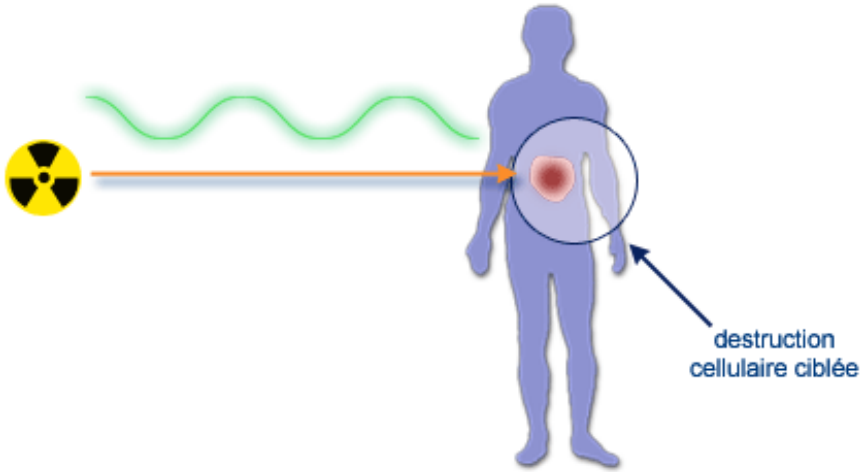
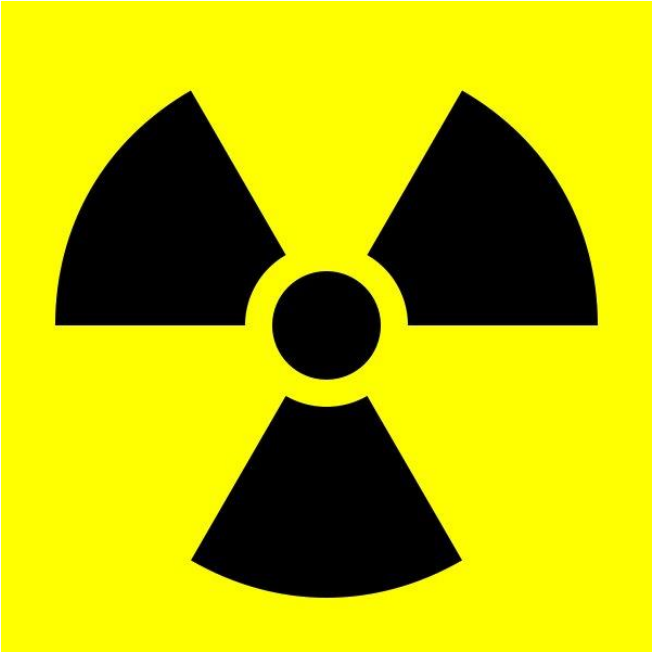
RADIOBIOLOGIE

IMRT 1, S1

UE 3.8 avec radioprotection



- Plusieurs intervenants
- 8h de cours
- 4h de TD
- Évaluation



Code d’accès cours UE 3.8

- Aller sur le site easyclass.com
- Entrer le code apprenant suivant :

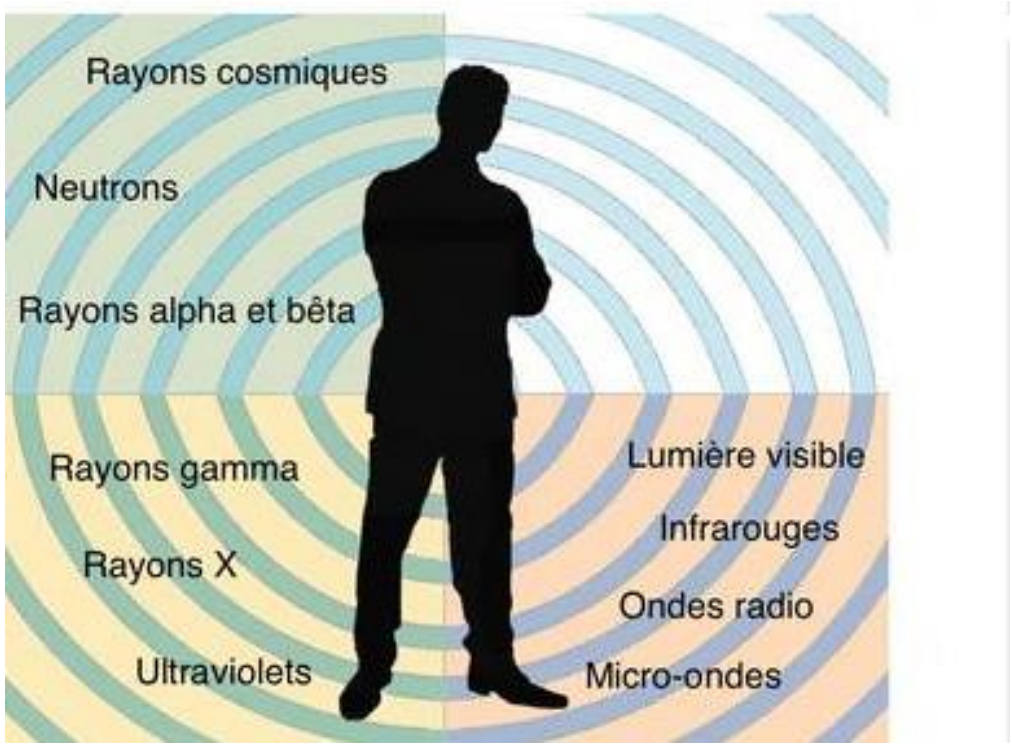
YQP3-31CW

INTRODUCTION

- Déf : **radiobiologie** = étude scientifique des effets biologiques des **rayonnements ionisants** sur les êtres vivants
- Objectifs du cours : comprendre les mécanismes (depuis les particules fondamentales jusqu'à l'homme) qui permettent d'expliquer l'action des radiations ionisantes sur l'être humain et les différentes pathologies induites : **radiopathologie**.
- Intérêts :
  - ✓ En pratique médicale, les notions fondamentales de radiobiologie sont nécessaires pour assurer un comportement rationnel en matière de **radioprotection**.
  - ✓ Mettre en œuvre des techniques de **radiothérapie**

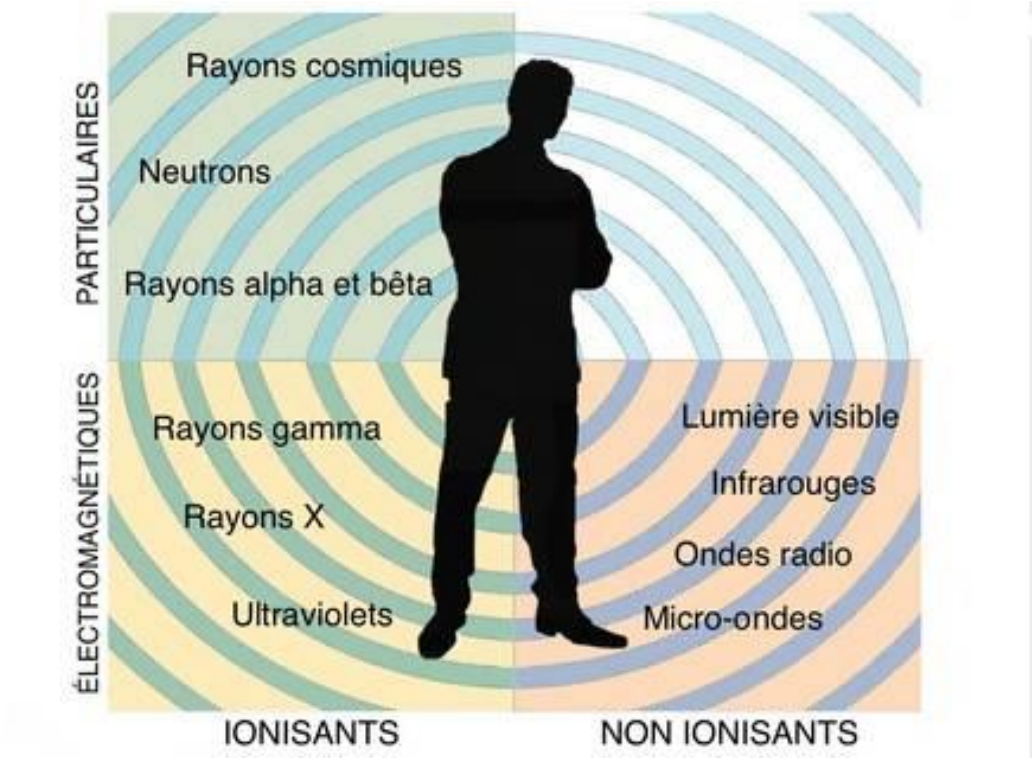
Qu’est-ce qu’un rayonnement ou radiation ?

- Émission de rayons lumineux => radiations électromagnétiques
- processus d'émission ou de transmission d'énergie impliquant une onde, une particule.
- Exemples :

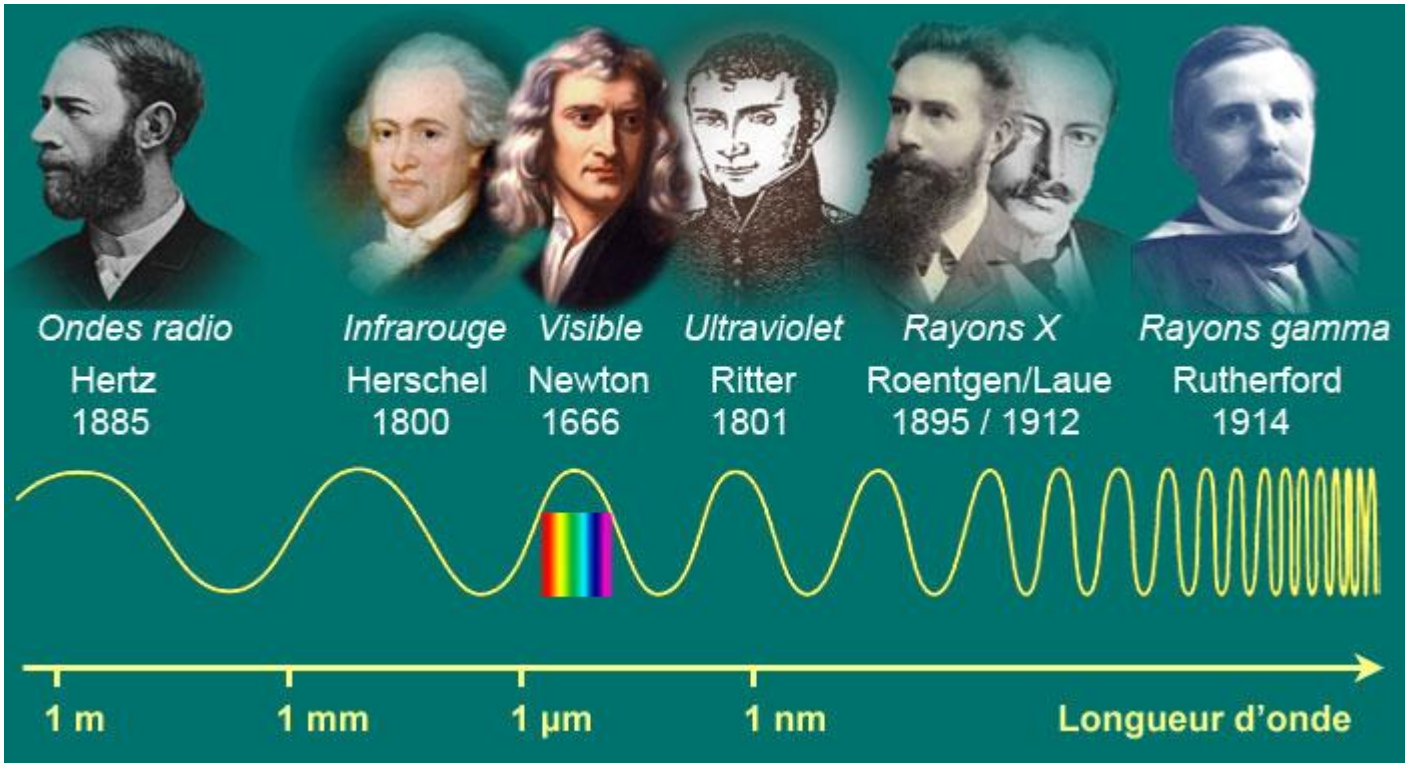


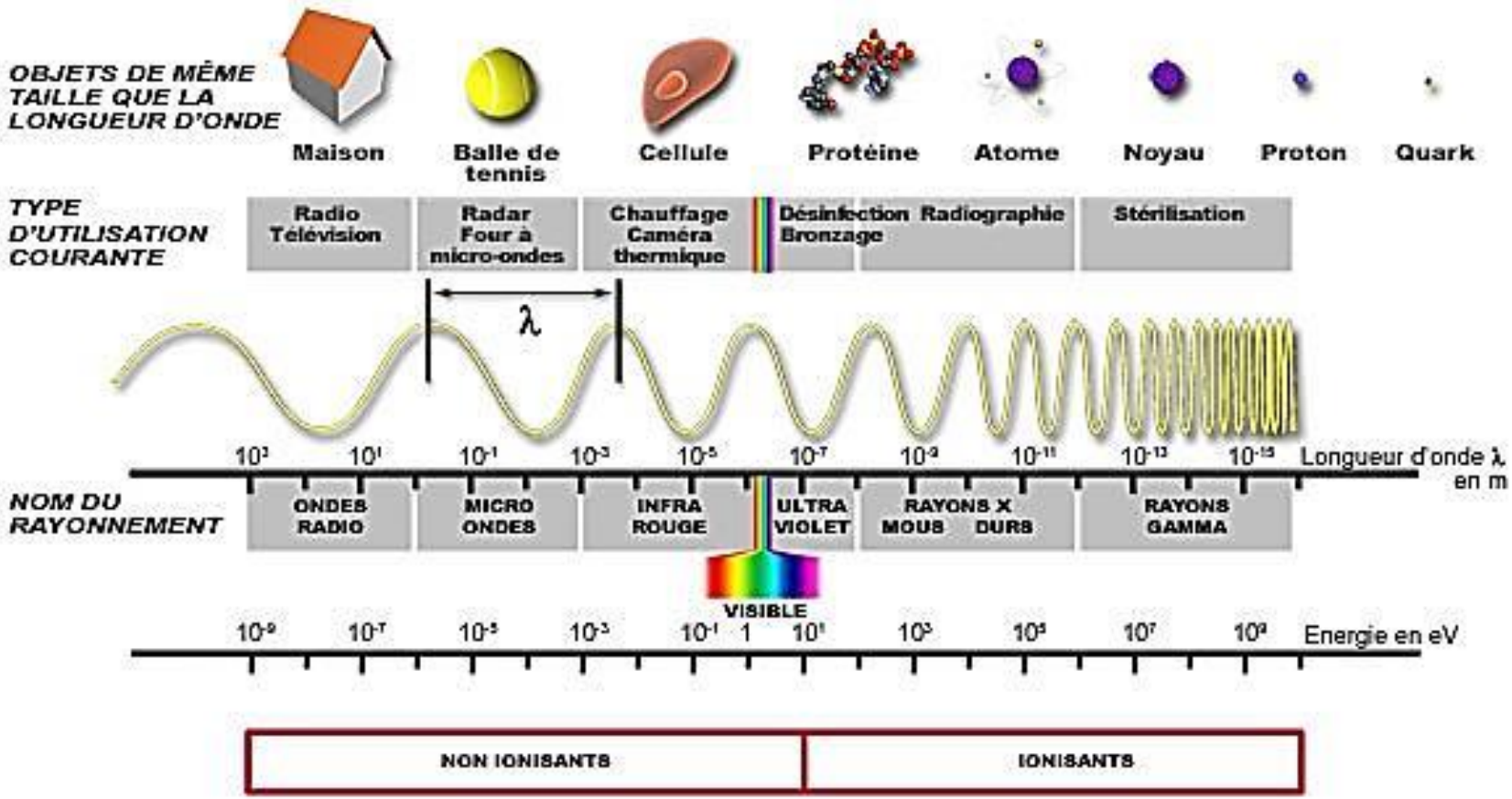
CLASSIFICATION DES RAYONNEMENTS

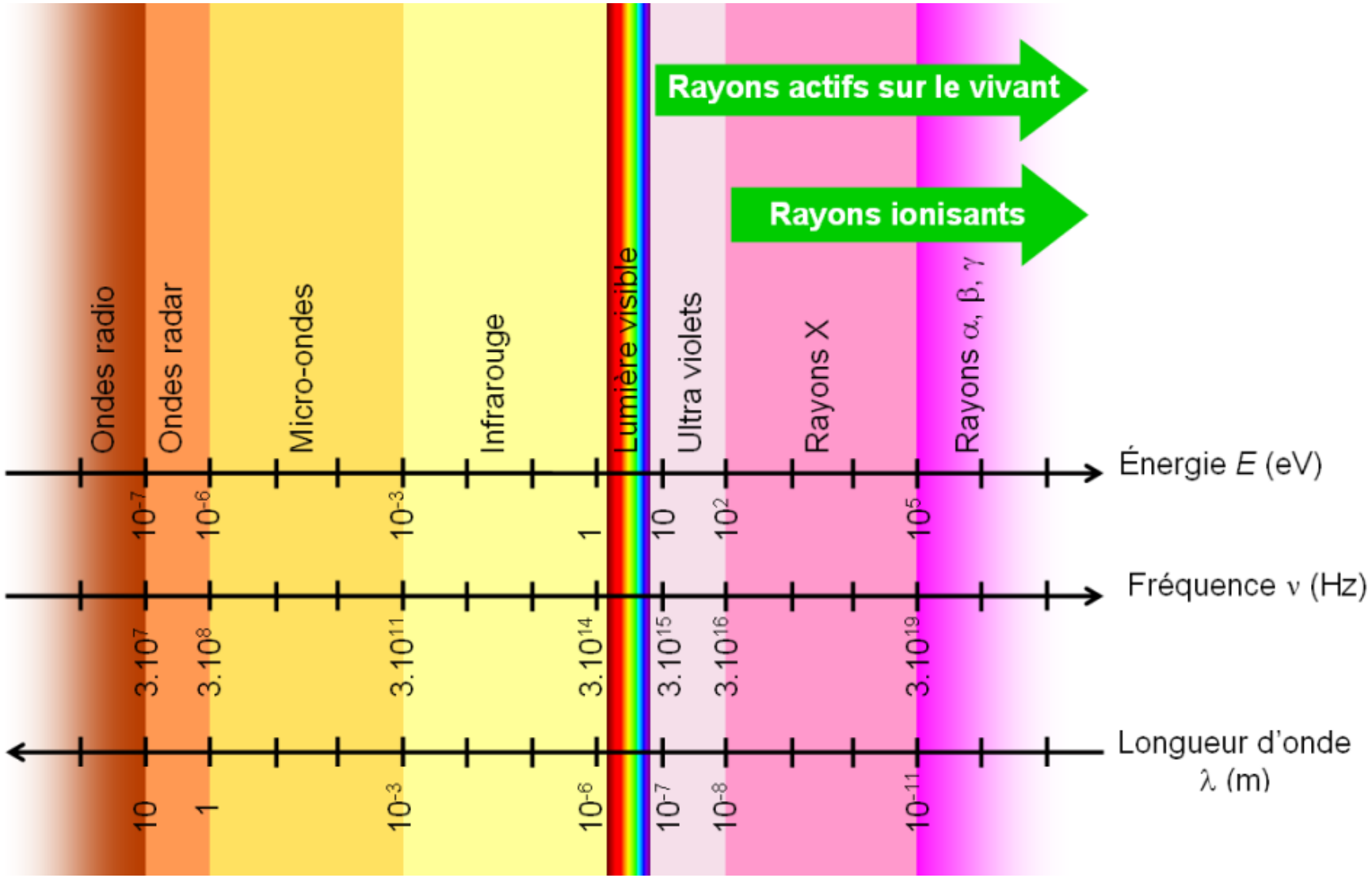
- Selon la nature du rayonnement:
rayonnements électromagnétiques/rayonnements particulaires
- Selon les effets du rayonnement sur la matière:
rayonnements ionisants/rayonnements non ionisants



Historique de découverte des ondes




OBJETS DE MÊME TAILLE QUE LA LONGUEUR D'ONDE
Maison
Balle de tennis
Cellule
Protéine
Atome
Noyau
Proton
Quark
TYPE D'UTILISATION COURANTE
Radio Télévision
Radar Four à micro-ondes
Chauffage Caméra thermique
Désinfection Bronzage
Radiographie
Stérilisation
λ
10³ 10¹ 10⁻¹ 10⁻³ 10⁻⁵ 10⁻⁷ 10⁻⁹ 10⁻¹¹ 10⁻¹³ 10⁻¹⁵
Longueur d'onde λ en m
NOM DU RAYONNEMENT
ONDES RADIO
MICRO ONDES
INFRA ROUGE
ULTRA VIOLET
RAYONS X MOUS DURS
RAYONS GAMMA
VISIBLE
10⁻⁹ 10⁻⁷ 10⁻⁵ 10⁻³ 10⁻¹ 1 10¹ 10³ 10⁵ 10⁷ 10⁹
Energie en eV
NON IONISANTS
IONISANTS

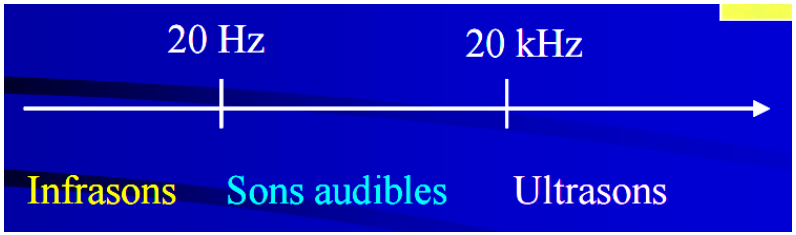

Ondes radio
Ondes radar
Micro-ondes
Infrarouge
Lumière visible
Ultra violets
Rayons X
Rayons α, β, γ
Rayons actifs sur le vivant
Rayons ionisants
Énergie E (eV)
10-7
10-6
10-3
1
10
102
105
Fréquence ν (Hz)
3.107
3.108
3.1011
3.1014
3.1015
3.1016
3.1019
Longueur d'onde λ (m)
10
1
10-3
10-6
10-7
10-8
10-11

Effets biologiques des rayonnements non ionisants

- Au niveau cellulaire les rayons lumineux et UV n'ont qu'une pénétration très faible => Effets sur les tissus superficiels : cutanés (érythème, pigmentation, cancérisations) et oculaires

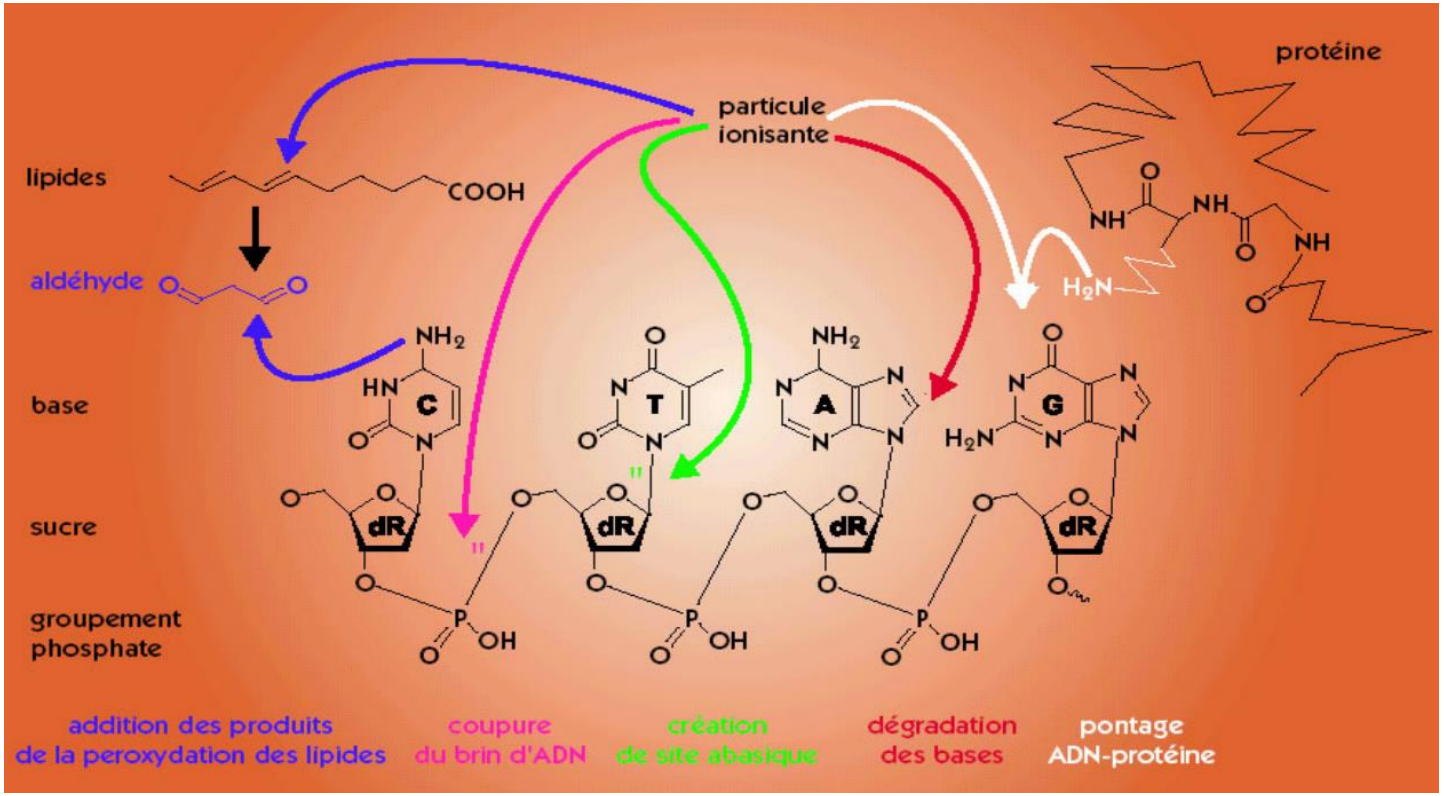
- Le son = vibration mécanique

Effets mécaniques (compression, vibration)
Effets thermiques

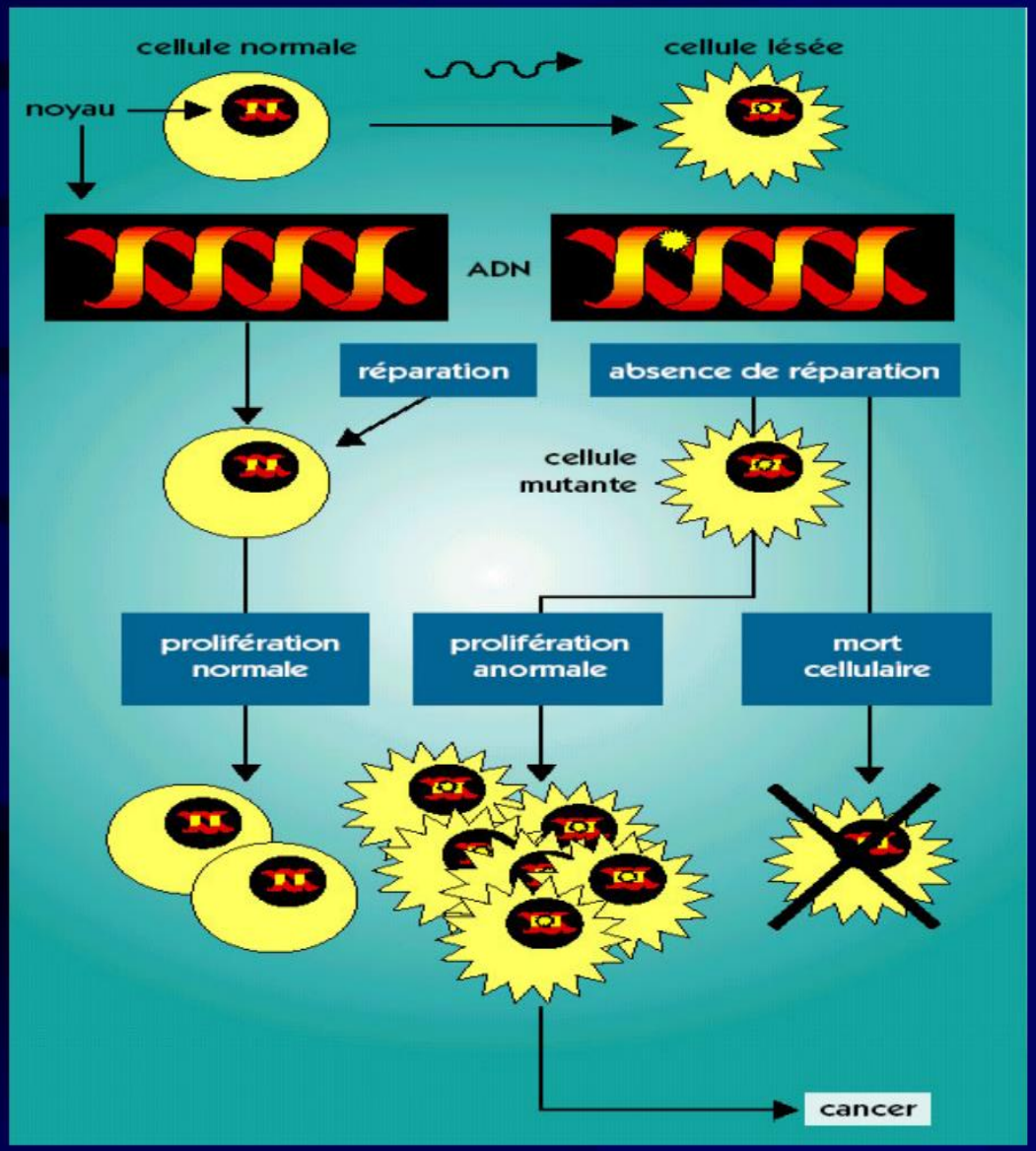


- Autres ondes (radio, téléphones portables…)

Effets biologiques des rayonnements ionisants



Dommages radio-induits



Intérêt double des RI : diagnostique et thérapeutique

Diagnostique :

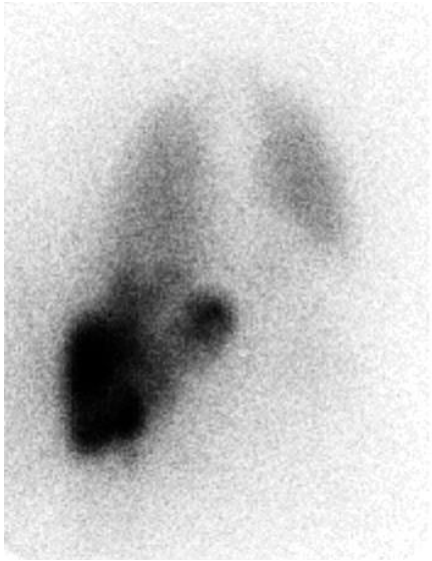
- Radiographie
- scanner X
- scintigraphie (gamma et TEP)

Thérapeutique :

- radiothérapie externe
- radiothérapie interne :
  - curithérapie sources scellées
  - curithérapie métabolique (sources non scellées)

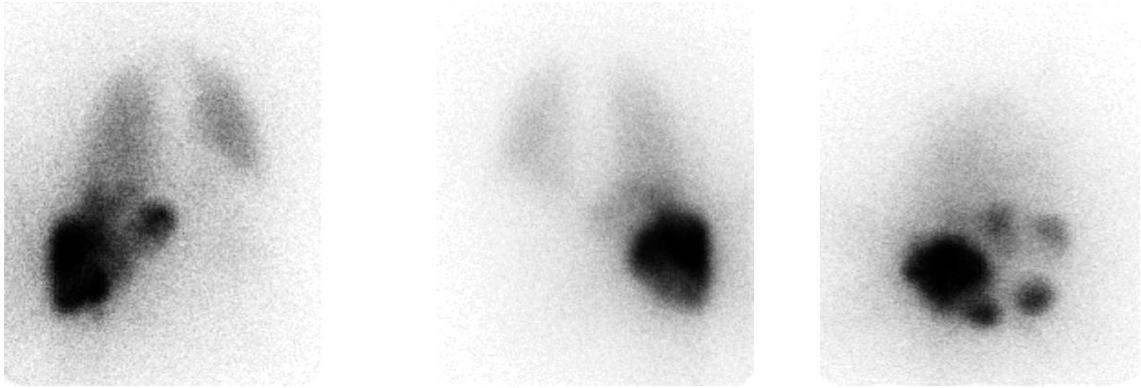
Scanner= utilisation des rayons X pour réaliser cartographie des coefficients d'atténuation de l'organisme

Scintigraphie: utilisation des rayons γ pour étudier une fonction de l'organisme

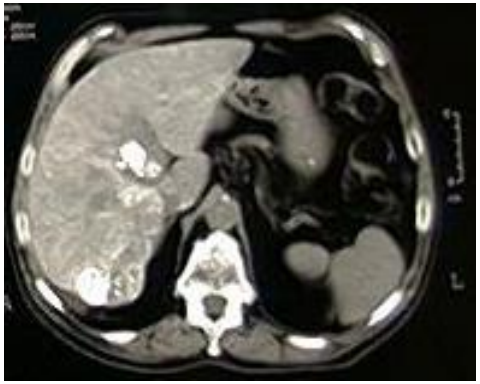


Radiothérapie métabolique : utilisation des rayonnements β-

Lipiodol marqué à l'iode 131 (γ de 365 kev, β- de 606 kev)



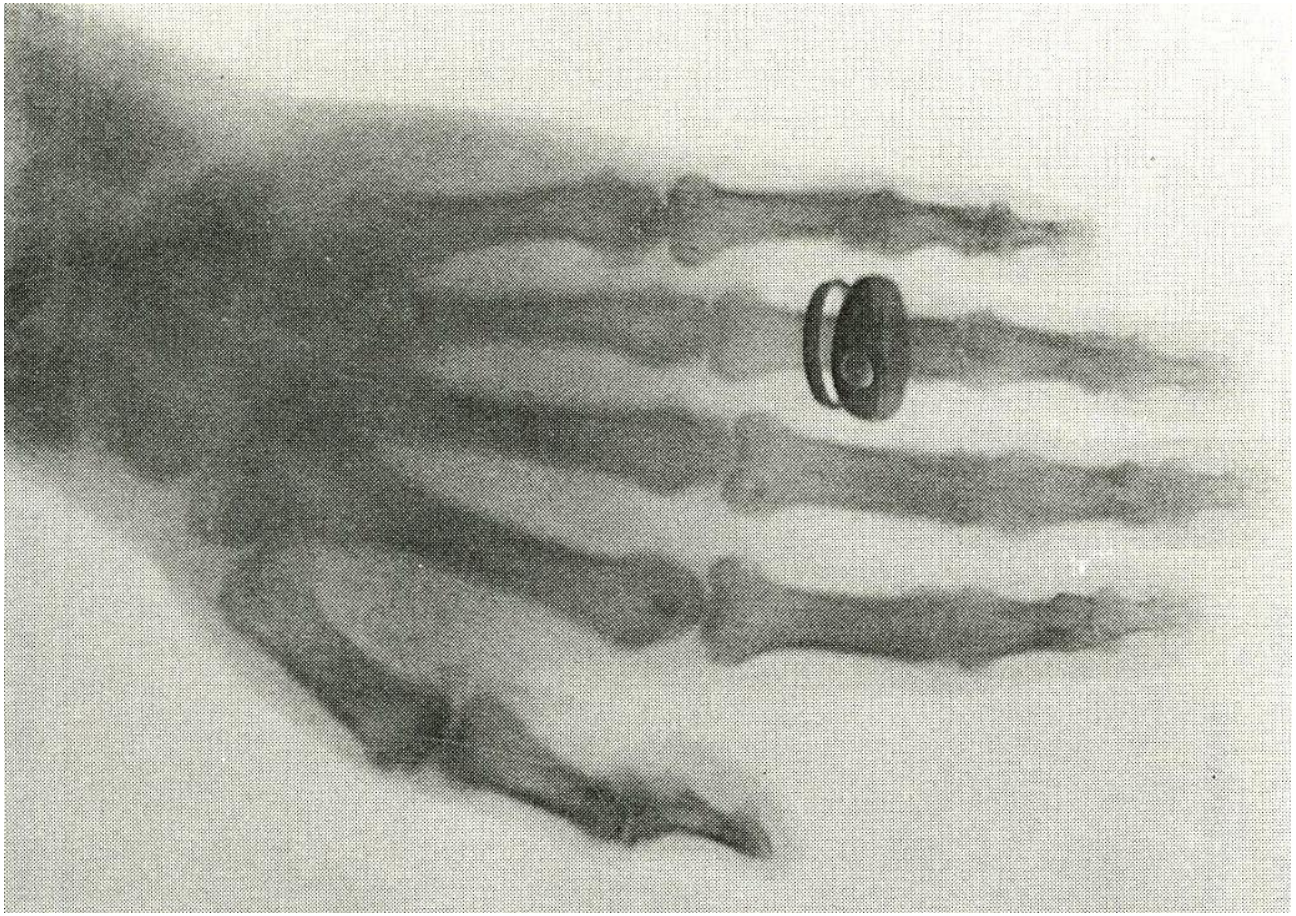
9 mois plus tard



I/ Historique Radiobiologie

1) Découverte

- En 1895 **Willhem Roentgen** (1845-1923), découvre « une nouvelle sorte de rayons ». Ceux-ci furent appelés plus tard les « **rayons** X »
- La radioactivité est découverte par **Becquerel** en 1898 et le radium fut isolé la même année par **Pierre** et **Marie Curie**
- **Première expérience radiobiologique (involontaire)** en 1900 par Becquerel : production d'un érythème cutané 15j après exposition inadvertante au radium.
- **Répétition (volontaire)** de la même expérience par Pierre Curie en 1901.
- **Ces 2 expériences marquent le début de la radiobiologie**



1 ère radiographie d’un objet vivant

Prise en 1896, i.e. 1 an après la découverte des rayons x par Wilhelm Conrad ROENTGEN

2) Les grandes dates des rayonnements ionisants

1895

Recherche, médecine.

Inconnu du grand public

Hiroshima / Nagazaki

1945

Utilisation militaire et pacifique : médecine, production d'énergie, applications industrielles, etc.

Tchernobyl

1986

Remise en question et intensification de la recherche /législation

2001

Médecine, industrie,

production d'énergie

3) Utilisation des radiations ionisantes

Médecine

Doses importantes

Radiothérapie externe
Curiethérapie

Doses faibles

Radiographie classique
Scan RX
Positron Emission Tomography
Scintigraphie

Imagerie

Industrie

Doses très très importantes

Stérilisation
Transformations

Bio-technologie

II/ Les radiations ionisantes

1) définition

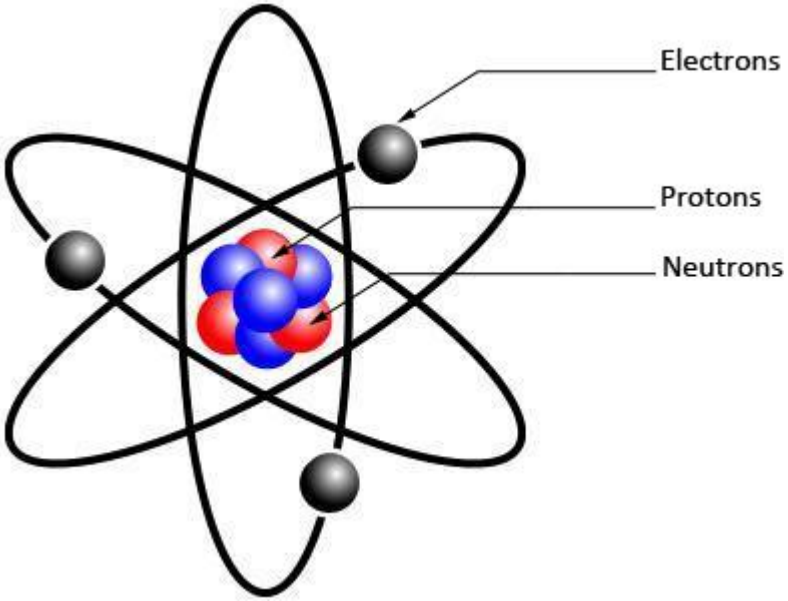
Par convention les rayonnements sont ionisants dès que leur énergie est supérieure à 12,4 eV, donc que leur longueur d'onde est inférieure à 100 nm.

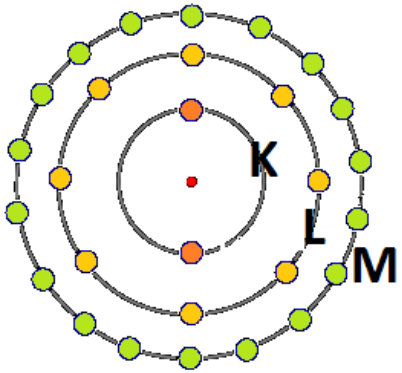
Ils transmettent leur énergie sous forme d'énergie cinétique aux électrons de la matière.

Ex : Les rayons X , gamma ou particulaires (alpha, béta et neutrons)

- **l'unité de mesure**
  - Lors d'une irradiation, la dose reçue est une énergie (joules) déposée dans une quantité de matière (Kg).
  - Elle s'exprime en Gray "Gy"
  - 1 Gy = 1 Joule / Kg

Rappel atome



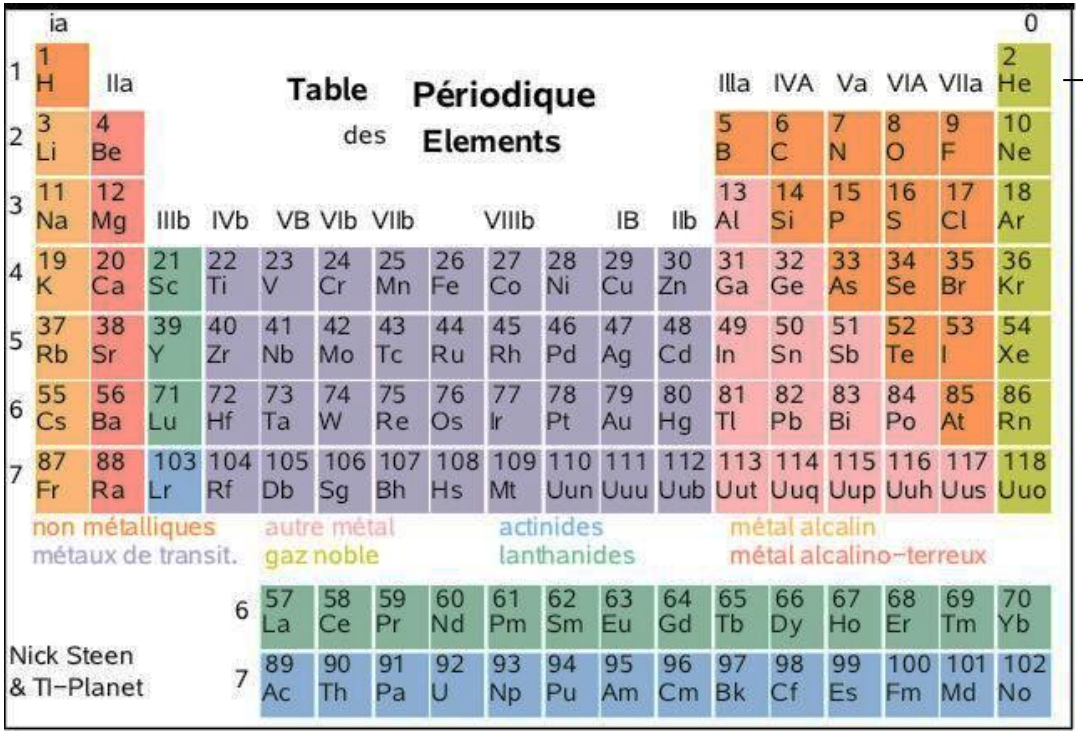


K : 2 électrons
L : 8 électrons
M : 18 électrons
N : 32 électrons
O : 50 électrons
P : 72 électrons

Couches électroniques

Noyau composé de nucléons = protons chargés + et neutrons

Il y a exactement le même nombre d'électrons et de protons dans un atome, sinon ion + ou -

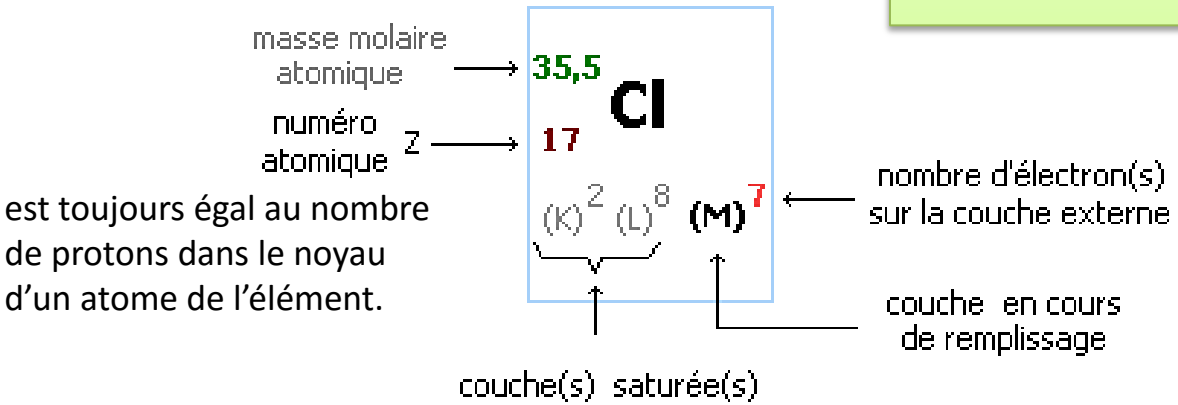


Le numéro d'une période est toujours égal au nombre de couches électroniques que possède un atome

La masse atomique renseigne sur le nombre de nucléons d'un atome. La masse d'un atome est égale à la masse de ses nucléons, c'est-à-dire la masse de ses protons et de ses neutrons.

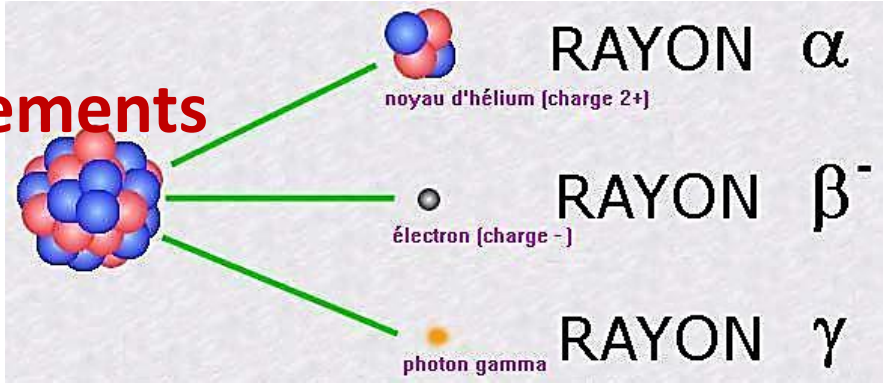
- Lorsqu'on modifie le nombre de neutrons dans un atome, on crée un isotope, version plus lourde ou plus légère d'un atome.

Ex : le carbone 14 est un isotope du carbone 12



Les **radionucléides**, ou moins strictement **radioisotopes**, sont des atomes dont le noyau est instable et donc rayonneur. Cette instabilité peut être due à un excès de protons, de neutrons voire des deux

2) Les principaux rayonnements ionisants



α = équivalent noyau d'hélium (2 protons + 2 neutrons)

très peu pénétrants dans les tissus (dizaine de microns)

haute densité d'ionisation

β = électrons

pénétration moyenne (de l'ordre du mm)

densité d'ionisation moins importante que les α (mais augmente beaucoup en fin de parcours)

γ et x = rayonnements électromagnétiques (photons)

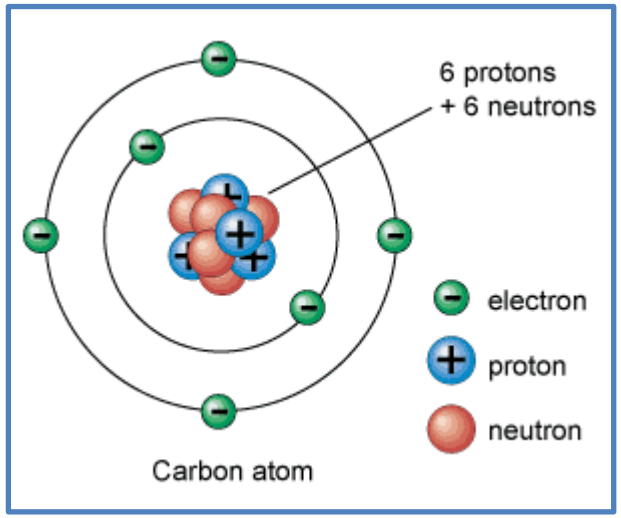
pénétration élevée (dizaine de cm)

faible densité d'ionisation

Différences rayons X et Gamma

La seule vraie différence réside dans l'origine de leur production :

- les rayons X sont issus du nuage électronique (provoqués en général par la collision d'électrons sur des atomes)
  - Leur énergie, qui correspond à la différence des énergies de liaison des couches électroniques, peut aller de 10 à 100 keV environ (mais accélération possible pour plus d'NRJ)
- les rayons gamma sont issus du noyau. (accompagnent généralement les rayonnements alpha ou bêta lors de la désintégration d'un noyau radioactif
  - Leur énergie va de 60 keV à 3 MeV environ
  - Exemples :
    - Le technétium-99m, très utilisé en médecine nucléaire, émet un photon gamma unique de 140 keV.
    - Le cobalt 60, anciennement utilisé en radiothérapie, émet deux photons gamma de 1,17 MeV et 1,33 MeV (on parle souvent de photon de 1,25 MeV, qui correspond à la moyenne).
    - Le thallium 208, émet un photon gamma de 2,6 MeV, parmi les plus énergétiques.
    - Ir192 (iridium) et Cs137 pour la curiethérapie

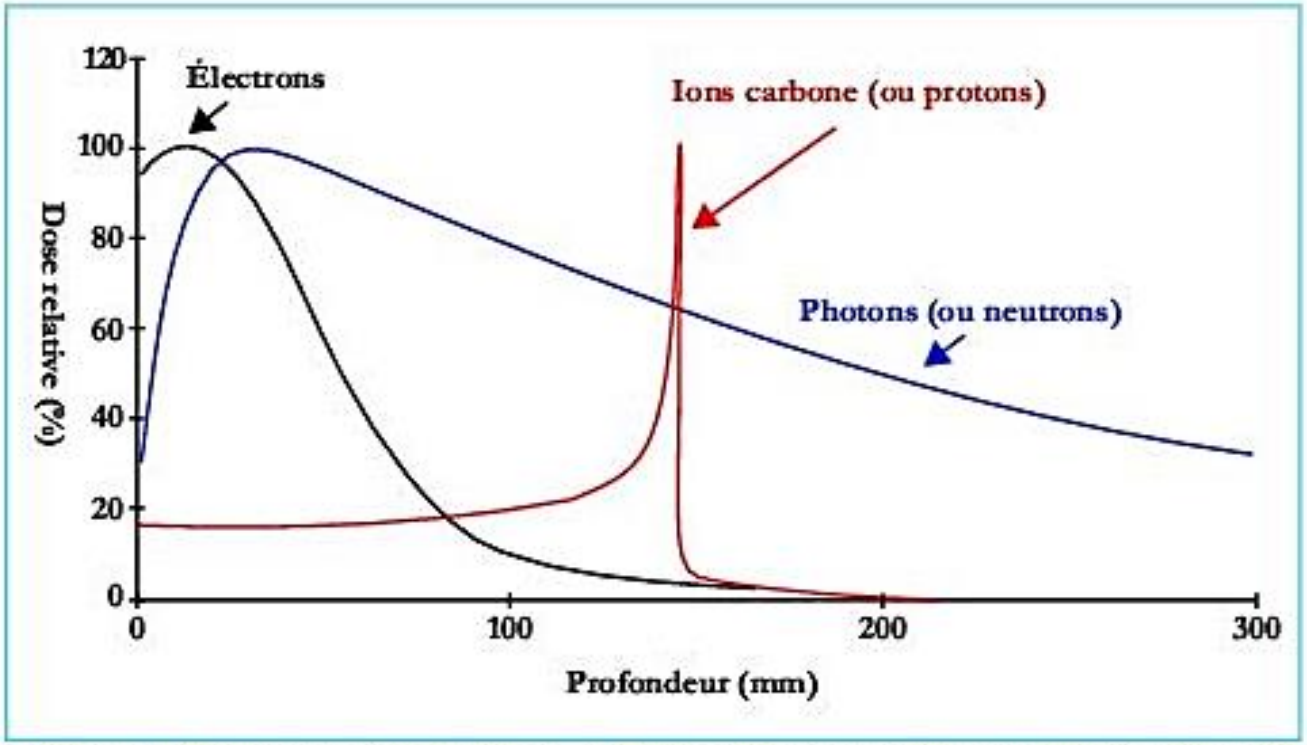


Cas des neutrons

- La radioactivité produit des neutrons libres. Ces neutrons peuvent être absorbés par les noyaux d'autres atomes qui peuvent alors devenir instables.
- Le neutron étant globalement neutre, il ne produit pas directement d'ionisations en traversant la matière. En revanche, il peut avoir de nombreuses réactions avec les noyaux des atomes produisant chacune des rayonnements ionisants.
- À ce titre, les neutrons sont considérés comme un rayonnement ionisant

3) Propriétés des RI : le TEL ou TLE

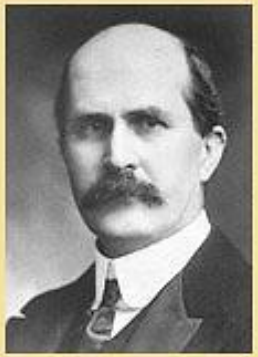
- Transfert d'énergie linéaire (ou linéique d'énergie), décrit la quantité d'énergie transférée au milieu par une particule ionisante traversant la matière, par unité de distance.
- A énergie égale, plus le TEL est grand plus le pouvoir d'ionisation est élevé et le parcours réduit
- En ordre de TEL décroissant on a: α, β, γ et X



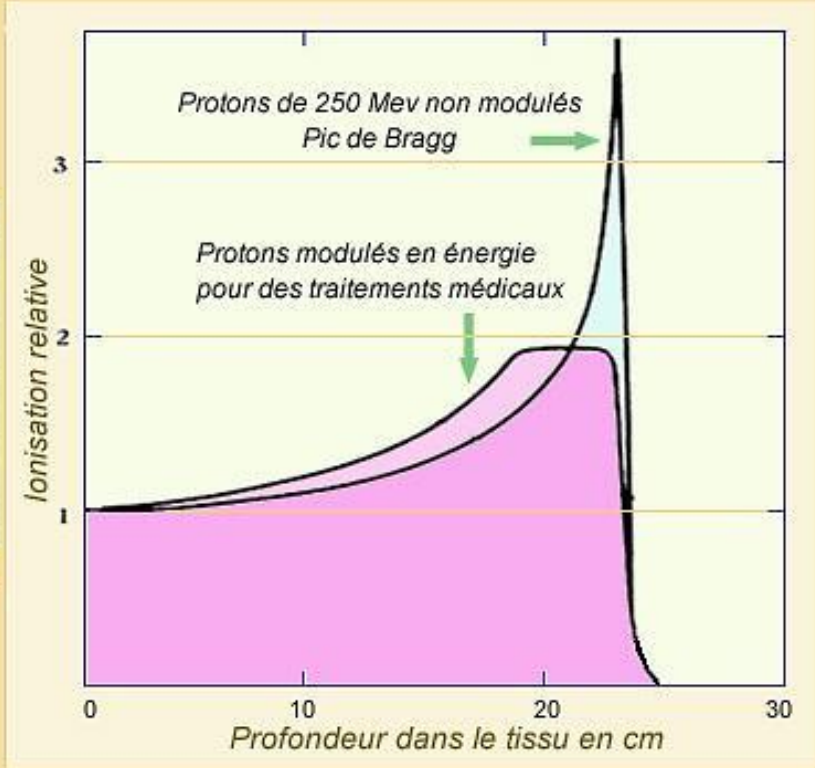
Courbe de rendement en profondeur : photons, électrons, protons et ions carbone (pic de Bragg).

Pic de Bragg

les protons ont la propriété de perdre le maximum d'énergie avant de s'arrêter,
L'énergie déposée par ionisation dans un tissu en fin de parcours est près de 3 fois plus importante qu'au début. Vers les derniers centimètres de son parcours, la particule dépose énormément d'énergie en une faible distance, c'est le pic de Bragg.



William Henry Bragg
1862-1942



Le parcours - quasi rectiligne - varie peu d'un proton à l'autre. Il est environ de 25 cm pour une énergie de 250 MeV.
En modulant (variant) l'énergie des protons, on diminue la hauteur du pic de Bragg mais on augmente l'épaisseur de la tranche ou l'irradiation est plus forte.

- Cet effet est utilisé en radiothérapie pour traiter les tumeurs, en les bombardant avec des protons qui déposent le maximum d'énergie dans la tumeur via le pic de Bragg, sans trop irradier les tissus sains en amont de la cible

Conséquence du TEL : radioprotection, comment arrêter un rayonnement ?

Lien CEA

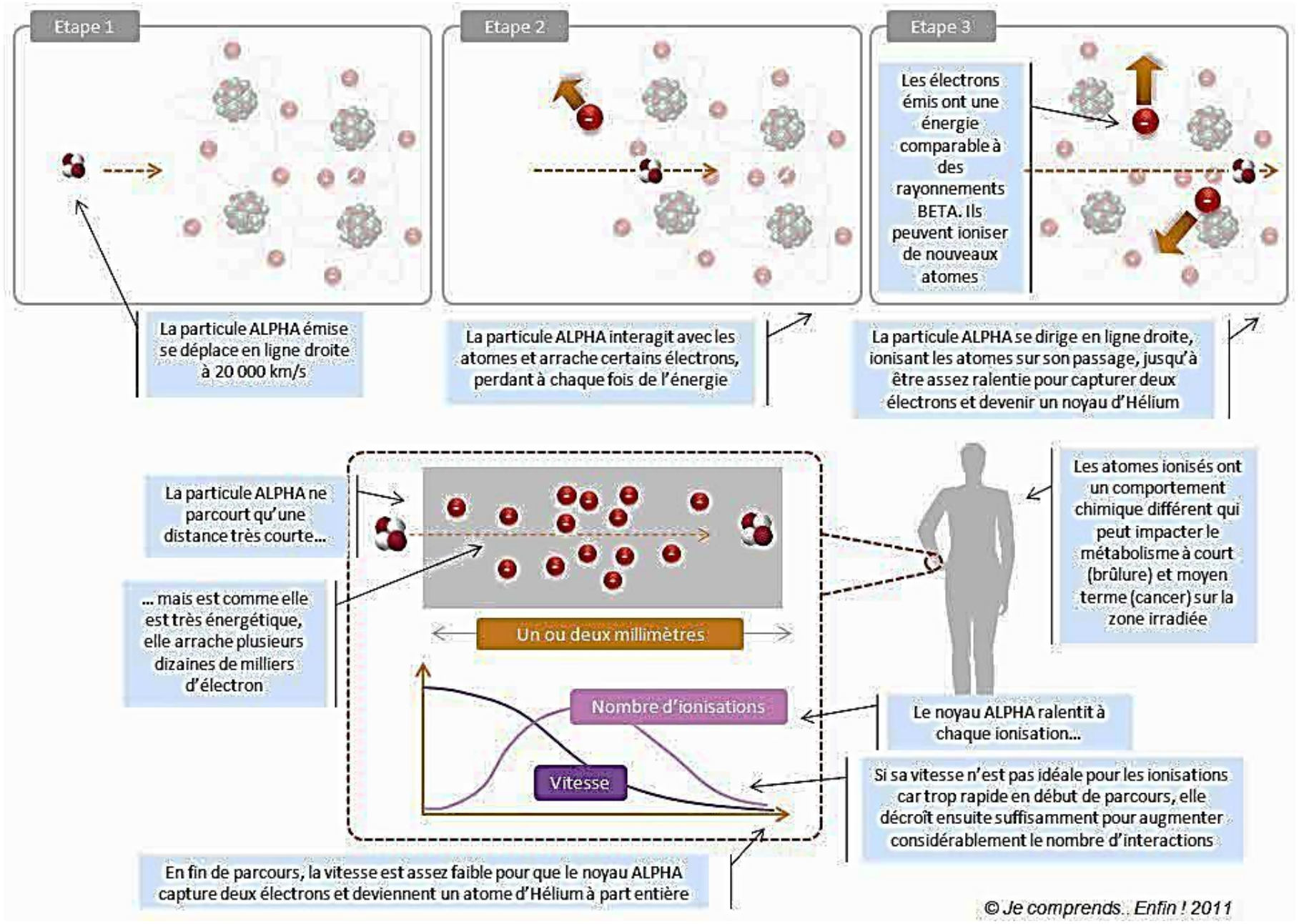
4) Interaction des particules chargées lourdes avec la matière (α ou p proton)

→ principalement avec les électrons des atomes cibles, engendrant une ionisation ou une excitation

→ trajectoire peu déviée, ionisation maximale en fin de course

- Exemple 1:
  le T.L.E.d'1 p dans l'eau : 20 keV.µm-1
  → 1 proton de 1 MeV parcourt : 50 µm
- Exemple 2:
  le T.L.E.d'1 α dans l'eau : 130 keV.µm-1
  → 1 particule α de 5,3 MeV parcourt : 40 µm
  ⇒ rayonnement externe peu dangereux
  ⇒ rayonnement interne très dangereux (TLE élevé)

Les tissus "mous" (peau) sont comparables à l'eau. Epaisseur de l'épiderme ≈ 70 µm

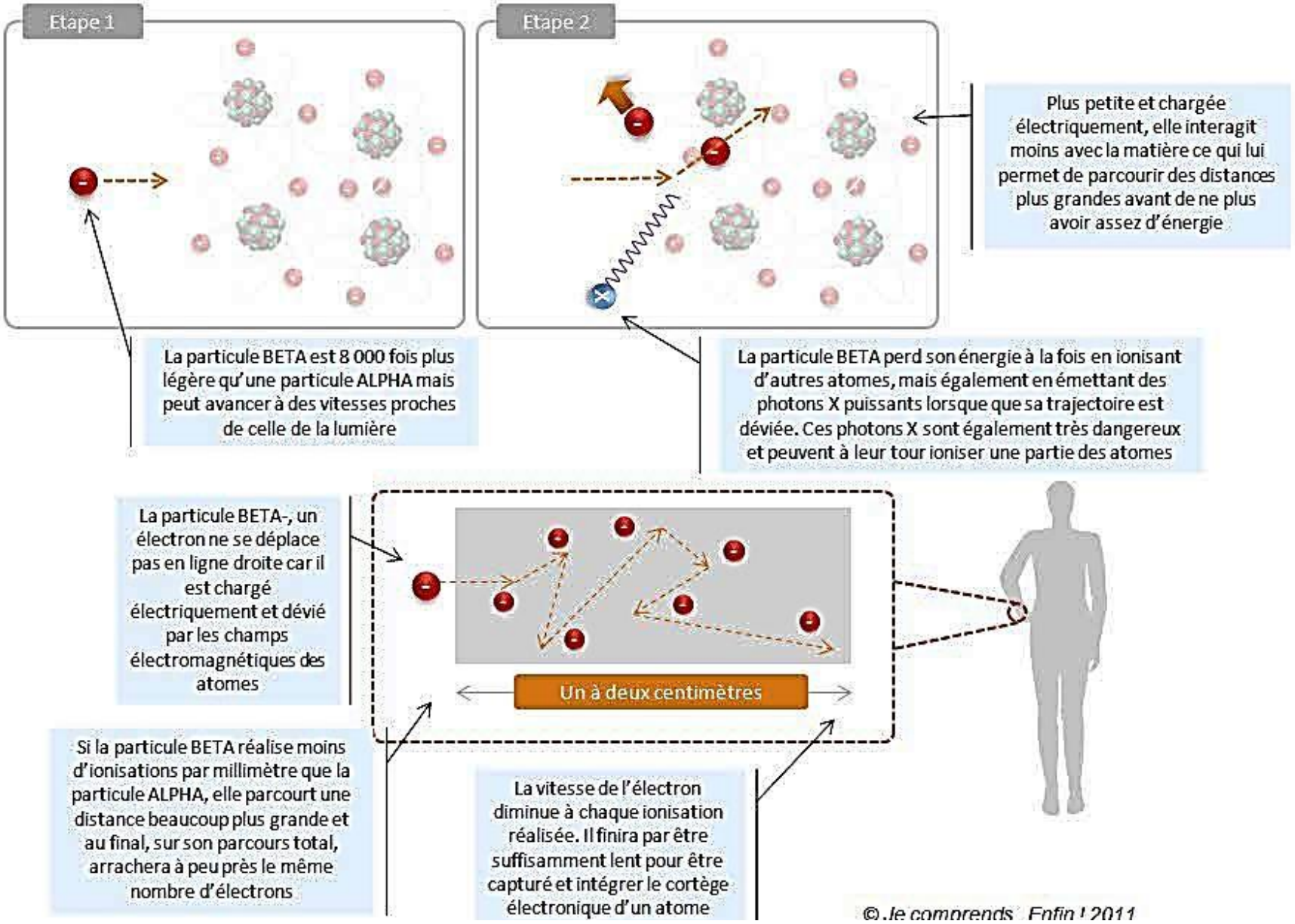

Etape 1
Etape 2
Etape 3
Les électrons émis ont une énergie comparable à des rayonnements BETA. Ils peuvent ioniser de nouveaux atomes
La particule ALPHA émise se déplace en ligne droite à 20 000 km/s
La particule ALPHA interagit avec les atomes et arrache certains électrons, perdant à chaque fois de l'énergie
La particule ALPHA se dirige en ligne droite, ionisant les atomes sur son passage, jusqu'à être assez ralentie pour capturer deux électrons et devenir un noyau d'Hélium
La particule ALPHA ne parcourt qu'une distance très courte...
... mais est comme elle est très énergétique, elle arrache plusieurs dizaines de milliers d'électron
Un ou deux millimètres
Nombre d'ionisations
Vitesse
Les atomes ionisés ont un comportement chimique différent qui peut impacter le métabolisme à court (brûlure) et moyen terme (cancer) sur la zone irradiée
Le noyau ALPHA ralentit à chaque ionisation...
Si sa vitesse n'est pas idéale pour les ionisations car trop rapide en début de parcours, elle décroît ensuite suffisamment pour augmenter considérablement le nombre d'interactions
En fin de parcours, la vitesse est assez faible pour que le noyau ALPHA capture deux électrons et deviennent un atome d'Hélium à part entière
© Je comprends.. Enfin ! 2011

5) Interaction des particules chargées légères avec la matière : les électrons (β)

- masse plus faible → trajectoire très sinueuse (déviation jusqu'à 180°)

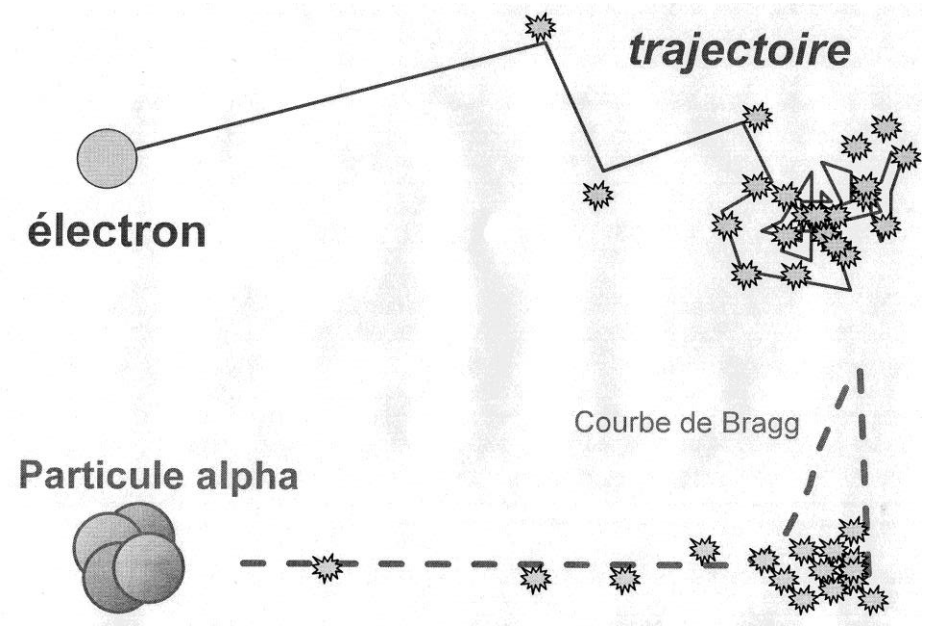
Rq : Le rayonnement de freinage
Le changement de trajectoire s'accompagne de l'émission d'un rayonnement X appelé rayonnement de freinage dans le cas d'électrons de très fortes énergies (plusieurs MeV) qui traversent un milieu constitué d'atomes lourds, c'est-à-dire un milieu dense.

Exemple: pour un radionucleide n'émettant que des β^- comme le $^{32}_{15}P$ (Eβ-max = 1,7 MeV), il faut prohiber des écrans de plomb pour s'en protéger.
En effet, le plomb étant extrêmement dense, on augmente le rayonnement de freinage. Il faut au contraire utiliser un matériau léger comme le plexiglass.


Etape 1
Etape 2
Plus petite et chargée électriquement, elle interagit moins avec la matière ce qui lui permet de parcourir des distances plus grandes avant de ne plus avoir assez d'énergie
La particule BETA est 8 000 fois plus légère qu'une particule ALPHA mais peut avancer à des vitesses proches de celle de la lumière
La particule BETA perd son énergie à la fois en ionisant d'autres atomes, mais également en émettant des photons X puissants lorsque que sa trajectoire est déviée. Ces photons X sont également très dangereux et peuvent à leur tour ioniser une partie des atomes
La particule BETA-, un électron ne se déplace pas en ligne droite car il est chargé électriquement et dévié par les champs électromagnétiques des atomes
Un à deux centimètres
Si la particule BETA réalise moins d'ionisations par millimètre que la particule ALPHA, elle parcourt une distance beaucoup plus grande et au final, sur son parcours total, arrachera à peu près le même nombre d'électrons
La vitesse de l'électron diminue à chaque ionisation réalisée. Il finira par être suffisamment lent pour être capturé et intégrer le cortège électronique d'un atome
© Je comprends Enfin ! 2011

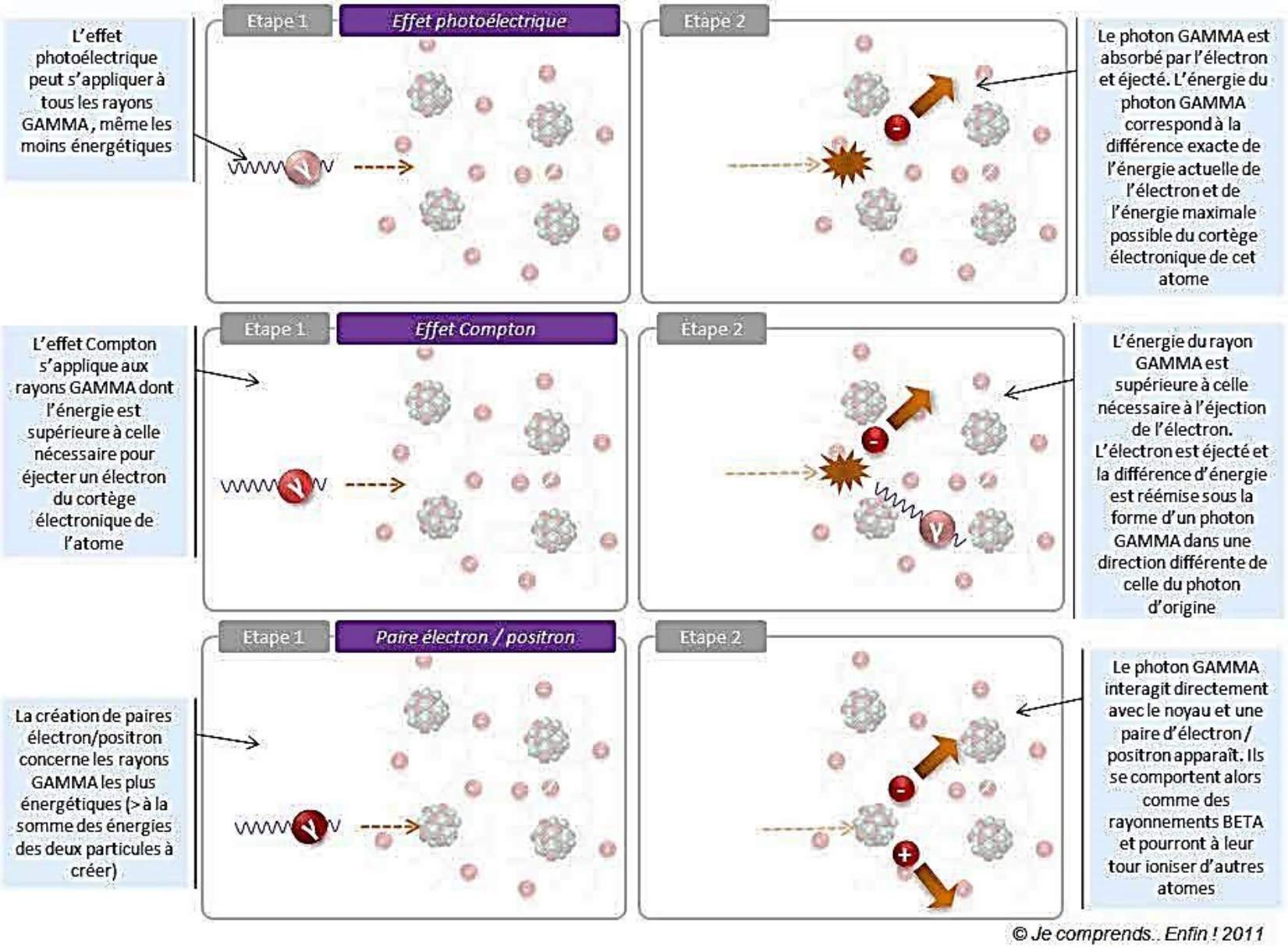
Comparaison α et β

	particules β (E = 1,7 MeV)	particules α (E = 5,3 MeV)
Parcours dans l'air	603 cm	5 cm
Parcours dans l'eau	0,8 cm = 8000 µm	40 µm
TLE moyen	0,4 keV.µm^{-1}	130 keV.µm^{-1}
contamination externe	Dangereuse	"Moins dangereuse"



6) Les rayonnements électromagnétiques X et γ

3 effets principaux

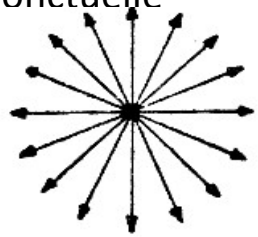


dans les applications usuelles des rayons X et des radionucléides émetteurs γ (dont les énergies se situent entre 50 keV et quelques MeV) l'effet Compton est prédominant.

Atténuation des rayonnements électromagnétiques

- **Atténuation dans le vide :**

Divergence dans l'espace d'un faisceau de photons émis par une source ponctuelle



Loi géométrique : $\mathbf{I = I_0 / d^2}$

I_0 = intensité du faisceau à une distance unité prise comme référence
I = intensité du faisceau à une distance « d » de la source

- **Atténuation dans la matière** :

Au contraire des particules chargées qui cèdent progressivement leur énergie à la matière, les rayonnements électromagnétiques disparaissent brutalement à la suite d'une interaction.

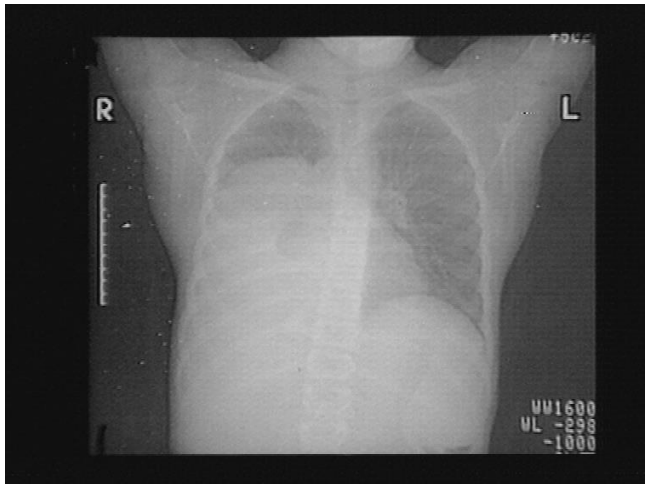
On appelle couche de demi-atténuation (CDA) ou épaisseur moitié ($X_{1/2}$), l'épaisseur de matériau nécessaire pour atténuer d'un facteur 2 le nombre initial de photons (ou bien leur énergie initiale).

Le tableau suivant donne quelques valeurs d'**épaisseur moitié** dont l'unité est cm :

E (MeV)	Eau (d = 1)	Tissus humains (d ≈ 1)	Verre (d = 2,7)	Plomb (d = 10,8)
0,1	4,1	4,2	1,5	0,12
1	10	10	4	0,94
2	14	14	6	1,4

Applications directes de l'atténuation des rayons X dans la matière

Radiographies

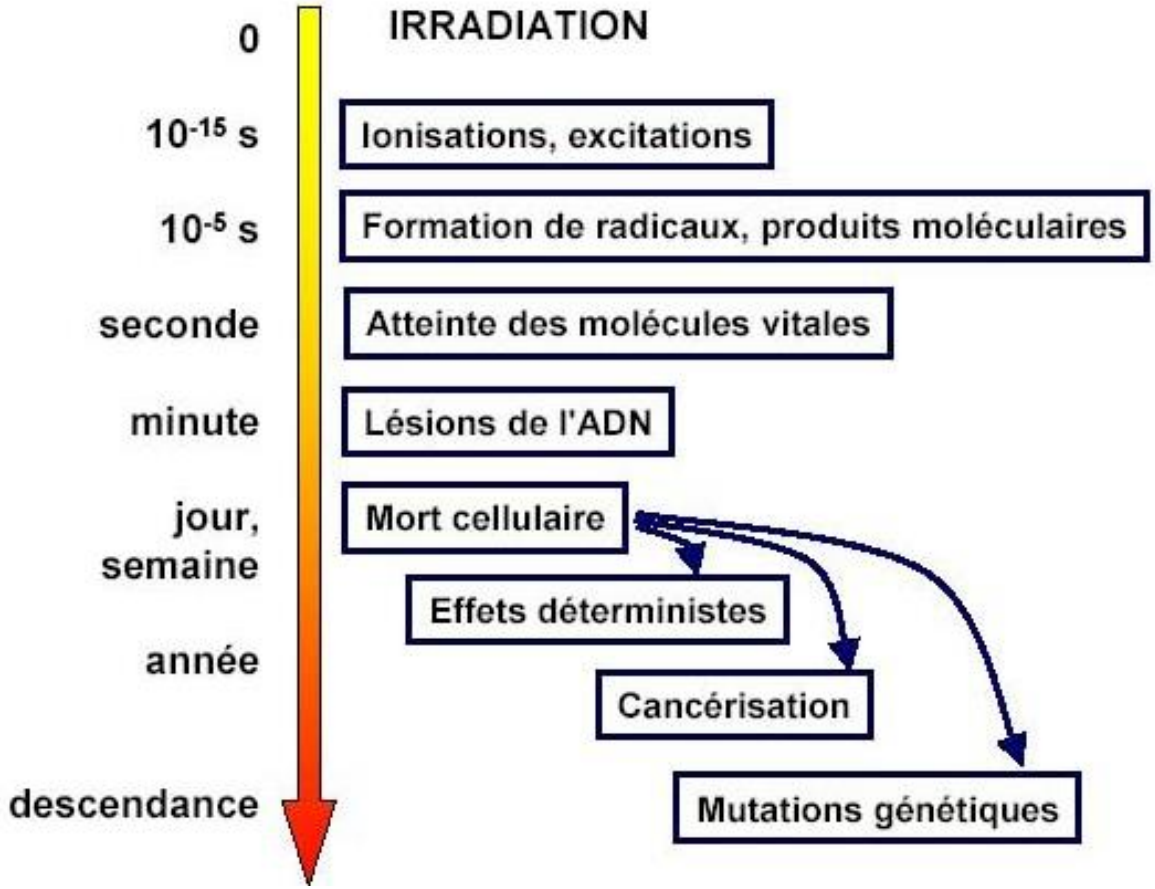


Scanner X

=> Renseignements anatomiques

III/ les étapes des processus d'interaction

1) Chronologie des évènements



< 10^{-10} sec : effets **PHYSIQUES** : ionisations – excitations

< 1 minute : effets **CHIMIQUES** : Moléculaires = radicaux libres (Oxygène ++) lésions des macromolécules.

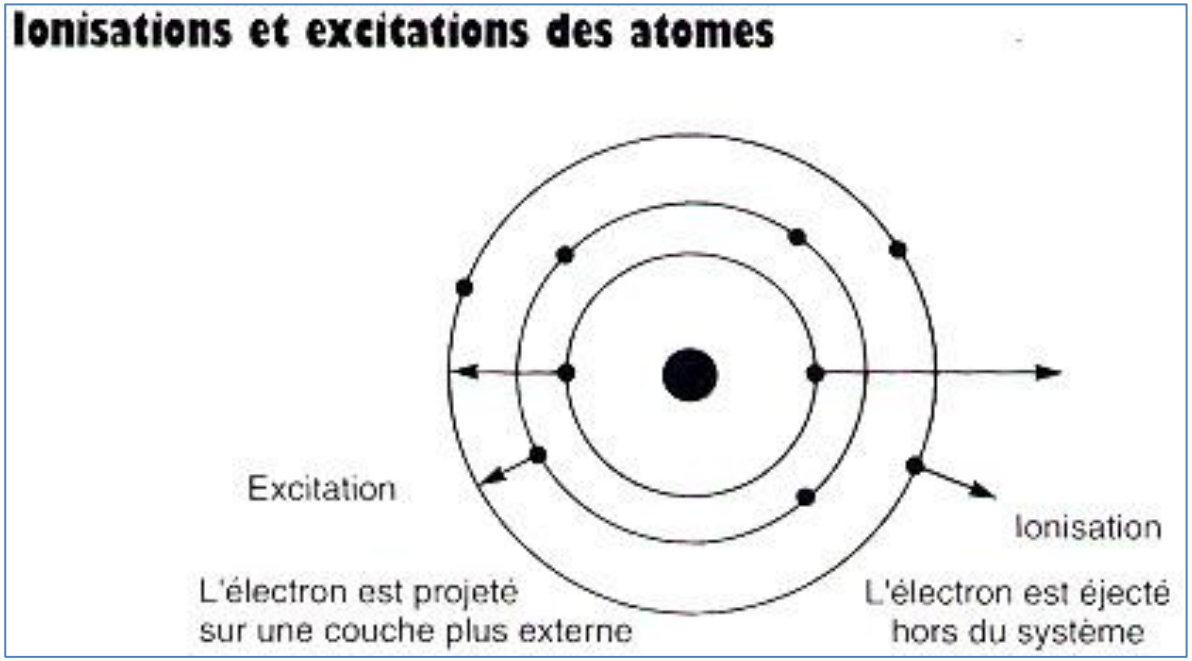
< 100 ans : effets **BIOLOGIQUES** : Cellules, Tissus, organisme.

2) Etape physique :

- **Excitation** : transfert d'énergie à un atome provoquant le ***passage d'un électron à une orbite d'énergie supérieure*** (électron moins lié). Un atome excité reste neutre électriquement. Cet état est instable.

- **Ionisation** : transfert d'énergie à un atome provoquant ***l'expulsion d'un électron***, avec la création d'un vide dans le cortège électronique de l'atome. Cela donne un ion qui est une particule chargée.

Le transfert énergétique est réalisé en un temps très bref de l'ordre de 10^{-14} s



Le phénomène physique élémentaire, qui est rare sur la matière vivante, <u>est amplifié</u> de façon considérable par les <u>phénomènes biologiques</u> caractéristiques du tissu vivant :

- *Une dose absorbée de 10 grays est une dose létale à 100% , c'est-à-dire qu'elle produit la mort de façon inévitable, si la dose est reçue en une seule fois, au corps entier et lors d'une irradiation à haut débit de dose.*
- *Or cette dose absorbée correspond à l'ionisation d'une molécule sur 10 millions seulement !*
- *Ceci illustre le phénomène d'amplification biologique.*

<u>3) Etape chimique</u> (de 10^{-5} à 1 seconde après l'irradiation)

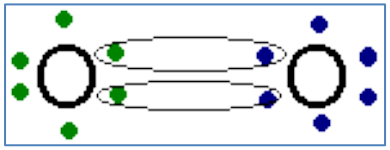
= réactions chimiques consécutives aux réarrangements moléculaires produits lors de la phase physique.

- rupture des liaisons de covalence au sein des molécules.
- Chaque fragment moléculaire emporte avec lui l'un des électrons de la liaison covalente
- Cet électron dit « célibataire » sur une couche périphérique confère au fragment appelé « **radical libre** » (noté par un « ° » : R°) une réactivité chimique élevée.
- Ces radicaux libres vont réagir entre eux et avec les molécules du milieu et à terme aboutir à des lésions moléculaires résiduelles (après une cascade de réactions chimiques) correspondant le plus souvent à des **ruptures et à des pontages moléculaires**.

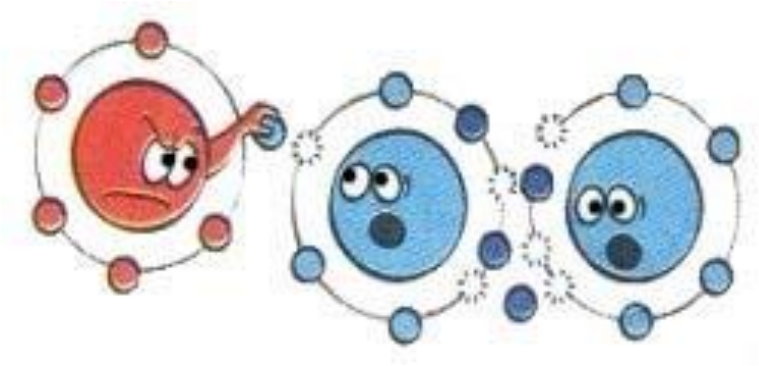
3.1. Radical (ou radical libre)

- ✓ C'est une espèce chimique possédant un ou plusieurs électrons non appariés sur sa couche externe.
- ✓ Il se note par un point •
- ✓ La présence d'un électron célibataire confère à ces molécules une grande instabilité car *elles ne respectent pas la règle de l'octet : les atomes avec un numéro atomique Z>4 tendent à se combiner de façon à avoir huit électrons dans leur couche de valence*.

exemple de O_2



- ✓ Un radical est donc très réactif et sa durée de vie en solution très courte.
- ✓ Afin de se stabiliser, il va récupérer des électrons sur d'autres molécules



J'applique la règle du duet ou celle de l'octet

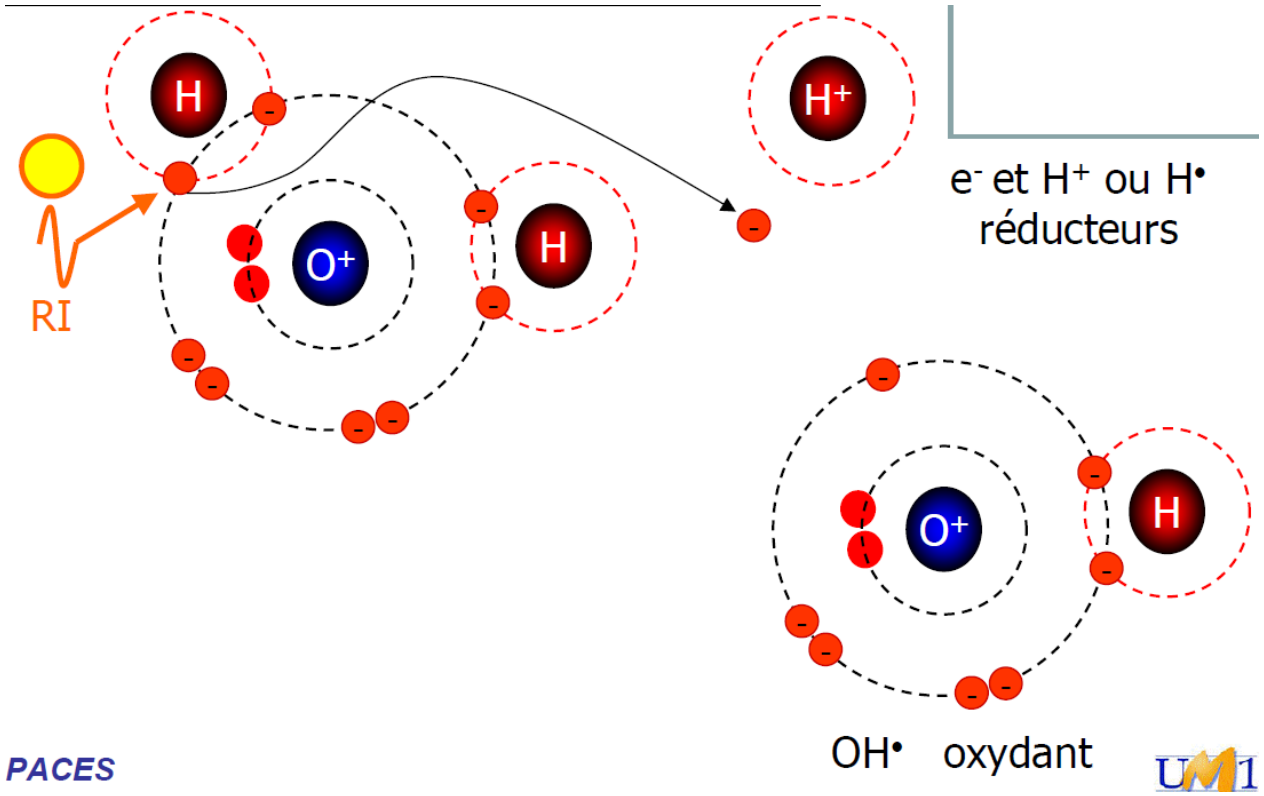
Atome	H Z = 1	C Z = 6	N Z = 7	O Z = 8	Cl Z = 17
Structure électronique	$(K)^1$	$(K)^2 (L)^4$	$(K)^2 (L)^5$	$(K)^2 (L)^6$	$(K)^2 (L)^8 (M)^7$
Règle à appliquer	duet	octet	octet	octet	octet
Nombre d'électrons à ajouter	+ 1	+ 4	+ 3	+2	+ 1
Nombre de liaisons formées	1	4	3	2	1

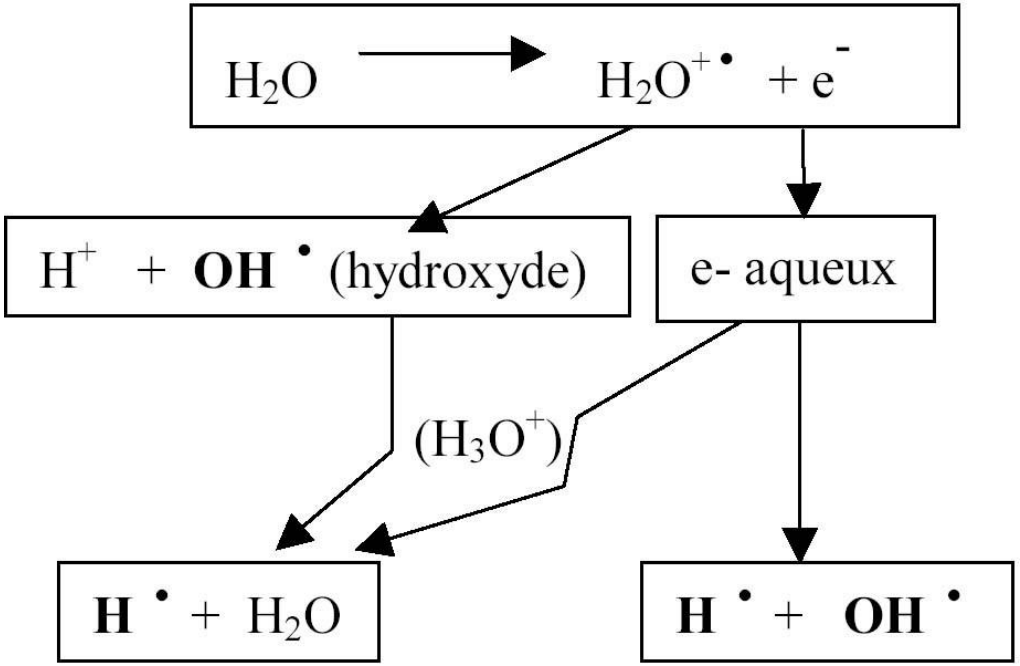
Duet pour Z<6
Octet pour Z = 6 et plus

3.2. la radiolyse de l'eau

- ✓ Le corps humain est composé de 60 à 70% d'eau selon l'âge
- ✓ Donc la molécule qui a théoriquement le plus de chance d'être atteinte par les rayonnements est la molécule d'eau
- ➢ phénomène le plus important = la radiolyse de l'eau.

L'irradiation d'H_2O conduit à deux radicaux libres hautement réactifs :
HO° (oxydant) et H° (réducteur), et à la libération d'un électron dit « aqueux ».





- Puis Recombinaison de radicaux au hasard :

$$H^\bullet + OH^\bullet \rightarrow H_2O$$
$$OH^\bullet + OH^\bullet \rightarrow H_2O_2$$
$$H^\bullet + H^\bullet \rightarrow H_2$$

Bilan

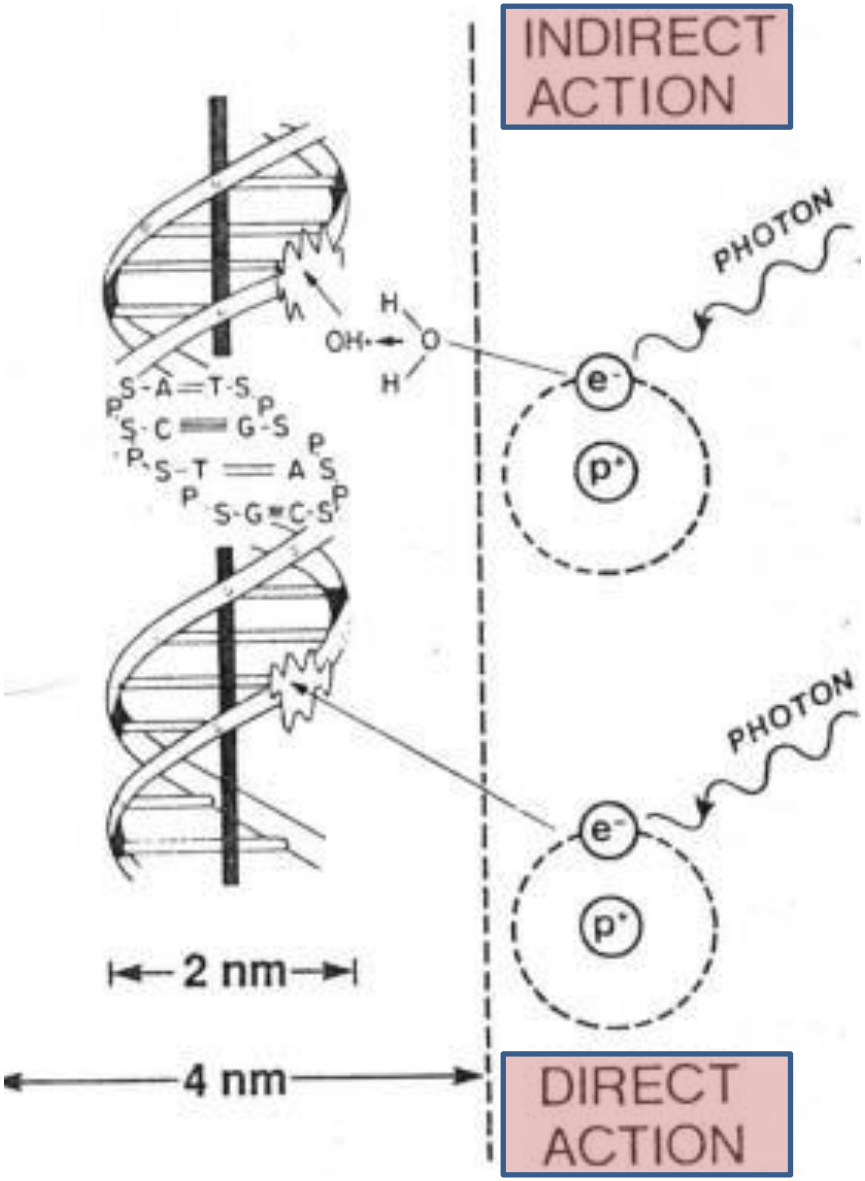
$$H_2O \rightarrow HO^o + H^o$$

4) Etape biologique

4.1. Types d'action

- **Action indirecte** : formation de radicaux libres par radiolyse des molécules d'eau (mécanisme prépondérant)

- **Action directe** : transfert d'énergie directement sur les macromolécules (15-20%)



Ces radicaux libres ainsi formés peuvent agir sur les macro-molécules constituant la cellule et les modifier par exemple en les oxydant ou en formant des dimères : *(on note R la macromolécule)*

- *Formation de radicaux libres complexes :*

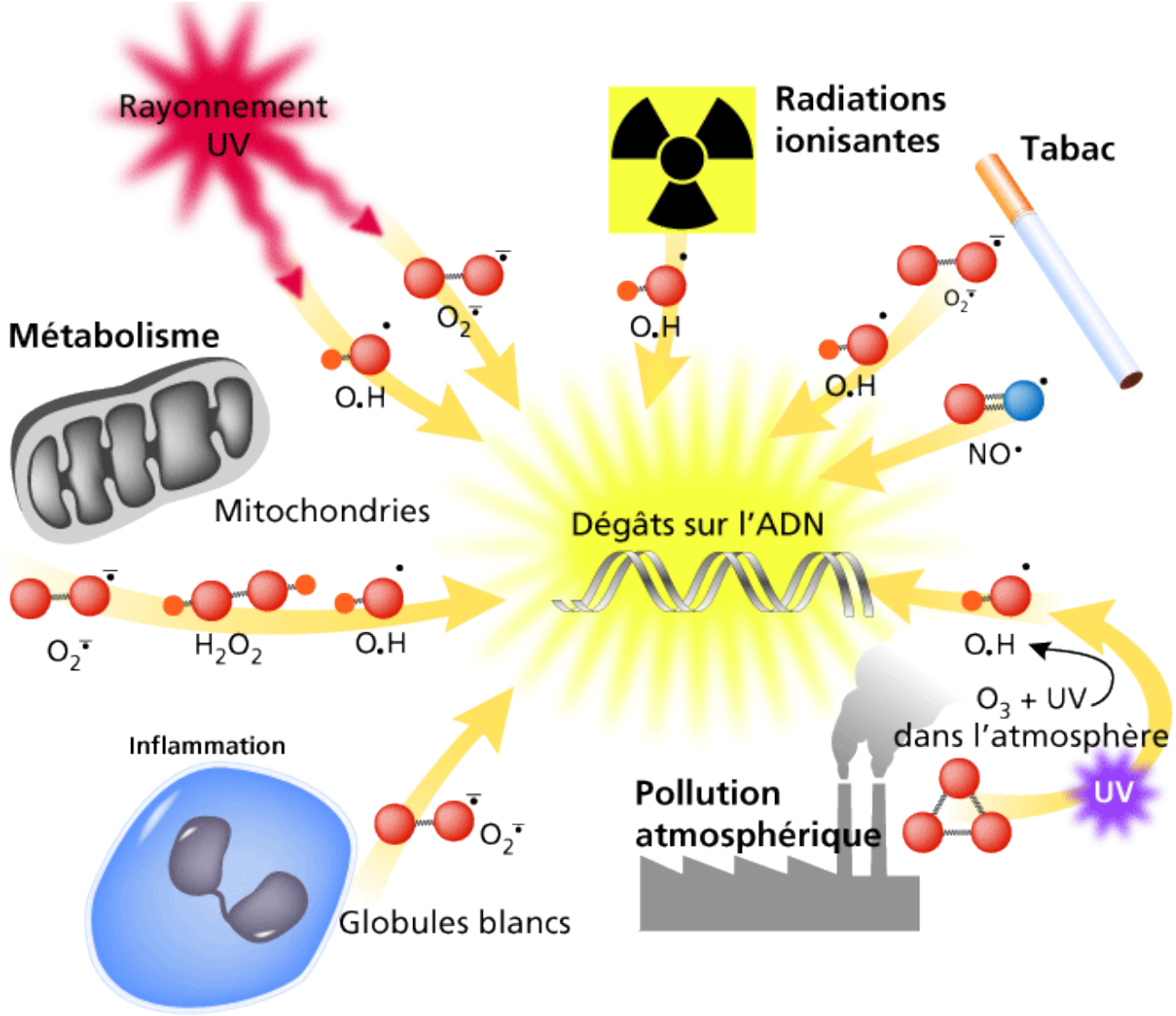
  $RH + OH\cdot \longrightarrow R\cdot + H_2O$

  $R'H + H\cdot \longrightarrow R'\cdot + H_2$

- *Oxydation* : $R\cdot + OH\cdot \longrightarrow ROH$
- *Formations de dimères* : $R\cdot + R'\cdot \longrightarrow RR'$

Les dégâts causés aux cellules par les radiations sont donc le résultat de la production de **radicaux libres** issus de l'eau principalement = **effet indirect.**
Ces radicaux interagissent avec l'**ADN**, les protéines et les lipides des membranes.
Les dégâts causés ont pour conséquences l'atteinte d'organites, le blocage de la division cellulaire ou la mort de la cellule.

Rq : les radicaux libres peuvent avoir d'autres origines :



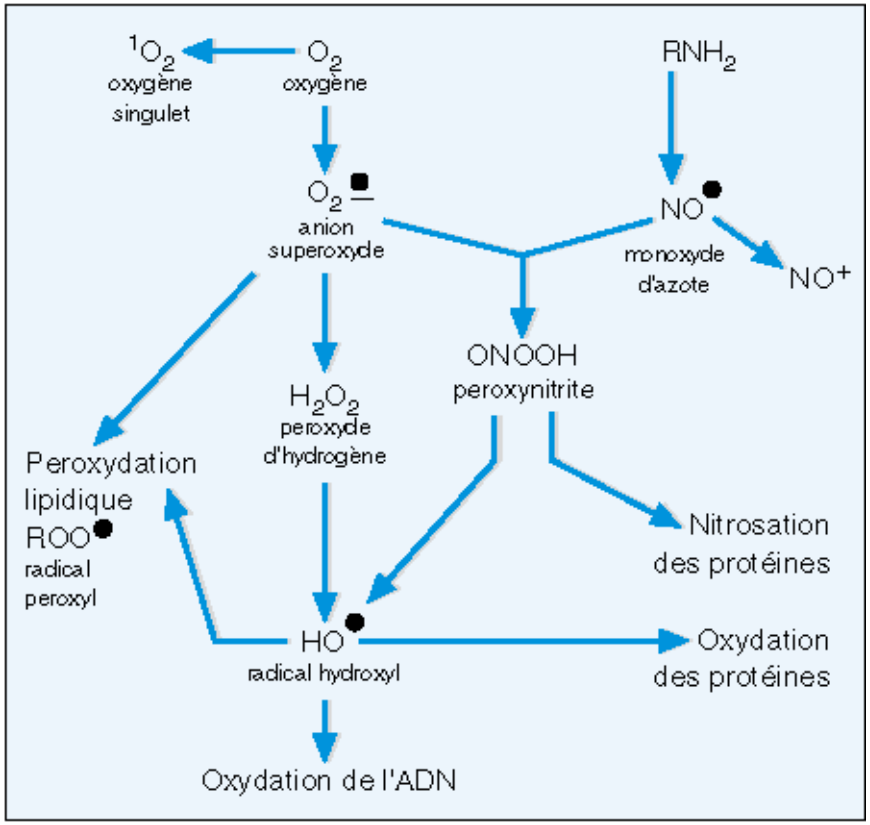
4.2. Notion de radio-sensibilisateur et de radio-protecteur :

➢ Radiosensibilisateur : dioxygène

La présence d'O_2 va renforcer l'effet délétère des radicaux libres en produisant des nouveaux radicaux (appelés ERO = espèces réactives de l'oxygène, *ROS en anglais*) et surtout en provoquant des peroxydations des macro-molécules (radical libre $RO_2\cdot$).

Les lésions de radiothérapie sont plus importantes sur un tissu bien oxygéné qu'en tissu ischémique.

On parle d' **effet oxygène.**

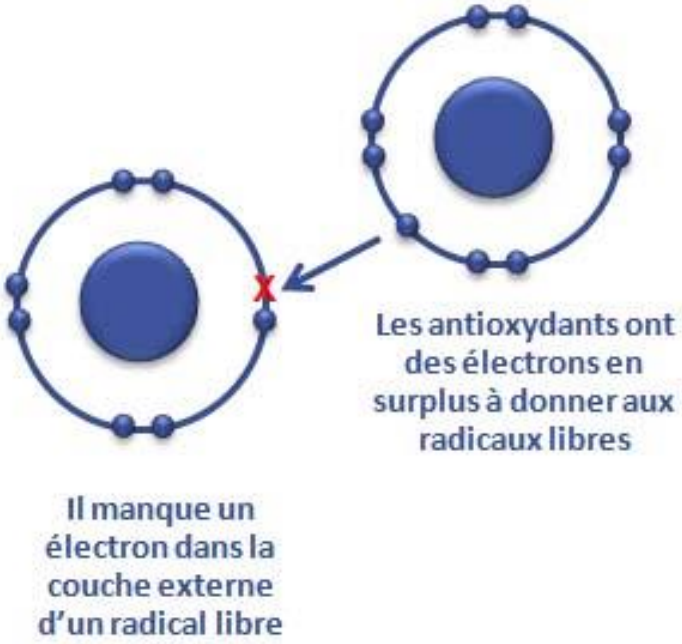


Réactions de l'oxygène
- Avec les radicaux de l'eau: H• + O2 = HO2•
- Avec les électrons aqueux: e- + O2 = O2- (superoxyde)
- Avec les radicaux des solutés:

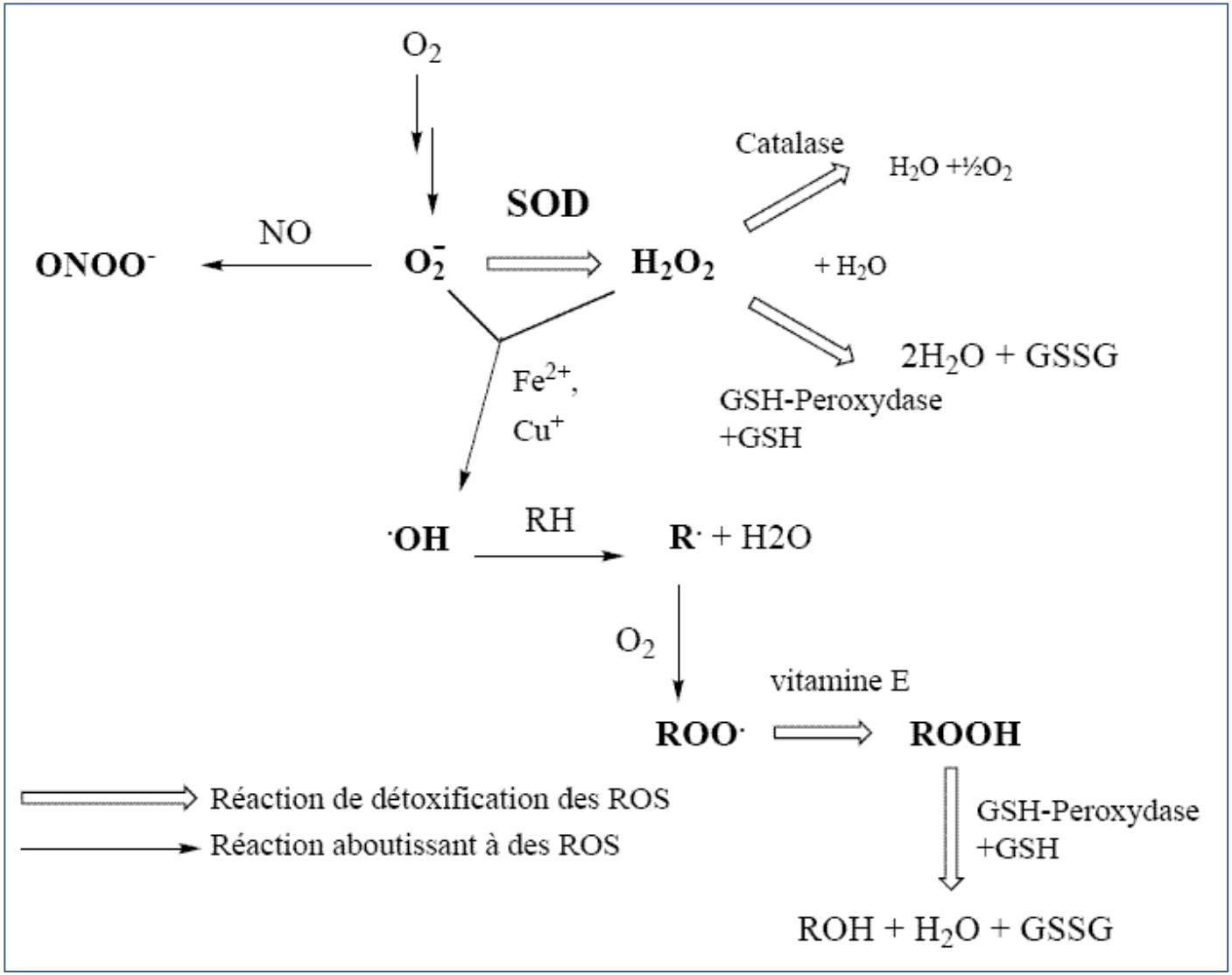
– R• + O2 = ROO• (peroxyde) ROO• + R'H = ROOH + R'•
– Peroxydation: ROO• + R'• = ROOR'

➢ radioprotecteurs:

- **Les défenses anti-oxydantes non enzymatiques :** les donneurs d'hydrogène tels que les groupements "thiols" (R-SH) atténueront les dommages moléculaires créés par les radicaux libres ,ex : le glutathion (GSH); la thioredoxine (TRX); **Tocophérol (vit E,** lipophile, exclusivement localisé dans les membranes cellulaires. Son rôle est de bloquer la réaction en chaîne de la peroxydation lipidique en piégeant les peroxydes d'acides gras); **Acide ascorbique (vit C)**…



- **Les défenses antioxydantes enzymatiques :**
  les superoxydes dismutases (SOD),
  la catalase et les glutathion peroxydases (GPx).


O_2
SOD
Catalase
$H_2O + ½O_2$
NO
$ONOO^-$
O_2^-
H_2O_2
$+ H_2O$
$2H_2O + GSSG$
Fe^{2+},
Cu^+
GSH-Peroxydase
+GSH
·OH
RH
R· + H2O
O_2
vitamine E
ROO·
ROOH
Réaction de détoxification des ROS
Réaction aboutissant à des ROS
GSH-Peroxydase
+GSH
$ROH + H_2O + GSSG$

IV/ Effets moléculaires des radiations ionisantes

Toutes les molécules constitutives d'une cellule sont des cibles potentielles: eau, acides nucléiques (ADN), protéines, lipides, sucres…

- Soit par un **effet direct** des rayonnements ionisants (qui se traduit par des excitations et des ionisations des atomes et molécules avec lesquels les rayonnements ionisants rentrent directement en collision).
- Soit essentiellement par un **effet indirect** (le radical hydroxyle $OH^{\bullet}$ -issu de la radiolyse de l'eau-, dont la réactivité est prédominante).

Les molécules peuvent subir :

- une dimérisation R• + R• –> R - R, les dimères de thymine sont souvent mis en cause pour les lésions de l'ADN.
- une polymérisation R• + R• + R• + ... –> R - R - R...
- une peroxydation suivie d'une dissociation moléculaire :

$$R\bullet + O_2 \rightarrow R\,O_2\bullet \rightarrow R\,1 + R2\,.$$

La peroxydation est un argument majeur de l'explication de l'effet oxygène. La dose en anaérobiose est trois fois supérieure à celle en aérobiose pour obtenir le même effet biologique.

- Dans une cellule, il y a environ 10^{12} molécules d'eau, 10^{9} macro-molécules constituant les membranes et divers organites et une seule molécule d'ADN. On voit qu'en terme de **probabilité** d'interaction, **l'eau** sera de très loin prépondérante (1000 fois plus de molécules d'eau que de macro-molécules).

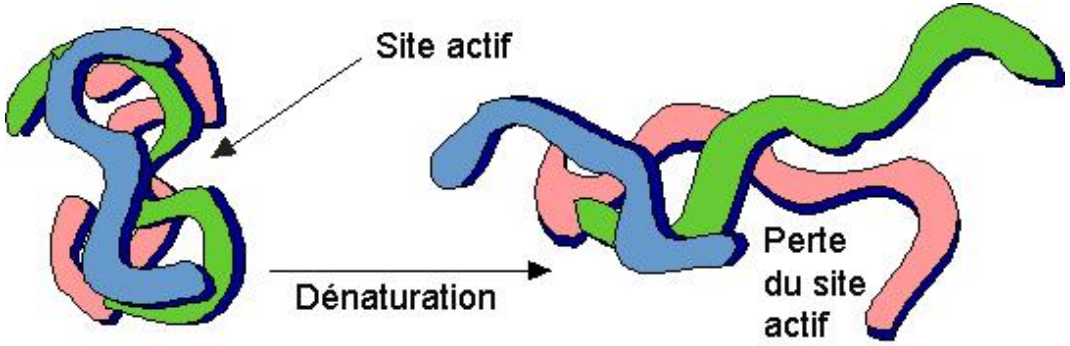
- Par contre, en terme de **conséquence** sur la vie cellulaire, c'est l'action sur la molécule d'**ADN** qui sera prépondérante puisque une seule modification sur la seule molécule d'ADN pourrait avoir des conséquences sur toute la vie cellulaire.

1) Radiolésions des molécules protéiques

- Réactions d'oxydation des protéines. Tous les acides aminés sont susceptibles d'être oxydés par les E.R.O.

- Les dommages oxydatifs des acides aminés mènent à des modifications de la structure II et III des protéines : dénaturation, fragmentation, scission moléculaire, formation d'agrégats provoquant une inhibition de son activité fonctionnelle (ex activité enzymatique).

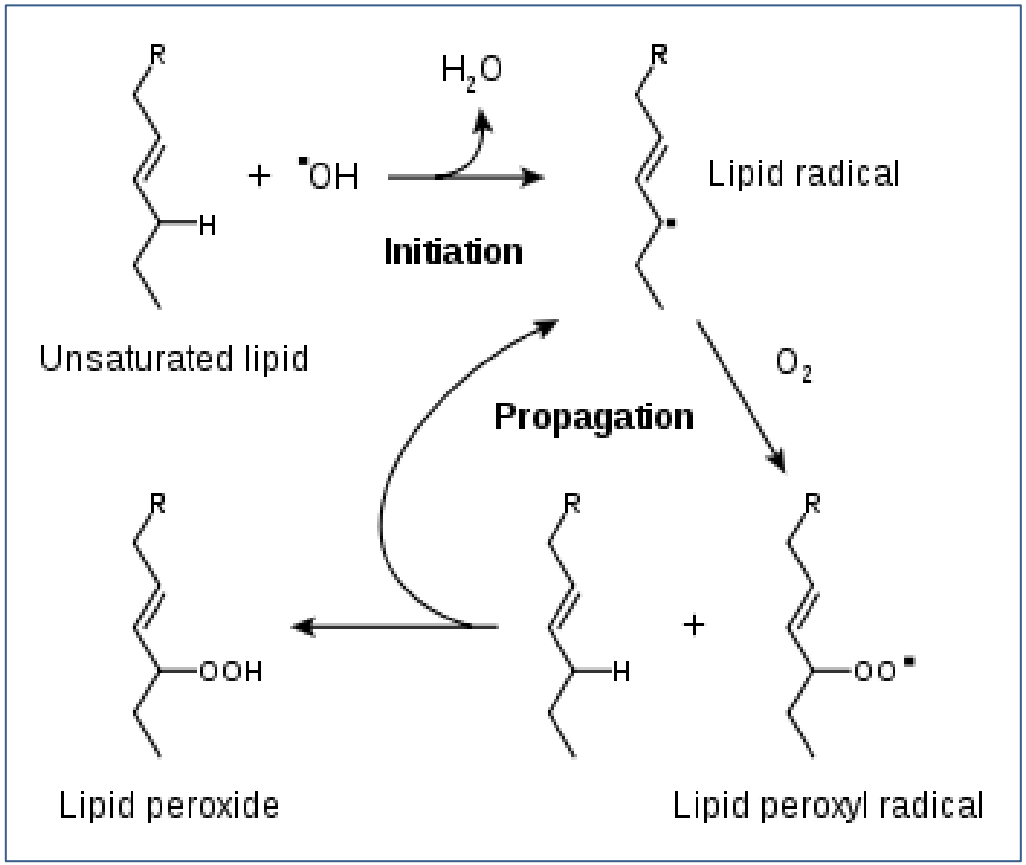
(La sérum albumine a été particulièrement étudiée, on peut montrer qu'une absorption de 100 eV produit la destruction de 25 % des ponts disulfures)



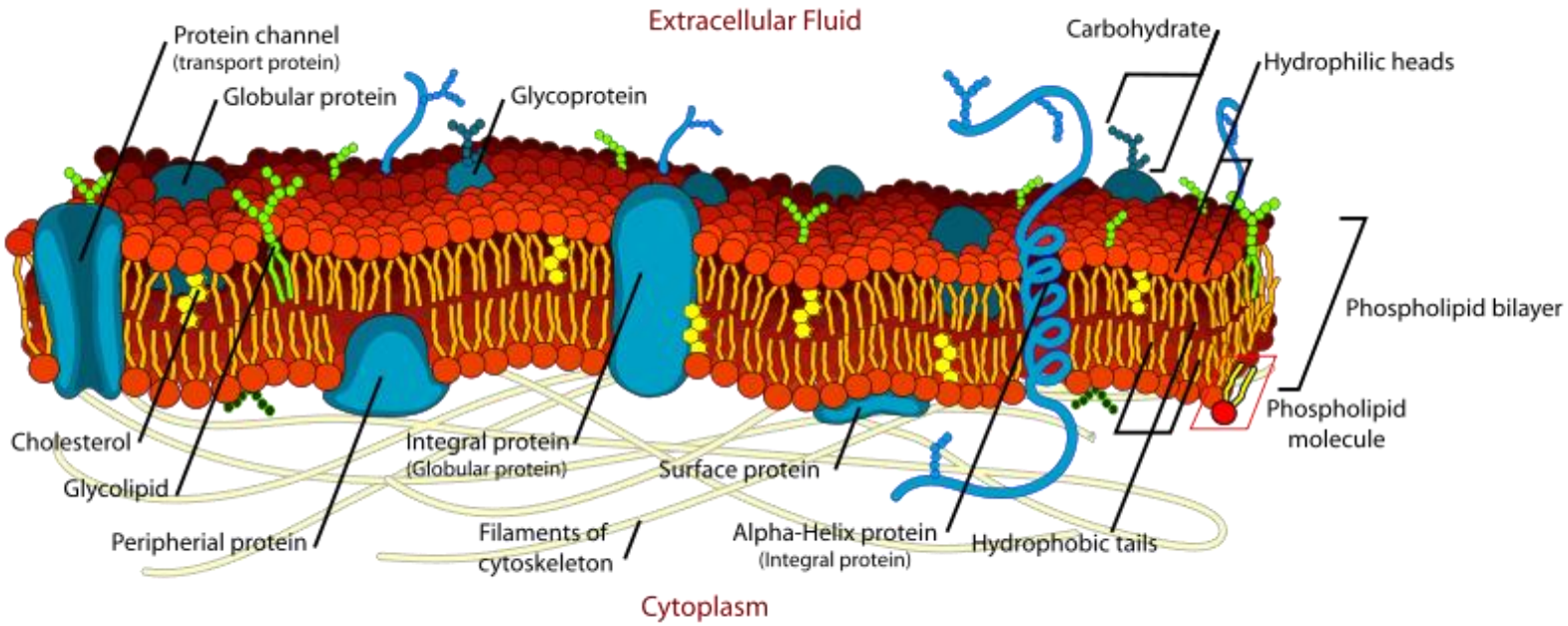
- Les protéines endommagées seront dégradées par la cellule et la cellule peut en fabriquer de nouvelles si besoin, donc peu de conséquences pour la cellule.

2) Radiolésions des lipides et membranes

La **peroxydation lipidique** est une réaction en chaîne, initiée par l'attaque d'un radical R tel que le radical hydroxyle • OH sur un acide gras insaturé.



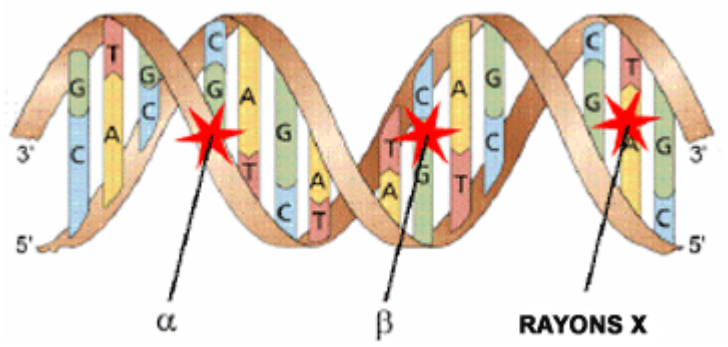
- Des **doses très élevées** de radiations provoquent :
  - ✓ Altération des structures membranaires
  - ✓ Pontages lipides-protéines



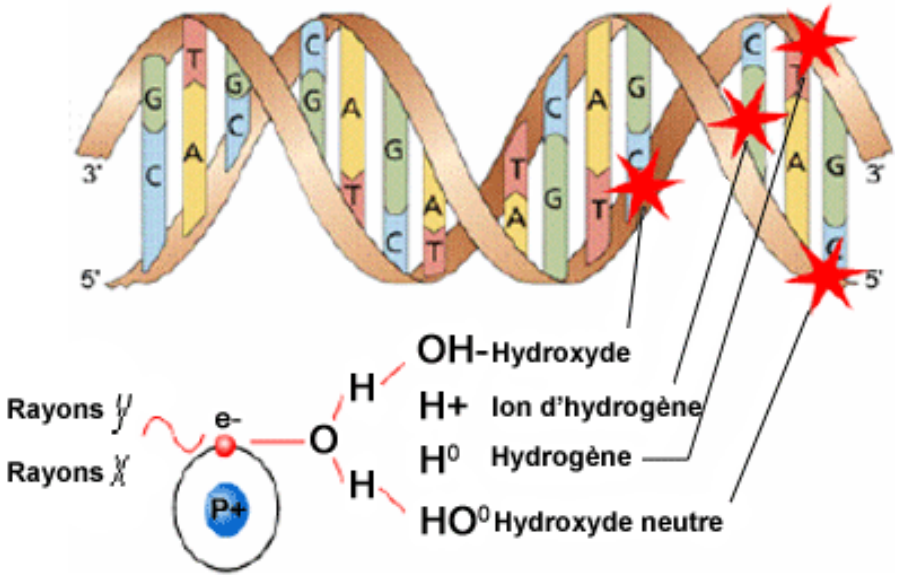
- L'altération des propriétés chimiques des acides gras et des protéines des membranes provoque des dysfonctionnements des récepteurs membranaires et des systèmes de transport des canaux ioniques.

3) Radiolésions de l'ADN

Action directe

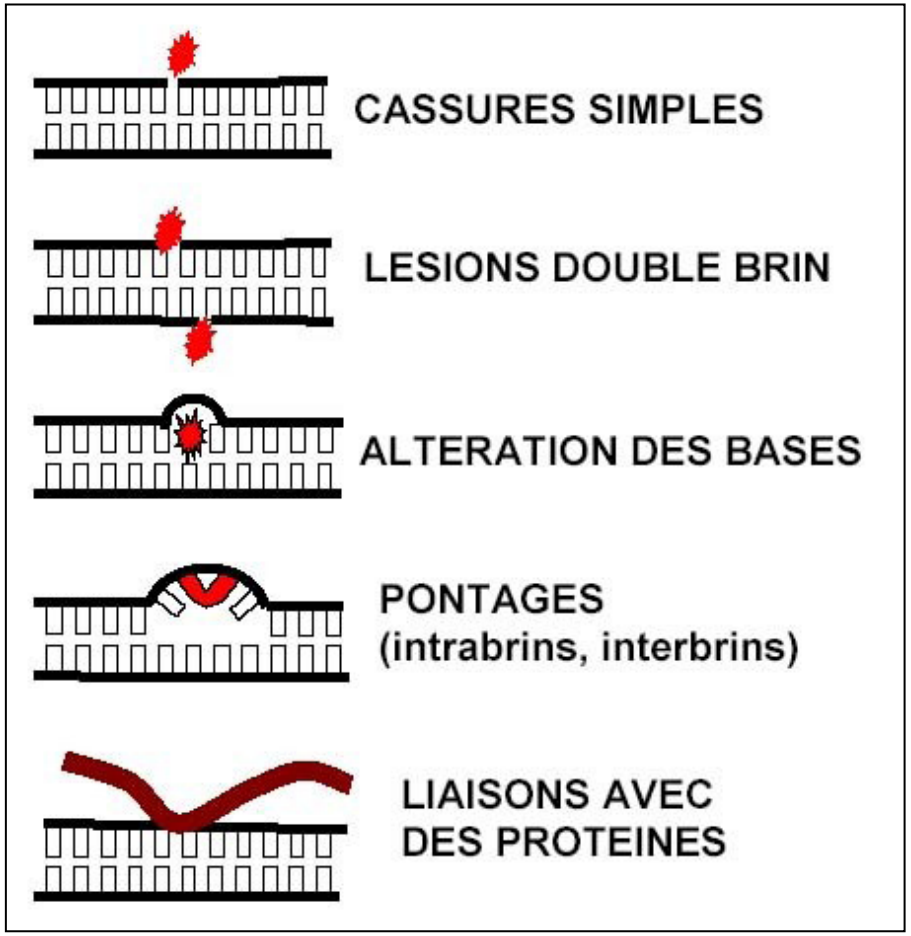


Action indirecte



Cinq grands types de modifications :

- les cassures de chaînes d'ADN,
- les modifications de la structure chimique des bases puriques et pyrimidiques,
- la création de sites abasiques,
- la formation de pontages ADN-protéines,
- la formation d'adduits (fixation d'une molécule sur une base de l'ADN par liaison covalente).



Particularité des rayonnements ionisants : sites multiples de lésions

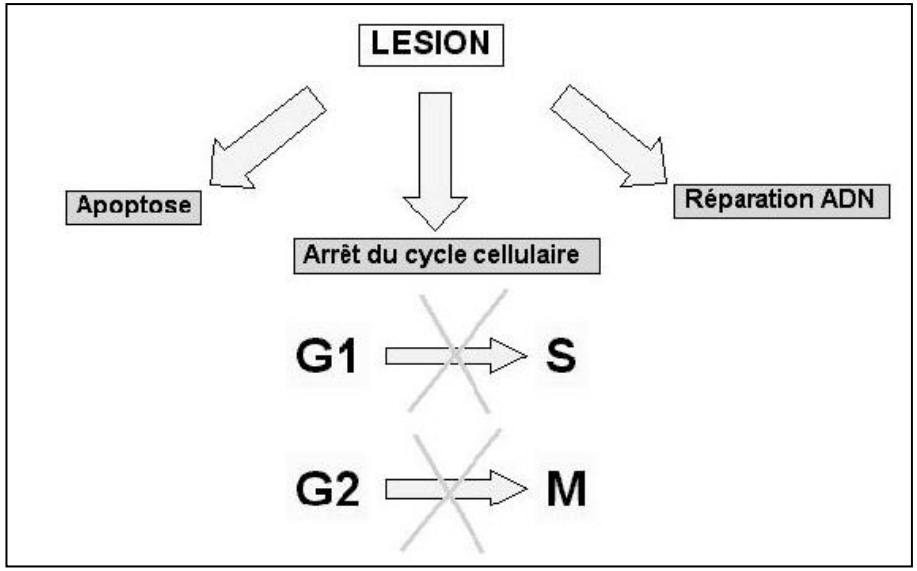
Lors du dépôt d'énergie du rayonnement ionisant, la formation de lésions multiples dans un environnement très proche est susceptible de se produire = sites multiples de lésions localisées. Ils se composent de plusieurs simples lésions définies précédemment, localisées à quelques paires de base de distance sur le même brin d'ADN ou sur les 2 brins d'ADN.

Ces lésions sont difficilement réparables ou non réparables ce qui explique l'effet cytotoxique des rayonnements ionisants par rapport à d'autres agents génotoxiques

L'ADN constitue **la cible critique des rayonnements ionisants**.
En effet, une seule lésion non réparée de la molécule d'ADN pourra donner lieu soit à une mort cellulaire par apoptose (mort cellulaire programmée) soit à une mutation.

Des procédures de réparation et de maintien permanent de l'intégralité de la molécule d'ADN sont présentes les cellules.
Ces procédures font intervenir un certain nombre d'enzymes comme des endonucléases, des polymérases, les ligases, pour ramener la molécule d'ADN à son état initial. Voir UE 2.4

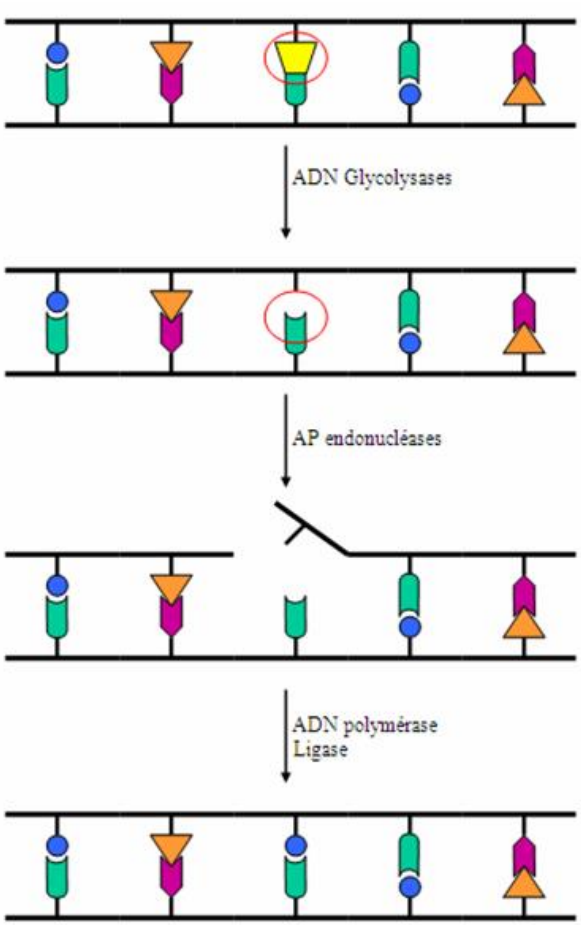
Ces réparations sont orchestrées par les "gardiens du génome" tels que la protéine P53 (anti-oncogène) qui va déclencher toutes une série de mécanismes dont la production d'une protéine P21 qui bloque la cellule en interphase pour faciliter la réparation de l'ADN. Lorsque la réparation est terminée, le cycle cellulaire reprend normalement.



Mécanismes de réparation :

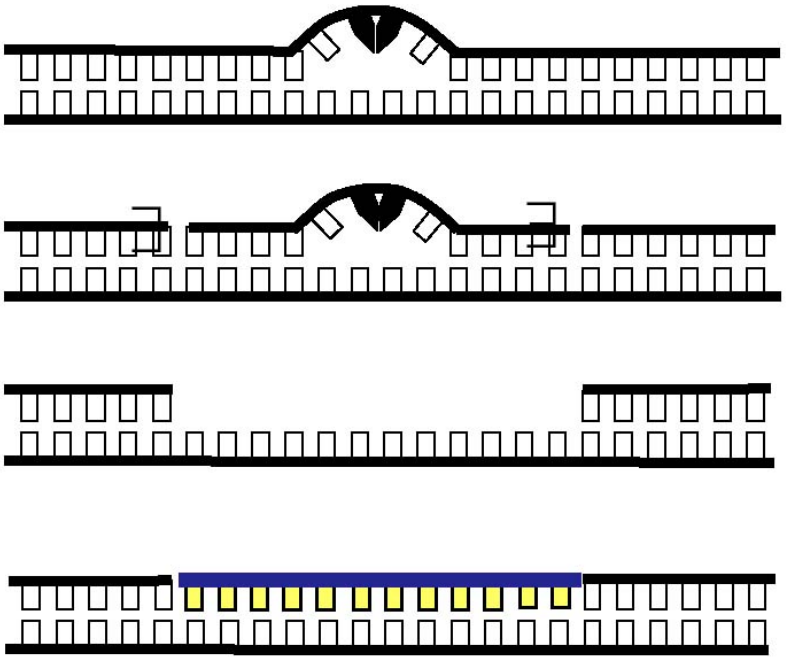
- des cassures simple-brin : ligase
- altération des bases

➢ système BER (une glycosylase reconnait l'altération de l'ADN)



➢ Système NER Ex : dimère de T

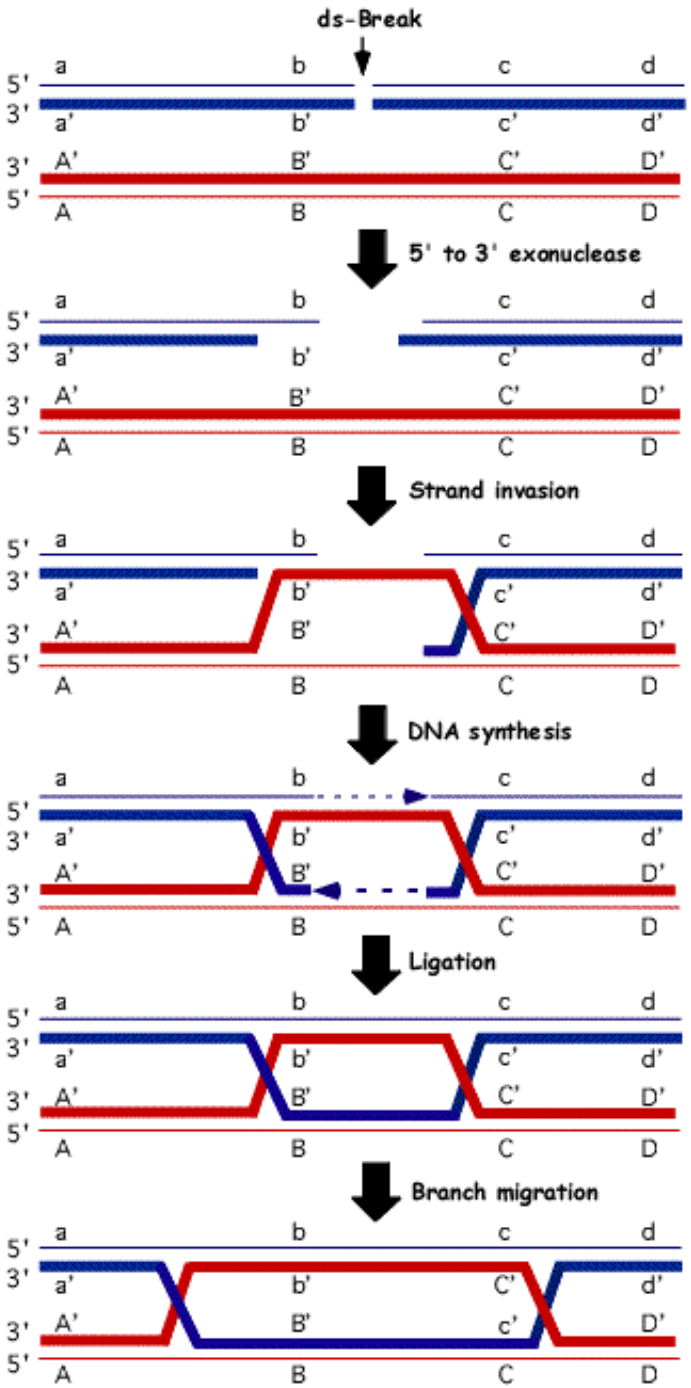
Une endonucléase coupe la lésion, élimination de la partie lésée, Polymérase reconstruit et ligase resoude



- Mécanismes de réparation cassures double-brin

➢ *Recombinaison homologue*

L'information est récupérée en prenant la région chromosomique homologue comme matrice.



800 000 000 de Km d'ADN sont produits chaque jour dans nos cellules.

Le métabolisme cellulaire produit des radicaux libres à l'origine de lésions de l'ADN :

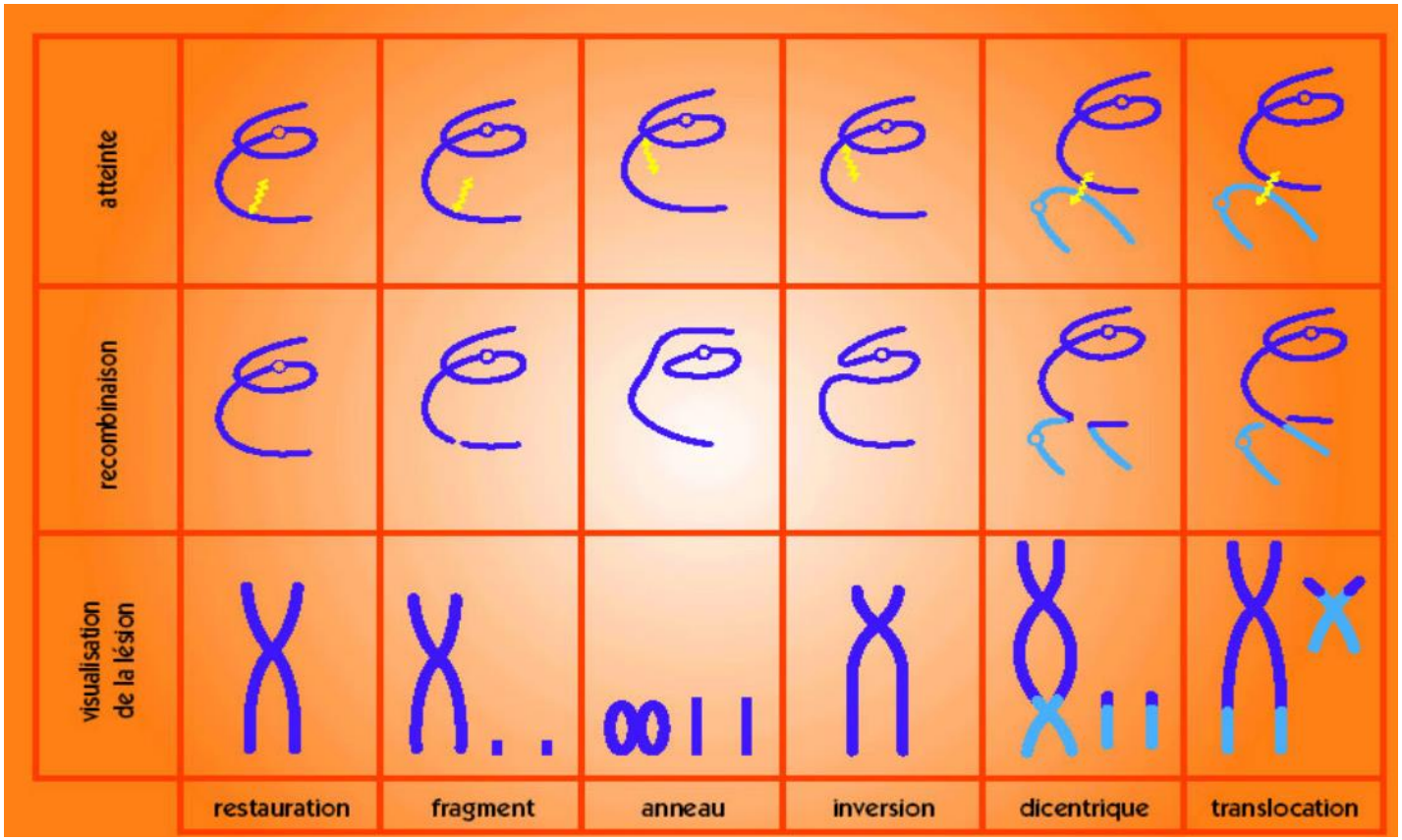
- **30 000 cassures simple brin / jour / cellule**
- **2 cassures double brin / jour / cellule**

1 Gy provoque :

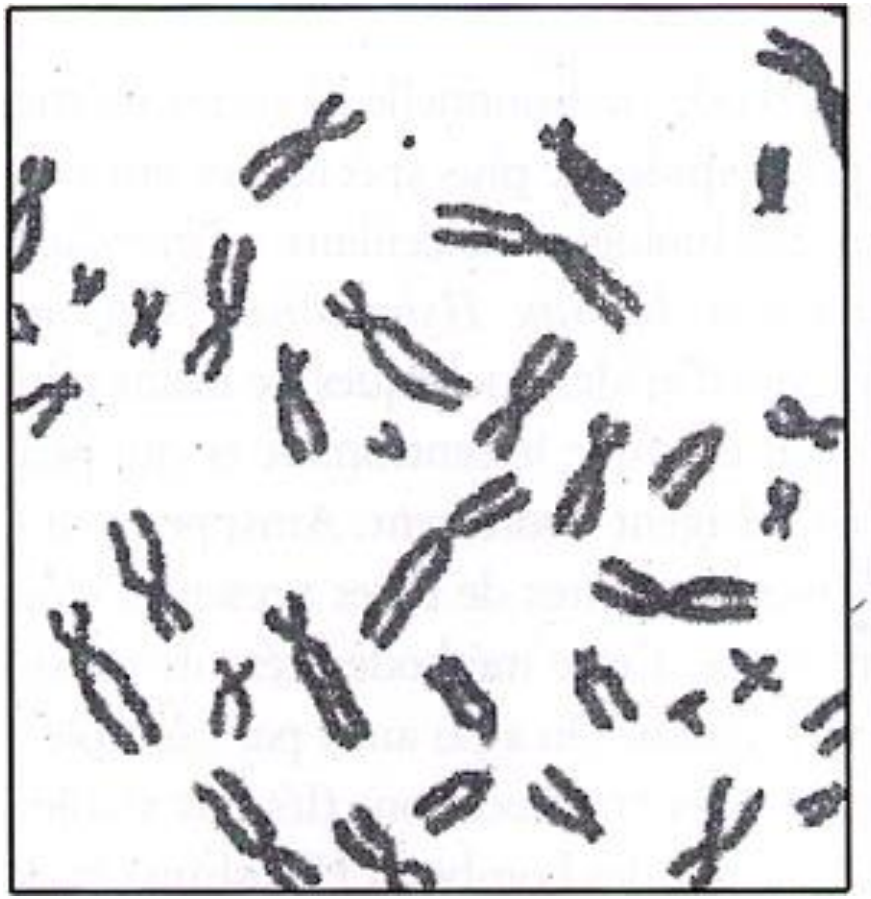
1000 cassures simple brin / cellule

40 cassures double brin / cellule

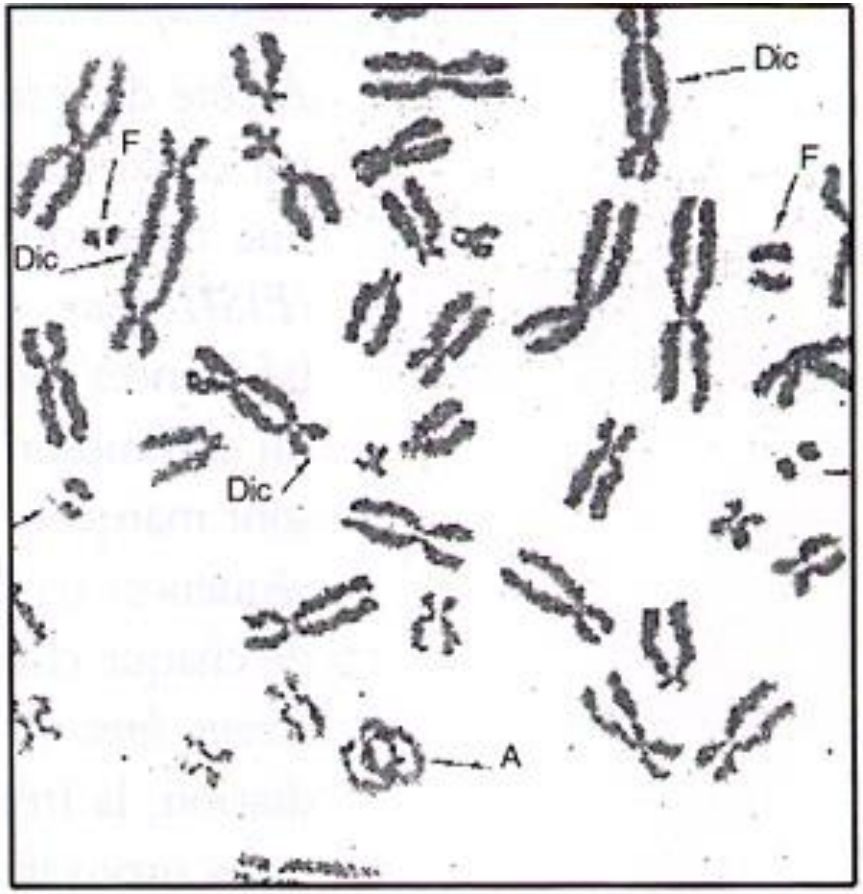
4) Altérations chromosomiques



Caryotype normal



et après irradiation



Bilan:

- Lésions des protéines
  - Lésées par des radicaux hydroxyles
  - Dénaturation
  - Importance réduite car les protéines sont simplement inactivées
- Lésions des membranes (lipides et protéines)
  - Mort cellulaire immédiate
  - Uniquement aux très fortes doses
- Lésions de l'ADN , effets indirects essentiellement, cible critique
  - Mort cellulaire ou survie cellule mutante

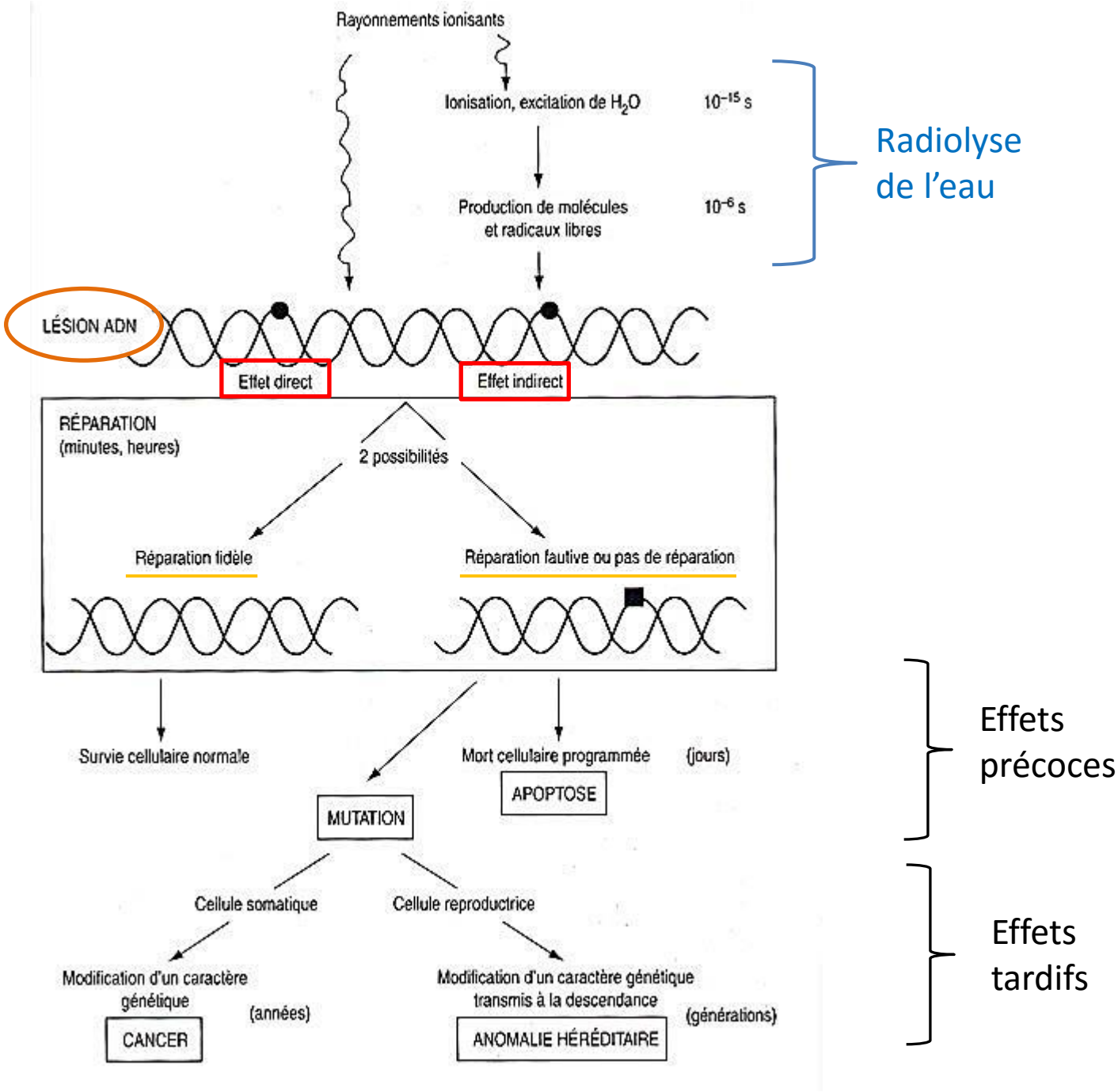
Par rapport aux membranes, il suffit d'une dose 1000 fois inférieure pour provoquer la mort cellulaire

V/ Action des radiations à l'échelle cellulaire

1) les conséquences des lésions moléculaires sont :

- **Mort cellulaire**
- **Mutations cellulaires et cancérisation**
  - Si les anomalies de la molécule d'ADN ont été mal réparées, il y a eu modification du génome, et si la cellule n'est pas éliminée par un phénomène d'apoptose, on aura alors une cellule mutante viable.
  - Si cette cellule a la capacité de se diviser sans contrôle, elle peut alors proliférer.
  - Enfin, si le système immunitaire ne reconnaît pas cette cellule comme une cellule anormale de l'organisme qu'il doit éliminer, alors cette prolifération donnera naissance à un cancer.

- Une telle évolution due au fait que plusieurs systèmes de défense de l'organisme ont été pris en défaut sera de nature **probabiliste** (avec une faible probabilité d'apparition, cette probabilité est liée à la dose).
- On comprend aussi que cette éventualité sera liée à des facteurs individuels autant qu'au phénomène initial qui l'a généré.


Rayonnements ionisants
Ionisation, excitation de H_2O
10^{-15} s
Production de molécules et radicaux libres
10^{-6} s
Radiolyse de l'eau
LÉSION ADN
Effet direct
Effet indirect
RÉPARATION (minutes, heures)
2 possibilités
Réparation fidèle
Réparation fautive ou pas de réparation
Survie cellulaire normale
Mort cellulaire programmée
(jours)
APOPTOSE
MUTATION
Cellule somatique
Cellule reproductrice
Modification d'un caractère génétique
(années)
CANCER
Modification d'un caractère génétique transmis à la descendance
(générations)
ANOMALIE HÉRÉDITAIRE
Effets précoces
Effets tardifs

2) Types de mort cellulaire

➢ MORT IMMEDIATE

- N'est pas le mécanisme de mort prépondérant
- Mort par nécrose cellulaire
- Phénomène inflammatoire important
- Très fortes doses (>100 Gy)
- Lymphocytes et ovocytes sont plus sensibles ++

= Conséquence de l'irradiation des membranes, des organismes cellulaires, à de très fortes doses, extrêmement rare en pratique.

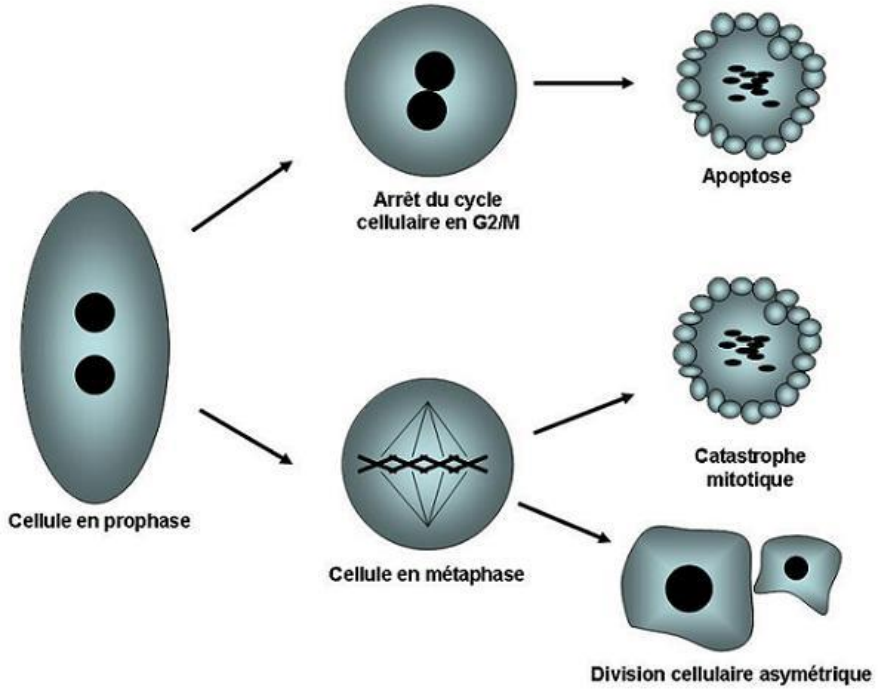
➢ MORT différée

avec perte irréversible de la capacité de prolifération.

Survient avec un retard variable par rapport à l'irradiation par un phénomène d'**apoptose** ou de **mort mitotique**.

Elle s'explique par les lésions causées au niveau de la molécule d'ADN.

- **MITOTIQUE** ou catastrophe mitotique



- **APOPTOSE**
  - Mort programmée
  - Mécanisme de contrôle de la cancérisation: *L'apoptose permet d'éliminer les cellules dans laquelle la réparation n'a pas eu lieu ou n'a pas été satisfaisante. Pour l'organisme il vaut mieux se débarrasser d'une cellule mutée, potentiellement cancéreuse tandis qu'une cellule morte peut, dans la plupart des tissus, être facilement remplacée.*
  - Régie par la protéine p53 et mise en œuvre par protéases appelées caspases
  - Modifications morphologiques : condensation et vacuolisation du cytoplasme, fragmentation de l'ADN, bourgeonnement de la membrane…

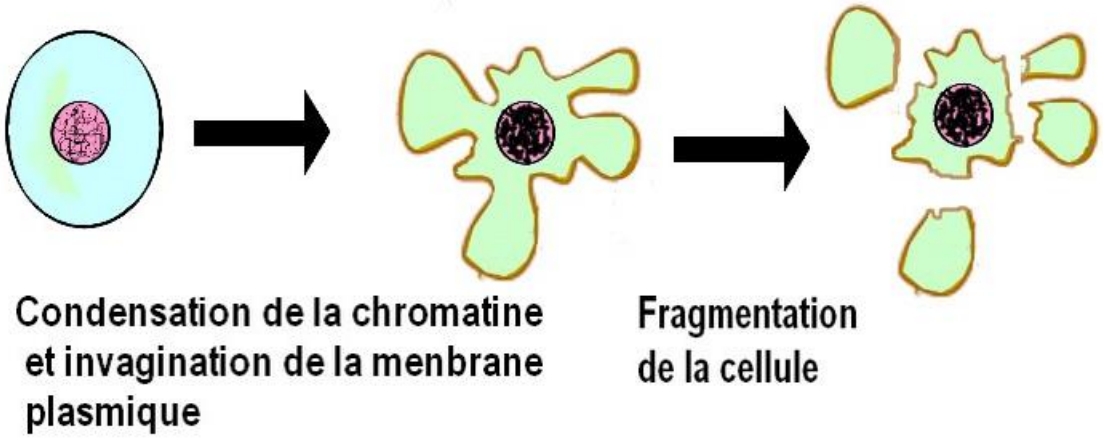
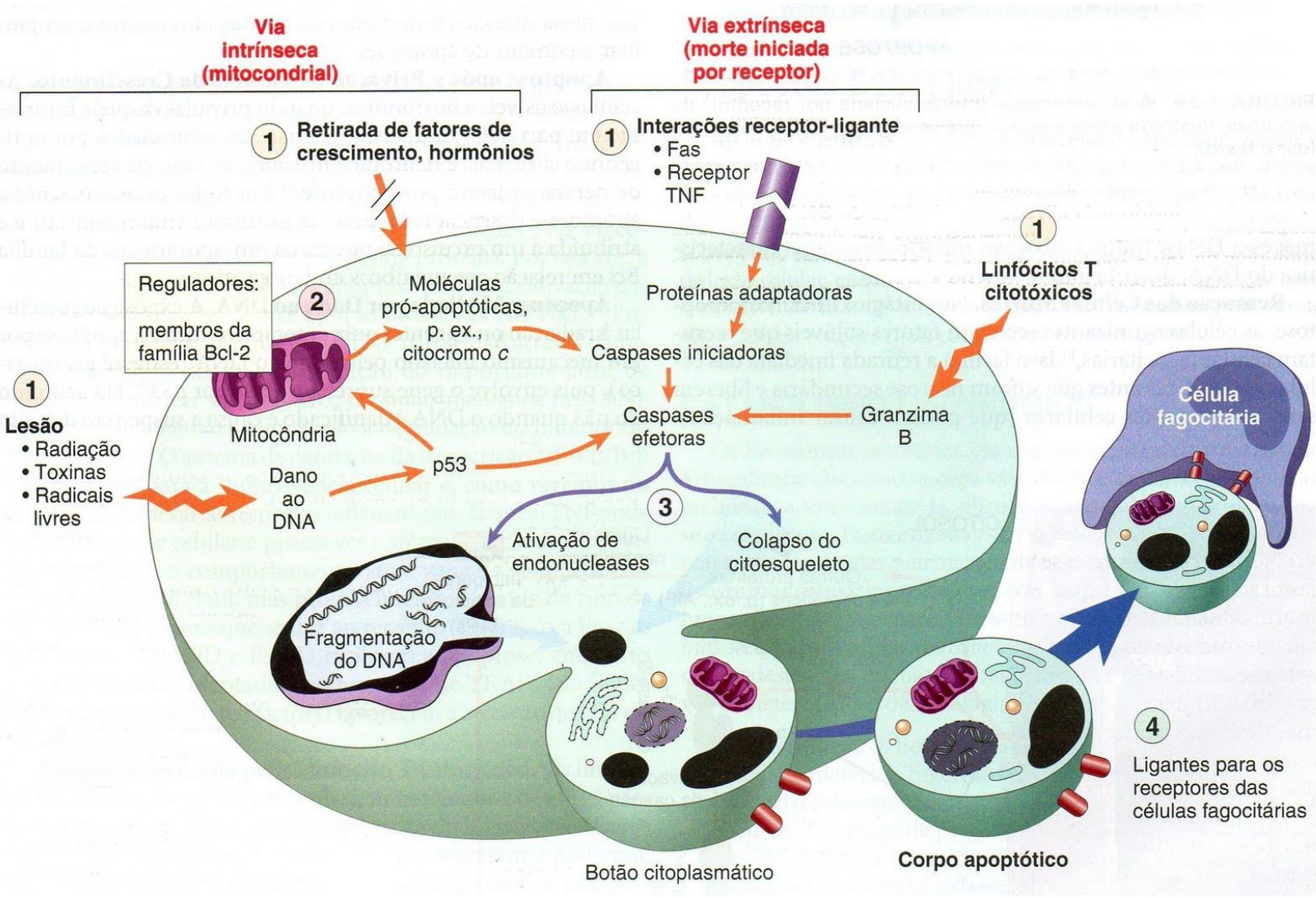


Schéma apoptose



3) Facteurs de sensibilité cellulaire (voir TD)

- **le type de rayonnement** : les photons ou rayonnements bêta sont moins radiotoxiques pour la cellule que des particules lourdes (protons, neutrons ou rayonnements alpha par exemple).

L'énergie des radiations et en particulier le transfert linéique d'énergie intervient également.

- **le débit de dose** : une même dose délivrée pendant un temps très court ou bien étalée dans le temps n'aura pas les mêmes effets.

- **le type de cellules**, notamment son stade de différenciation et son activité mitotique.

- **le stade du cycle cellulaire :** il y a des phases où la cellule est plus radiosensible. La radiosensibilité est maximale durant les phases G2 et M, minimale en S.

- **la présence** plus ou moins importante d'**oxygène** dans le cytoplasme.

- **l'effet oxygène :** important en radiothérapie, les cellules hypoxiques sont jusqu'à 3 fois plus radio résistantes et **Le centre des tumeurs est hypoxique**

4) Loi de Bergonié-Tribondeau (1906)

Plus une cellule est:

- Jeune
- Peu différenciée
- À forte activité mitotique

plus elle est **radiosensible**

PROFESSEUR J. BERGONIÉ
Professeur de Physique Biologique et Electricité Médicale
à l'Université de Bordeaux,
Membre correspondant de l'Académie de Médecine.

Louis Tribondeau,
médecin de Marine, biologiste

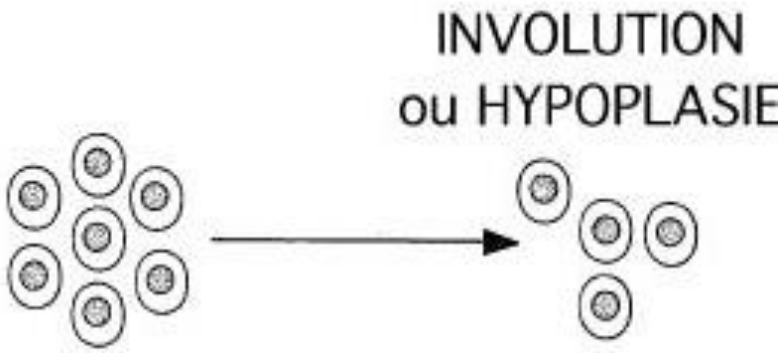
VII/ Action des radiations à l'échelle tissulaire

L'action des RI ne sera significative au niveau des tissus formés d'un grand nombre de cellules que lorsque statistiquement un très grand nombre de cellules pourront être atteintes.

En effet, la mort de quelques cellules n'aura pas de conséquence sur le tissu (car nouvelles cellules créées)

*si le nombre de cellules atteintes devient important, on verra apparaître un phénomène d'**hypoplasie** tissulaire*

*qui va s'aggraver lorsque la dose va augmenter pour aboutir, avec des doses élevées, à un phénomène d'**aplasie** .*



On peut distinguer deux grands types de tissus : les tissus compartimentaux qui seront les plus radiosensibles et les tissus non compartimentaux qui seront beaucoup moins radiosensibles.

1) Les tissus compartimentaux

Ce sont des tissus à renouvellement rapide et dont les cellules fonctionnelles ont une durée de vie relativement courte (de quelques jours à quelques mois). Ils sont composés de trois compartiments hiérarchisés :

- le compartiment des cellules souches (ou blastiques) composé de cellules indifférenciées, qui assurent le renouvellement des cellules fonctionnelles. Ces cellules ont de très nombreuses mitoses.
  Elles sont très radiosensibles.
- le compartiment des cellules en voie de maturation ou en voie de différenciation. Elles sont moins radiosensibles.
- le compartiment des cellules fonctionnelles qui sont totalement différenciées. Elles n'effectuent plus de mitoses mais assurent le fonctionnement de l'organe. Elles sont très peu radiosensibles.

- Les principaux exemples de ces tissus très radiosensibles sont :
  - le tissu sanguin (la moelle hématopoïétique),
  - les épithéliums de recouvrement : peau et muqueuse intestinale
  - le cristallin (cataracte radique)
  - les gonades.

Rq : Ces compartiments peuvent être dans une même structure anatomique ou dans des structures différentes.

Par exemple, pour le tissu sanguin, le compartiment des cellules souches et celui des cellules en voie de maturation se trouvent dans la moelle osseuse alors que le compartiment des cellules fonctionnelles se trouve dans le sang circulant. C'est donc une irradiation de la moelle osseuse et non du sang qui va entraîner des perturbations qui apparaîtront au niveau du tissu sanguin.

2) Les tissus non compartimentaux

- tissus à renouvellement lent (voire même sans renouvellement) donc sans mitose
- composés de cellules fonctionnelles.
- pas de cellules souches individualisées
- chaque cellule peut en cas de besoin se diviser pour remplacer une cellule mourante dans son voisinage. (Les cellules fonctionnelles ont gardé la capacité de se diviser mais comme leur durée de vie est en général très longue (1 an pour l'hépatocyte), l'activité mitotique des cellules est très faible).

➢ Ces tissus seront très peu radiosensibles. Ils ne seront altérés dans leur fonctionnement que pour des doses équivalentes beaucoup plus fortes de l'ordre de plusieurs Sv.

On peut citer comme exemple :

- le tissu nerveux,
- le tissu hépatique,
- le tissu rénal.

3) Effets déterministes, précoces

Pour les tissus compartimentaux :

Lors d'une irradiation des cellules souches, après une période de latence dépendante de la durée de différenciation, on verra apparaître une diminution du nombre de cellules fonctionnelles. Cette hypoplasie sera plus ou moins sévère en fonction de la dose de radiations délivrée aux cellules souches.

- *A titre d'exemple, pour le tissu hématopoïétique, on aura une lymphopénie qui sera majeure au bout de 2 à 3 jours après l'irradiation (mort par apoptose) , une granulopénie qui apparaîtra au bout d'une semaine environ ainsi qu'une thrombocytopénie (plaquettes) dans des délais comparables. L'anémie n'apparaîtra que dans un délai de 2 à 3 mois.*

  ►Voir TD

- *Autre exemple, pour les épithéliums de recouvrement (la peau ou l'intestin), l'hypoplasie apparaîtra au bout de quelques jours pour le Tube digestif et environ 3 semaines pour la peau.*

Moelle osseuse

Maturation et durée de vie des cellules différenciées

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

- **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)

Pour les tissus non compartimentaux :

- Après irradiation, diminution progressive du nombre de cellules qui peut être très longtemps tolérée.
- Arrive un moment où le nombre de cellules atteint un seuil considéré comme non tolérable. (souvent plusieurs mois après, donc **effets tardifs**)

Un « message » est alors envoyé, ordonnant aux cellules de l'organe de se diviser pour compenser le déficit… Mort mitotique massive! (**phénomène d'avalanche**)

En résumé, effet de l'irradiation :

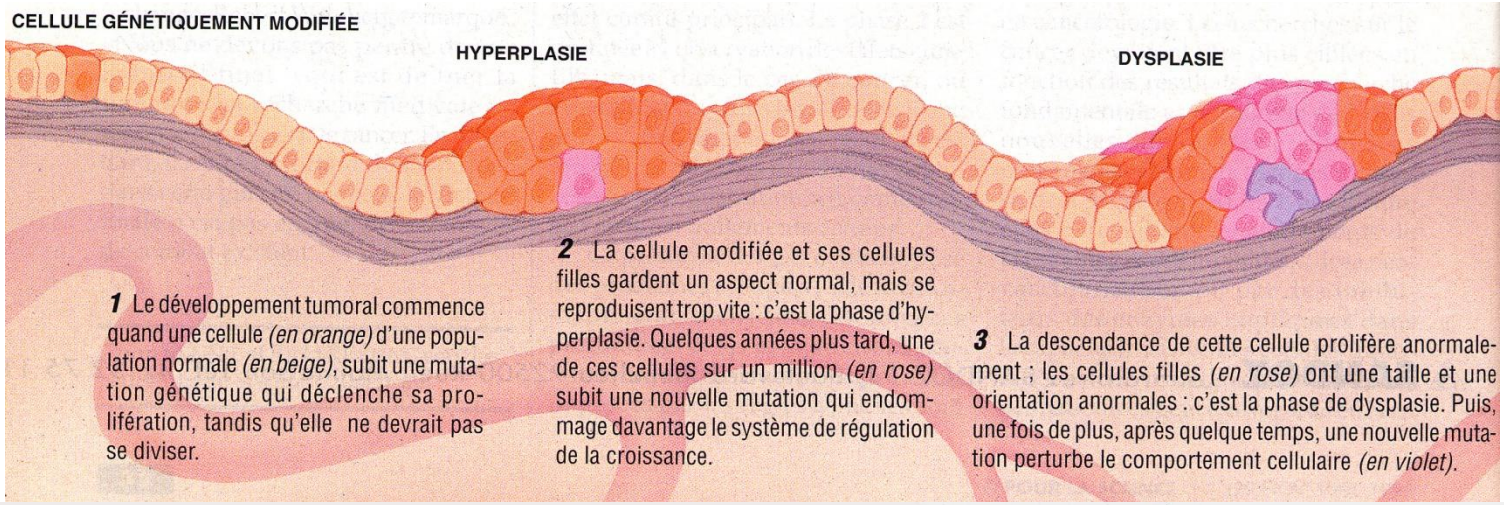
- Perte de la capacité de prolifération du tissu
- Les cellules en fin de vie ne sont plus remplacées
- Extinction de la lignée cellulaire pouvant entraîner la mort de l'organe
- Manifestations +/- retardées selon la vitesse de prolifération
- la gravité de l'atteinte dépend de la dose.

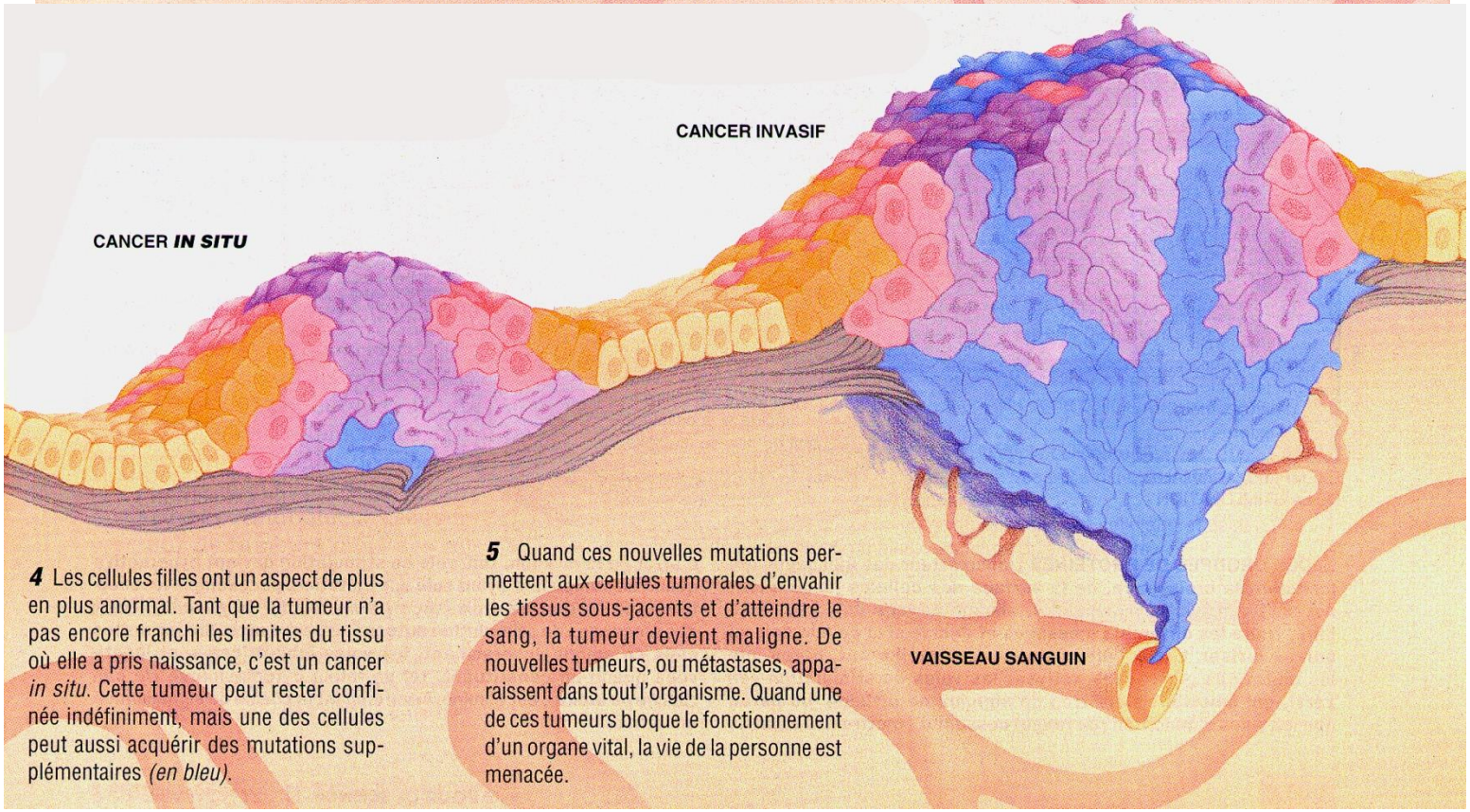
3) Les actions mutagènes

sont de type probabiliste.

- Elles peuvent intervenir quelle que soit la dose et sur un grand nombre de tissus.
- Elles interviennent surtout sur les tissus composés de beaucoup de cellules blastiques (= jeunes) ou indifférenciées.
- Ces actions ont la potentialité d'induire des cancers avec un délai d'apparition compris entre 10 et 30 ans et une probabilité d'apparition qui est fonction de la dose.
- Les plus fréquents sont les leucémies (ou radioleucoses), les cancers cutanés.

Développement tumoral



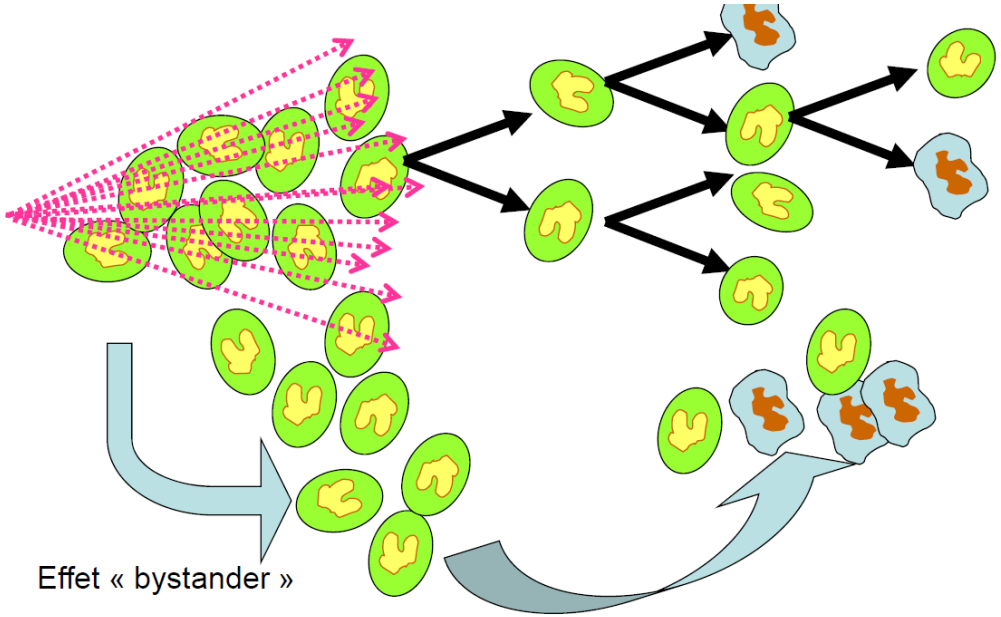


4) effet « bystander » ou effet de voisinage

- observé dans les cellules non directement touchées ou non traversées par le rayonnement et impliquant l'émission de signaux par les cellules irradiées.
- Volume endommagé > volume irradié

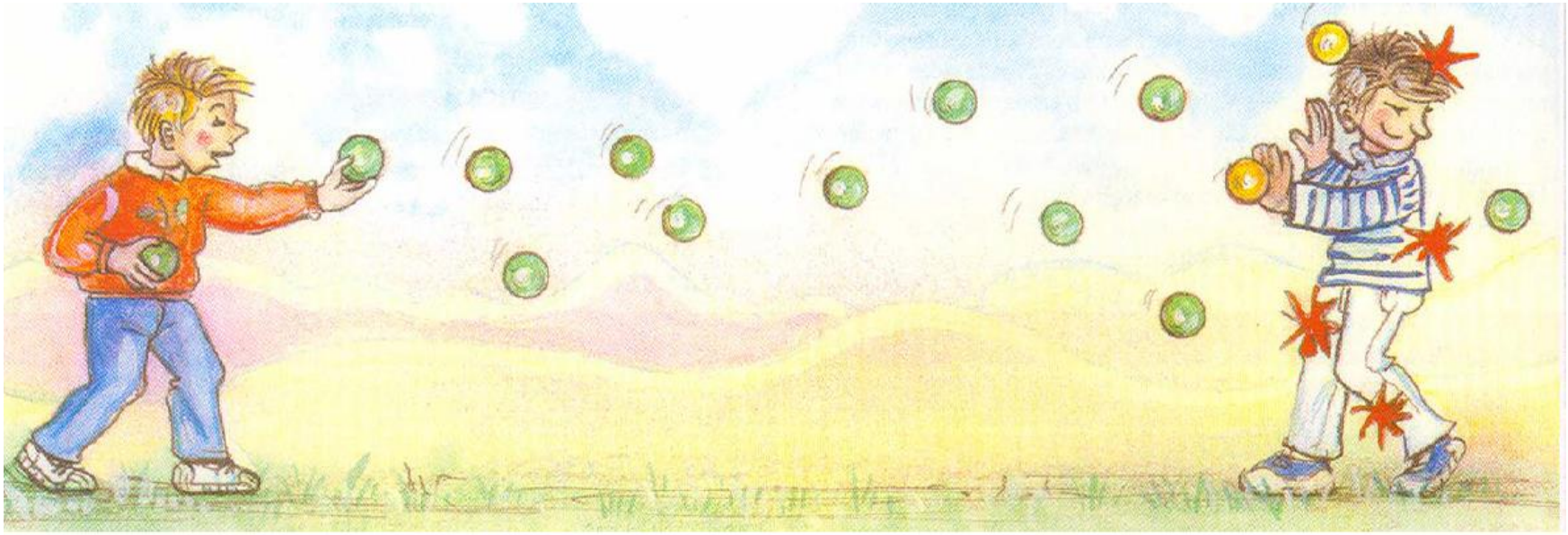
  - Des études avec de microfaisceaux (pour une exposition ciblée permettant la distinction entre régions irradiées et non irradiées) ont montré que des cellules irradiées pouvaient induire un effet mutagène dans les cellules voisines non directement impactées.
  - Expériences utilisant des **transferts de milieux** de cellules ou d'organismes (poissons) irradiés pour exposition de cellules ou d'organismes non irradiés,

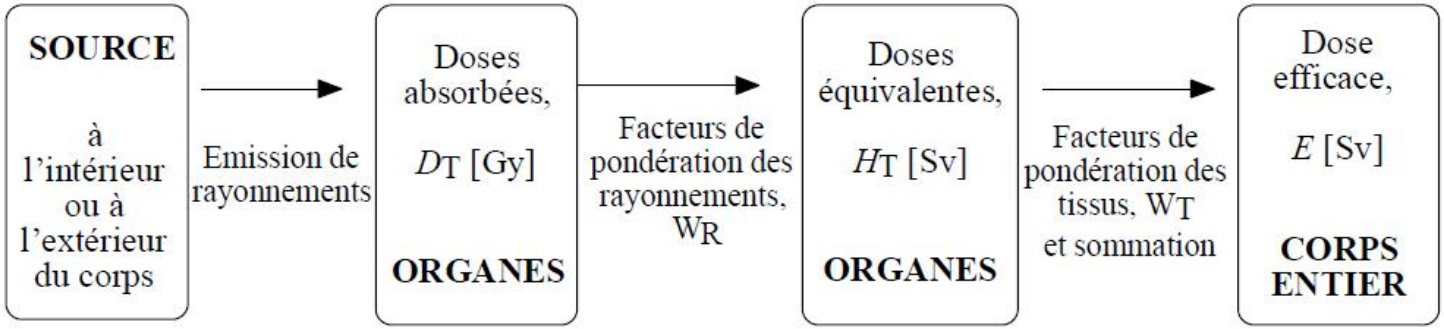
- Les signaux émis (TGF_{β}, cytokines, radicaux oxygénés etc.) ressemblent beaucoup aux signaux émis en cas d'inflammation ou de signalisation immunitaire.

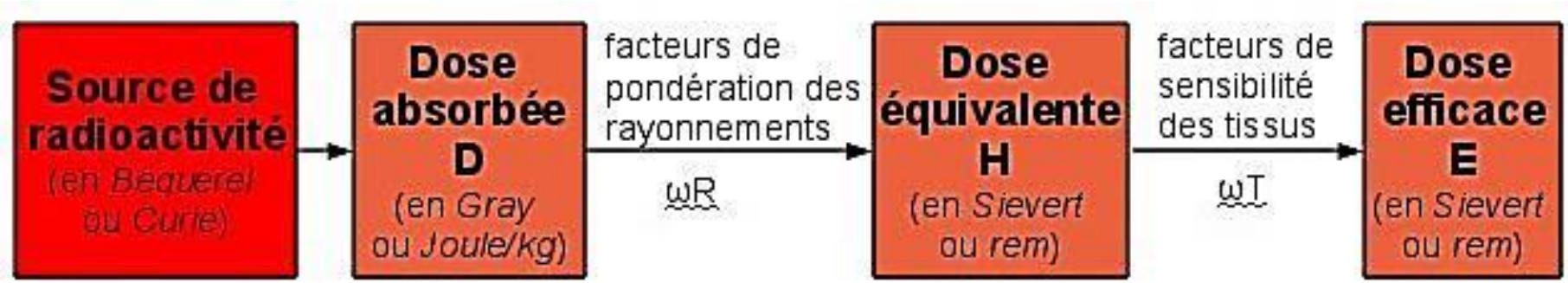


VIII/ LA RADIOPATHOLOGIE À L'ÉCHELLE HUMAINE

1) Notions de doses







La dose absorbée, *D*, se calcule directement en grays : c'est l'énergie absorbée par unité de masse considérée.

Sievert : (symbole **Sv**) est l'« unité utilisée pour donner une évaluation de l'impact des rayonnements sur l'homme », pour radioprotection

La **dose équivalente**, *H*, est le produit de la dose absorbée D de rayonnements ionisants par un facteur sans dimension : ω_R (facteur de pondération traduisant à énergie équivalente l'effet propre aux différents rayonnements).

$$H = \omega_R \times D$$

Pondération de la nature du rayonnement :

Les effets biologiques ne dépendent pas uniquement de l'énergie reçue par le rayonnement ionisant, mais également de la nature de ce rayonnement :

quand on constate qu' à énergie égale des protons provoquent en moyenne deux fois plus de cancers que les rayons gamma, on traduit ce résultat expérimental en indiquant que le facteur de pondération associé aux protons est de deux. Pour chaque rayonnement, on peut ainsi définir la dose équivalente qui correspond à la dose de rayonnement gamma qui conduit à des résultats (sensiblement) équivalents.

ω_R

Tableau 2 Facteurs de pondération recommandés pour les rayonnements	
Type et gamme d'énergie	Facteur de pondération pour les rayonnements, WR
Rayons gamma et rayons X	1
Particules bêta	1
Neutrons, énergie < 10 keV > 10 keV - 100 keV > 100 keV - 2 MeV > 2 MeV - 20 MeV > 20 MeV	 5 10 20 10 5
Particules alpha	20

L’Efficacité Biologique Relative ou EBR

= grandeur sans unité issue de résultats expérimentaux, permet la comparaison de divers types de rayonnements.

l’EBR_i , d’un rayonnement donné i, par rapport à un rayonnement de référence j, est égal au rapport des doses absorbées du rayonnement de référence j, et du rayonnement considéré i, nécessaires à l’obtention d’un même effet biologique.

$EBR_i = Dj/Di$

L’EBR varie avec le TEL et la dose absorbée

Voir TD

La **dose efficace**, *E*, est le produit de la dose équivalente H et d'un facteur sans dimension : ω_T (facteur de pondération traduisant la plus ou moins grande sensibilité du tissu aux rayonnements).

$$E = \omega_T \times H$$

Pondération de la sensibilité du tissu biologique :

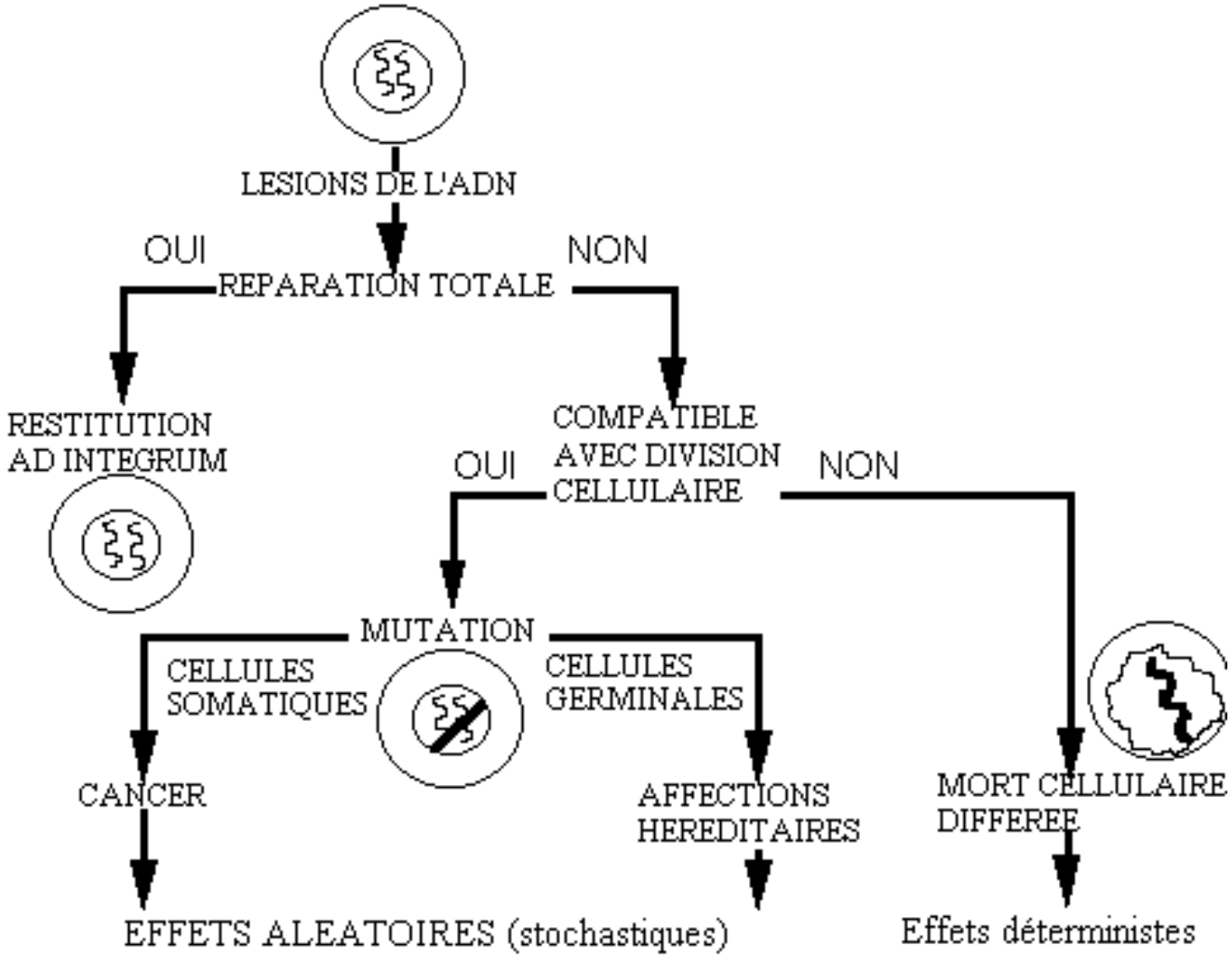
Quand une exposition n'est que partielle, sa gravité doit encore être pondérée par la nature du tissu biologique qui a été exposé :

quand une exposition est locale, son effet n'a pas la même gravité suivant que les cellules de l'organe touché se reproduisent lentement (peau, os) ou au contraire se reproduisent très vite (moelle osseuse) ou bien sont susceptibles d'affecter la descendance (gonades).

ω_T

tissu	ω_T
gonades	0,08
moelle osseuse	0,12
côlon	0,12
poumon	0,12
estomac	0,12
vessie	0,04
sein	0,12
foie	0,04
œsophage	0,04
thyroïde	0,04
peau	0,01
surface des os	0,01
glande salivaire	0,01
cerveau	0,01
ensemble des autres tissus	0,12

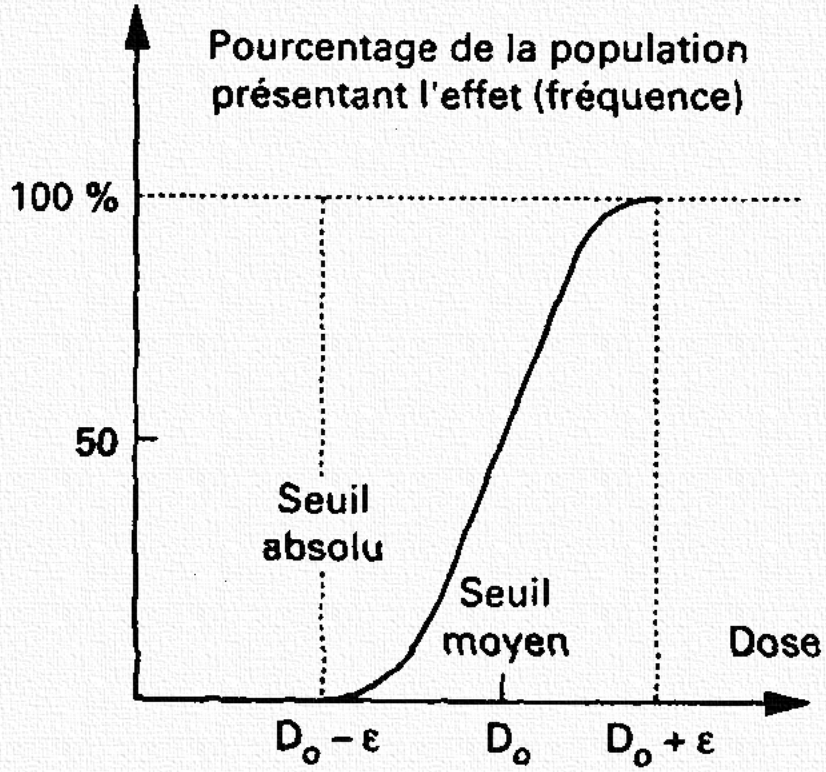
Schéma bilan, intro effets déterministes et stochastiques

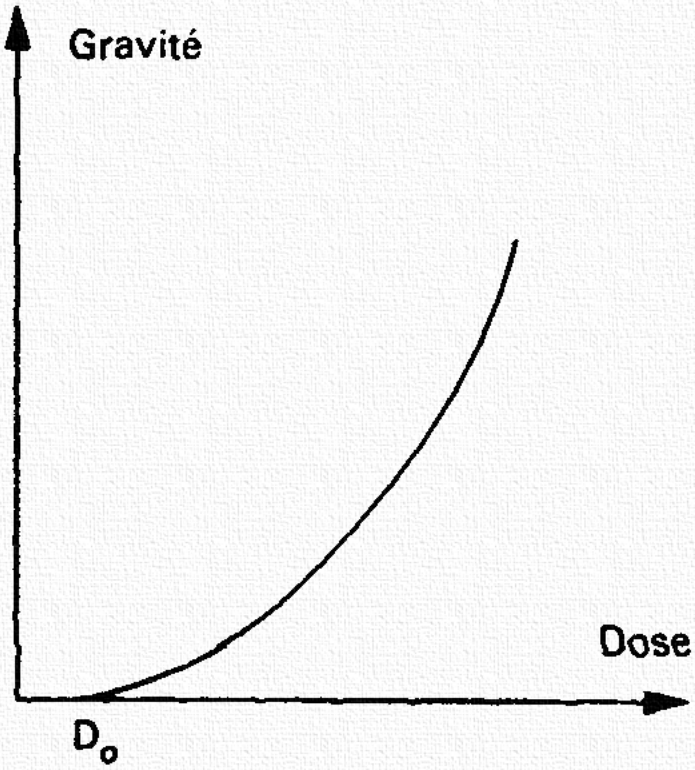


2) les pathologies déterministes (obligatoires)

- Leur apparition et leur gravité dépendent essentiellement de la dose équivalente délivrée, du mode d'administration et des tissus irradiés.
- Ces pathologies sont la conséquence des phénomènes hypoplasiques des différents tissus radiosensibles dus aux différentes **morts cellulaires**.
- Elles interviendront au-delà du seuil de dose équivalente de 1 Sv et jamais en dessous. C'est l'association des diverses hypoplasies des tissus les plus radiosensibles qui créera la pathologie.
- La gravité des atteintes dépendra toujours de la dose équivalente reçue et sera presque toujours mortelle pour des doses équivalentes supérieures à 10 Sv en irradiation totale.

Effets déterministes





Pour un effet donné
le seuil varie suivant les individus

Effets déterministes

Les conséquences des morts cellulaires au niveau des tissus et des organes varient en fonction de :

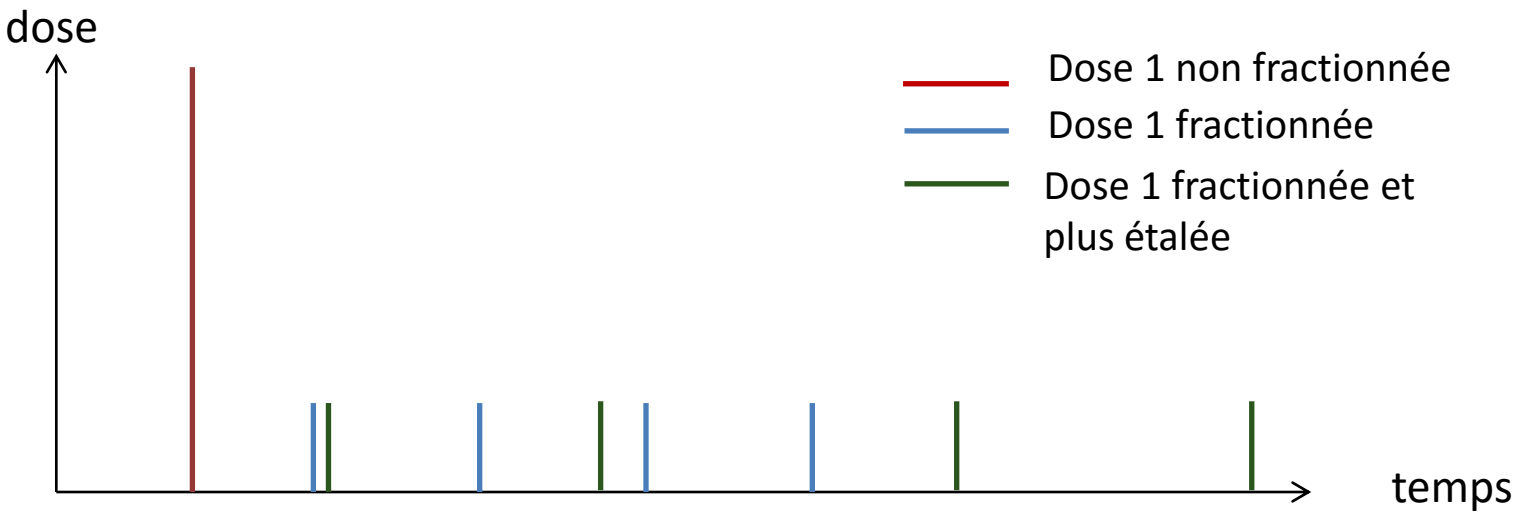
- organisation tissulaire (compartimentaux ou non)
- volume irradié
- débit de dose

- Tissus :
  - compartimentaux : avec cellules souches très radiosensibles, effets précoces.
  - Non compartimentaux : phénomène d'avalanche, effets plus tardifs

- Volume irradié
  - La sévérité de l'atteinte d'un organe est proportionnelle au volume irradié
  - Cas particulier: organes "en ligne": une irradiation localisée peut avoir des conséquences graves
    - Moelle épinière
    - Œsophage

➢ Le débit de dose

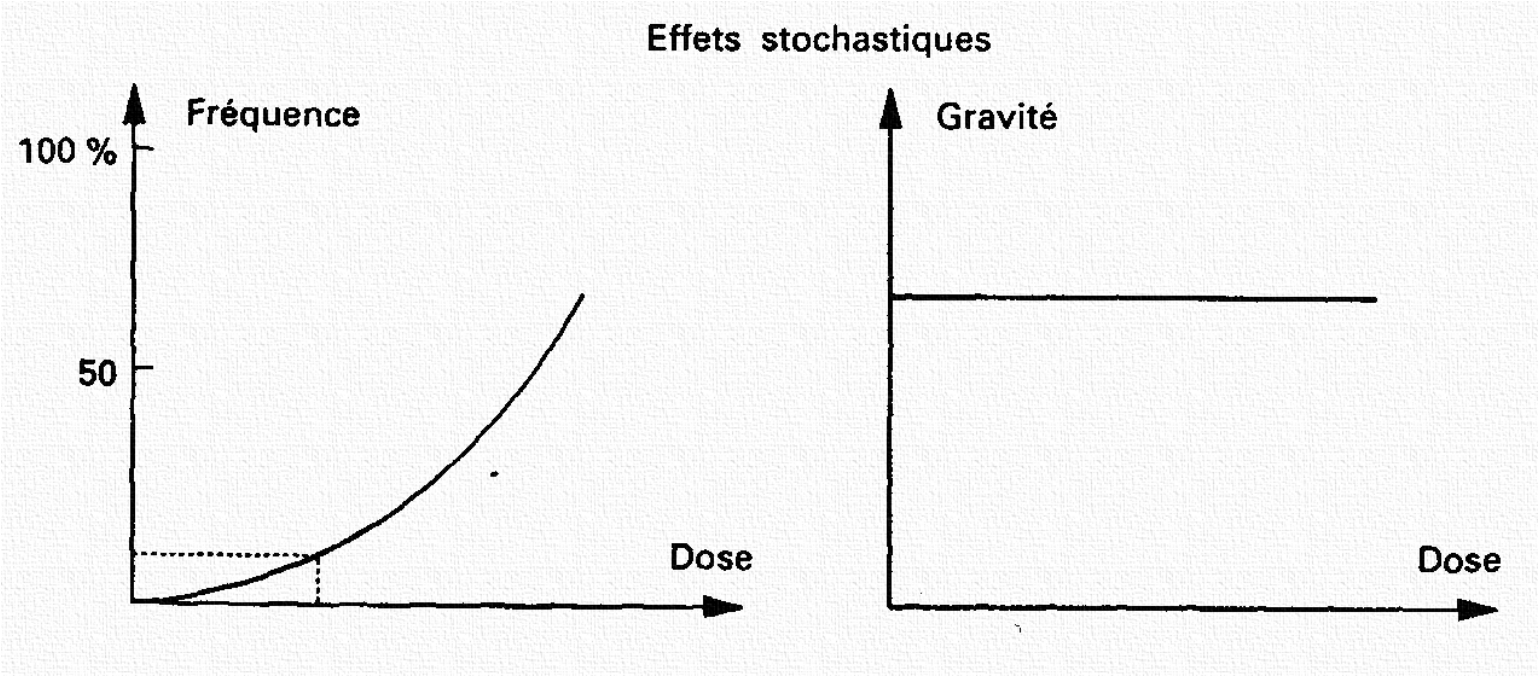
- 1 Gy en 1 minute n'a pas le même effet qu' 1 Gy étalé sur une longue durée
- Plus l'irradiation est concentrée dans le temps, plus l'effet biologique est important car les cellules n'ont pas le temps de:
  - Réparer les lésions radioinduites
  - Se diviser pour repeupler le tissus
- Fractionnement (tissus non compartimentaux)
- Étalement (tissus compartimentaux)



► Voir TD n°1

3) les pathologies stochastiques (aléatoires)

- Leur apparition dépend surtout de facteurs individuels. Ces pathologies probabilistes sont dues aux lésions de l'ADN mal réparées qui vont entraîner des mutations non létales chez certaines cellules pouvant donner naissance à un clone cellulaire anormal ayant des capacités de division non contrôlées et donc de prolifération.
- Si de plus le système immunitaire est pris en défaut et n'élimine pas les cellules anormales, on peut avoir l'apparition d'une **tumeur**.
- L'émergence de cette pathologie se verra dans les années voire les décennies qui suivront l'irradiation.



- Démonstration repose sur mise en évidence d'une augmentation significative de la fréquence des cancers sur un ensemble suffusamment important de sujets exposés : études épidémiologiques difficiles
  - Survivants Hiroshima et Nagasaki (285 000)
  - Patients traités par radiothérapie (70 000/an en Fr)
  - Travailleurs du nucléaire
  - Mineurs mine uranium
  - Populations soumises à une irradiation naturelle élevée (Kérala en Inde, Hauts plateaux Andins…)
  - Population évacuée de Tchernobyl (135 000)

=> Délai apparition 2/3 ans pour leucémies, 5 à 30 ans pour autres

- Sous 0,2 Sv, rien de démontré
- Sup 0,5 Sv, fréquence cancer en excès augmente avec la dose

Induction de cancers

- En 1913: 42% des décès chez les mineurs sont liés au cancer bronchopulmonaire
- Dans les annés 30, incidence très élevée d'ostéosarcomes mandibulaires chez les peintres de cadrans lumineux
- En 1944, les leucémies représentent:
  - 4.6% des causes de décès chez les radiologues
  - 0.4% chez les autres médecins
- En 1945, la bombe nucléaire à Hiroshima et Nagasaki :

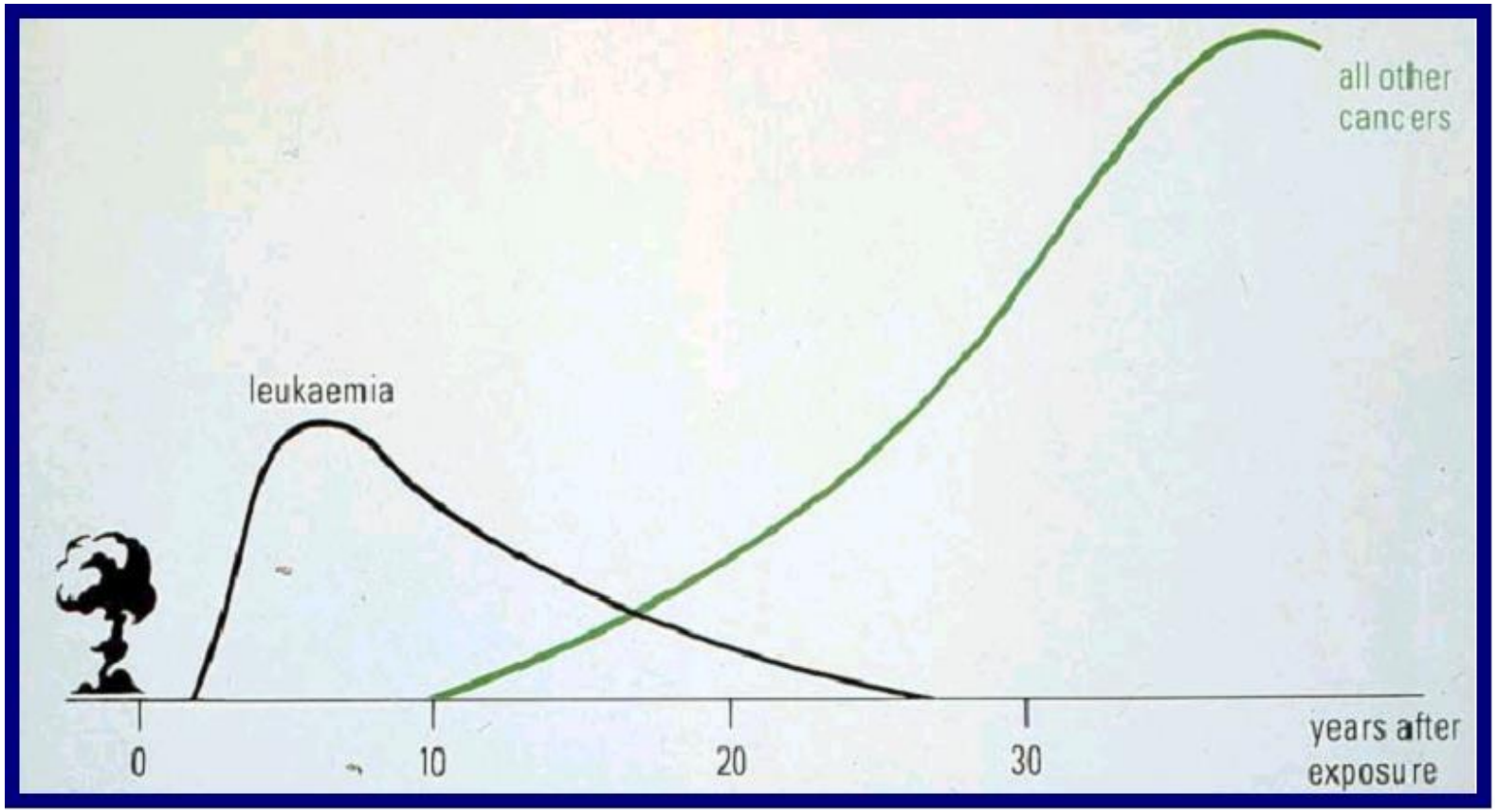
(grand nombre de morts par effet de souffle, brulûres, irradiation aiguë)

Survenue tardive d'un excès de cancers, en comparaison avec une population témoin "non-irradiée":

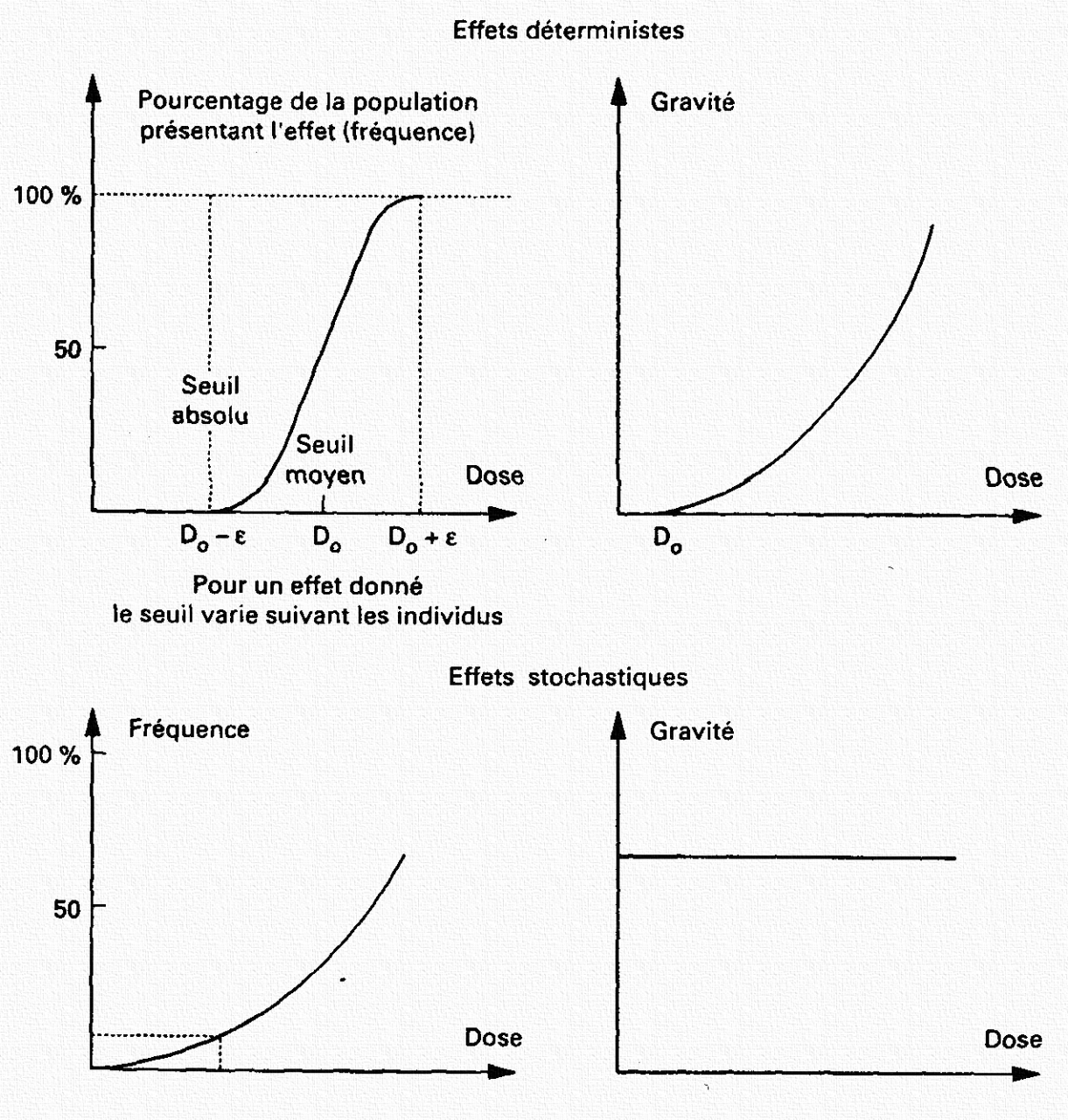
  - 87 leucémies supplémentaires
  - 334 tumeurs solides supplémentaires
- En 1986: Chernobyl,Excès de 1 800 cancers thyroïdiens chez les enfants de la Biélorussie/Ukraine

Distribution au cours du temps de l'excès de cancer après Hiroshima et Nagasaki

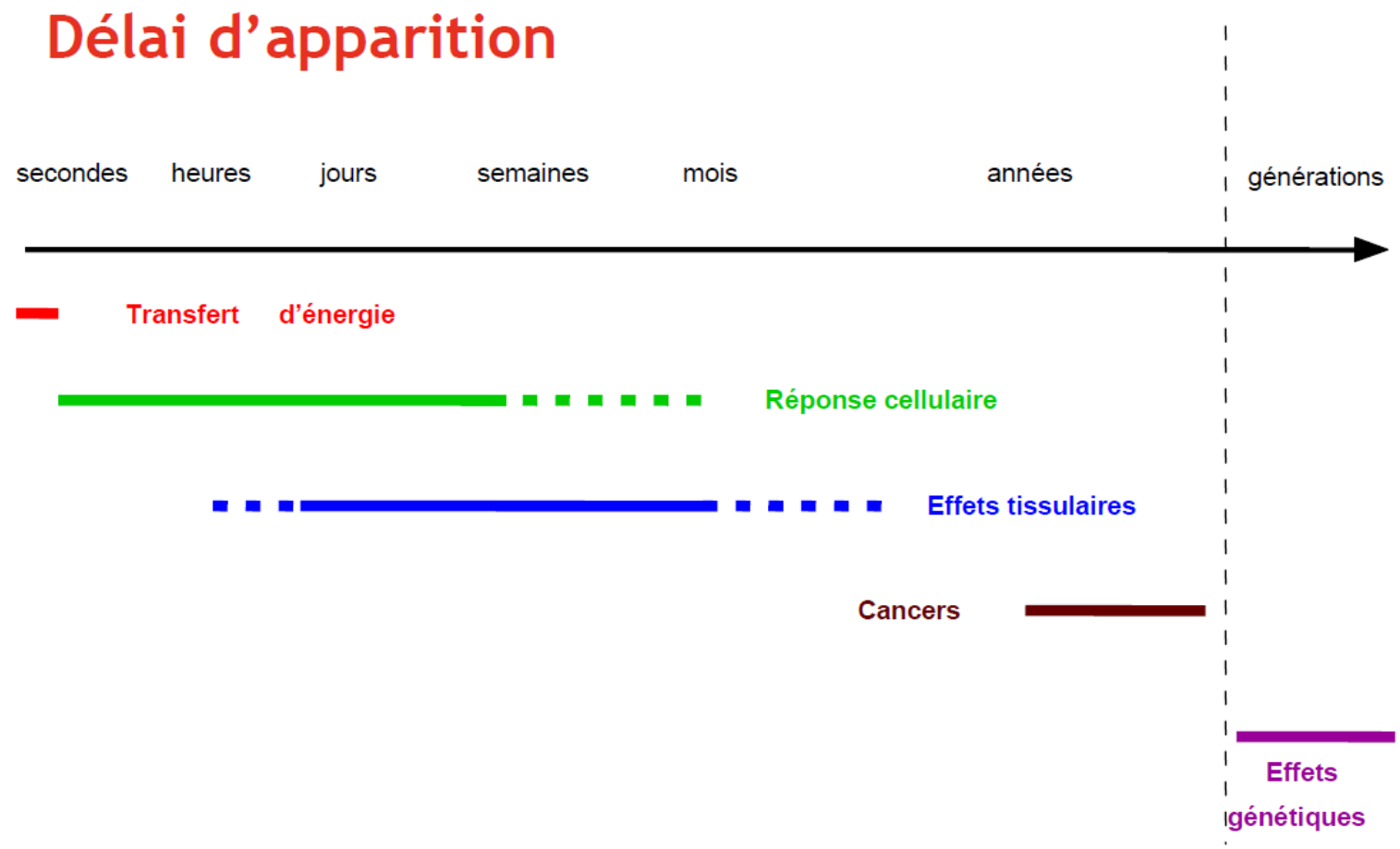
(Total dans la population: 87 leucémies supplémentaires, 334 tumeurs solides supplémentaires)



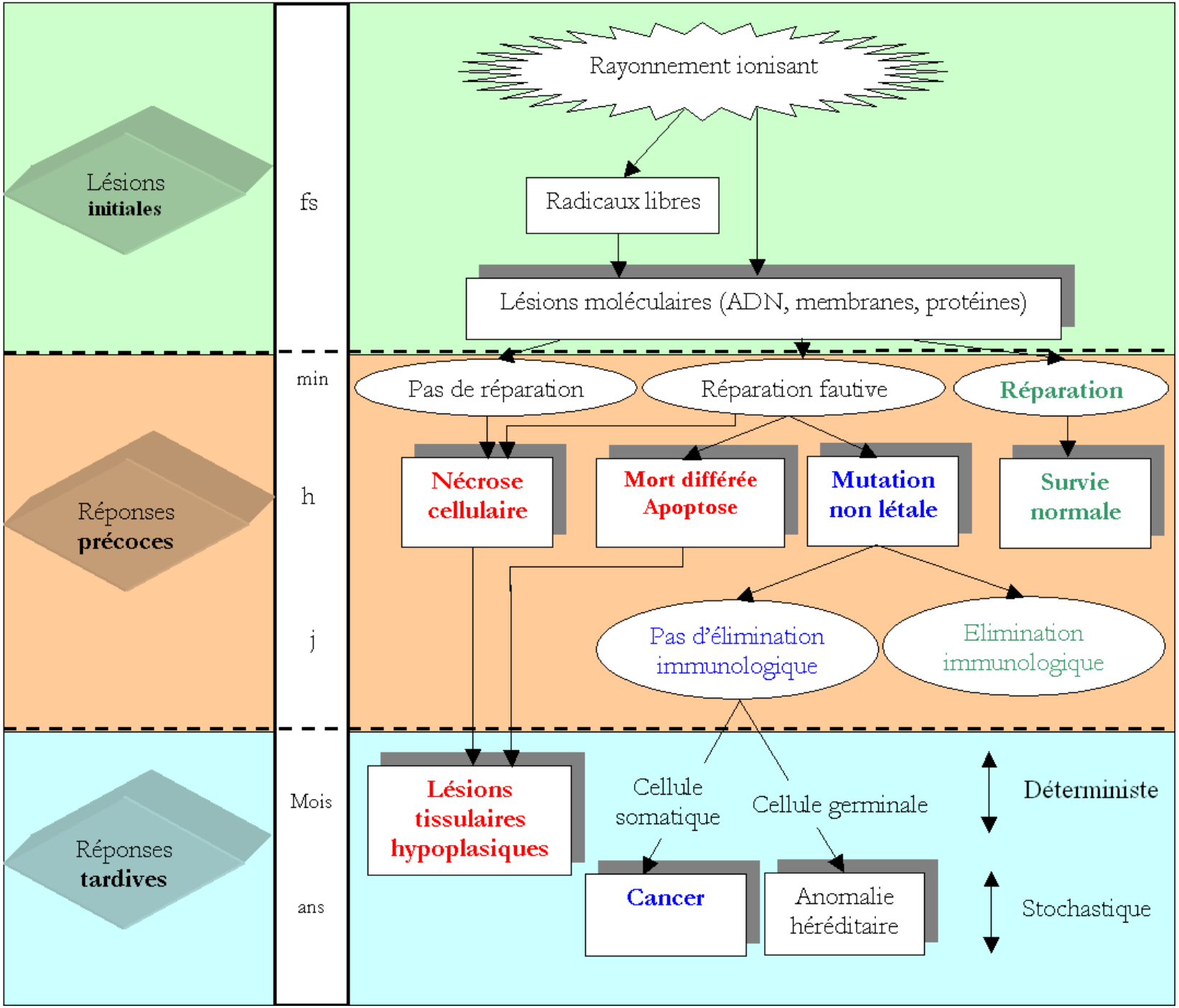
Comparaison



4) Réponses précoces/réponses tardives



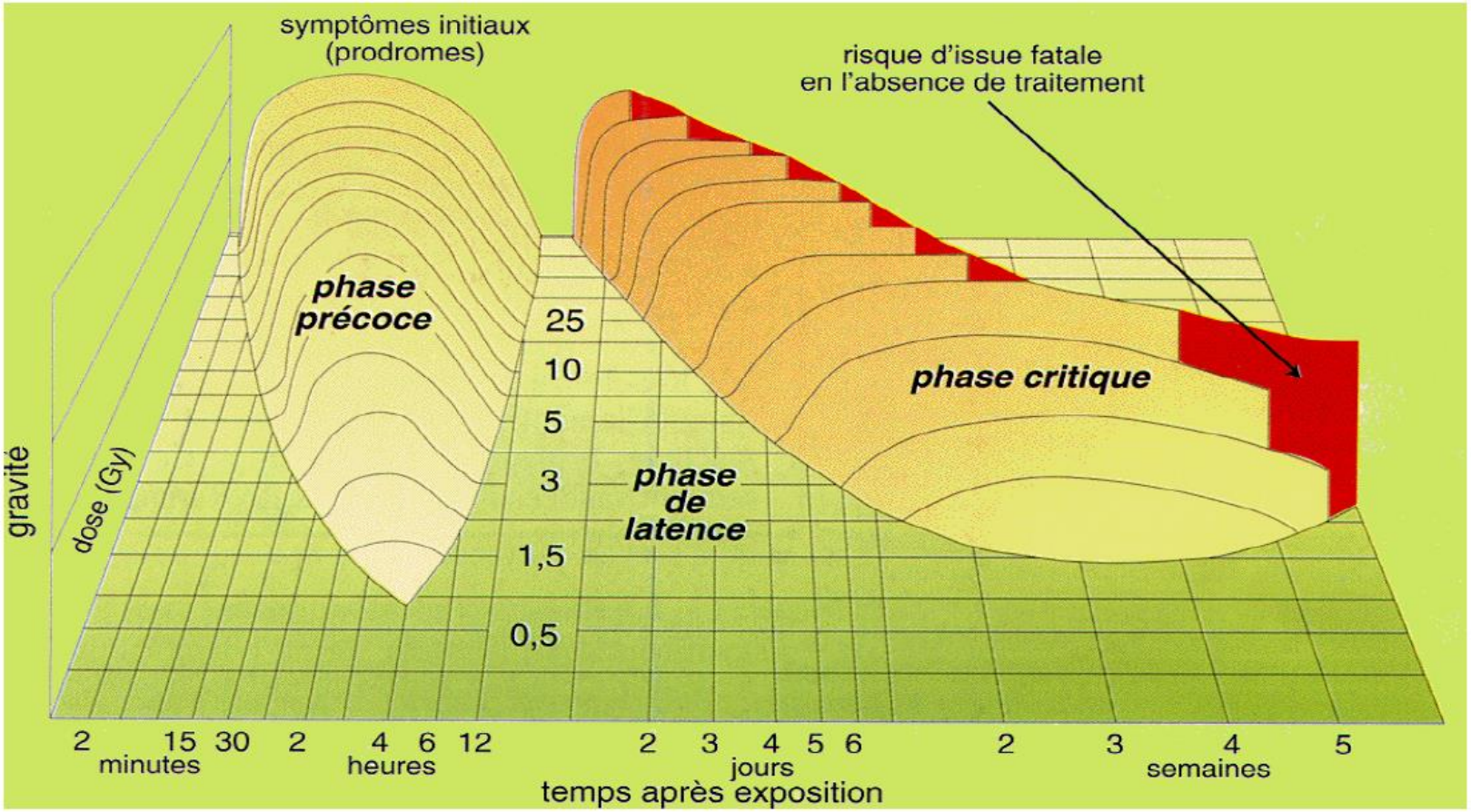
Seuil =
6 mois


Lésions
initiales
fs
Rayonnement ionisant
Radicaux libres
Lésions moléculaires (ADN, membranes, protéines)
Réponses
précoces
min
h
j
Pas de réparation
Réparation fautive
Réparation
Nécrose cellulaire
Mort différée Apoptose
Mutation non létale
Survie normale
Pas d'élimination immunologique
Elimination immunologique
Réponses
tardives
Mois
ans
Lésions tissulaires hypoplasiques
Cellule somatique
Cellule germinale
Déterministe
Cancer
Anomalie héréditaire
Stochastique

5) syndrome d'Irradiation globale aiguë

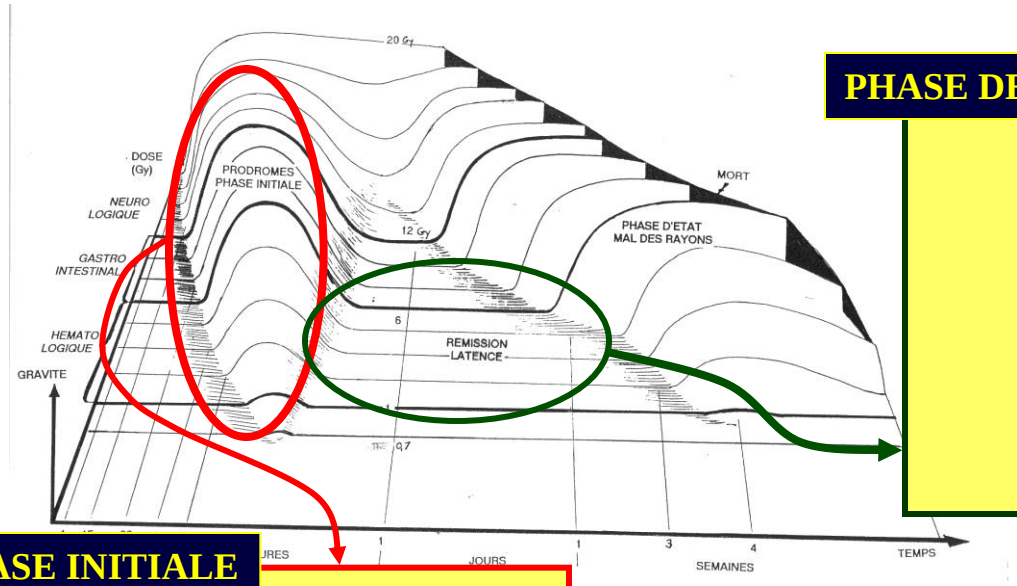
Exemple d'effet déterministe

Syndrome qui survient après une irradiation corps entier à fort débit de dose



Trois phases

1) Phase initiale précoce= prodromes
2) Phase de latence clinique
3) Phase d'état ou critique



PHASE DE LATENCE

(Phase de rémission)
APPARENTE
(pour D < 10 Gy)

DOSE AUGMENTE, PHASE :
- **PLUS COURTE**
- **PLUS TARDIVE**
- **MAUVAISE QUALITE**

PHASE INITIALE

- **SEUIL : 0,7 GY**
- **SIGNES GENERAUX (neurovégétatifs, digestifs)**
- **DOSE AUGMENTE, PHASE :**
  - **PLUS PRECOCE**
  - **PLUS FORTE**
  - **PLUS LONGUE**

PHENOMENES PEU PRECIS
RESSEMBLANCE AVEC PHENOMENES PSYCHOLOGIQUES

CEPENDANT

DOSIMETRIE CLINIQUE POSSIBLE

Dose absorbée probable	> 15 Gy	8 à 15 Gy	4 à 8 Gy	2 à 4 Gy	1 à 2 Gy	< 1 Gy
Début des prodromes	Premières minutes		30 min à 1 h	1 h à 2 h	> 2 h	
Détresse circulatoire	+	-	-	-	-	-
Convulsions	+	-	-	-	-	-
Désorientation - Obnubilation	+	+/-	-	-	-	-
Erythème -Oedème précoce	+	+/-	+/-	-	-	-
Diarrhée	+	+	+/-	+/-	+/-	-
Hyperthermie	+++	++	+	+	-	-
Céphalées - Asthénie	+++	+++	++	+	+	-
Nausées - Vomissements	+++	+++	++	++	+	-
Parotidite	Apparition dans les 24 heures			-	-	-
Erythème précoce				-	-	-

Phase de latence clinique

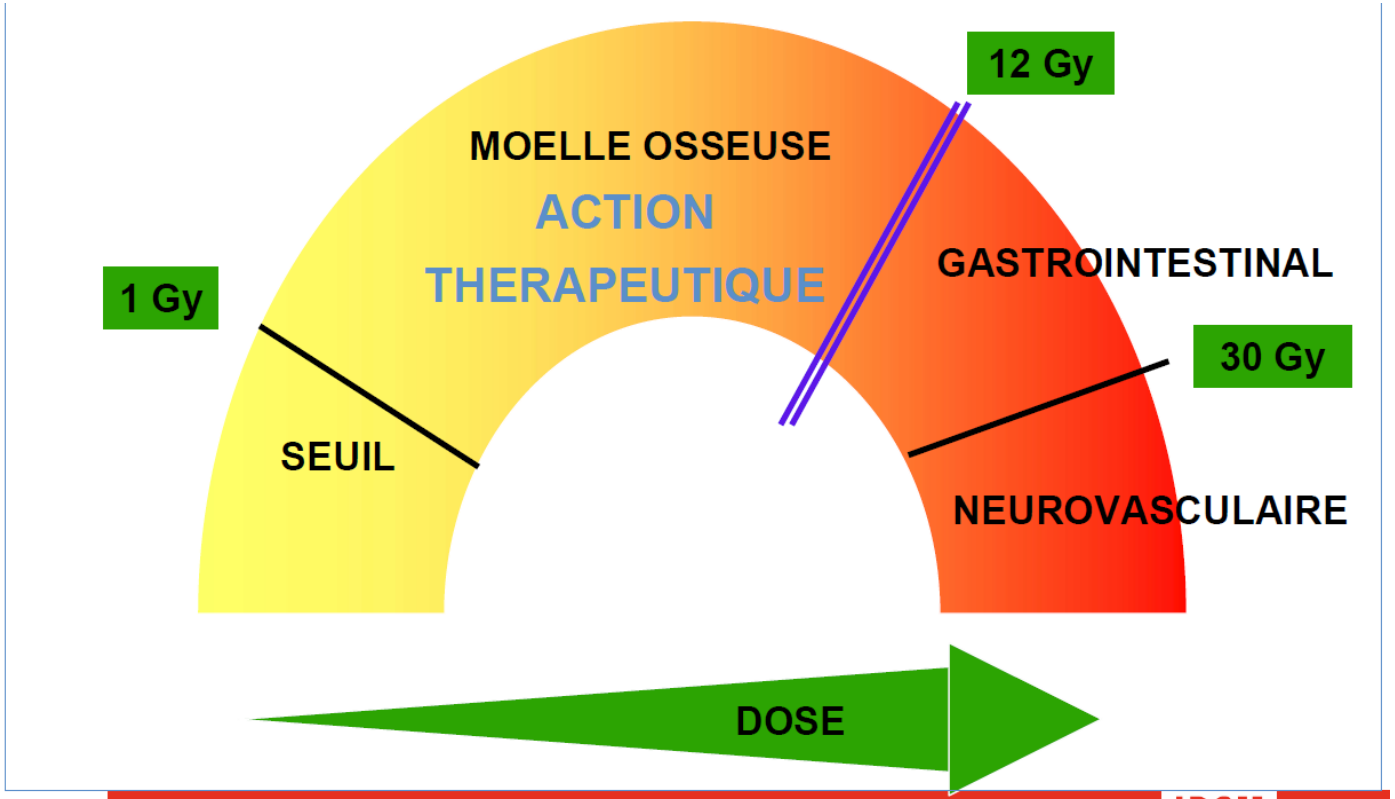
- Les lésions cellulaires sont constituées, mais le délai nécessaire à la manfestation clinique ne s’est pas encore écoulé.

- Phase d’autant plus courte et tardive que l’irradiation a été importante

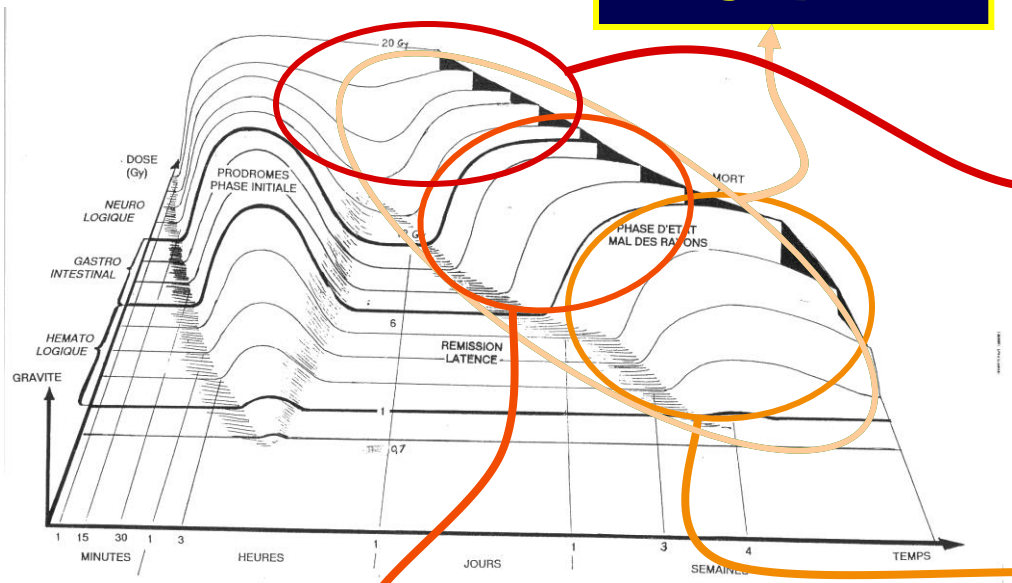
- Pour des doses >10-15 Gy elle est absente

Phase d'état

- On distingue 3 syndromes en fonction de la dose:
  1) Syndrome nerveux central (dose > 10-20 Gy)
  2) Syndrome intestinal (dose > 6 Gy)
  3) Syndrome hématologique (dose > 1 Gy)
  + brûlures cutanées



PHASE D'ETAT



D > 10-15 Gy

SYNDROME NERVEUX CENTRAL

PERENNISATION ET AGGRAVATION DE LA PHASE INITIALE :

- ⇧ PAS DE REMISSION
- ⇧ TROUBLES NERVEUX AVANT COMA
- ⇧ MORT RAPIDE

D > 6 Gy

SYNDROME INTESTINAL

EXPRESSION EN QUELQUES JOURS DE LA PERTE DES CELLULES DE LA MUQUEUSE INTESTINALE :

- ⇧ ANOREXIE, DIARRHEES
- ⇧ INFECTIONS
- ⇧ DESHYDRATATION
- ⇧ HEMORRAGIESDIGESTIVES
- ⇧ OCCLUSIONS, PERFORATIONS...

D > 1 Gy

SYNDROME HEMATOLOGIQUE

ZONE DE LA DL 50

EXPRESSION EN 3 SEMAINES D'UNE APLASIE MEDULLAIRE :

- ⇧ TROUBLES INFECTIEUX
- ⇧ TROUBLES DE LA COGULATION
- ⇧ ANEMIE
- ⇧ LES LYMPHOCYTES ONT DISPARU

Syndrome nerveux central

(dose > 10-20 Gy)

- Troubles de l'activité motrice
- Signes méningés
- Altérations sensorielles
- Coma

→ Mort en 48 heures – 1 semaine

Syndrome intestinal
(dose > 6 Gy)

- Symptômes liés à la destruction de la muqueuse:
  - Diarrhée
  - Anorexie
  - Infections
  - Hémorragies digestives
  - Déshydratation
  - Occlusions, perforations, invaginations

→ Mort en 1-4 semaines

Syndrome hématologique

(dose > 1 Gy)

- Symptomes liés à une aplasie médullaire avec pancytopénie
  - Infections et hémorragies
  - Plus tardivement : anémie

→ *Mort en quelques semaines dans les cas graves*

Syndrome cutané radio-induit

Radiodermite

- Erythème permanent
- Dépilation (notamment pubienne)
- Dépigmentation
- Hyperpigmentation
- Desquamation sèche
-Phlyctène
- Desquamation humide
- Ulcération
- Nécrose

Erythème précoce dès 4-5 Gy.
Desquamations (10-15 Gy).
ALOPÉCIE transitoire (5-10 Gy)
ALOPÉCIE permanente (10-15 Gy)
Ulcérations (2 à 3 semaines).

La DL_{50}

- La Dose Létale 50 : est la dose qui correspond a une probabilité de survie de 50%, en l'absence de traitement.
- Pour une irradiation globale aiguë, elle est voisine de 4 Gy
- Elle est essentiellement due aux effets sur la lignée sanguine

→ *Le traitement augmente la probabilité de survie!*

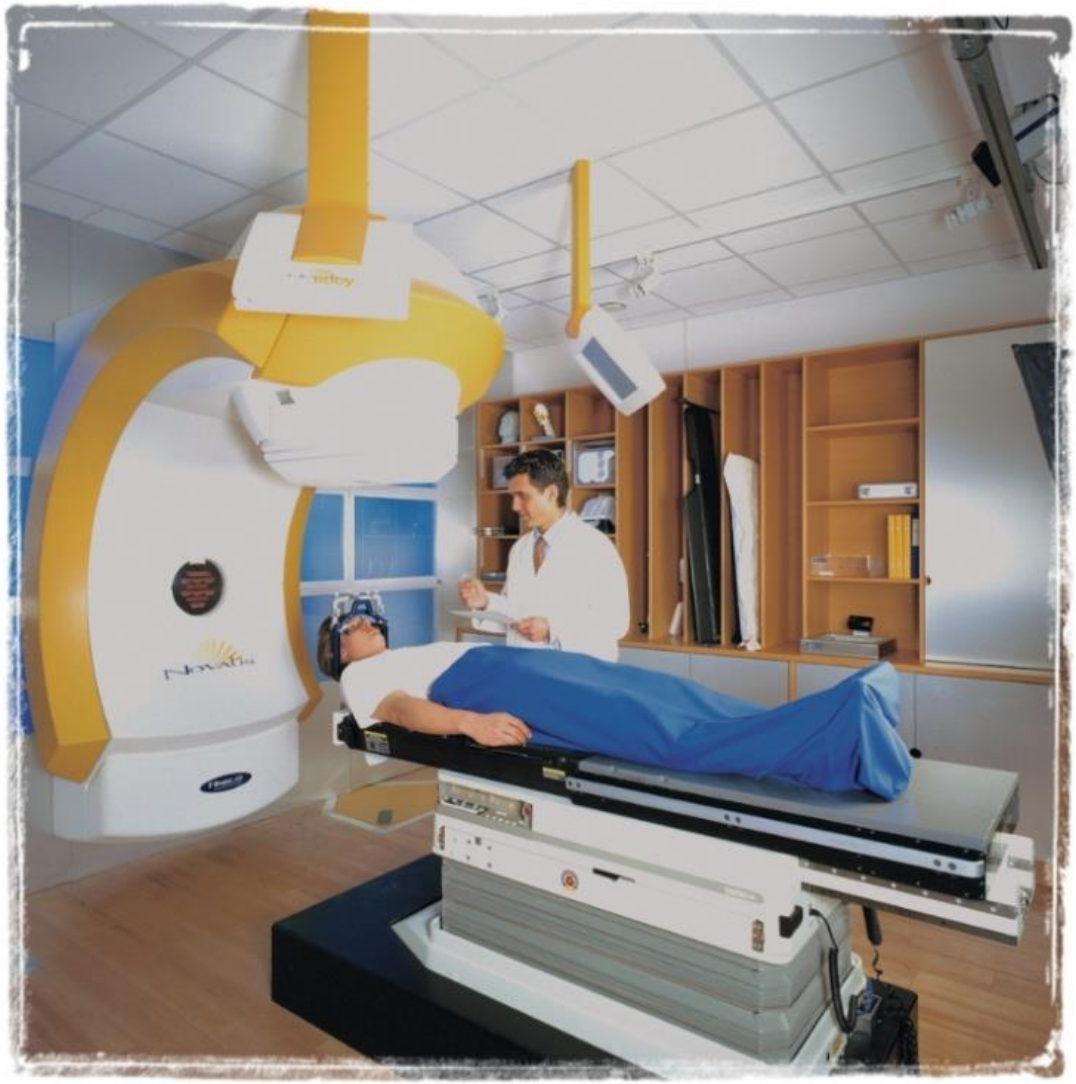
- Transfusions

- Facteurs de croissance

IX/ Notions de radiothérapie

1) <u>Principe</u>

- On envoie des rayonnements ionisants (RX ou électrons) sur les cellules tumorales afin de les détruire sélectivement. (radiothérapie externe)



- La restauration cellulaire, c.à.d. la réparation de certaines lésions de l'ADN des cellules, varie selon que l'on parle de cellules saines ou de cellules cancéreuses. Les mécanismes enzymatiques qui permettent la bonne réparation des cellules sont beaucoup plus efficaces lorsqu'on parle de cellules saines que lorsqu'on parle de cellules cancéreuses.

- Ceci est la raison pour laquelle les irradiations sont fractionnées en plusieurs séances. Lorsque l'on applique la première radiation au tissu, toutes sortes de cellules seront endommagées de la même manière. C'est lors de cette première séance que le processus de restauration cellulaire intervient. Chez les cellules saines, ce processus est rapide et chez les cancéreuses, le processus reste plus lent.

- Par conséquent, lorsque l'ensemble de cellules reçoit le rayonnement suivant, les cellules saines auront eu le temps de récupérer, à la différence des cellules cancéreuses qui n'auront pas réussi à se restaurer. Ainsi, au fur et à mesure des séances d'irradiation, davantage de cellules cancéreuses resteront irréparables, c'est-à-dire qu'elles finiront par mourir, jusqu'à atteindre l'élimination totale de celles-ci.

2) La dose de contrôle tumoral

C'est la dose nécessaire pour obtenir dans 90 % des cas la stérilisation locale définitive de la tumeur.

cette mesure empirique dépend, principalement, de ces trois facteurs :

- **La nature de la tumeur**, p.ex. une tumeur qui se caractérise par une grande proportion d'oxygène aura besoin d'une dose plus faible qu'une tumeur qui subit l'hypoxie.
- **Le type histologique de la tumeur** c.à.d. selon la structure microscopique, le développement et les fonctions du tissu cancéreux. Grâce à l'expérience, on sait que certains types de tumeur ont besoin des doses plus ou moins fortes afin que le cancer soit stérilisé à 90 %.

Tumeur histologique	Dose moyenne pour 90 % de stérilisation
Leucémie	15 - 25 Gy
Séminome	25 - 35 Gy
Dysgerminome	25 - 35 Gy
Tumeur de Wilms	25 - 40 Gy
Maladie de Hodgkin	30 - 45 Gy
Lymphome non hodgkinien	35 - 55 Gy
Carcinome épidermoïde	55 - 75 Gy
Adénocarcinome	55 - 80 Gy
Carcinome urothélial	60 - 75 Gy
Sarcome conjonctif	60 - 90 Gy
Gliome cérébral	60 - 80 Gy
Mélanome	70 - 85 Gy

- **Le volume tumoral**. La dose croît à mesure que le volume augmente.

Volume tumoral (en prenant l'exemple du carcinome épidermoïde) :	Dose de contrôle tumoral
Maladie infraclinique	45 - 60 Gy
Tumeur < 2 cm de diamètre	60 - 64 Gy
Tumeur > 2 cm - < 4 cm	65 - 70 Gy
Tumeur > 4 cm	75 - 85 Gy

On doit tenir compte du fait que les variations intratumorales, c.à.d. entre tumeurs semblables, sont grandes. Deux tumeurs qui, à priori, se ressemblent, peuvent être traitées avec des doses extrêmement différentes.

- De plus, une dose trop haute peut entraîner des conséquences irréversibles, il faut donc toujours respecter la dose de tolérance des organes critiques.

3) Dose de tolérance des organes critiques

En premier, il faut se rappeler que deux sortes de lésions peuvent se produire suite à des irradiations :

- Réactions précoces, peu graves, et qui peuvent obliger à arrêter momentanément le traitement. Notamment la radiomucite, la radiodermite, la diarrhée et la leucothrombopénie.
- Réactions tardives (entre 6 mois et 2 ans, voir parfois plus tardivement, selon le cas), graves et qui laissent des séquelles. Ces réactions sont le facteur limitatif de la radiothérapie, c'est-à-dire le facteur qui va délimiter la dose de tolérance des organes. Parmi ces lésions on met en relief l'endartérite oblitérante (inflammation des artères qui peut produire l'occlusion de celles qui sont petites) et la fibrose (des excès fibreux formés dans un organe ou tissu en provoquant le mauvais fonctionnement de ceux-ci).

On définit la dose de tolérance des organes critiques comme la dose qui, au bout de 5 ans, entraîne au maximum 5 % de séquelles graves. Cette dose tient compte aussi du volume irradié : plus le volume irradié est grand, plus la dose de tolérance est faible. Des exemples sont cités dans les tableaux suivants selon le degré de radiosensibilité des organes.

ORGANE	DOSE [Gy]	PRINCIPALES LÉSIONS
ORGANES TRÈS RADIO-SENSIBLES : lésions sévères entre 10 et 30 Gy		
Ovaire	5 - 15	Stérilité et castration temporaire (5 Gy) ou définitive, plus sensible chez la femme après 40 ans qu'avant 30 ans.
Testicule	5 - 20	Stérilité temporaire (5 Gy) ou définitive (20 Gy), aucun effet hormonal.
Cristallin	5 - 10	Cataracte (de siège postérieur), survenue tardivement : 3 à 6 ans.
Sein pubertaire	10 - 18	Stérilisation du bourgeon mammaire : atrophie du sein à la puberté.
Cartilage de conjugaison	10 - 30	Stérilisation temporaire (10 Gy) ou définitive (30 Gy) ; entraîne un retard ou un arrêt de croissance.
Rein	15 - 25	Néphrite radique sévère à partir de 18 Gy sur les deux reins, de 24 Gy sur un rein (un hémirein peut recevoir 40 Gy).
Foie	25 - 35	Hépatite radique sévère au-delà de 25 Gy sur tout le foie (sur une petite surface dose tolérable : 45 - 50 Gy, mais le parenchyme irradié n'est plus fonctionnel).
Moelle hématopoïétique	25 - 40	- Le volume de moelle irradié est essentiel : crâne : 12%, rachis : 30%, bassin + fémur : 40%, côte + sternum : 15%. - Irradiation corporelle totale : 8 - 10 Gy ; hémicorps : 12 - 15 Gy. - 20 à 30 Gy sur un large volume de moelle entraînent une leucothrombopénie. - Après 45 Gy le territoire médullaire est stérilisé.
Poumon	40 - 50	Rôle essentiel du volume irradié : 2 poumons = 12 - 14 Gy ; 1 poumon = 20 Gy ; champ focalisé = 40 - 45 Gy. Sur un très petit champ une dose de 60 Gy ne perturbe que peu la fonction respiratoire.
Ganglion - rate	40 - 50	Atrophie ; les lymphocytes sont très radiosensibles (10 - 20 Gy).
Cœur	40 - 55	Péricardite constrictive si un large volume est irradié.
Intestin grêle	40 - 50	Rôle du volume important ; risque majoré par une laparotomie préalable.
Estomac	45 - 50	Ulcération gastrique sévère ; traitement difficile (chirurgie).
Moelle nerveuse	40 - 50	Selon le volume irradié ; complication dramatique : la myélite radique, hantise du radiothérapeute.
Cheveux	30 - 55	Sensibilité du follicule pileux : alopécie temporaire (30 Gy) ou définitive (50 Gy).
Côlon	45 - 55	Sténose ou parfois perforation.
Rectum	50 - 65	Rôle de la surface irradiée ; sur une face, dose maximale : 65 Gy.
Cerveau	45 - 65	Rôle essentiel du volume ; crâne total : 40 Gy, petit champ : 60 Gy.
Glande salivaire	45 - 60	Asialie temporaire (45 GY) ou définitive (55 Gy) ; rôle du volume ++ ; si on épargne une parotide ou les 2 sous-maxillaires et sous-mentales : hyposialie modérée

ORGANES RADIO-SENSIBLES : lésions sévères entre 40 et 60 Gy		
Vessie	55 - 65	Selon la surface irradiée ; complications rares avant 60 Gy
Thyroïde	50 - 65	Insuffisance thyroïdienne essentiellement biologique
Oreille moyenne	55 - 65	Hypoacousie
Œsophage	45 - 70	Œsophagite précoce à 40 Gy ; tolérance éloignée bonne
Muqueuse O.R.L.	40 - 70	Mucite précoce à 30-35 Gy ; tolérance éloignée bonne
Capillaires sanguins	50 - 65	Endartérite oblitérante ; substratum de la plupart des lésions tardives (avec la fibrose)
Peau	50 - 75	- C'est l'obstacle permanent de toute irradiation externe. - Rôle essentiel de la surface et du type de rayonnement. - Grand champ = 50 Gy ; petit champ = 70 - 75 Gy.

ORGANES PEU RADIO-SENSIBLES : lésions sévères au-dessus de 60 Gy		
Utérus-vagin	60 - 70	Sténose vaginale nécessitant des douches et dilatations locales
Os	60 - 75	Fracture possible sur os fragilisé à partir de 45 - 60 Gy.
Cartilage articulaire	65 - 75	Ne pas confondre avec les cartilages de soutien (oreille, larynx).Le larynx tolère 60 Gy
Muscle	60 - 70	Sclérose et rétraction musculaire.
Grosses artères	65 - 75	Sténose responsable d'accidents ischémiques.
Tissu conjonctif	60 - 70	La fibrose radique reste mystérieuse ; elle commence à partir du 3ème mois. Elle reste minime jusqu'à 60 Gy ; c'est un des principaux facteurs limitant de la radiothérapie.

Liens utiles :
http://www.oncoprof.net/Generale2000/g08_Radiotherapie/Index/g08_idx01.php

Radioprotection :

Il avait été observé une fréquence anormalement élevée de leucémies chez les utilisateurs de rayons X avant 1928. Médecins, physiciens et chercheurs étaient victimes de cette pathologie dix fois plus fréquemment que la population en général.

Depuis la création de la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR), aucune différence significative n'est actuellement mise en évidence, et ce sur de nombreuses études réalisées depuis plus de 50 ans.