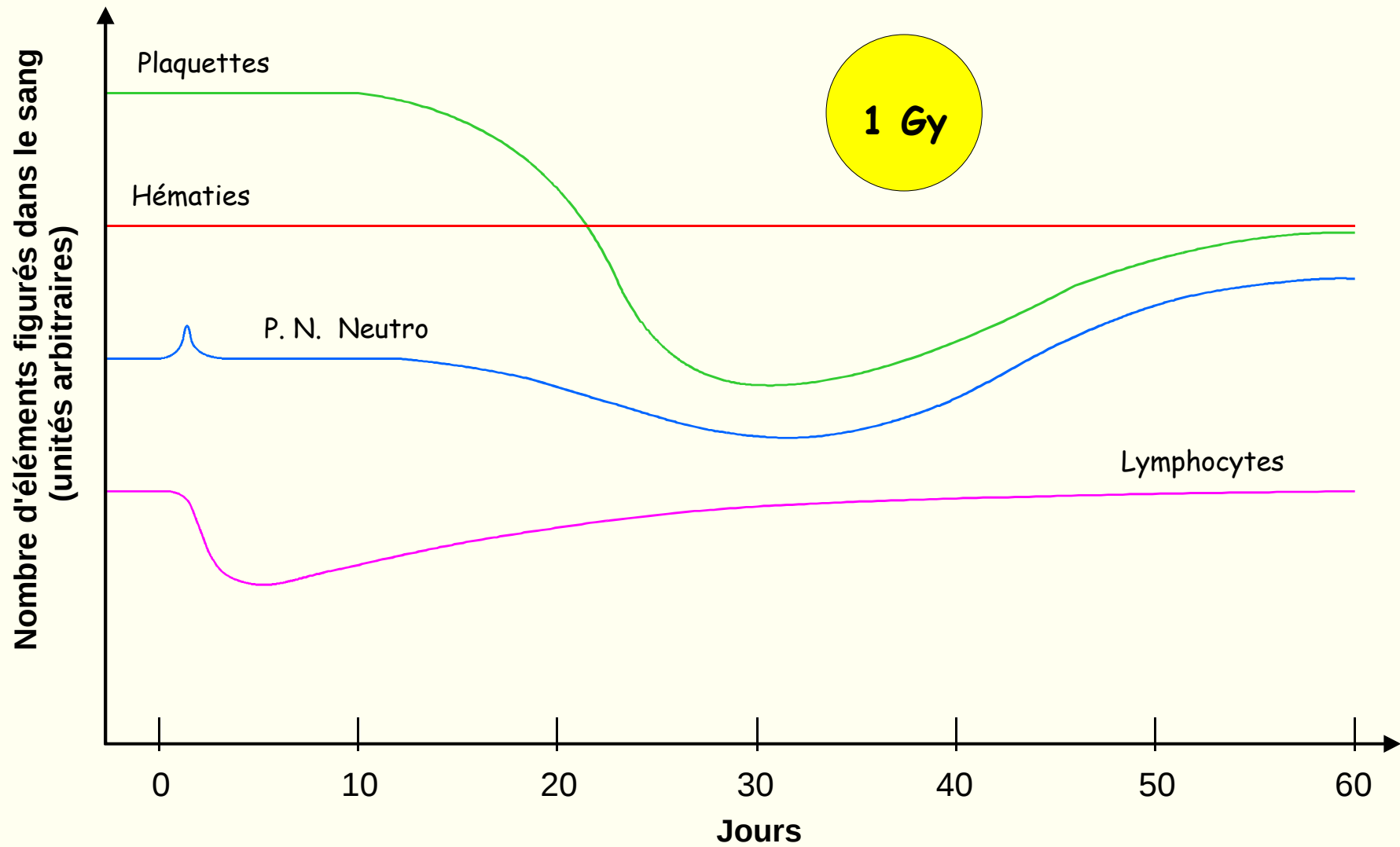
Moelle osseuse

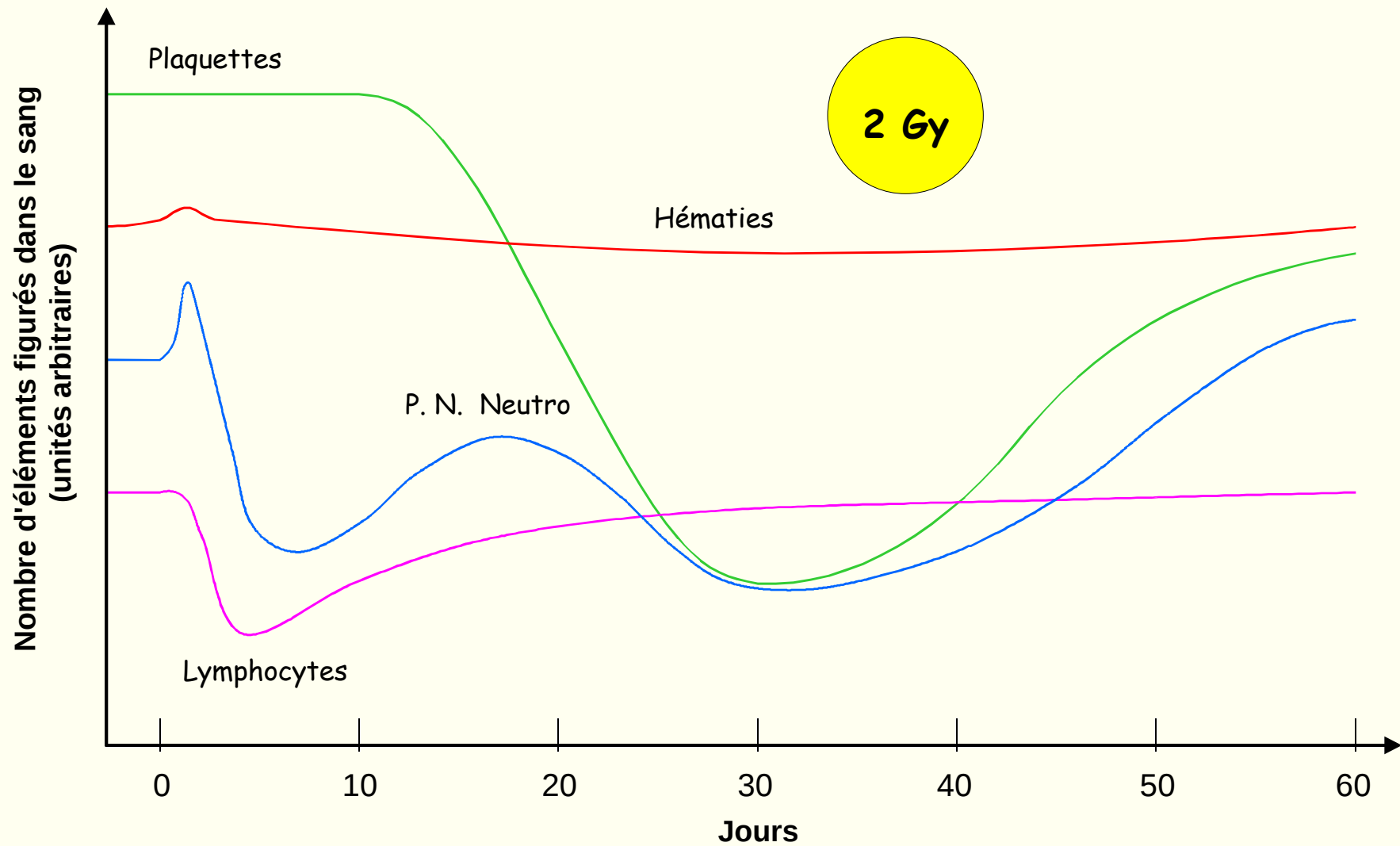
- Cependant le paramètre « Volume » dépend étroitement de l'âge du patient
- La distribution de la moelle osseuse variant (beaucoup...) selon l'âge
 - **Chez le nourrisson et le jeune enfant** : pratiquement tous les os contiennent de la moelle osseuse
 - **Chez l'adulte de 40 ans** : la moelle osseuse se concentre dans les vertèbres et les os plats
 - 50% dans le rachis lombaire et les os du pelvis
 - 30% dans les os du thorax (vertèbres et côtes)
 - **Chez le sujet âgé** : quasiment toute la moelle osseuse s'est concentrée dans les os du bassin

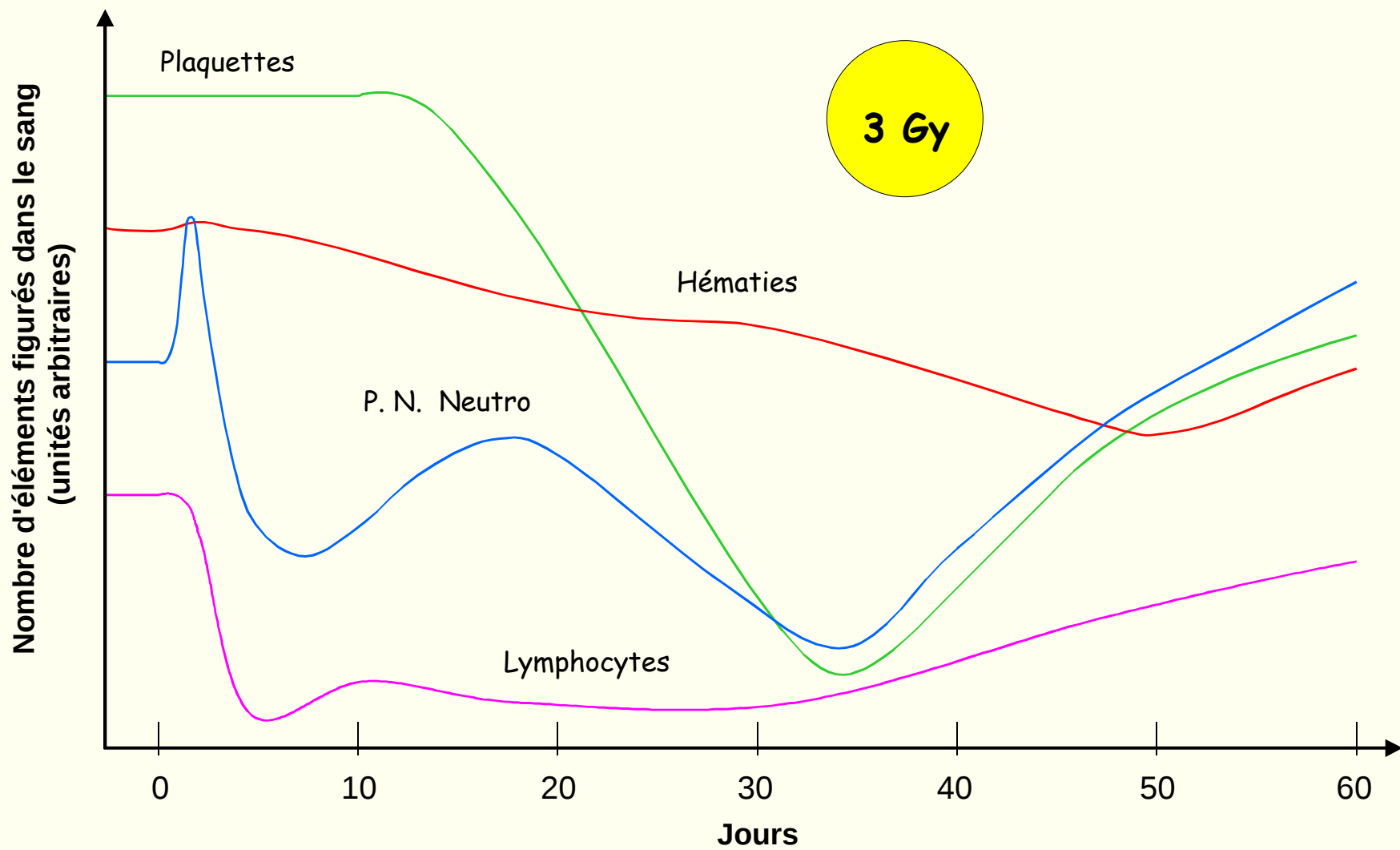
Si bien qu'une irradiation localisée du bassin est susceptible d'entraîner une aplasie sévère chez un sujet âgé (ce qui est exceptionnel chez un adulte jeune)

Moelle osseuse

- Compte tenu de sa prolifération rapide, la moelle osseuse est **très sensible à l'étalement** de l'irradiation
- À l'inverse , comme la plupart des tissus / organes responsables d'effets précoces, la moelle osseuse est **peu sensible au fractionnement**





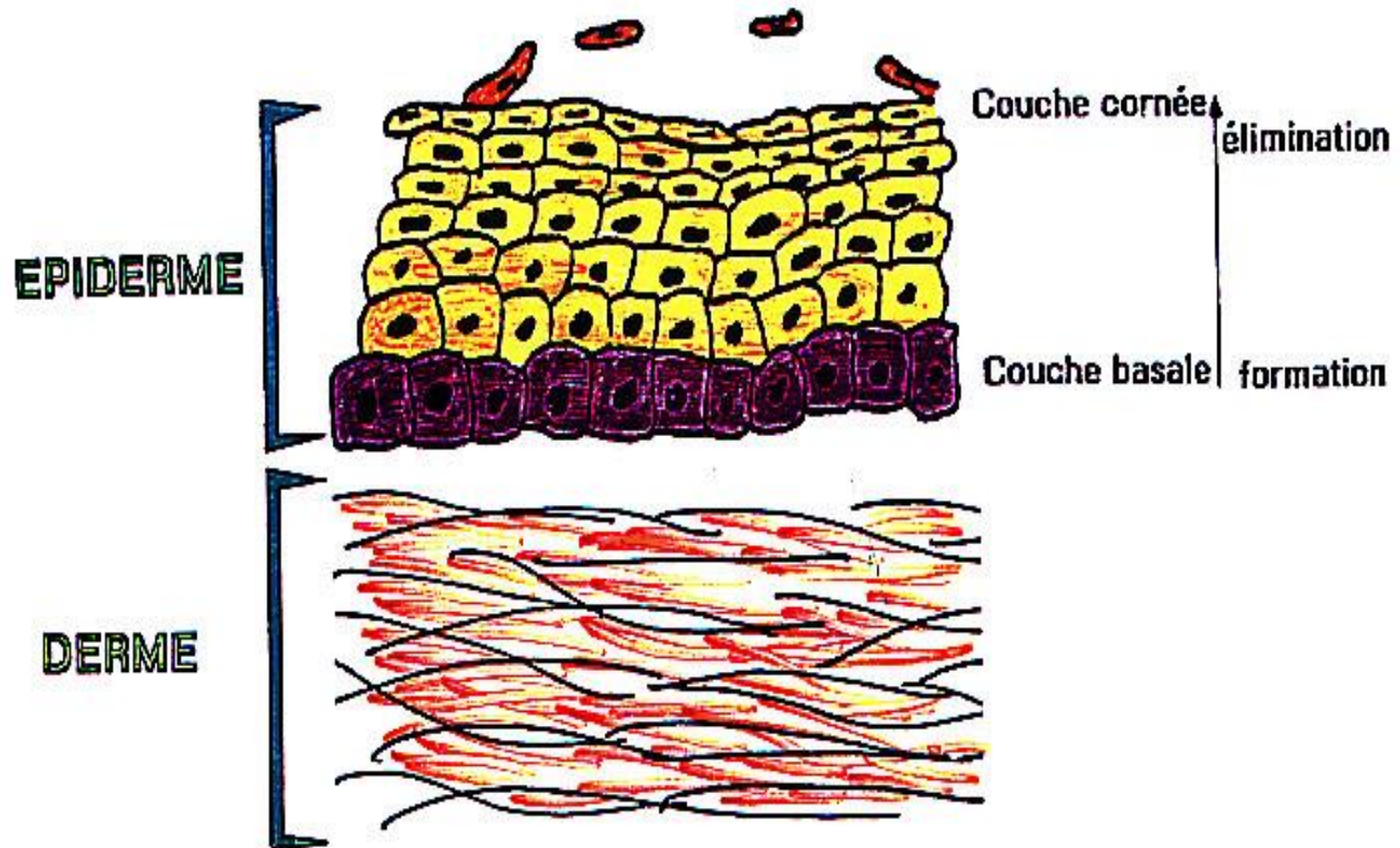


La Peau

- Trois couches :
 - **Épiderme** (compartimental)
 - **Derme** (non compartimental)
 - **Hypoderme** (non compartimental)

La peau peut présenter des complications précoces (aiguës) et/ou tardives (chroniques)

STRUCTURE DE LA PEAU



Peau

- Effets précoces (aigus)

Après une dose unique délivrée à haut débit

- 4-5 Gy : Épilation simple et transitoire
- 6-12 Gy : Érythème, puis pigmentation
- 12-15 Gy : Épithélite sèche, avec érythème et desquamation
- 15-25 Gy : Épithélite exsudative (mise à nu du derme)
- > 25 Gy : Radionécrose

Ex: Peau

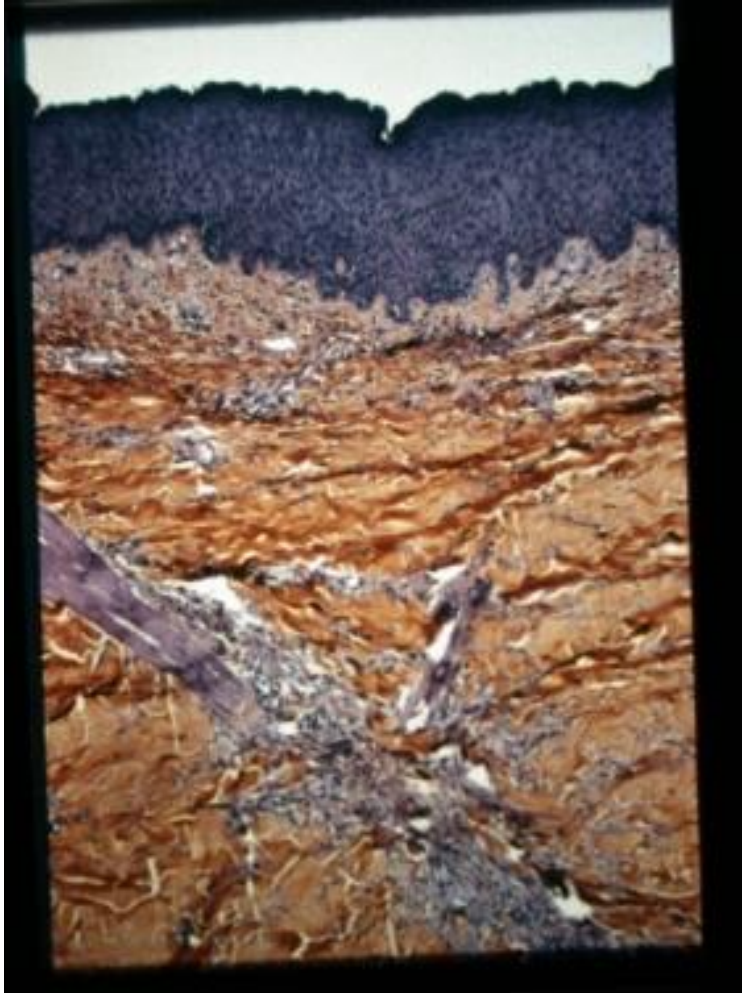


Radiodermite



Radionécrose

Ex: Peau



Fibrose cutanéomu-sculaire

Peau

- Effets précoces (aigus) :

Liés essentiellement à **l'épiderme**

- *Très sensibles* à l'étalement
- *Peu sensibles* au fractionnement

Peau

- Effets tardifs (chroniques)

Impliquent les **trois couches cutanées** (alors que les effets précoces impliquaient surtout l'épiderme)

Aspects cliniques *très différents* des réactions précoces

- ***Peu sensibles*** à l'étalement
- ***Très sensibles*** au fractionnement

Peau

- A noter

Les effets tardifs (chroniques) peuvent survenir :

- Soit *après une irradiation aiguë* (qui a pu être responsable de réactions précoces)
- Ou *après une irradiation « chronique »* à très bas débit de dose, qui n'a entraînée par elle-même **aucune réaction cutanée** (Cas des pionniers de la Radiologie ...)

Peau

- Effets tardifs (chroniques)

Peuvent combiner de diverses façons

- Atrophie cutanée
- Fibrose (sclérose) cutané-sous-cutanée
- Hypo ou hyperpigmentation
- Télangiectasies
- Hyperkératose
- Modifications des phanères (ongles, pilosité)

Peau

- Ces effets tardifs peuvent évoluer vers des complications plus ou moins sévères :
 - Gêne fonctionnelle
 - Radionécrose tardive
 - Cancers secondaires (radio-induits)

[Lien site IRSN](#)

traitement des brûlures radiologiques

| Formes cliniques des brûlures radiologiques et traitement

Doses	De 4 à 6 grays	De 6 à 12 grays	De 12 à 15 grays	De 15 à 25 grays	Supérieures à 25 grays
					
Réactions, formes cliniques	Dépilation transitoire	Érythème similaire à celui observé en cas de coup de soleil	Desquamation sèche	Desquamation humide avec cicatrisation spontanée	Radionécrose sans cicatrisation spontanée
Traitement	Pas de traitement	Pommade à base de corticoïdes + analgésiques ou anti-inflammatoires	Traitement anti-infectieux + tulle gras et prise en charge de la douleur	Analgésiques, antibac- tériens ou antifongiques en cas de complication infectieuse + tulle gras	Excision chirurgicale avec injection locale de cellules souches

- Voir pdf cas clinique brûlure Angers





Image 4a. Radionécrose chronique à 3 ans d'évolution après radiologie interventionnelle cardiaque.



Image 4b. Couverture par lambeau musculo-cutané de grand dorsal.

- Radiologie interventionnelle et effets indésirables [lien](#)
- Comment reconnaître et traiter rapidement une radiolésion accidentelle [lien](#)

Gonades

- Testicules

- Fonction de spermatogenèse :
 - oligospermie pour $\sim 0,5$ Gy
 - stérilité transitoire pour ~ 2 Gy
 - stérilité définitive pour ~ 6 Gy
- Fonction hormonale très peu perturbée par les expositions

- Ovaires

- Fonction hormonale et émission d'ovules sont étroitement liées
- L'efficacité des expositions est en rapport direct avec l'âge :
 - ménopause pour 12 à 15 Gy chez une femme de 25 ans
 - ménopause pour ~ 7 Gy chez une femme de 40 ans

Le tube digestif

- Un organe complexe comprenant
 - Un tissu compartimental
 - Un (ou plusieurs) tissus non compartimentaux

Pourra présenter **successivement des effets précoces et des effets tardifs**

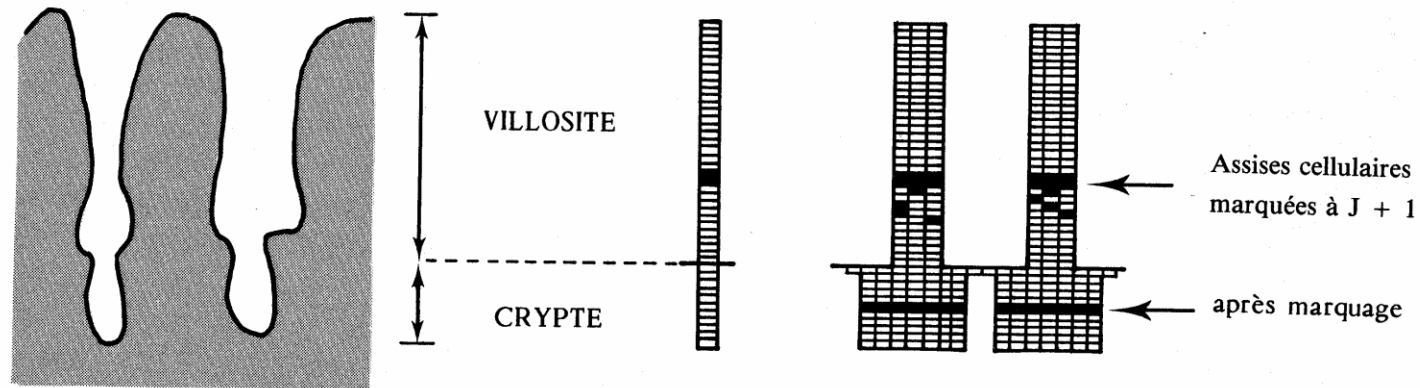


Figure V.10

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

Le tube digestif

● Le tube digestif :

- Un tissu compartimental : **la muqueuse**, responsable d'effets précoces
- (diarrhée, douleurs abdominales)
- Plusieurs tissus non compartimentaux : **sous-muqueuse, musculieuse, séreuse**, possiblement responsables d'effets tardifs (sténose, occlusion, obstruction...)

Tube digestif

- L'atteinte du tractus digestif par de fortes doses peut mettre en cause le pronostic vital.
- Pour des expositions uniques :
 - 1 à 2 Gy ↓ nausées, vomissements tardifs
 - ~ 3 Gy ↓ vomissements précoces
 - ~ 4 Gy ↓ diarrhées
 - ~ 5 Gy ↓ diarrhées sanglantes
 - ~ 6 Gy ↓ perforations digestives

Le cristallin

- Les cristallins présentent une sensibilité très particulière à l'exposition aux rayonnements ionisants:
 - L'effet appartient à la catégorie déterministe, mais...
 - il est tardif, et ...
 - plus important pour des expositions aux neutrons que pour les autres rayonnements
- Le résultat est l'apparition d'une cataracte
- Seuil d'apparition :
 - ~ 10 Gy pour les photons
 - ~ 5 à 8 Gy pour les neutrons

Le SNC

- Effets tardifs :
 - L'exemple **du Système Nerveux Central**
 - Les neurones ne se divisent pas, donc sont résistants à la «mort mitotique»
 - Mais on connaît des lésions tardives du SNC, parfois sévères

Le SNC

- En fait, ces lésions tardives du SNC sont liées :
 - **Aux cellules gliales**
 - **A l'endothélium vasculaire**

Tous deux étant des tissus non compartimentaux
à prolifération lente

Effets tératogènes des rayonnements ionisants

Effets tératogènes = anomalies provoquées au “foetus” par un agent extérieur.

On distingue 3 étapes après fécondation :

1. Période de préimplantation (de 0 à 7-9 jours)
2. Période d'organogenèse (de 10 jours à la fin du 2^{ème} mois)
3. Période foetale

Effets tératogènes

Les conséquences de l'irradiation *in utero* dépendent de la période de grossesse:

1. Période de préimplantation
 - Conséquences “tout ou rien”
2. Période de l'organogenèse
 - Risque de malformations congénitales
3. Période foetale
 - Risque de mal développement (retard de croissance, retard mental...)

EFFETS SUR L'EMBRYON

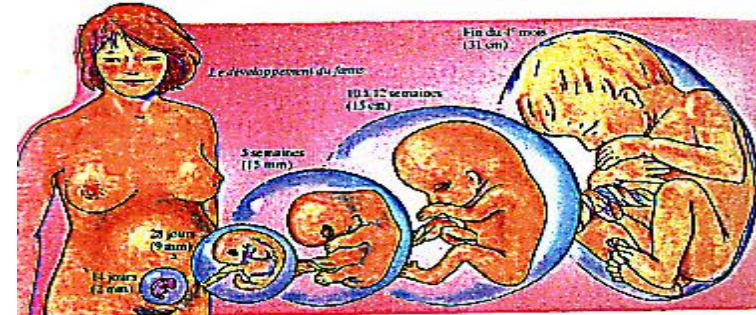
□ L'EMBRYOGENESE S'ETEND DE LA FECONDATION A LA FIN DU DEUXIEME MOIS(FOETOGENESE, AU DELA)

□ CORRESPOND A LA PERIODE DE DIFFERENCIATION DE CHACUN DES ORGANES

□ PERIODE DE GRANDE SENSIBILITE A TOUS LES AGRESSIFS : RADIATIONS IONISANTES, VIRUS, PARASITES, AGENTS CHIMIQUES...

□ APPRECIATION DU RISQUE ET CONDUITE PRATIQUE : EVITER L'IRRADIATION DES FEMMES ENCEINTES

- DOSE INFERIEURE A 100 mSv : RISQUE NEGLIGEABLE
- DOSE SUPERIEURE A 200 mSv : INTERRUPTION DE GROSSESSE CONSEILLEE
- DOSE DE 100 A 200 mSv : ATTITUDE MODULEE

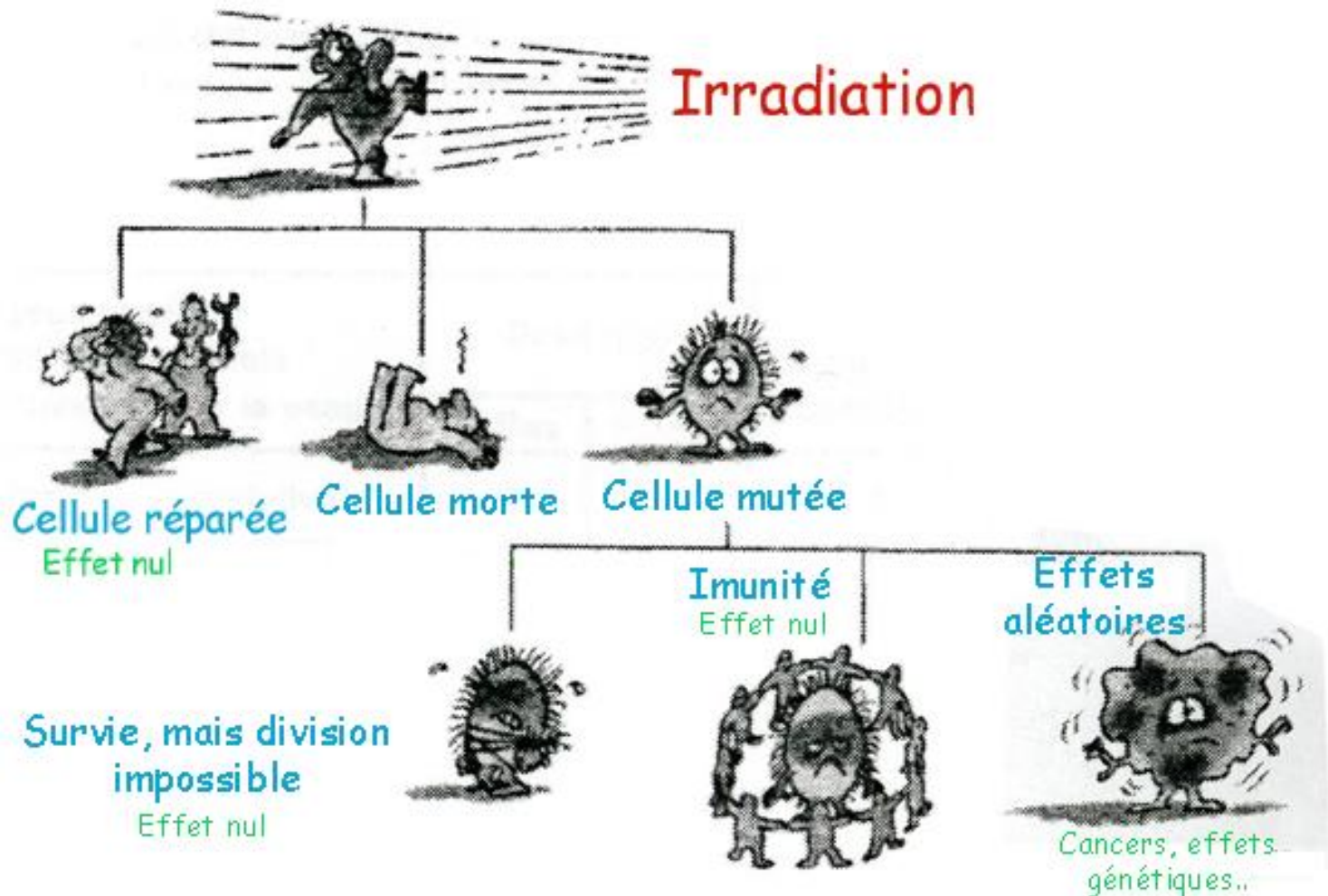


Effets stochastiques

1) Induction de cancers

2) Effets génétiques

Quelques exercices



Une personne a reçu une irradiation accidentelle au corps entier par des rayonnements gamma délivrant une dose de 4 Gy.

Quelle est la probabilité de survie, en l'absence de traitement ?

Quelle est la principale cause de mortalité ?

Après quel délai approximatif survient la phase critique ?

Réponses :

- **La probabilité de survie après une irradiation accidentelle γ au corps entier de 4 Gy est voisine de 50%.**
- **La principale cause de mortalité est la pancytopénie, par atteinte du compartiment souche de la moelle, et ses conséquences (infections, hémorragies, etc.).**
- **La phase critique survient 2 à 3 semaines après l'irradiation par le non renouvellement des cellules circulantes**

Lorsqu'on réalise une scintigraphie osseuse, il est de coutume d'effectuer un « balayage » corps entier, même dans les cas où la pathologie ne semble intéresser qu'un seul segment osseux.

A l'opposé, lorsqu'on réalise des radiographies osseuses on se limite souvent au segment osseux concerné.

Quelles sont les explications ?

- Réponses : Rappelons les principes de Justification, Optimisation, Limitation.
- Le radiotraceur étant déjà injecté, la réalisation d'un balayage corps entier n'augmente pas la dose. Il peut par ailleurs apporter des informations utiles : - étude de la symétrie entre 2 membres; - mise en évidence d'autres foyers non soupçonnés, etc...

L'accident de Tchernobyl a eu pour conséquences une augmentation du cancer de la thyroïde chez l'enfant.

- Pourquoi la thyroïde ?**
- Pourquoi l'enfant ?**

- Réponse :

La thyroïde concentre l'iode pour fabriquer les hormones thyroïdiennes. L'iode-131 est un des principaux radionucléides largués dans l'atmosphère, après l'accident.

Les besoins en hormones thyroïdiennes sont élevés chez l'enfant; quantité d'iode incorporé presque identique à l'adulte alors que la taille « masse » de l'organe est plus faible, d'où des doses à l'organe beaucoup plus élevées que chez l'adulte.

- ***De plus, problème du lait contaminé + consommé par l'enfant.***
- ***Thyroïde de l'enfant plus vulnérable, car phase de croissance de l'organe, multiplication cellulaire = radiosensibilité.***

Dernière question évaluation 2015

Question 6 : QCM

Entourer les propositions justes (les erreurs sont sanctionnées)

- a) L'irradiation naturelle externe est due pour une grande part à l'exposition à l'Argon
- b) L'ordre de grandeur de l'exposition naturelle externe est de quelques Sievert par an
- c) Le principe ALARA fait partie de la loi de justification
- d) Un tissu compartimental est plus radiosensible qu'un tissu non compartimental
- e) Les rayonnements bêta ne sont pas dangereux en contamination externe
- f) La Dose Létale 50 est la dose qui correspond à une probabilité de survie de 50%, en l'absence de traitement.
- g) le principe de limitation des doses ne s'applique pas pour les patients

Surirradiés d'Épinal : le procès

Les faits



Près de **5 000 personnes** potentiellement exposées à des **surirradiations** en raison d'erreurs dans le manie-ment d'appareils de radiothérapie, lors de traitements à l'hôpital d'Épinal entre 2001 et 2006.

Les victimes

450 patients sérieusement touchés



200 patients se sont portés partie civile



24 ont subi un **surdosage d'environ 20%**, les autres entre 8 et 10%

7 d'entre eux sont morts

Les prévenus

Poursuivis pour homicides et blessures involontaires, et non-assistance à personnes en danger :

- **2 médecins radiothérapeutes**
- **1 radiophysicien**

Poursuivis pour non-assistance à personnes en danger :

- **L'ancienne directrice de l'hôpital**
- **L'ancienne directrice de la Ddass**
- **Le directeur de l'Agence régionale d'hospitalisation**
- **L'hôpital d'Épinal en tant que personne morale**

Surirradiés d'Epinal

- L'affaire dite des surirradiés d'Epinal a commencé au début des années 2000. En France, suite à une erreur de programmation dans le système de planification des traitements, des patients atteints de cancers (essentiellement de la prostate) ont été irradiés avec des doses supérieures de 20 à 30 % par rapport à la prescription.
- Près de 450 patients, principalement traités pour un cancer de la prostate, avaient été victimes de surirradiations dans l'établissement entre 2001 et 2006, lors de deux incidents différents. Douze en sont morts, et beaucoup souffrent de séquelles très graves.
- La cour d'appel de Paris a confirmé jeudi 2 juillet 2015 la culpabilité (notamment pour homicide et blessures involontaires) des deux médecins et du radiothérapeute poursuivis pour le scandale des surirradiations à l'hôpital d'Épinal, pire accident de ce type jamais enregistré en France

Rapport de l'IRSN

- Au centre hospitalier Jean Monnet d'Epinal (Vosges), plusieurs erreurs, à différentes périodes, ont conduit au surdosage de patients traités par radiothérapie. En voici la chronologie :
- un accident grave a affecté, entre mai 2004 et août 2005, 24 patients. Traités pour un cancer de la prostate, leur dose a été trop importante à cause d'une mauvaise utilisation du logiciel de planification du traitement ;
- un dysfonctionnement systématique pour les patients traités entre 2001 et 2006 pour un cancer de la prostate. Cela représente environ 400 patients. En effet, à chaque séance de contrôle de positionnement, chaque patient recevait une dose, jamais comptabilisée ;
- un deuxième dysfonctionnement systématique de paramétrage, entre 1989 et 2000, d'un autre logiciel de planification du traitement a conduit à des temps d'irradiation légèrement plus longs. Ainsi, sur l'ensemble des cancers traités au centre hospitalier d'Epinal durant cette période - soit 5000 patients -, environ 300 auraient reçu un excès de dose possiblement dommageable (supérieur à 7%).
- L'IRSN a été chargé d'étudier minutieusement les différents surdosages de l'ensemble des patients.

Tableau 6 des maladies professionnelles

- Anémie, leucopénie, thrombopénie ou syndrome hémorragique consécutif à une exposition aiguë.....30 jours
- Anémie, leucopénie, thrombopénie ou syndrome hémorragique consécutif à une exposition chronique 1an
- Blépharite ou conjonctivite..... 7 jours
- Kératite..... 1 an
- Cataracte..... 10 ans
- Radiodermites aiguës..... 60 jours
- Radiodermites chroniques..... 10 ans
- Radio-épithélite aiguë des muqueuses..... 60 jours
- Radiolésions chroniques des muqueuses.....5 ans
- Radionécrose osseuse..... 30 ans
- Leucémies..... 30 ans
- Cancers bronco-pulmonaire primitif par inhalation 30 ans
- Sarcome osseux..... 50 ans

Liens utiles

- [http://radioactivite4.free.fr/radioactivite.Les effets biologiques.htm](http://radioactivite4.free.fr/radioactivite.Les_effets_biologiques.htm)