

Chapitre 7 : Radiobiologie
Effets déterministes
Radiotoxicologie
2^{ème} partie

Pr. Jean-Philippe VUILLEZ

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 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

- Les effets déterministes sont liés aux doses élevées
- Il existe un **seuil** pour chaque organe
- Effets immédiats / traduction clinique différée / séquelles
- **La gravité d'une irradiation dépend de :**
 - La **dose**
 - Le **débit de dose**
 - Le **volume** irradié
 - Les **tissus et organes** concernés
- Cas extrême : irradiation **corps entier**

Notion de seuil

- Pour des doses faibles, inférieures à une valeur seuil dépendant essentiellement du type d'effet biologique, **aucun effet** n'est décelable.
- On commence à observer certains effets déterministes aux alentours de **0,3 Gy** pour des expositions partielles.
- Pour une **exposition globale [corps entier]**, on prend la **valeur référence de 0,5 Gy** comme valeur seuil.
- A partir d'une certaine dose absorbée (environ **2 Gy**), pour une exposition globale, il y a un **risque de décès**.
- On appelle la dose létale 50 % (DL50), la dose absorbée, pour l'organisme entier (donc une exposition globale), pour laquelle la probabilité de décéder soixante jours après l'exposition, sans traitement médical, est de 50 %. Elle est égale à **4,5 Gy**.

La notion de seuil s'applique à chaque organe pour chaque effet considéré

Schéma 1 : Effets d'une irradiation aiguë selon l'organe exposé

Dose (en Gy)	1	5	10	20	50
Atteinte de la peau	 ROUGEURS BRULURES NECROSE				
Atteinte des gonades	 TEMPO PROLONGEE IRREVERSIBLE <i>Chez l'homme</i>  TEMPORAIRE PROLONGEE <i>Chez la femme</i>				
Atteinte du cristallin	 CATARACTE				

Source : Institut national de recherche et de sécurité (INRS)

Organe irradié	EFFETS DÉTERMINISTES DÉCRITS POUR DES EXPOSITIONS À DES RAYONNEMENTS GAMMA OU X	
	Effets déterministes recensés	Dose d'irradiation
Testicules	Diminution temporaire des spermatozoïdes	à partir de 0,15 Gy
Moelle osseuse (squelette entier)	Diminution temporaire des leucocytes (globules blancs)	à partir de 1 Gy
Œil	Atteinte oculaire : opacités du cristallin	à partir de 0,5 Gy
Ovaires	Stérilité féminine	à partir de 2,5 Gy
Peau	Lésions cutanées	à partir de 1 Gy
Testicules	Stérilité masculine définitive	5 Gy
Tube digestif	Atteinte gastro-intestinale	4-6 Gy
Encéphale	Coma, mort cérébrale Mort inévitable	au-delà de 15 Gy

EFFETS DÉTERMINISTES DÉCRITS POUR DES EXPOSITIONS À DES RAYONNEMENTS GAMMA OU X

Irradiation globale (corps entier)

Nausée, asthénie

Modification de la formule sanguine

Effet immunodépresseur (risque d'infection)

Sous surveillance médicale, le retour à la normale se produit rapidement.

de 1 à 2 Gy

Aplasie

En l'absence de traitement, au moins la moitié des personnes irradiées meurent et il existe des risques de séquelles.

à partir de 4,5 Gy

Coma, mort cérébrale

Mort inévitable

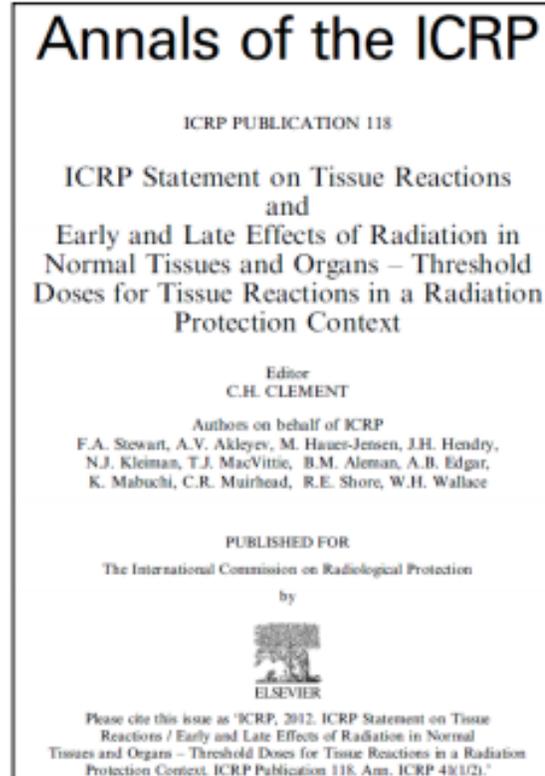
au-delà de 15 Gy

Effets déterministes - Réactions tissulaires

Publication ICRP 118 (2012)

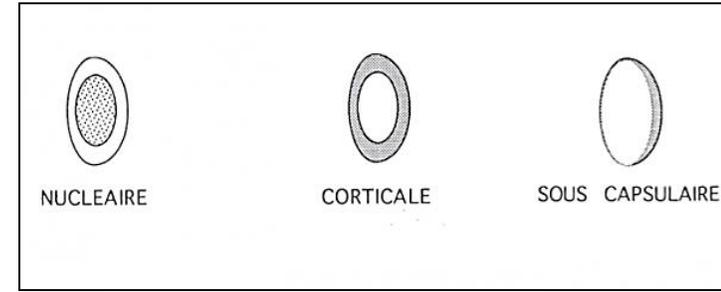
Révision de plusieurs seuils
pour des effets à long terme

- Opacités cristalliniennes
Seuil de dose équivalente au cristallin de 500 mSv
- Pathologies cardio-vasculaires
Seuil de dose équivalente au cœur et au
cerveau de 500 mSv



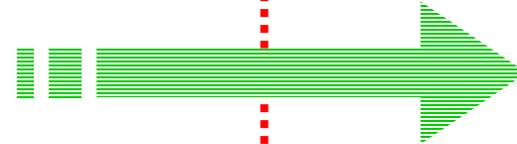
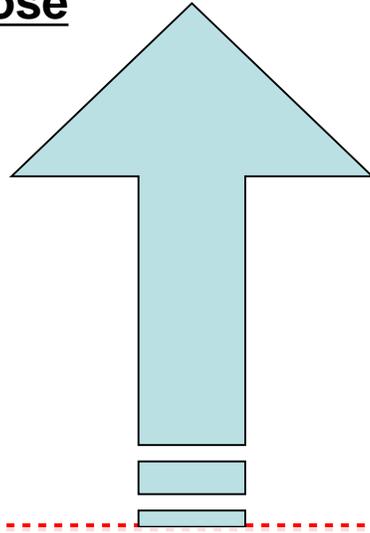
Cas particulier du cristallin

- Cristallin : non vascularisé, il poursuit sa croissance tout au long de l'existence et ne peut évacuer ni cellules ni déchets
- Ses cellules se différencient en perdant noyaux et organites : → transparence et réfringence
- 3 types de cataracte : nucléaire, corticale et sous capsulaire postérieure (CSP)
- CSP : physiopathologie particulière, volontiers due (mais pas seulement) aux RI qui entraînent des effets directs et médiés par le stress oxydatif sur les cellules épithéliales de la zone germinative du cristallin → lésions de l'ADN, altérations des protéines et des lipides, prolifération et anomalies de la migration et de la différenciation des cellules
- A la lumière des données épidémiologiques et de ces données anatomopathologiques, la cataracte est considérée comme un **effet déterministe** des RI, **sans lien avec le débit de dose** et donc dépendant de la **dose cumulée**.
- Révision de la VLE (Valeur Limite d'Exposition) à 0,5 Gy sur la vie entière (Cf radioprotection).



Dose
(Gy)

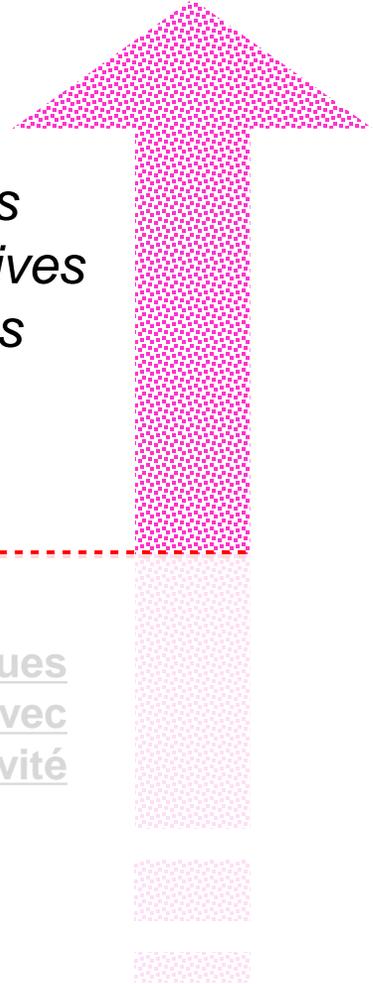
Effets déterministes
La gravité augmente
avec la dose



*Traductions
cliniques tardives
et séquelles*

*Pas d'effet visible ; lésions cellulaires non réparées ?
Cumul de lésions fautives ...?*

Effets stochastiques
La probabilité augmente avec
la dose, pas la gravité



1 sec

1 min

1 mois

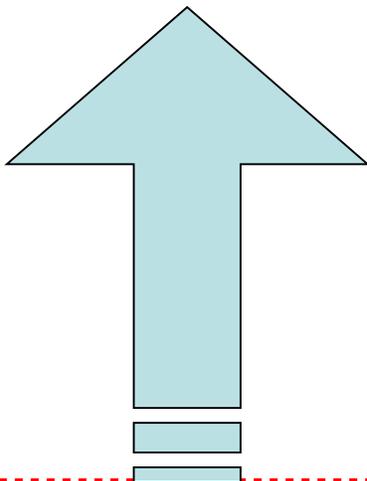
1 an

10 ans...

temps

Dose (Gy)

Effets déterministes
La gravité augmente avec la dose



Irradiation de :	Signes immédiats	Signes tardifs/séquelles
Poumons	Œdème pulmonaire lésionnel, hémoptysies	Insuffisance respiratoire par fibrose
Reins	-	Insuffisance rénale, HTA (fibrose)
Cristallin	-	Cataracte postérieure
Peau	Érythème, exsudation, phlyctènes	Ulcères, nécroses
Encéphale	Œdème cérébral	Troubles cognitifs

*Pas d'effet visible ; lésions cellulaires non réparées ?
Cumul de lésions fautives ...?*

Effets stochastiques
La probabilité augmente avec la dose, pas la gravité

1 sec

1 min

1 mois

1 an

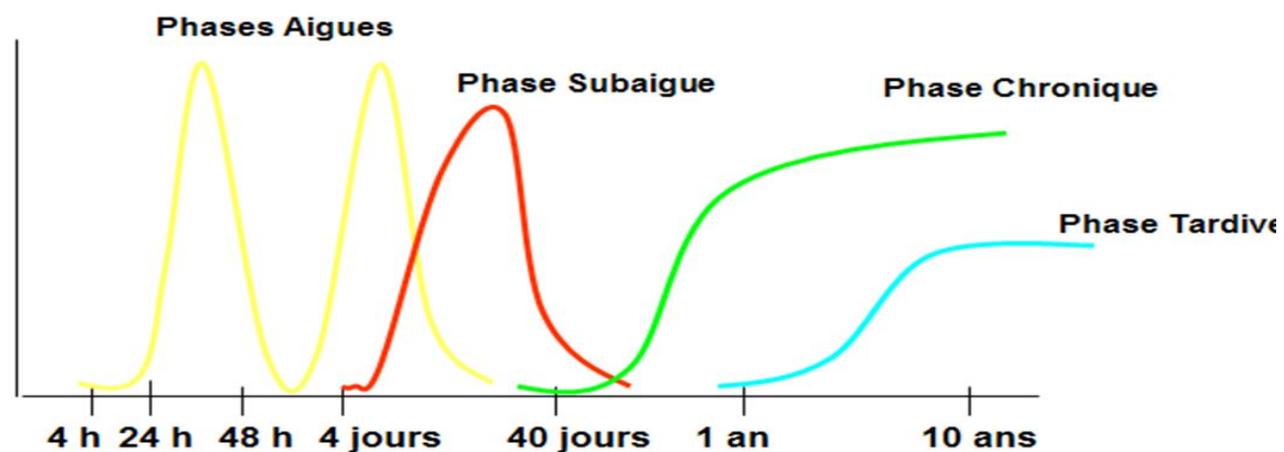
10 ans...

temps



SYNDROME CUTANE RADIOLOGIQUE

Evolution Temporelle



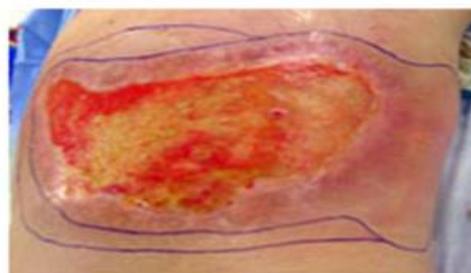
Dépigmentation avec halo d'hyperpigmentation



Phlyctène



Evolution à 1 mois : desquamation humide avec halos d'hyper et d'hypopigmentation



Desquamation humide à 3 mois post-irradiation



Nécrose cutanée et son halo érythémateux persistant

Doses de tolérance des principaux organes à risque et des tissus sains

Source : « Guide des procédures de radiothérapie externe 2007 ».

La dose de tolérance s'exprime souvent de la façon suivante :

$V_x < Y\%$, ce qui signifie que la dose X Gy ne doit pas être délivrée dans plus de $Y\%$ du volume de l'OAR.

Ces niveaux de dose peuvent éventuellement être dépassés sous réserve d'une justification liée au contrôle local et à la survie du patient, après information et accord de celui-ci. Ils doivent être appliqués en intégrant les comorbidités présentées par le patient et les traitements associés qui peuvent majorer le risque de complication.

Gravité d'une irradiation dépend de :

La dose

Le débit de dose

Le volume irradié

Les tissus et organes concernés



ORGANE SAIN (organe à risque)	DOSE DE TOLÉRANCE
Parotide	V26 ≤ 50 % Dose moyenne < 30 Gy
Tronc cérébral	Dose maximale de 50 Gy
Articulation temporo-mandibulaire	Dose maximale de 65 Gy
Moelle épinière	Dose maximale de 45 Gy
Larynx	Dose maximale de 20 Gy
Chiasma	Dose maximale de 54 Gy
Conduit auditif, oreille moyenne et interne	Dose maximale de 50-55 Gy
Œil	Dose moyenne < 35 Gy
Poumon sain	V20 ≤ 35 % V30 ≤ 20 %
Plexus brachial	Dose maximale de 55 Gy
Œsophage	Dose maximale de 40 Gy sur une hauteur de 15 cm
Foie	V30 ≤ 50 % Dose < 26 Gy dans le foie total

ORGANE SAIN (organe à risque)	DOSE DE TOLÉRANCE
Cœur	Dose maximale de 35 Gy dans l'ensemble du cœur
Rein	Dose maximale de 20 Gy dans un volume cumulé équivalent à un rein entier fonctionnellement normal
Intestin grêle	Dose maximale de 50 Gy Dose maximale de 40 Gy sur un grand volume
Estomac, duodénum	Dose maximale de 45 Gy Dose maximale de 54 Gy dans un petit volume
Vessie	$V_{60} \leq 50\%$ $V_{70} \leq 25\%$
Cols, têtes fémorales, grand trochanter	$V_{50} \leq 10\%$
Rectum (paroi rectale)	$V_{60} \leq 50\%$ $V_{70} \leq 25\%$ $V_{74} \leq 5\%$

**Tableau II – NTCP (Normal Tissue Complication Probability) pour différents organes à risque –
Emami et al. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1991; 21: 109-122.**

Organe	TD5/5 en Gy (5% de complication sévère à 5 ans)			TD50/5 en Gy (50% de complication sévère à 5 ans)			Effet tardif Grade ≥ 3
	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3	
Parotide	-	32	32	-	46	46	Xérostomie sévère
Articulation Temporo-mandibulaire	65	60	60	77	72	72	Trismus sévère
Moelle : longueur irradiée	5 cm	10 cm	20 cm	5 cm	10 cm	20 cm	Myélite
Moelle : longueur irradiée	50	50	47	70	70	-	Myélite
Tronc cérébral	60	53	50	-	-	65	Nécrose
Chiasma	-	-	50	-	-	65	Cécité
Rétine	-	-	45	-	-	65	Cécité
Nerf optique	-	-	50	-	-	65	Cécité
Cristallin	-	-	10	-	-	18	Cataracte
Larynx	79	70	70	90	80	80	Nécrose du cartilage
Cerveau	60	50	45	75	65	60	Nécrose
Oreille	55	55	55	65	65	65	Otite chronique sévère

Modèle d'estimation des complications tardives lors d'une irradiation inhomogène.

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 aiguë »)**
 - Prise en compte de la nature des rayonnements : la **dose équivalente**
- Effets stochastiques (Effets des faibles et très faibles doses)

- **Le Syndrome d' irradiation globale aigue (SIGA)**

Accident de TOKAI MURA (1999)

(exemple)



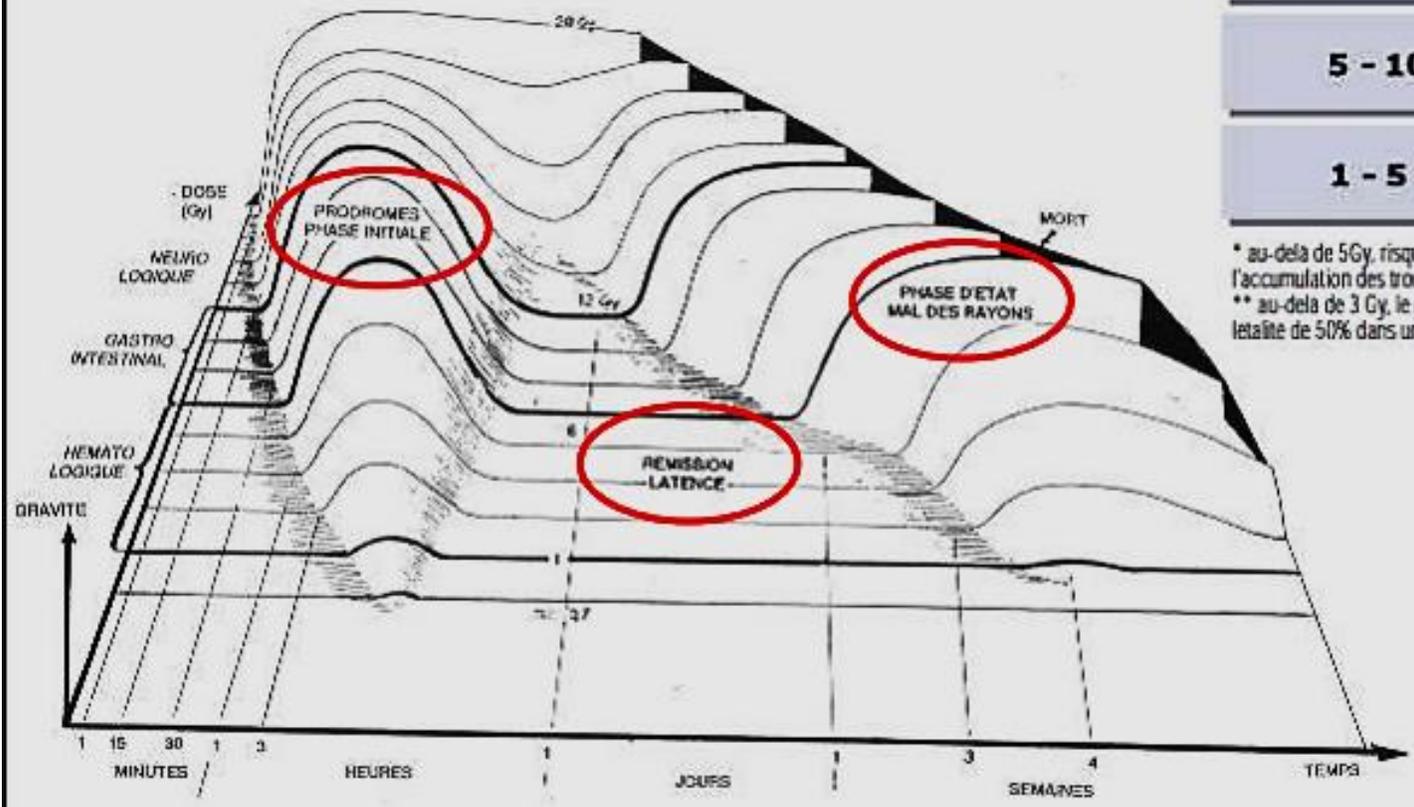
Emprunté à :

Le Syndrome d'irradiation globale aigue (SIGA)

- $D > 1 \text{ Gy}$, DL 50 = 4 à 5 Gy
- 3 phases
- 3 types de syndrome

DOSE en Gray	EFFET OBSERVE
> 15	Syndrome neurologique d'emblée avec troubles de conscience puis coma et décès
10 - 15	Détresse respiratoire avec hémoptysies
5 - 10 *	Syndrome digestif suivi par un syndrome hématologique pour les survivants
1 - 5 **	Syndrome hématologique

* au-delà de 5Gy, risque de l'apparition d'un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) avec décès possible du fait de l'accumulation des troubles malgré le contrôle thérapeutique ponctuel de certains d'entre eux.
 ** au-delà de 3 Gy, le pronostic vital est engagé. En l'absence de traitement, une dose de l'ordre de 4,5 Gy provoque une létalité de 50% dans une population.



Fortes doses à fort débit de dose

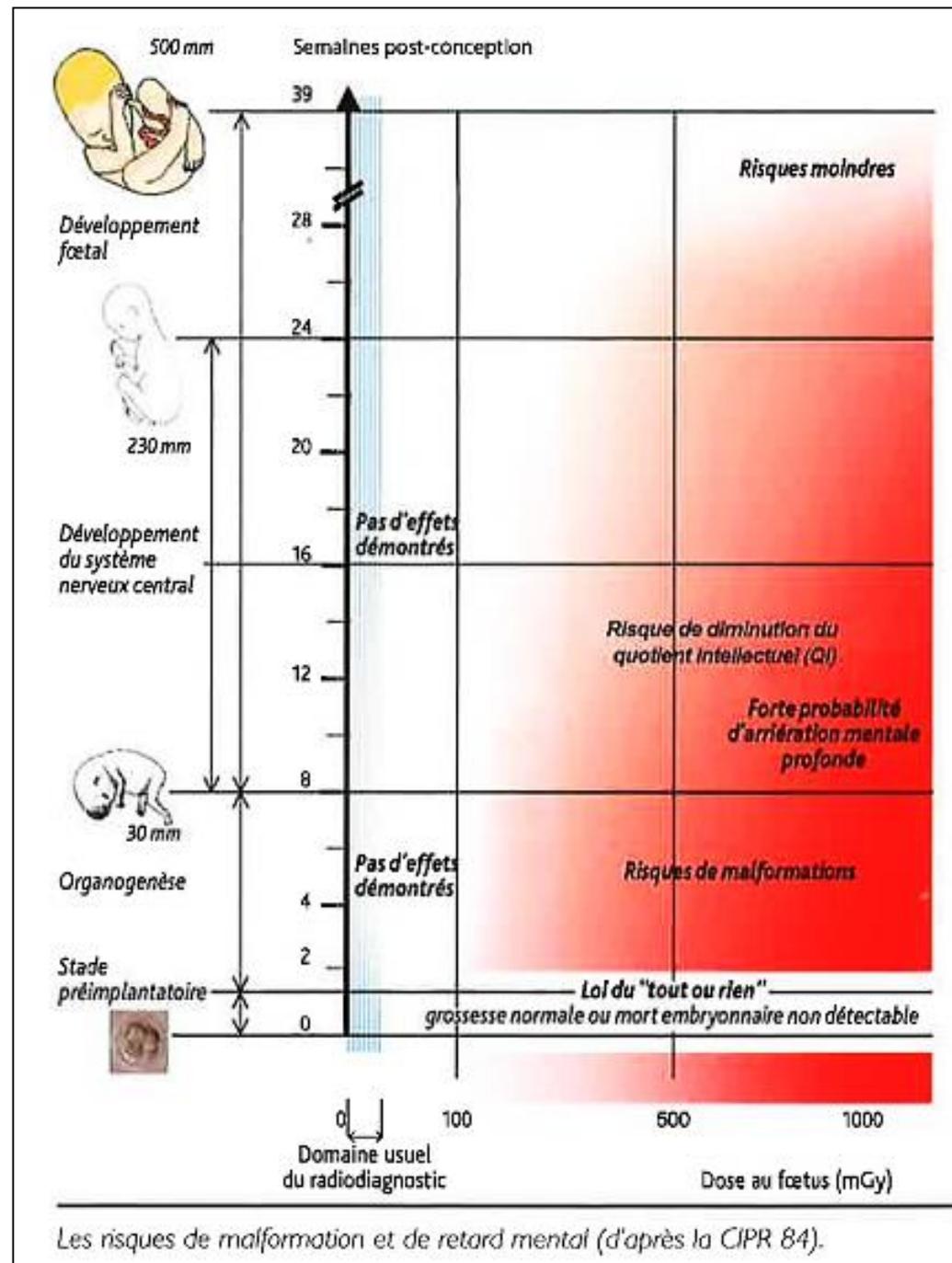
Cas particulier de la grossesse et du fœtus

Grossesse et exposition aux rayonnements ionisants

Bien que le fœtus constitue un des êtres les plus radiosensibles, il est parfaitement établi que les malformations congénitales radio-induites relèvent des effets déterministes au-delà d'un seuil connu de 100 mSv

La gravité d'une irradiation du fœtus dépend :

- De l'âge de la grossesse
- De la dose en Gy



Les risques de malformation et de retard mental (d'après la CIPR 84).

Irradiation pendant la grossesse

- C'est l'irradiation du fœtus qui pose problème (éventuellement)
- Contre-indication relative (balance bénéfice/risque)
- Donc **éviter les examens irradiants si non indispensables**
- Mais : si examen nécessaire ou réalisé durant une grossesse méconnue : **aucun effet démontré en dessous de 100 mGy**
 - ➔ pas d'indication d'interruption médicale de la grossesse !
- Risque diminue avec l'âge de la grossesse
- *[Risque malformatif (déterministe) ≠ risque de cancer néonatal (stochastique)]*

Cas particulier de la contamination interne

Irradiation interne par contamination

- Rappels :
 - Irradiation hétérogène, qui dépend de la biodistribution
 - Irradiation continue, prolongée, à (relativement) bas débit de dose
 - Notion de « dose engagée » (activité cumulée dans les tissus)

Irradiation interne par contamination

- Rappels :
 - Irradiation hétérogène, qui dépend de la biodistribution
 - Irradiation continue, prolongée, à (relativement) bas débit de dose
 - Notion de « dose engagée » (activité cumulée dans les tissus)
- Conséquence : les manifestations cliniques seront très variables selon
 - les organes cibles
 - l'activité ingérée/inhalée/incorporée
 - la nature des radionucléides
 - (*WR, caractéristiques physiques : période, énergie*)
 - et leur période effective

Notion d'activité cumulée

100 Bq
(dés/sec)

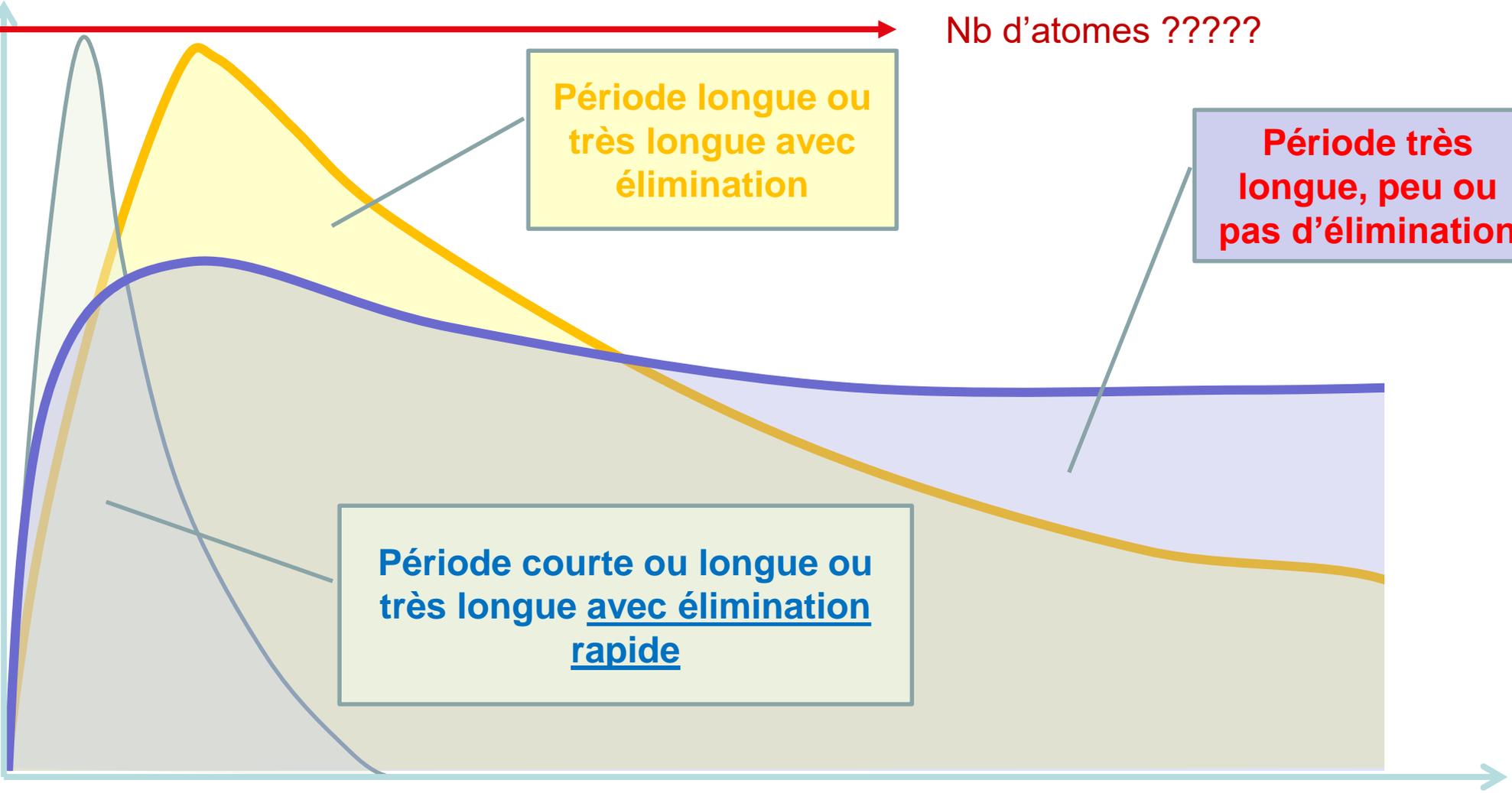
Nb d'atomes ?????

Période longue ou très longue avec élimination

Période très longue, peu ou pas d'élimination

Période courte ou longue ou très longue avec élimination rapide

Contamination : irradiation interne, béta ou alpha



Temps

	Période physique	Nature du ray ^t	Absorption		Organe cible	Période biologique
			digestion	inhalation		
Césium ¹³⁷ Cs	33 ans	β, γ	●		muscle	> 15 jours
Iode ¹³¹ I	8 jours	β, γ	●		thyroïde	> 30 jours
Plutonium ²³⁹ Pu	244 siècles	α	○	●	os, tube digestif, poumon	> 100 ans
Ruthénium ¹⁰⁶ Ru	1 an	β ⁻	○		rein	> 20 jours
Strontium ⁹⁰ Sr	28 ans	β ⁻	●	○	os, rein, foie, vessie	> 200 jours
Uranium ²³⁸ U	45.10 ⁶ siècles	α	○	○	poumon, os	> 100 jours

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)

Prise en compte de la nature des rayonnements : notion de **dose équivalente**

- « *il vaut mieux recevoir sur la tête un kilo de plumes qu'un kilo de plomb* »

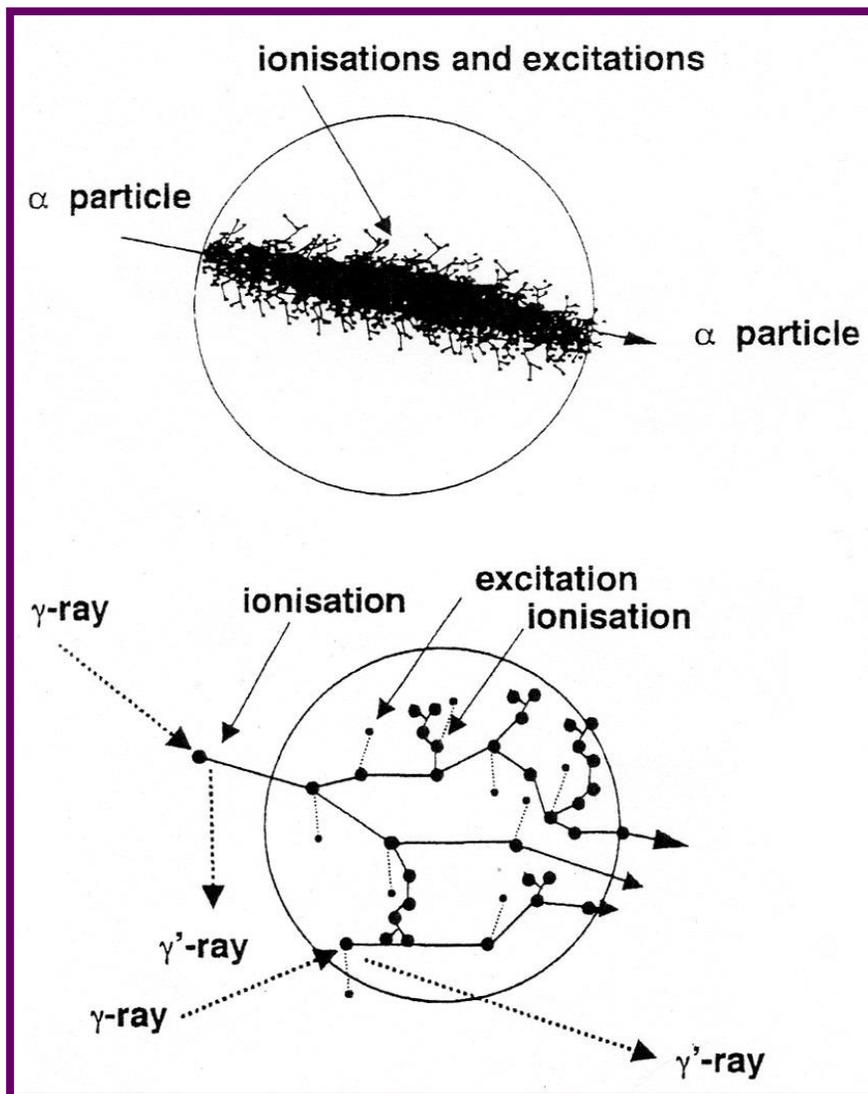
Quel est le plus lourd :

✦
Un kilo de plume ou un kilo de plomb ?



- Il faut tenir compte du **pouvoir d'ionisation** du rayonnement, c'est à dire du **TEL**, et pour cela on pondère la dose en Gy par un **facteur de pondération lié au rayonnement, W_R** , qui relativise la gravité, pour une même dose, des dégâts dans les tissus vivants
- La dose équivalente est **$H (Sv) = D(Gy) \cdot W_R$**

W_R : différence entre fort et faible TEL



Pour une même énergie absorbée, et donc pour une même dose, **les effets biologiques cellulaires et donc tissulaires seront différents**

Facteur **qualitatif** à prendre en compte

La dose équivalente n'est pas une grandeur physique

Facteurs de pondération liés aux rayonnements (ICRP 2007)

Type de rayonnement	Facteur de pondération pour les rayonnements, w_R
Photons	1
Électrons et muons	1
Protons et pions chargés	2
Particules alpha, fragments de fission, ions lourds	20
Neutrons	Une courbe continue en fonction de l'énergie des neutrons (voir la figure B.4 et l'équation B.3.16)

1 : toutes les valeurs concernent les rayonnements incidents sur le corps ou, pour les sources internes, émis à partir de la source.

Tableau B.4. Facteurs de pondération pour les rayonnements¹ dans les Recommandations de 2007.

Neutrons

Le W_R est une **fonction continue** de l'énergie (ICRP 2007)

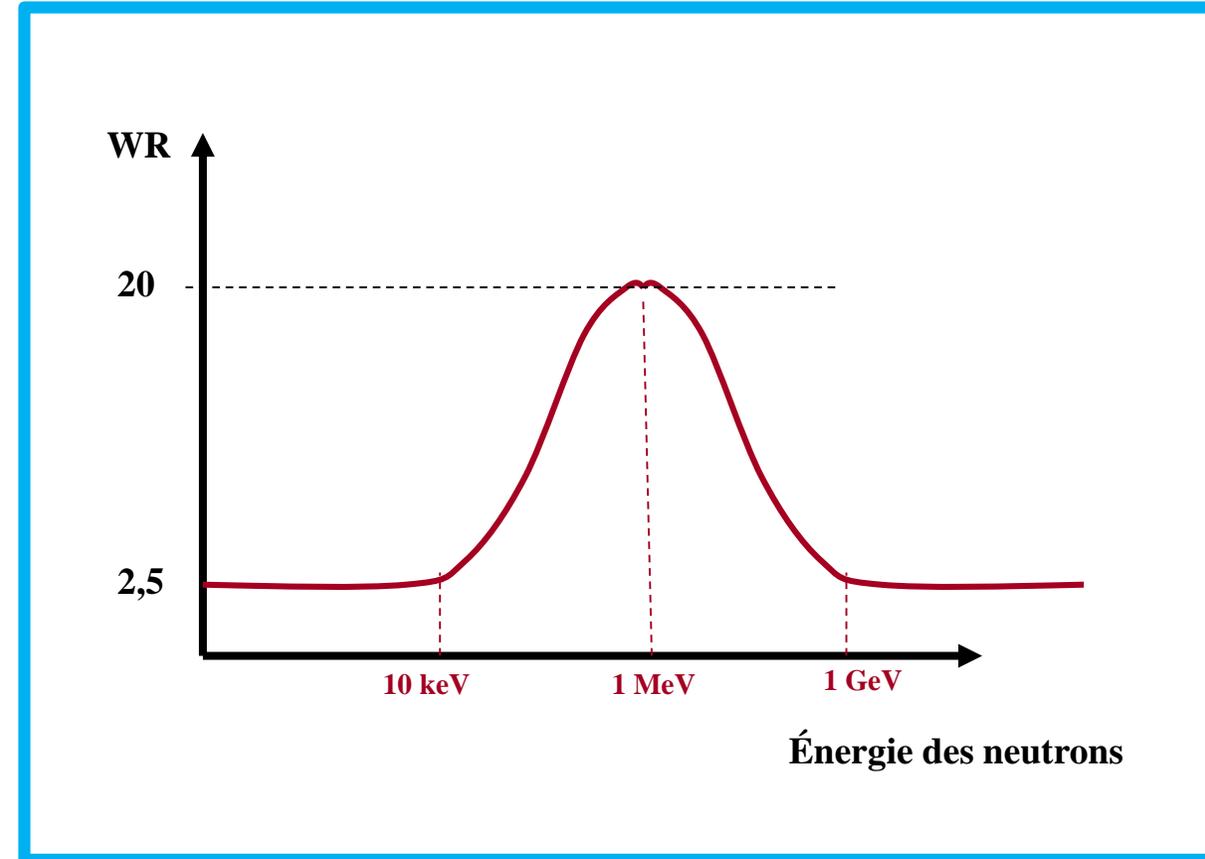
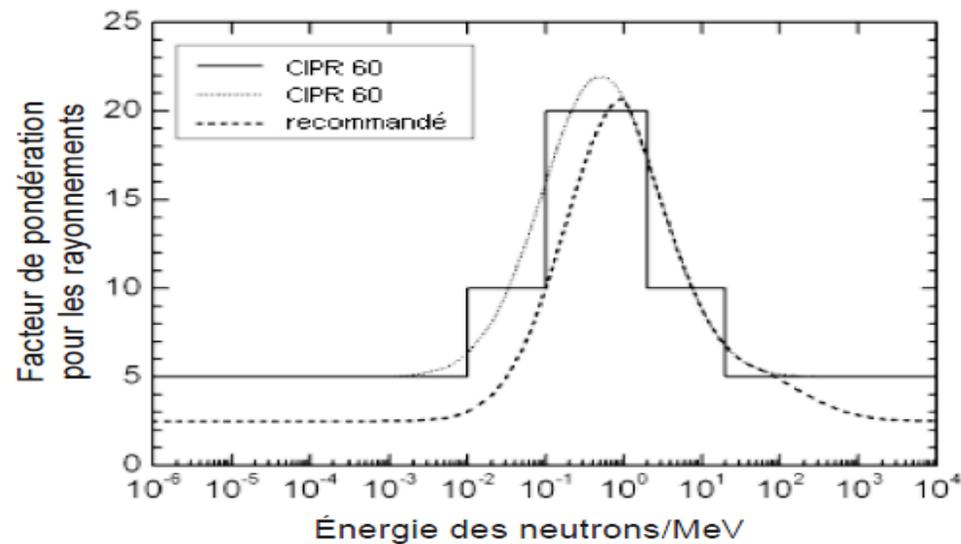


Fig. B.4. Facteur de pondération pour les rayonnements, w_R , pour les neutrons par rapport à l'énergie des neutrons. Fonction discontinue et fonction continue données dans la *Publication 60* (ICRP, 1991b) et fonction adoptée dans les *Recommandations 2007*.

Signification de la dose équivalente (exemple)

- 1 Gy protons aura les mêmes effets que 2 Gy photons
- 1 Gy protons correspond à une dose équivalente de 2 Sv
- 1 Gy photons correspond à une dose équivalente de 1 Sv
- Pour avoir les mêmes effets avec des protons qu'avec des photons, la dose en Gy doit être deux fois moindre

Messages essentiels du cours

- Effets déterministes :
 - Seuil propre à chaque organe
 - Gravité augmente avec la dose et le débit de dose
 - Effets immédiats mais souvent séquelles à long terme
- **Gravité d'une irradiation liée à volume irradié et organes concernés**
(et bien entendu à la dose et au débit de dose)
- La gravité de l'irradiation dépend aussi de la qualité des rayonnements :
« dose » équivalente en Sv
- Irradiation du fœtus : dose (> 100 mGy), âge de la grossesse
- Cas particulier de l'irradiation interne par contamination : activité cumulée et dose engagée.

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.