

Chapitre 6 : Radiobiologie
Effets déterministes
Radiotoxicologie

Pr. Jean-Philippe VUILLEZ

Plan du cours

- Introduction
- Effets déterministes (*Radiotoxicologie/radiopathologie*)
 - Généralités
 - Effets cellulaires
 - Effets tissulaires
 - Effets sur les différents organes
 - Effets sur l'organisme entier (« syndrome d'irradiation aiguë »)
 - Prise en compte de la nature des rayonnements : la **dose équivalente**
- Effets stochastiques (Effets des faibles et très faibles doses)

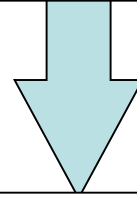
Objectifs pédagogiques du cours

- Comprendre la signification d' « effet déterministe »
- Notion de seuil de survenue (doses élevées)
- Connaître les facteurs qui conditionnent ces effets
- Distinguer les effets cellulaires, tissulaires, par organe
- Prendre en compte le volume irradié, pouvant aller jusqu'à l'organisme entier
- Cas particuliers de la grossesse (irradiation du fœtus) et de l'irradiation par contamination interne
- Prise en compte de la nature des rayonnements : dose équivalente

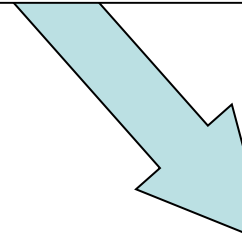
Plan du cours

- Introduction
- Effets déterministes (*Radiotoxicologie/radiopathologie*)
 - **Généralités**
 - Effets cellulaires
 - Effets tissulaires
 - Effets sur les différents organes
 - Effets sur l'organisme entier (« syndrome d'irradiation aiguë »)
 - Prise en compte de la nature des rayonnements : la **dose équivalente**
- Effets stochastiques (Effets des faibles et très faibles doses)

Rayonnements
- électromagnétiques (X, γ)
- particules

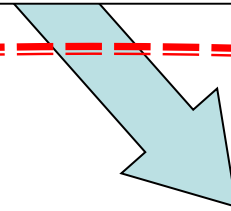


Interactions avec la matière
- inerte (détecteurs, radioprotection)
- biologique +++



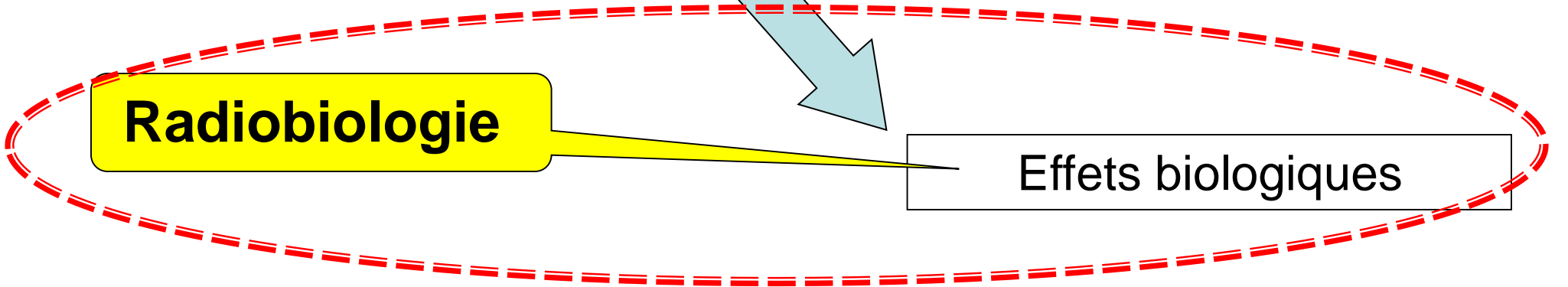
Dépôt d'énergie dans la matière

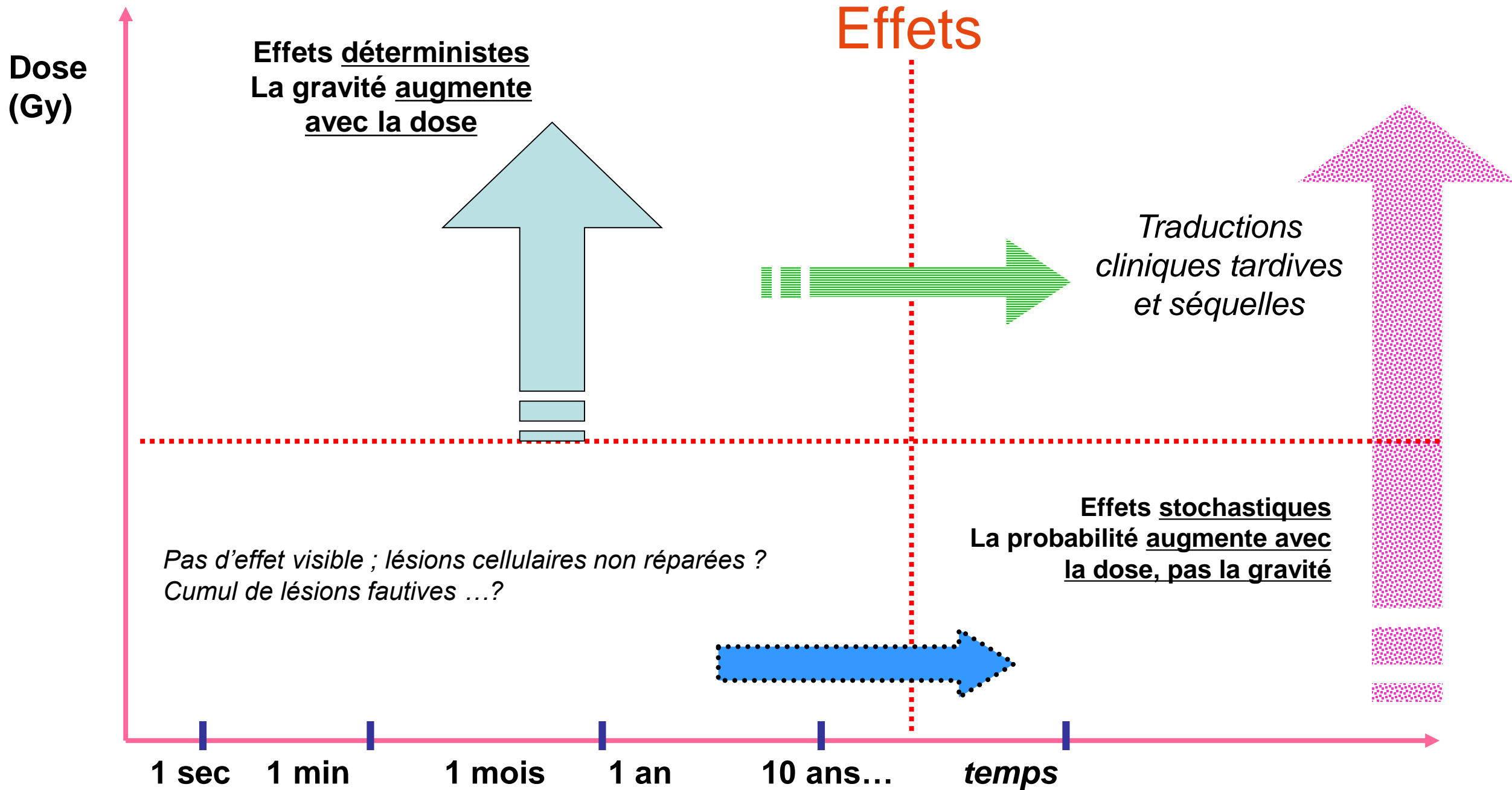
Dosimétrie

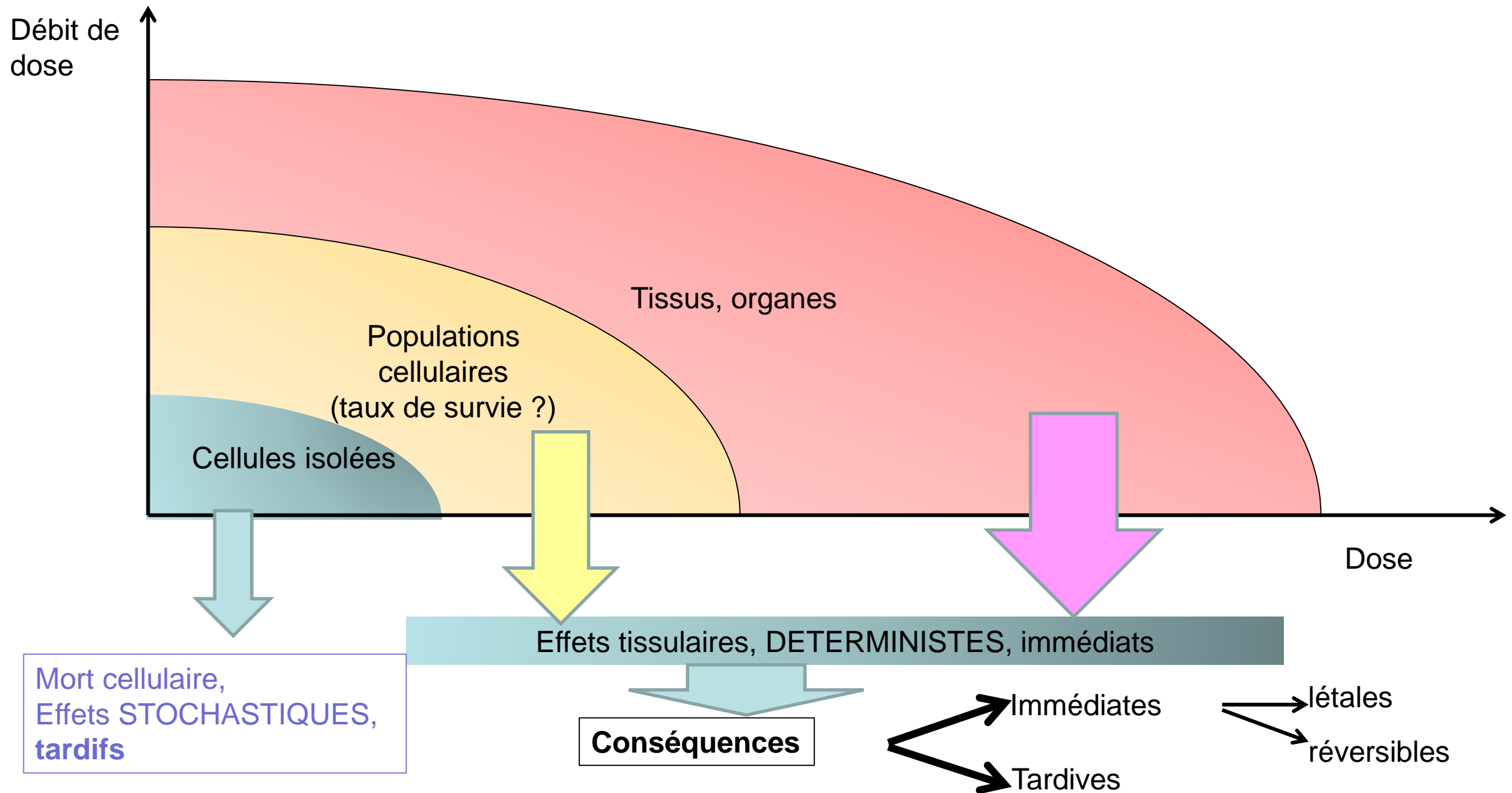


Radiobiologie

Effets biologiques







Gravité d'une irradiation externe : nombreux facteurs

- **Dose**
- **Débit de dose**
- **Volume irradié**
 - Faibles volume : irradiations localisées
 - Volumes importants (abdomen, thorax...)
 - Corps entier
- **Tissus concernés**
 - Organes critiques
 - Tous en cas d'irradiation corps entier
- **Nature des rayonnements (TEL)**



Table 1. Terminology for bands of radiation dose used in this report

The terminology used here indicates, in only approximate ranges, bands of total absorbed dose (to the whole body or to a specific organ or tissue of an individual) received in addition to the total from normal background exposure to natural sources of radiation. The bands of radiation dose do not account for the rate at which the dose is delivered

Terminology for dose bands	Range of absorbed dose for low-LET radiation ^{a,b}	Scenarios
High	Greater than about 1 Gy	Typical dose (whole or partial body) to individuals after severe radiation accidents or from radiotherapy
Moderate	About 100 mGy to about 1 Gy	Doses to about 100,000 of the recovery operation workers after the Chernobyl accident (annex D [U14])
Low	About 10 to about 100 mGy ^c	Dose to an individual from multiple whole-body computerized tomography (CT) scans
Very low	Less than about 10 mGy	Dose to an individual dose from conventional radiology (i.e. without CT or fluoroscopy)

^a There is clear evidence that the thresholds above which deterministic* effects (see para. 8) occur depend markedly on the rate at which the dose is delivered. For this reason, the Committee has defined low dose rate* to be less than 0.1 mGy/min when averaged over about an hour [U6]. The extent to which dose rate plays a role in determining the probability of stochastic effects* is still a matter of some debate in the scientific community.

^b For deterministic effects following high-LET radiation exposure in this high-dose range, an appropriate value of relative biological effectiveness (RBE)* needs to be applied (see paragraphs A74 to A75 of appendix A). For stochastic effects following high-LET radiation exposure at moderate or lower doses, nominal radiation weighting factors, reflecting generic values of RBE, are used by the radiation protection community to derive the equivalent dose expressed in sieverts (Sv) [I10]. Because of the generic nature of the radiation weighting factors, equivalent dose is strictly not appropriate for conducting risk assessment.

^c The terminology used to express ranges of doses of low-LET radiation below 100 mGy as “low” for the purpose of assessing cancer risks reflects annex A, “Epidemiological studies of radiation and cancer”, of the UNSCEAR 2006 Report [U10].

SOURCES, EFFECTS AND RISKS OF IONIZING RADIATION
UNSCEAR **2012 Report**

Doses :	
Elevées	$> 1 \text{ Gy}$
Modérées	$100 \text{ mGy} - 1 \text{ Gy}$
Faibles	$10 - 100 \text{ mGy}$
Très faibles	$\leq 10 \text{ mGy}$

Plan du cours

- Introduction
- Effets déterministes (*Radiotoxicologie/radiopathologie*)
 - **Effets cellulaires**
 - Effets tissulaires
 - Effets sur les différents organes
 - Effets sur l'organisme entier (« syndrome d'irradiation aigue »)
 - Prise en compte de la nature des rayonnements : la **dose équivalente**
- Effets stochastiques (Effets des faibles et très faibles doses)

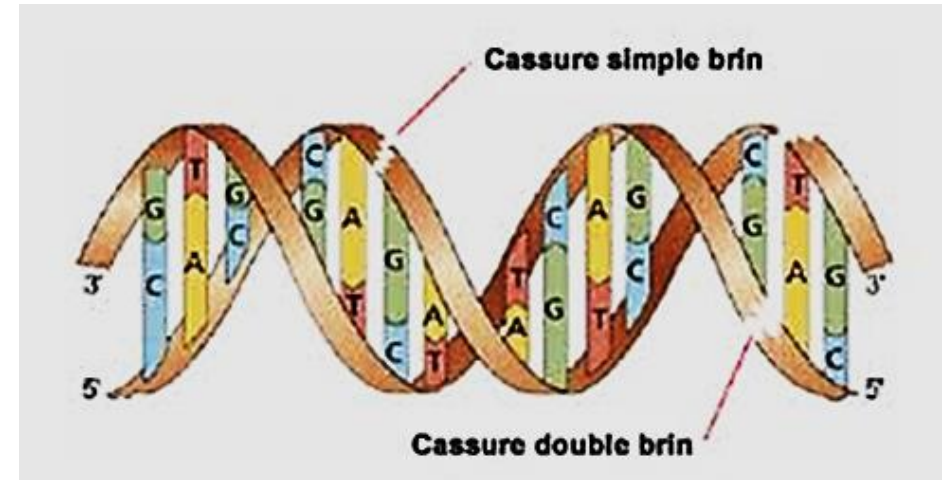
L'irradiation dans le contexte cellulaire

L'irradiation n'est pas le seul stress endommageant l'ADN. La molécule d'ADN subit en permanence des lésions

- dont l'essentiel est dû aux effets du fonctionnement cellulaire (métabolisme cellulaire) en présence d'**oxygène** (métabolisme oxydatif)
- auxquels s'ajoutent d'autres stress endogènes à commencer l'agitation thermique (température corporelle)
- et des stress exogènes comme les UV, **l'irradiation**, les produits chimiques (tabac), et de nombreux agents chimiques ou physiques ...

Cibles cellulaires

- ADN...
 - Cassures (double brin +++)
 - « clusters de lésions »
- Système membranaire
- Récepteurs membranaires
- cytoplasme
- Mitochondries



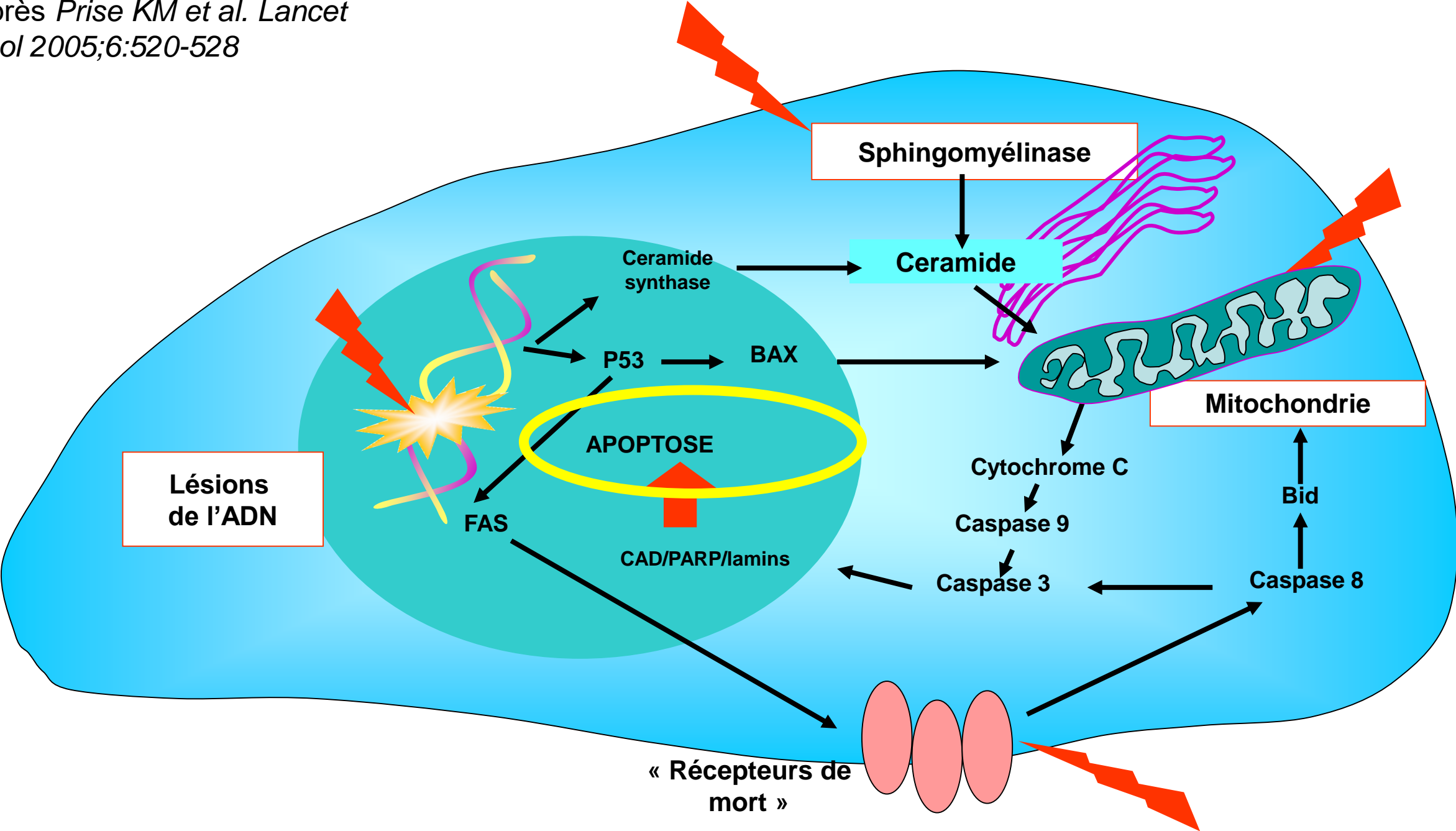
Balance lésions/réparation

Importance du temps :
« débit lésionnel »

=

nombre de lésions par unité
de temps

D'après *Prise KM et al. Lancet Oncol 2005;6:520-528*

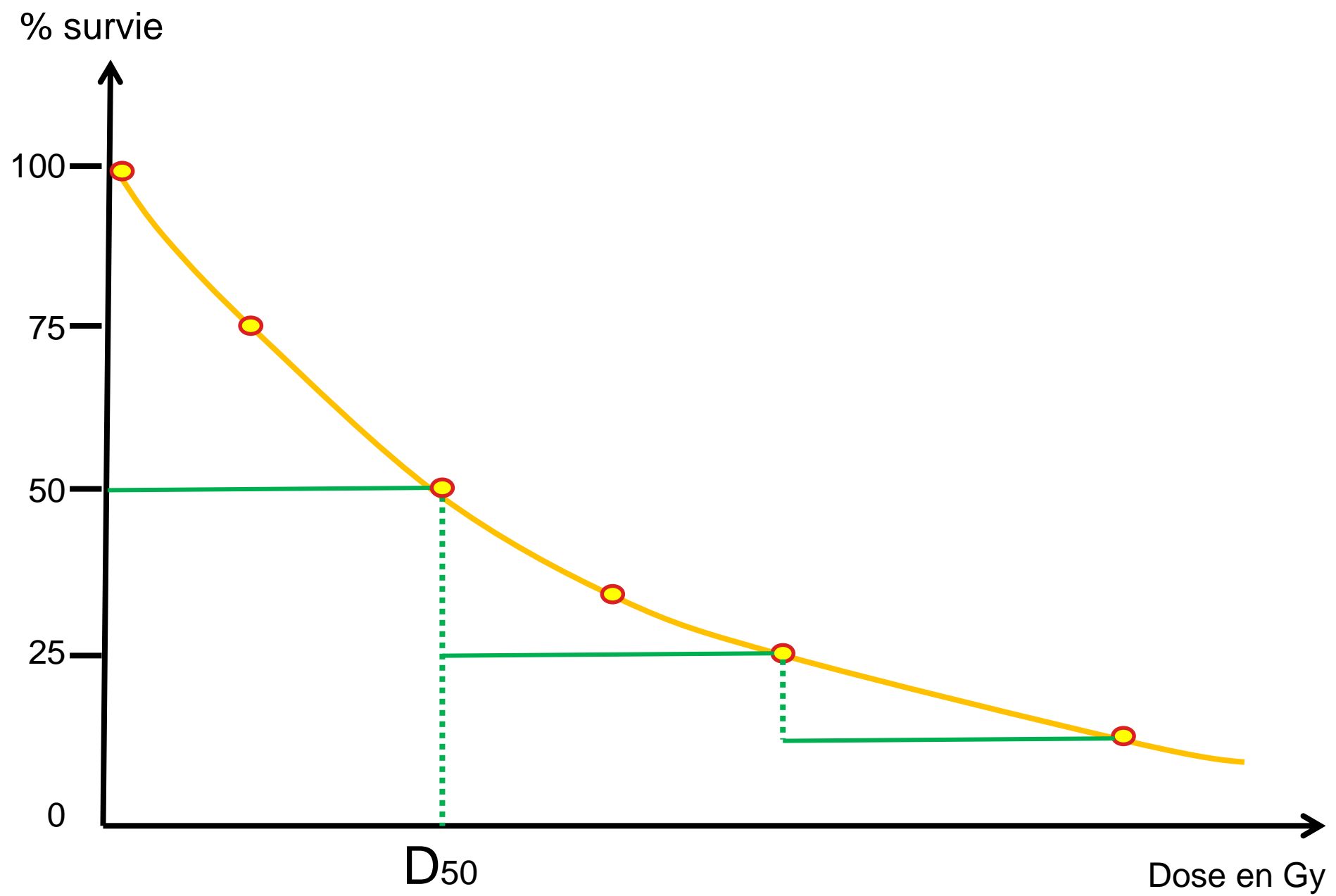


Courbes de survie cellulaire (*Données expérimentales*)

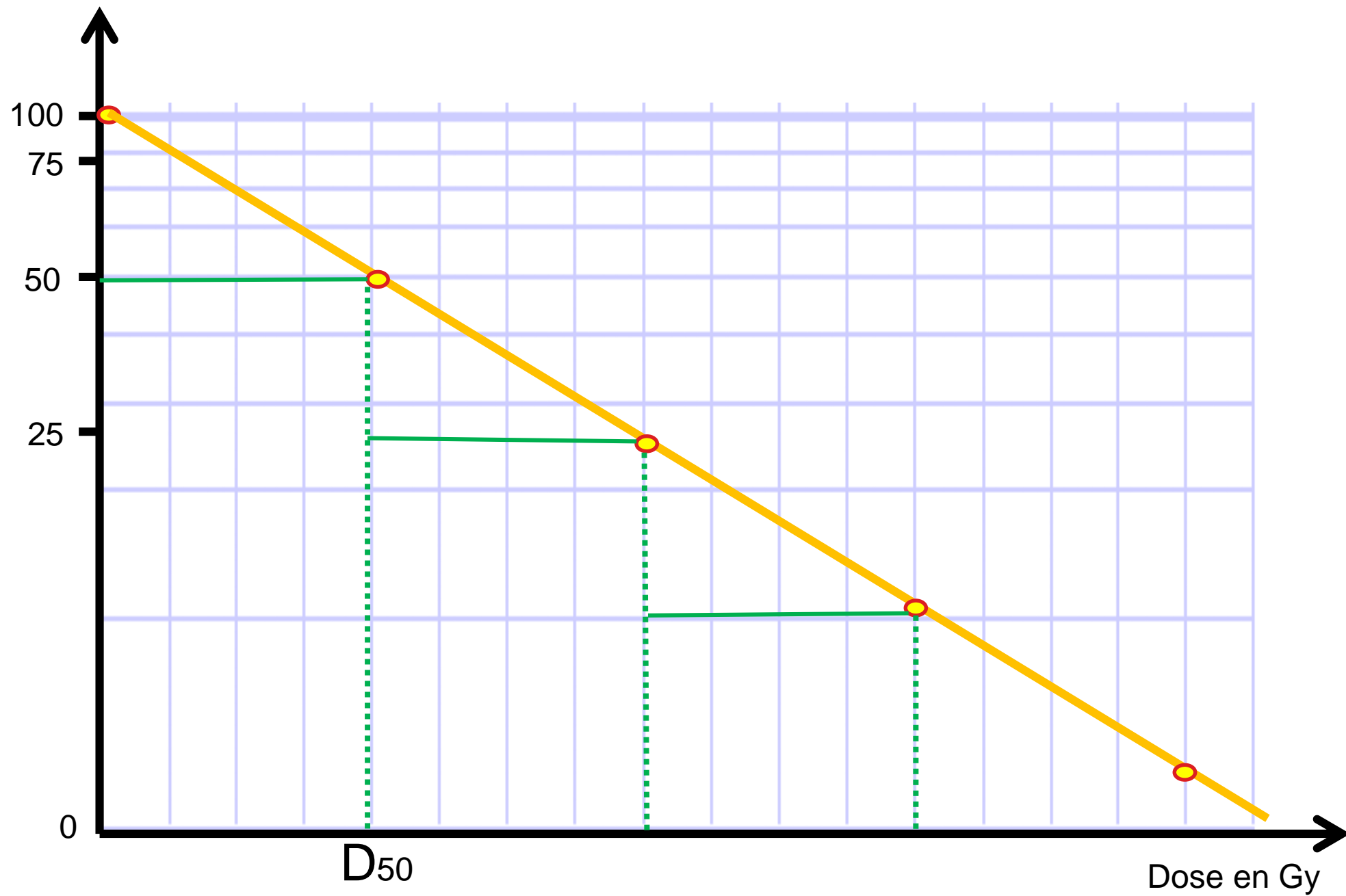
- La proportion de cellules survivantes à une irradiation (taux de survie S) diminue lorsque la dose augmente
= données expérimentales
- Modèles mathématiques : description...
 - Courbes exponentielles
 - Courbes avec épaulement (phénomènes de réparation)

Hypothèse de la « cible unique » (létale d'emblée)

- Toute cellule irradiée au dessus du seuil meurt (pas de réparation)
- La survie dépend du nombre de cellules touchées, qui augmente avec la dose : courbe exponentielle
- Dépend du TEL +++



% survie

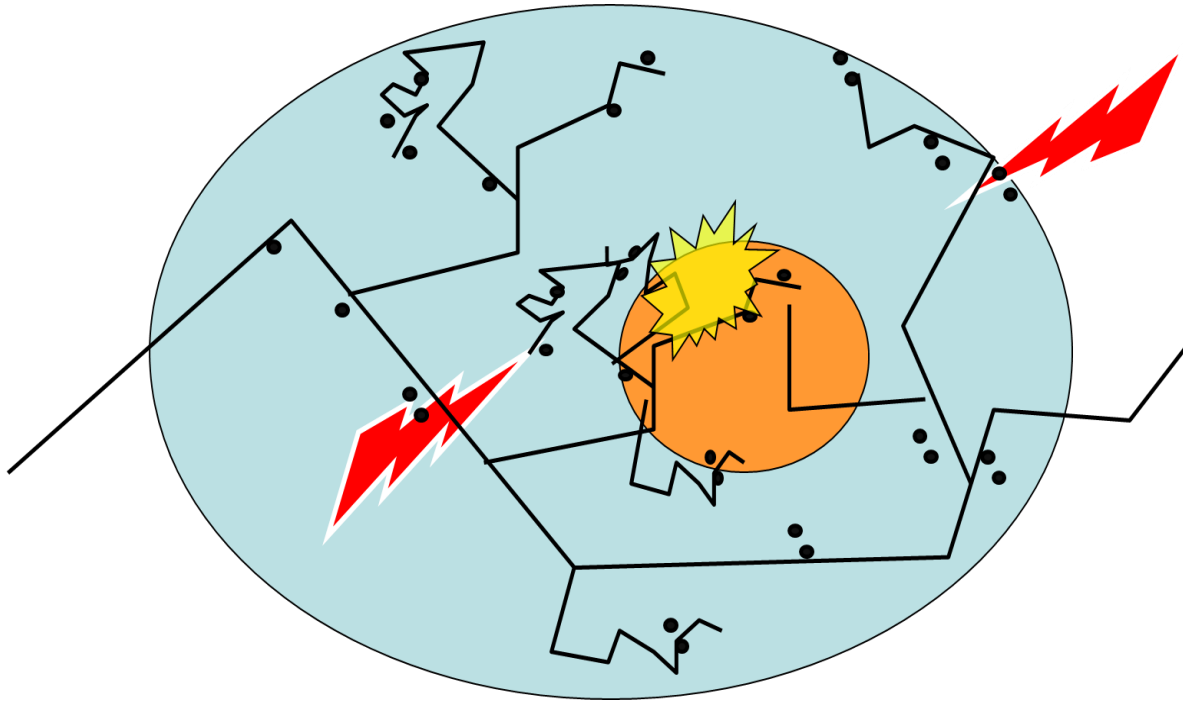


Hypothèse de la « cible unique » (létale d'emblée)

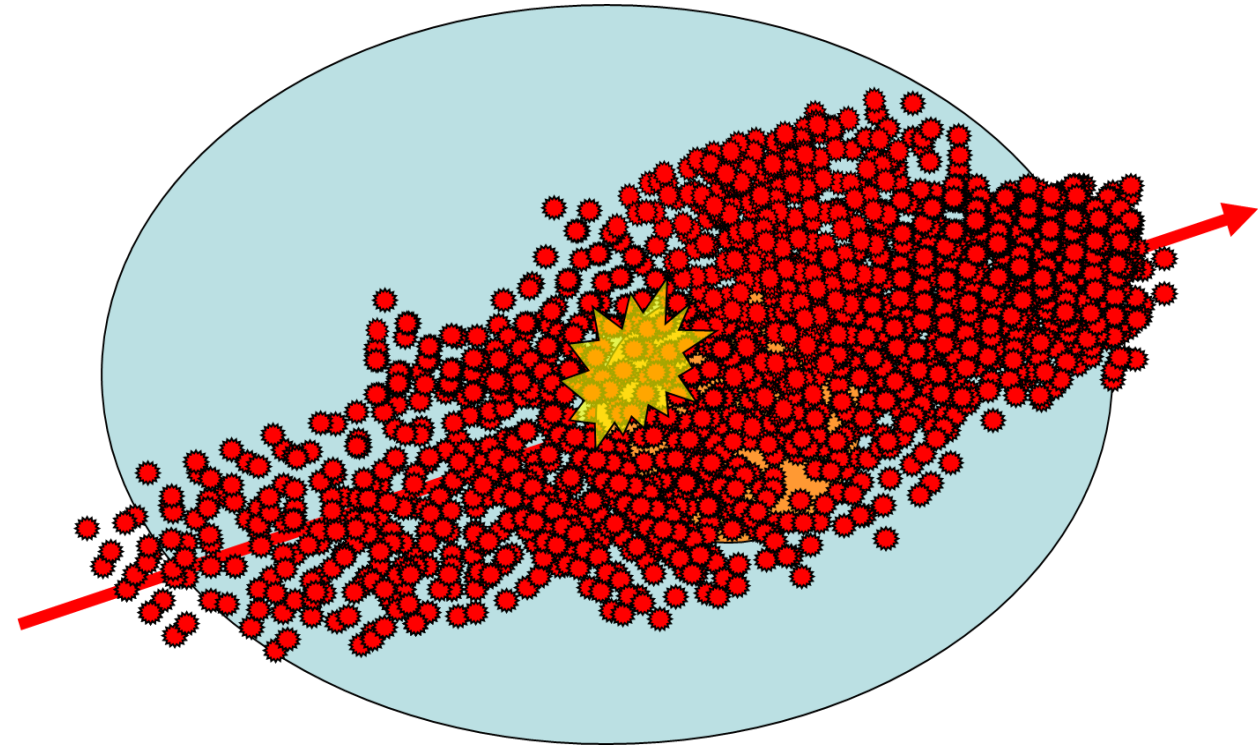
- Toute cellule irradiée au dessus du seuil meurt (pas de réparation)
- La survie dépend du nombre de cellules touchées, qui augmente avec la dose : courbe exponentielle
- **Dépend du TEL +++**

Hypothèse de la « cible unique » (létale d'emblée)

Rayons β

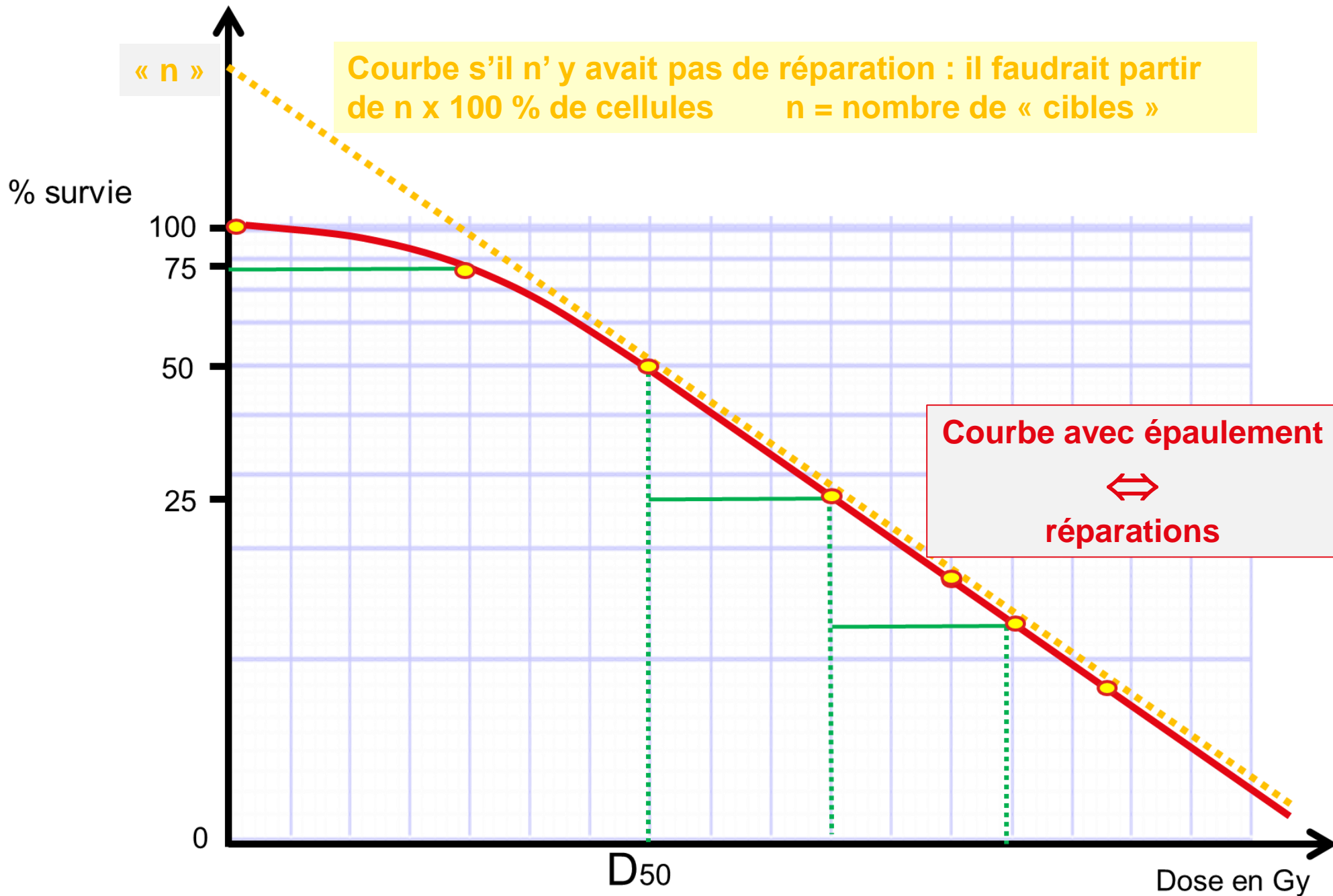


Rayons α



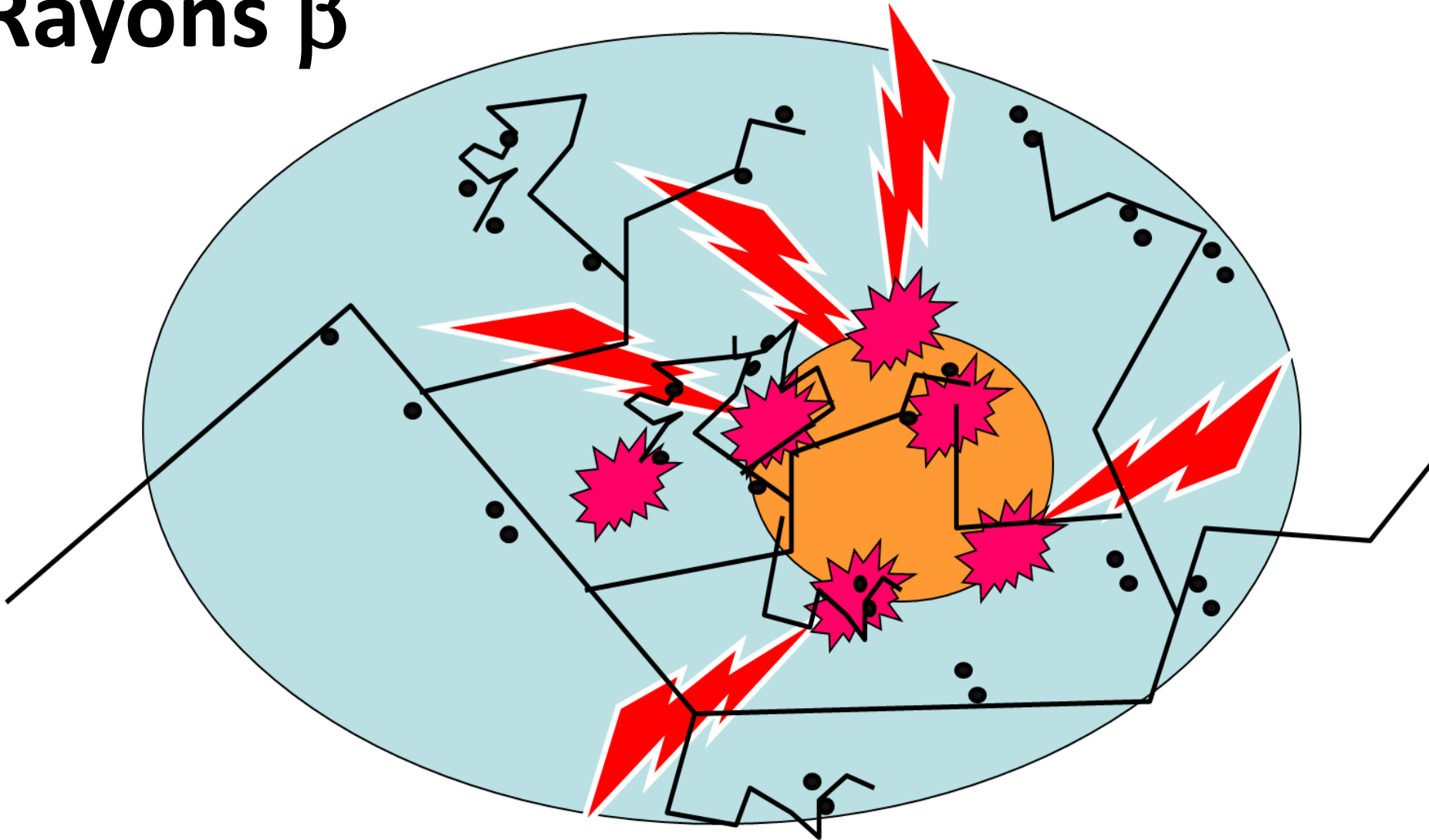
Hypothèse des n cibles « sublétales »

- N « cibles » : débit lésionnel important (nombre de lésions par unité de temps supérieur aux capacités de réparation)
- Rôle +++ des réparations cellulaires
- Une cellule meurt quand « toutes les cibles » sont touchées, c'est-à-dire quand les capacités de réparation sont dépassées.



Hypothèse des n cibles « sublétales »

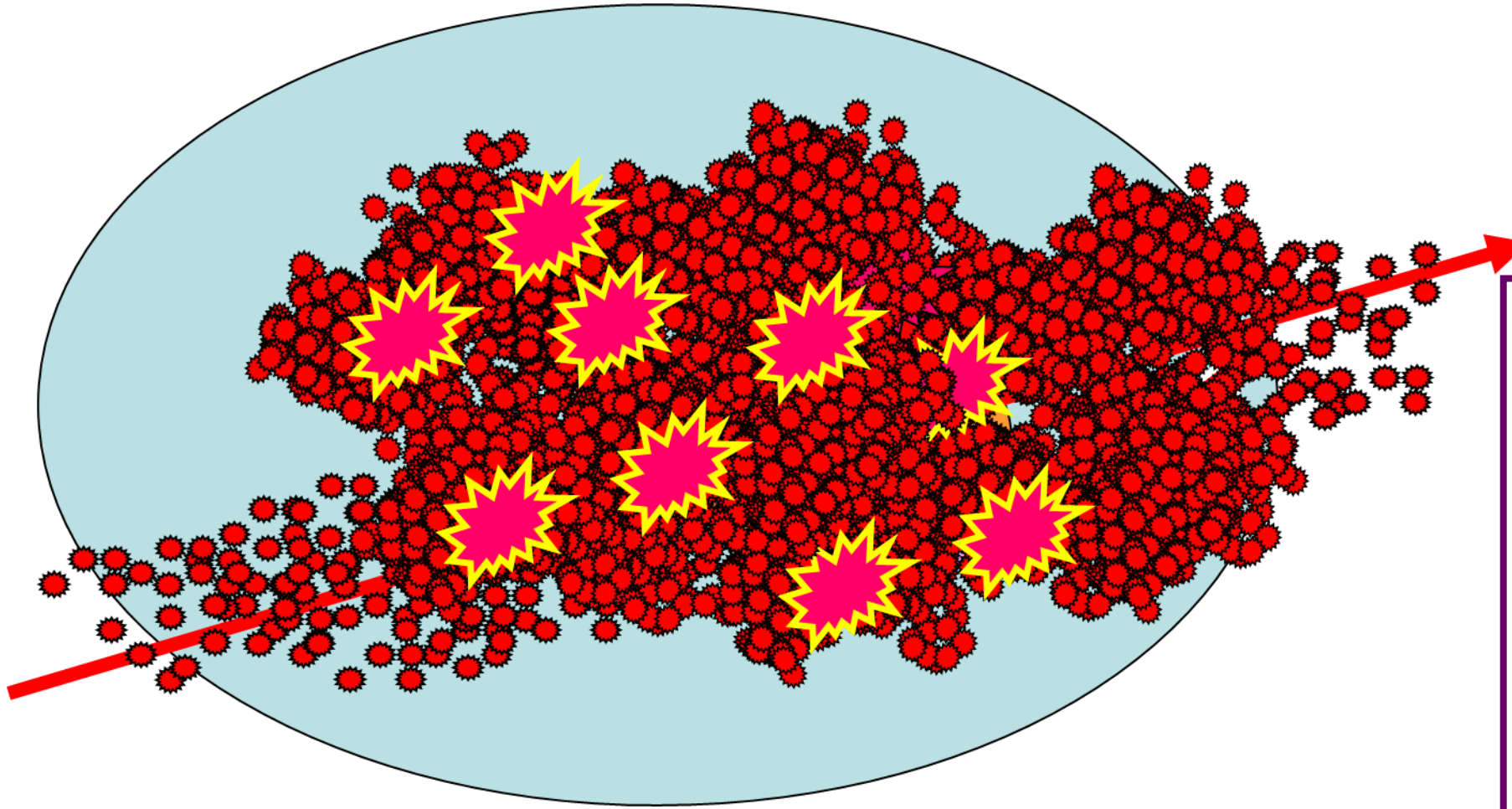
Rayons β



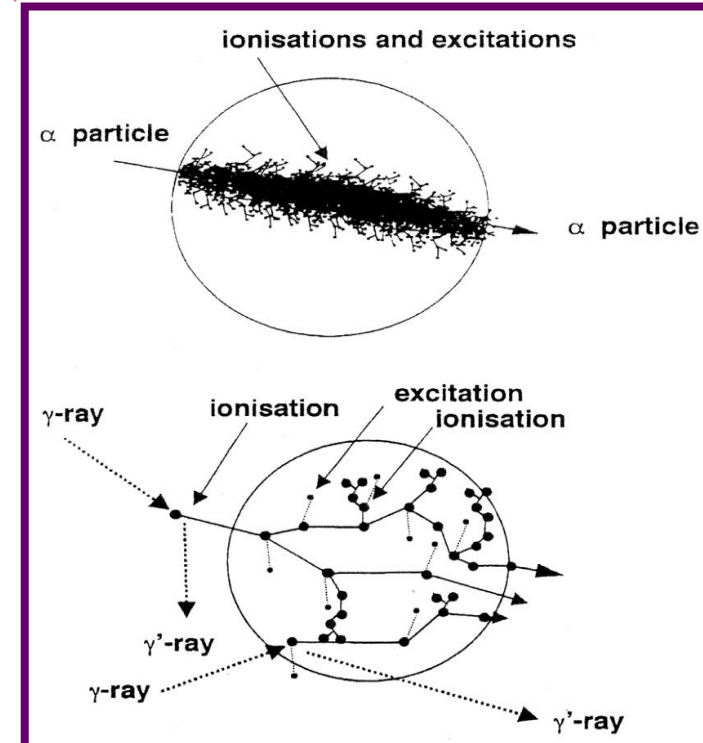
Capacités de
réparation élevées,
qui diminuent avec
la dose

Hypothèse des n cibles « sublétales »

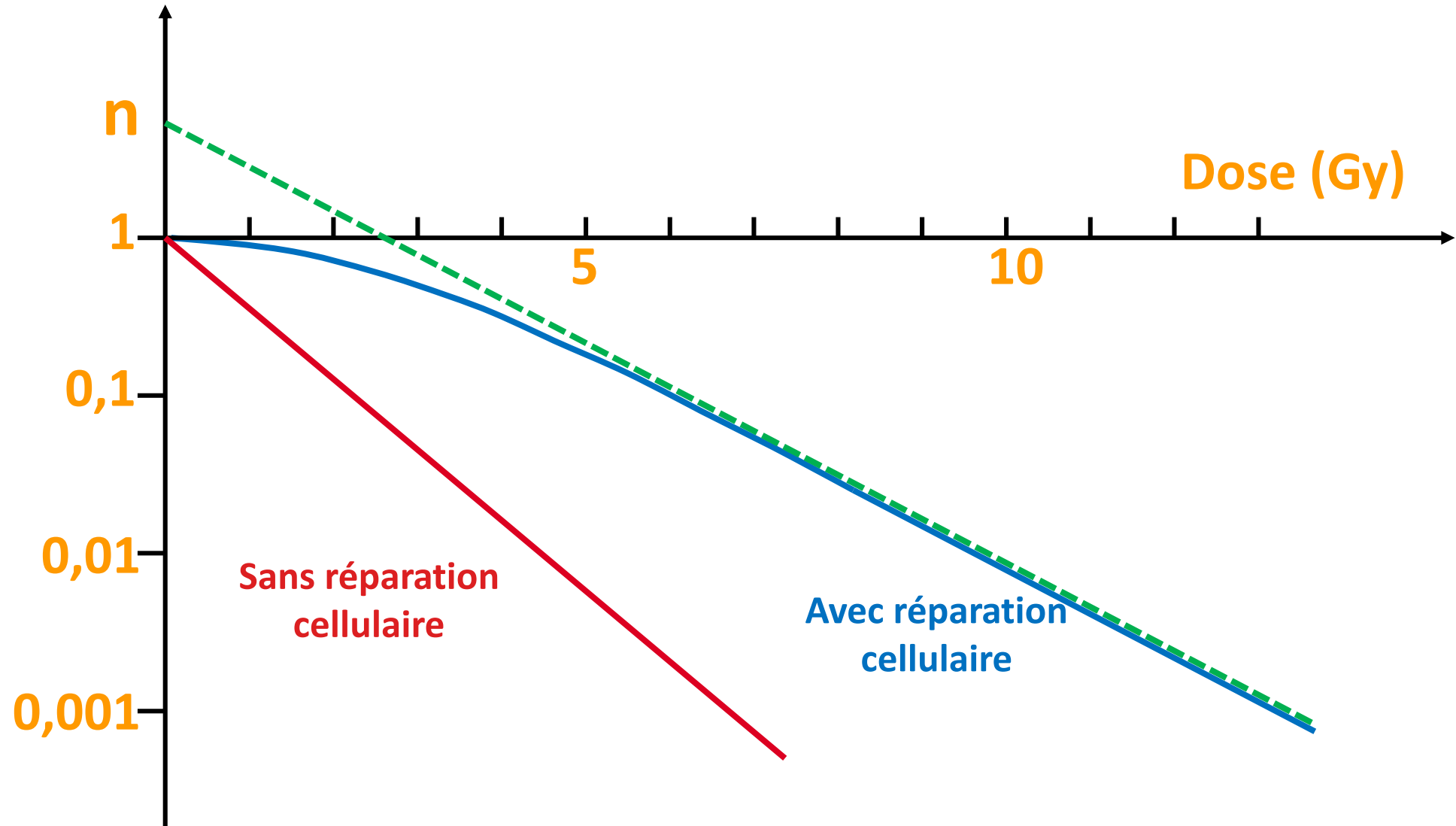
Rayons α



Capacités de
réparation faibles,
quelle que soit la dose



S=taux de survie



Facteurs influençant les courbes de survie cellulaire

- **Débit de dose** : S augmente quand \dot{D} diminue
- **Fractionnement de la dose**
 - Si le taux de survie S_d est le même après chaque fraction d , le taux de survie après N fractions ($D = Nd$) est $S_D = S_d^N$.
 - $S_D >$ survie si la dose D était délivrée en une seule fois
- **Cycle cellulaire** / fraction de cellules en cycle
- **Oxygénation des cellules (tissus)** (effet oxygène)
- **TEL du rayonnement**
 - Facteur de pondération des rayonnements (FPR)
→ Cf **dose équivalente** en Sievert (Sv)

Taux de survie S

Dose absorbée totale en Gy

0

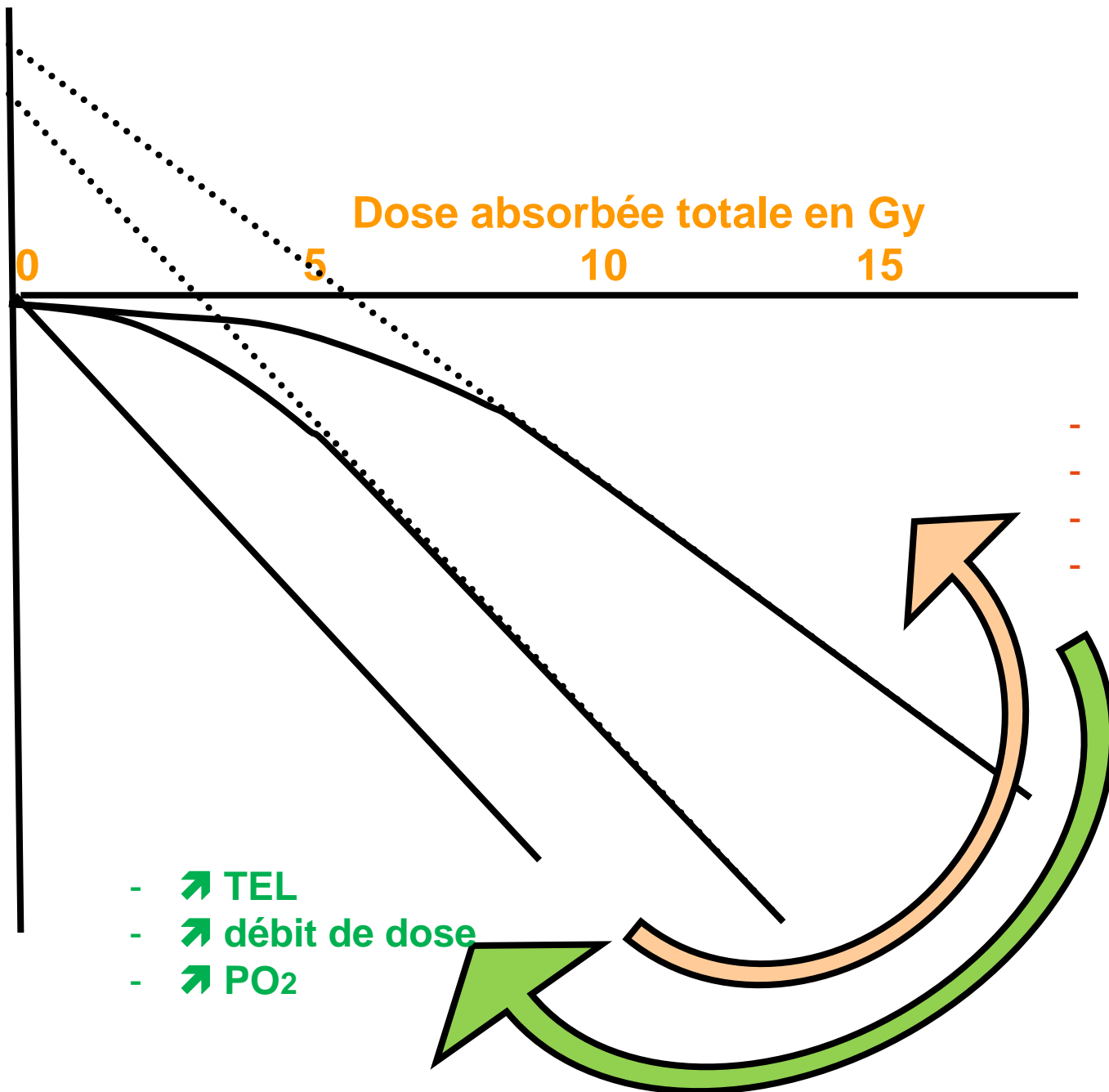
5

10

15

- Fractionnement
- ↘ débit de dose
- ↘ PO_2
- ↘ TEL

- ↗ TEL
- ↗ débit de dose
- ↗ PO_2



Plan du cours

- Introduction
- Effets déterministes (*Radiotoxicologie/radiopathologie*)
 - Effets cellulaires
 - **Effets tissulaires**
 - Effets sur les différents organes
 - Effets sur l'organisme entier (« syndrome d'irradiation aigue »)
 - Prise en compte de la nature des rayonnements : la **dose équivalente**
- Effets stochastiques (Effets des faibles et très faibles doses)

Effets tissulaires des rayonnements

- Dépendent du pourcentage de cellules touchées
- Possibilité de réparation complète
- Effets immédiats, déterministes, de gravité proportionnelle à la dose...
- Conséquences plus ou moins tardives, possibilité de séquelles (liées à des phénomènes de fibrose)

Radiosensibilité des différents tissus

- Taux de renouvellement des cellules
- Pourcentage de cellules en cycle
- Cellules souches
- Capacité de régénération
- Capacité de réparation des cellules
- Niveau de différenciation
- Cas particuliers (cristallin)
- ➔ ***La pathologie induite en dépend***

Loi de Bergonié et Tribondeau

En 1906, Bergonié et Tribondeau ont montré que la radiosensibilité d'une cellule varie:

- proportionnellement à sa **capacité de division**
- inversement proportionnellement à son **degré de différenciation**.

Exemples

- Tissus très radiosensibles
 - Moelle osseuse
 - Muqueuses digestives
 - Tissu pulmonaire
 - Parenchyme rénal
 - Cristallin
 - Peau
 - Tubes séminifères, ovaire
- Tissus moins radiosensibles
 - Os
 - Tissu nerveux
 - Muscle

Messages essentiels du cours

- Complexité des phénomènes cellulaires
 - Facteurs cellulaires de radiosensibilité (cycle, différenciation)
 - Balance lésions/réparations
- Radiosensibilité différente des tissus
- Rôle de l'oxygénation
- Rôle du TEL
- Il faut prendre en compte :
 - La dose
 - Le débit de dose
 - Le fractionnement

Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'Université Grenoble Alpes (UGA).

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Grenoble Alpes (UGA), et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.