

Chapitre 9 : Radiobiologie

Effets stochastiques (2)

Effets des faibles et très faibles doses

Pr. Jean-Philippe VUILLEZ

Plan du cours

- Nature des effets stochastiques : cancers radio-induits
- Notion de surincidence des cancers
- Nature multifactorielle de la cancérogenèse
- Mécanismes de défense contre les effets des faibles doses de RI
- Remise en question de la relation linéaire sans seuil
- Cas particulier de la grossesse
- Dose efficace

Objectifs pédagogiques du cours

- Comprendre la nature « stochastique » des cancers radioinduits et la notion de surincidence
- Comprendre que les cancers ont une origine multifactorielle
- Comprendre que les RI ne jouent un rôle significatif dans la cancérogenèse qu'au dessus de 100 mSv
- Connaître les mécanismes de défense cellulaires et immunitaires contre la cancérogenèse radioinduite
- Savoir discuter la Relation Linéaire Sans Seuil (RLSS)
- Cas particulier de la grossesse : risque stochastique pour le fœtus
- Maîtriser la notion de dose efficace (paramètre de radioprotection) : définition, signification

Plan du cours

- Nature des effets stochastiques : cancers radio-induits
- Notion de surincidence des cancers
- Nature multifactorielle de la cancérogenèse
- **Mécanismes de défense contre les effets des faibles doses de RI**
- Remise en question de la relation linéaire sans seuil
- Cas particulier de la grossesse
- Dose efficace

Remarque : les lésions radioinduites ne représentent qu'une infime partie de toutes les lésions de l'ADN

Toute irradiation, dès le plus petit dépôt d'énergie, est responsable de phénomènes physico-chimiques et de lésions moléculaires...

Mais :

1) Toute lésion ne conduit pas à une mutation

2) Toute mutation ne conduit pas à un cancer

3) Le système immunitaire joue un rôle central... et s'accommode très bien des rayons !!

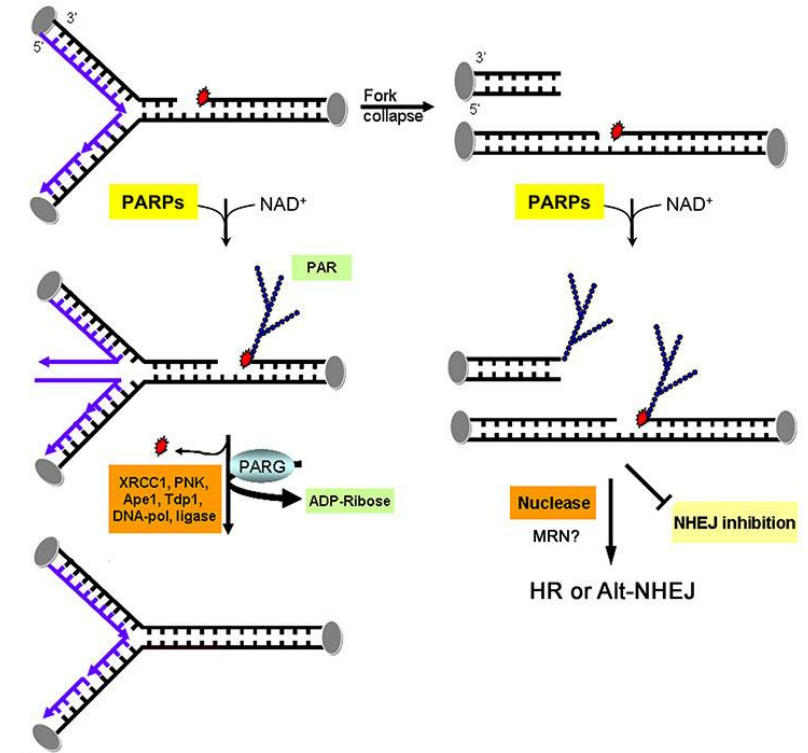
Les mécanismes de défense contre les faibles doses d'irradiation

- Mécanismes de réparation de l'ADN
- Apoptose radio-induite
- Effet « bystander »
- Surveillance immunitaire

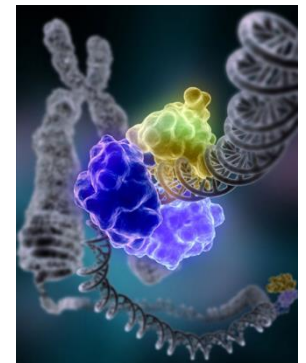
1) Toute lésion ne conduit pas à une mutation

Mécanismes de réparation de l'ADN

- réparation directe des lésions (photolyase, méthyltransférases),
- réparation par excision de base
- réparation par excision de nucléotides
- réparation des mésappariements
- réparation par jonction d'extrémités non homologues
- réparation par recombinaison homologue



Cf cours de biochimie
(biologie moléculaire)



Remarque : les lésions radioinduites ne représentent qu'une infime partie de toutes les lésions de l'ADN

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 dues à de nombreux agents :

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

Lésions de l'ADN : dose et débit de dose

1 Gy = 1000 à 2000 lésions par noyau cellulaire...

... en combien de temps ? → DEBIT DE DOSE +++

= capacité de compensation par les mécanismes de réparation...

LESIONS	① «naturelles»	②Induites par irradiation			
		1 Gy/sec	1 Gy/min	1 Gy/h	2,6 mGy/an
		Hiroshima	radiothérapie		Irradiation naturelle
Nb de lésions par sec et par noyau	2	2000	33	0,00006	0,00000015

ADN : 1 m x 2.10^{-9} m

10^9 ionisations
par seconde dans
l'organisme liées à
l'irradiation naturelle

8000 lésions
chaque heure
dans
chaque noyau...
(soit 2 à 3 par
seconde)

lésions

EQUILIBRE

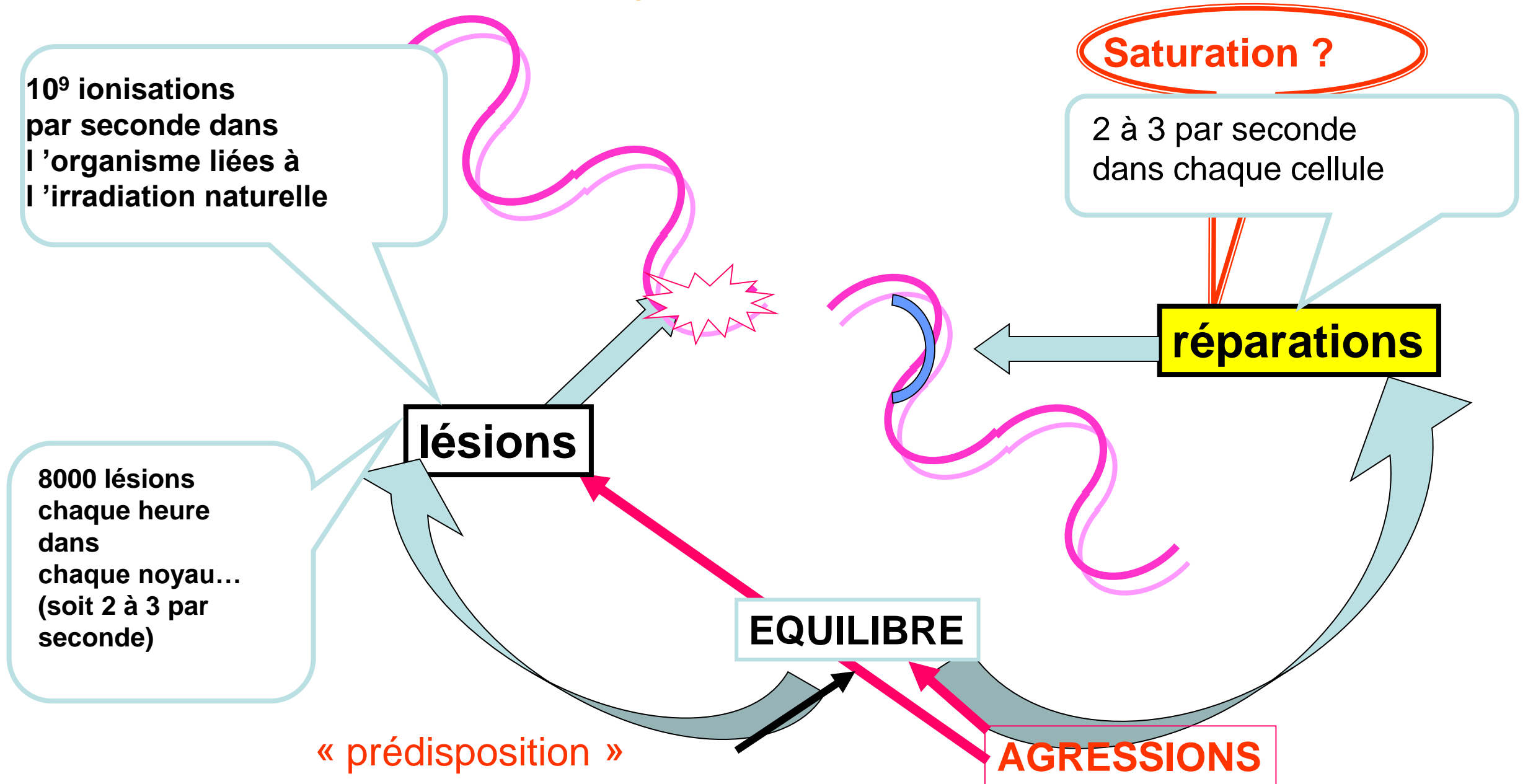
Saturation ?

2 à 3 par seconde
dans chaque cellule

réparations

« prédisposition »

AGRESSIONS

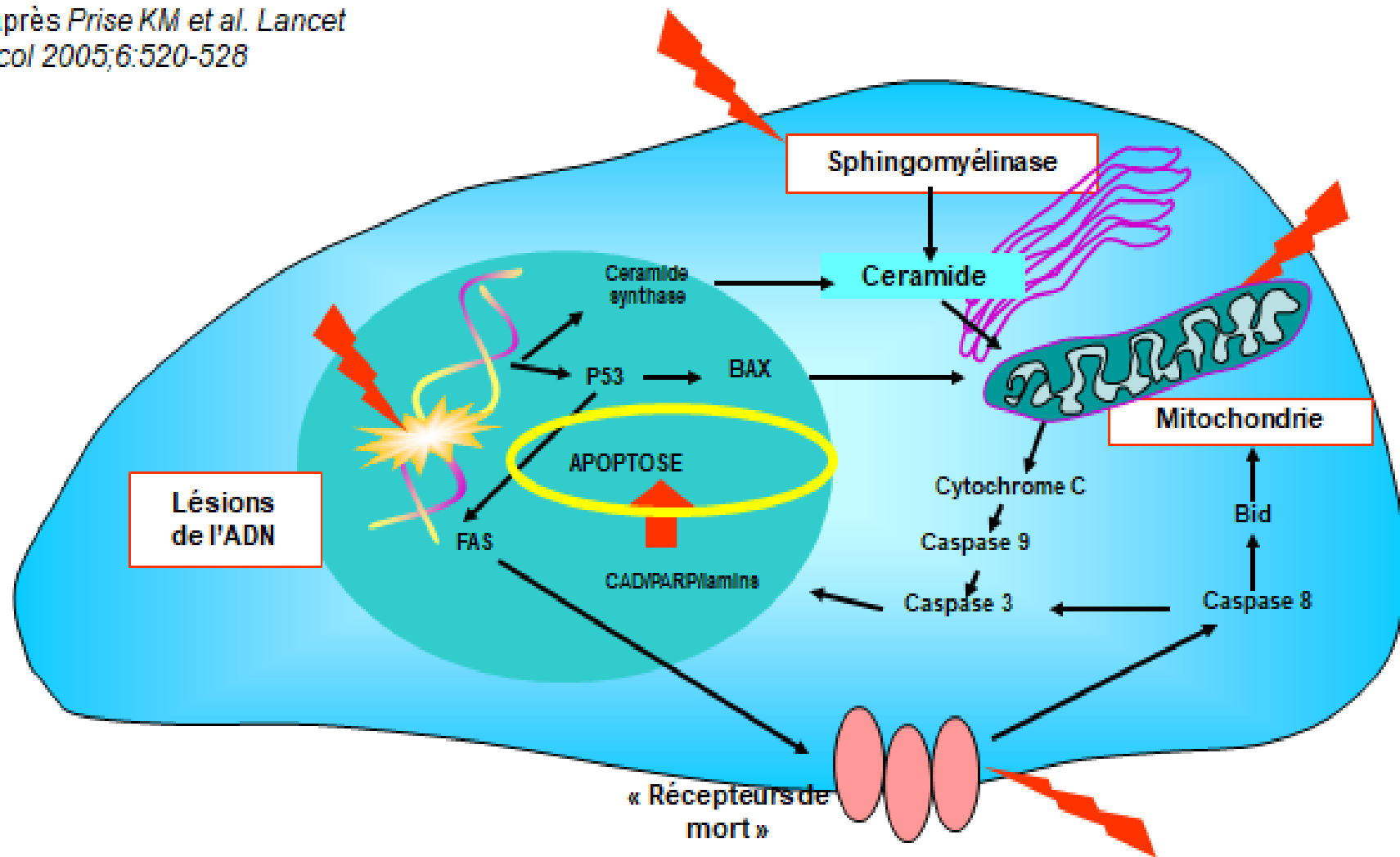


Irradiation à faible dose et faible débit de dose

Apoptose radio-induite

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

2) Toute mutation ne conduit pas à un cancer

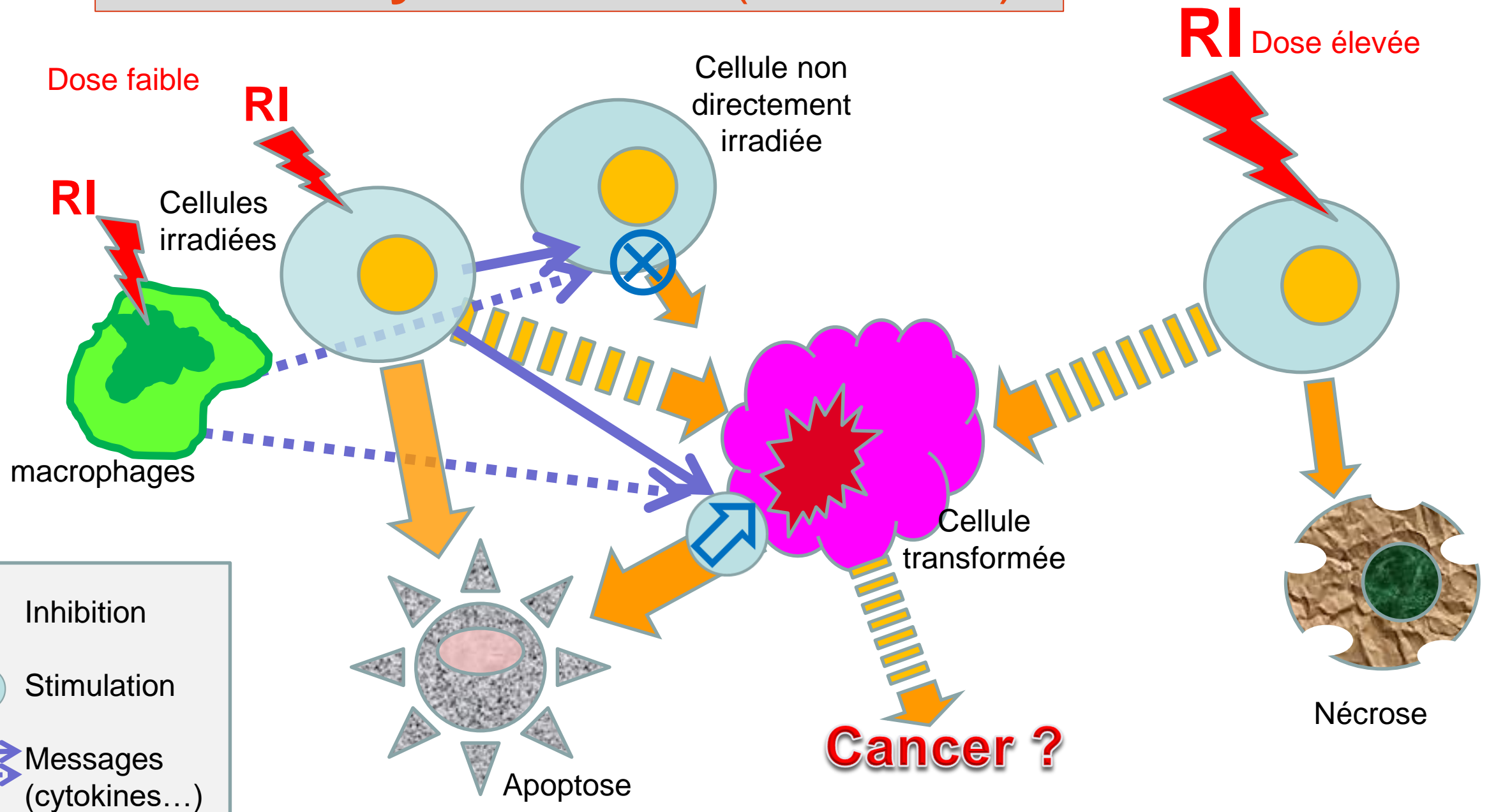


2) Toute
mutation ne
conduit pas à
un cancer

Irradiation à faible dose et faible débit de dose Effet bystander

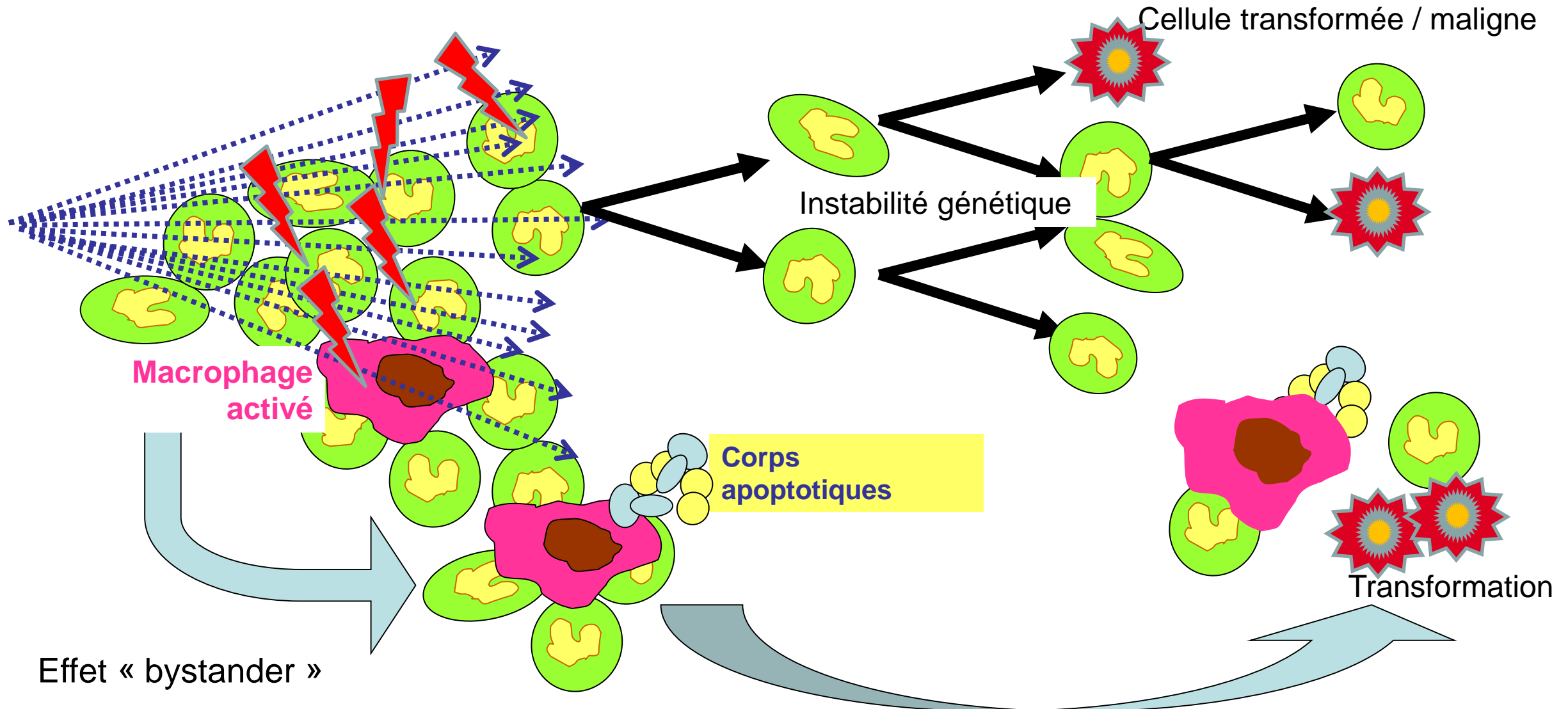
- Instabilité génomique radio-induite
 - Anomalies apparaissant dans la descendance des cellules, à distance de l'irradiation, et pas dans les cellules irradiées elles-mêmes
- Effet de voisinage (« bystander effect »)
 - Perturbations dans des cellules n'ayant pas été irradiées, mais ayant « communiqué » avec des cellules irradiées

Effet « Bystander » (→)



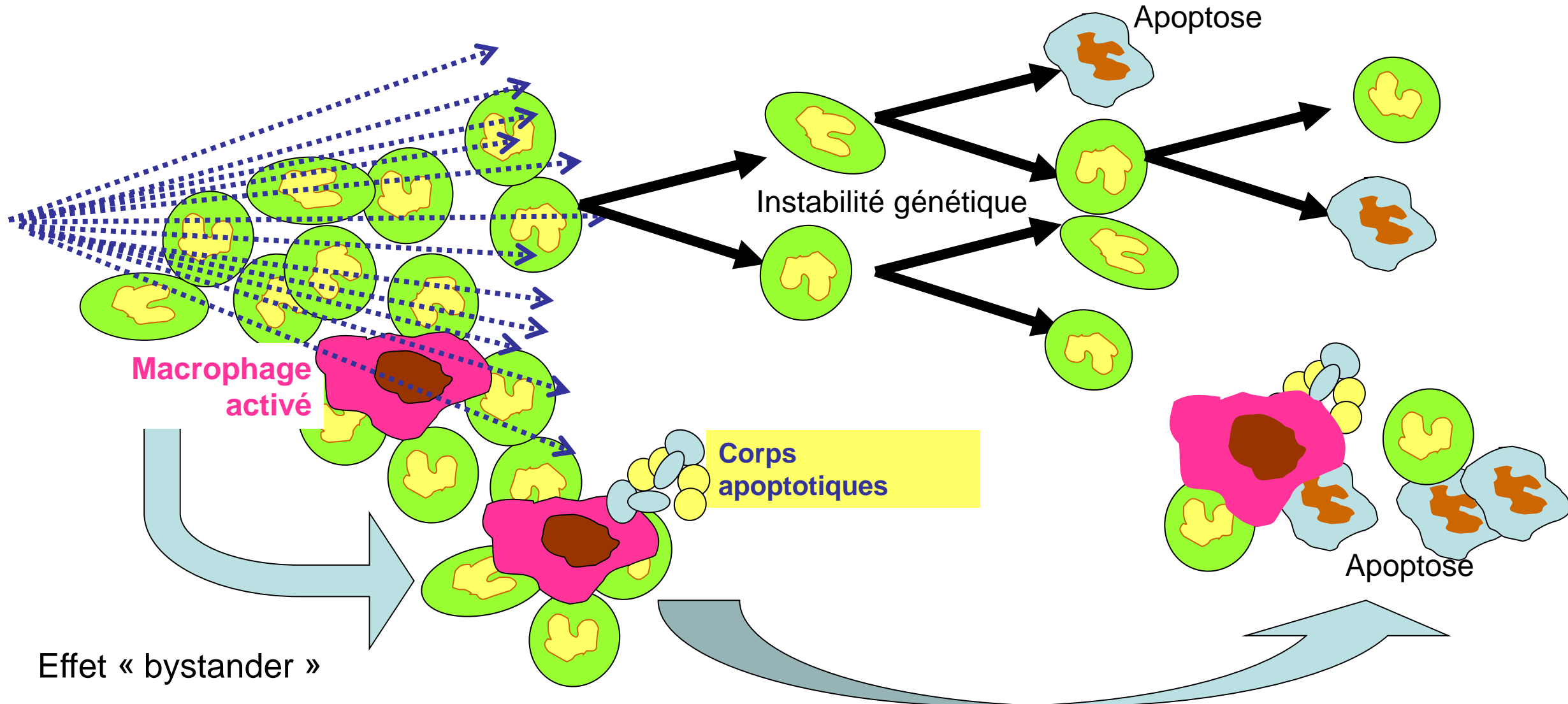
Instabilité génétique et effet bystander

Fortes doses



Instabilité génétique et effet bystander

Faibles doses



Système immunitaire et cancer

- Echappement des tumeurs à la surveillance immunitaire :
 - Défaut de stimulation antigénique
 - Perte des antigènes tumoraux
 - Défaut de cellules présentatrices d'antigènes et de cellules dendritiques
 - ...
 - Défaut des mécanismes effecteurs
 - ↘ homing des LT activés
 - Excès de T reg et perte de T cytotoxiques
 - Perte d'expression du CMH...

3) Le système immunitaire joue un rôle central... et s'accommode très bien des rayons !!

Effets de l'irradiation à faibles doses

- Stimule l'immunogénicité tumorale:
 - ➤ expression des Ag tumoraux
 - ➤ signaux « danger »
 - ➤ expression du CMH
 - ➤ homing des LT
 - ➤ CPA et cellules dendritiques
 - ...
- L'irradiation naturelle et à faibles doses (< 100 mSv) entretient l'immunosurveillance anti-tumorale

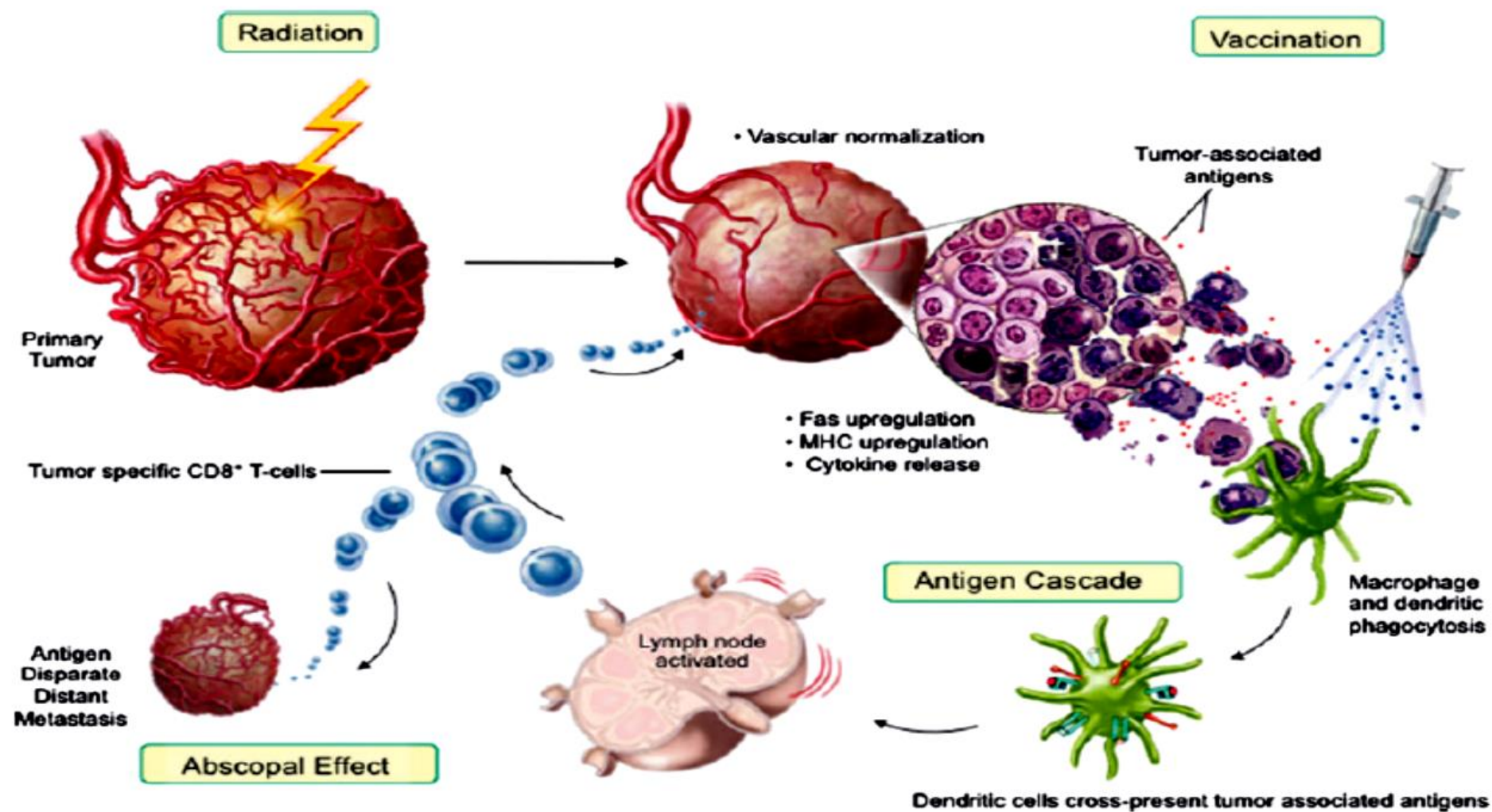
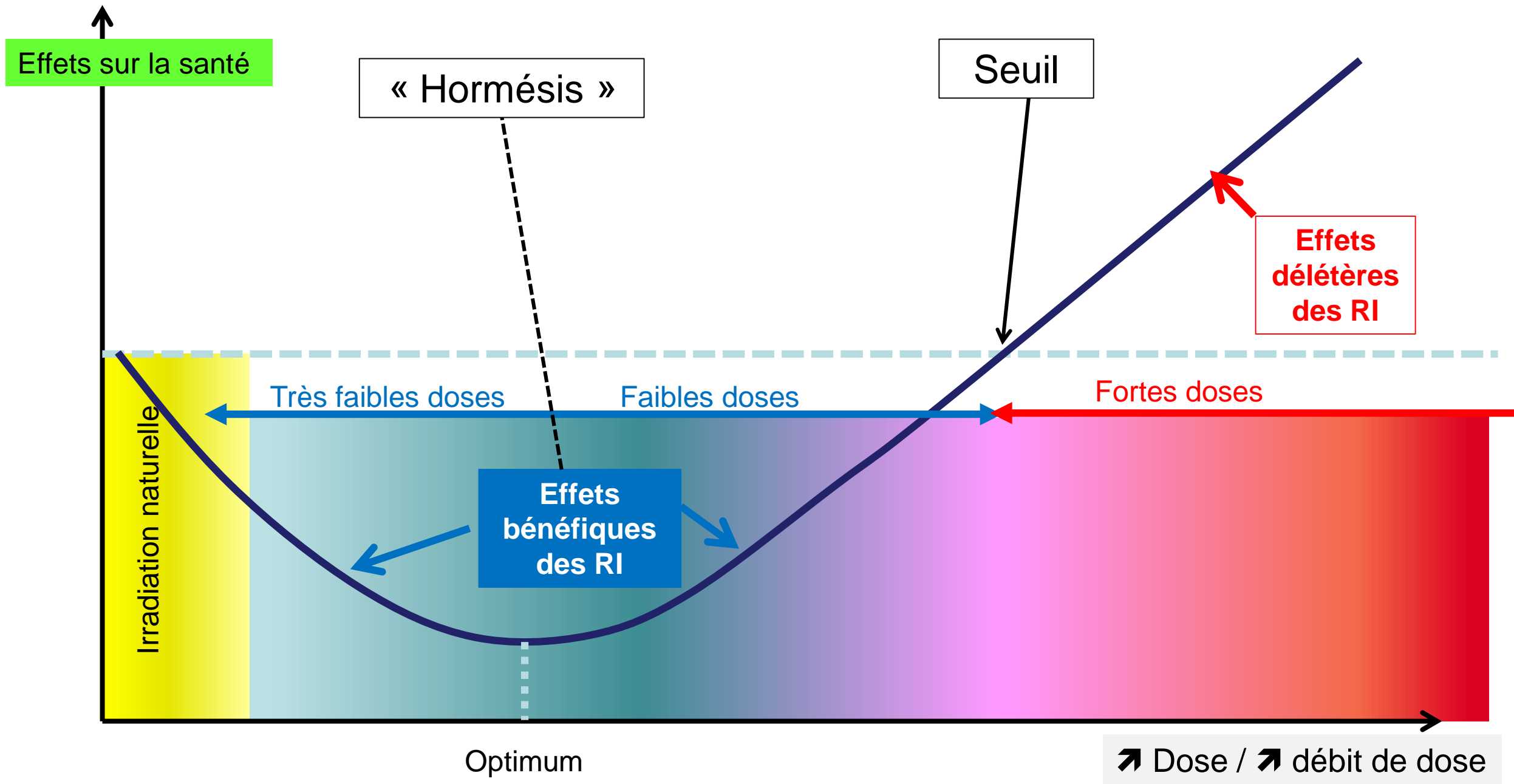


FIG. 7. Model of antigen cascade mediated abscopal effect.



Plan du cours

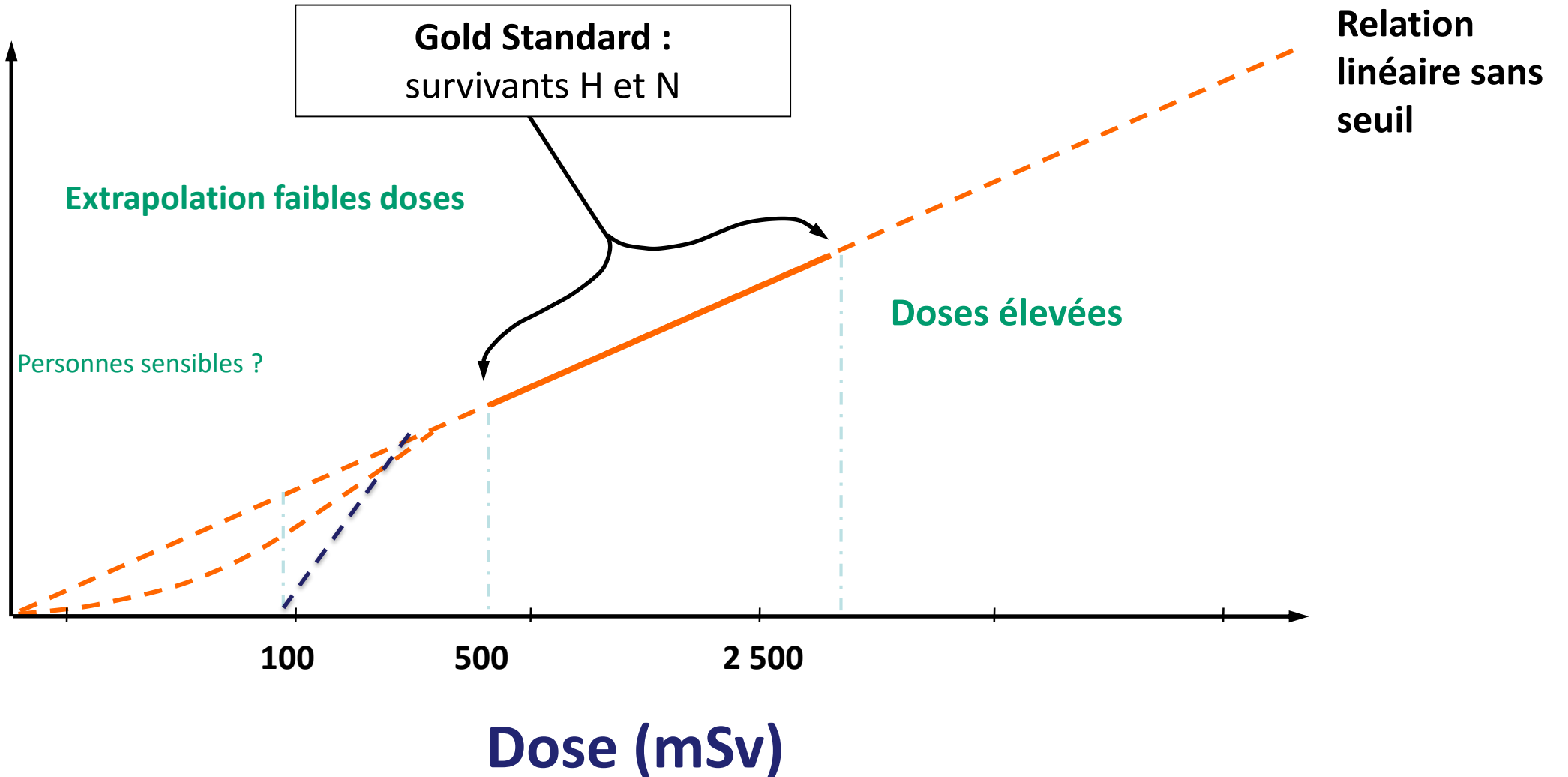
- Nature des effets stochastiques : cancers radio-induits
- Notion de surincidence des cancers
- Nature multifactorielle de la cancérogenèse
- Mécanismes de défense contre les effets des faibles doses de RI
- **Remise en question de la relation linéaire sans seuil**
- Cas particulier de la grossesse
- Dose efficace

Relation linéaire sans seuil

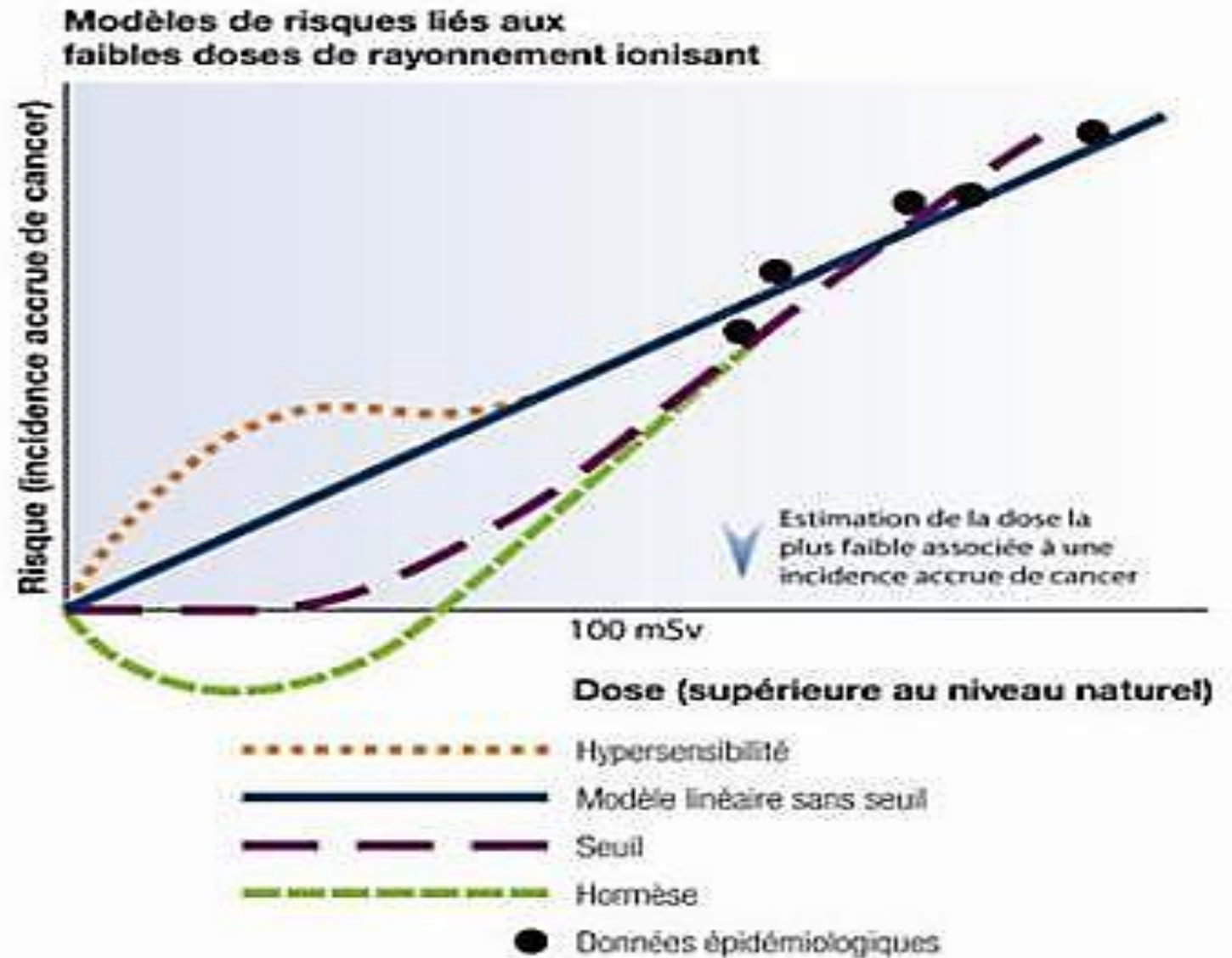
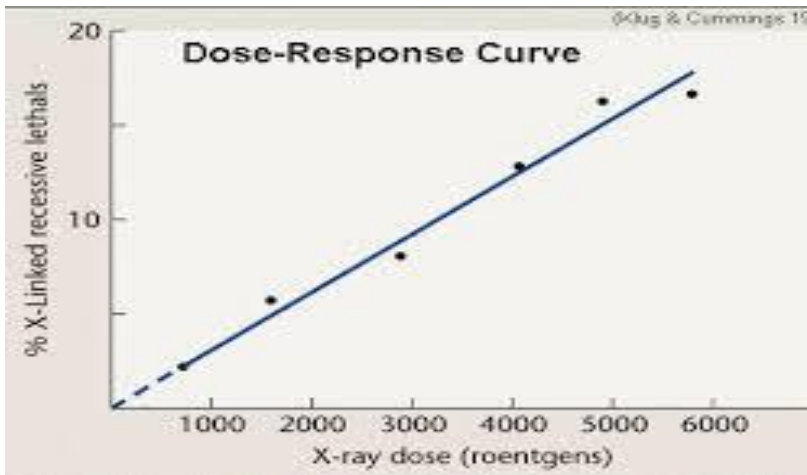
- Postulée au départ pour pallier l'absence de données... à partir d'observations de mutagenèse chez la Drosophile...
- Maintenu sur la base de « excès de protection ne nuit pas... »
- Devenue un dogme avec le temps... pourtant :
 - Aucune preuve ou argument en faveur d'une sur-incidence de cancers pour les doses de moins de 200 mSv...
 - Prise de conscience des effets délétères du « toujours moins de dose » : radiophobie conduisant à de mauvaises décisions ou des craintes injustifiées et parfois anxiogènes, ou induisant des comportements inadaptés...
 - Données radio-biologiques récentes plaidant en faveur d'un seuil pour les effets stochastiques, voire d'un effet protecteur des (très) faibles doses...
- => très sérieuse **remise en question** de cette RLSS (« LNT model »)

Relation dose-effet et faibles doses

Risque
de cancer



RLSS...



Existence ou non d'un seuil pour les effets stochastiques ?

- Tous les récents développements en radiobiologie tendent à montrer que oui
- Mais attention :
 - Seuil de **SURVENUE** (dans 100 % des cas) pour les effets DETERMINISTES (dont la GRAVITE augmente avec la dose)
 - Pour les effets STOCHASTIQUES il s'agi(rai)t d'un seuil de **SURINCIDENCE** (qui augmente avec la dose)

Cancers radioinduits selon la RLSS...

Une dose CE de 1 Sv entraîne 5 cancers supplémentaires pour 100 individus

Taux de décès
par cancer

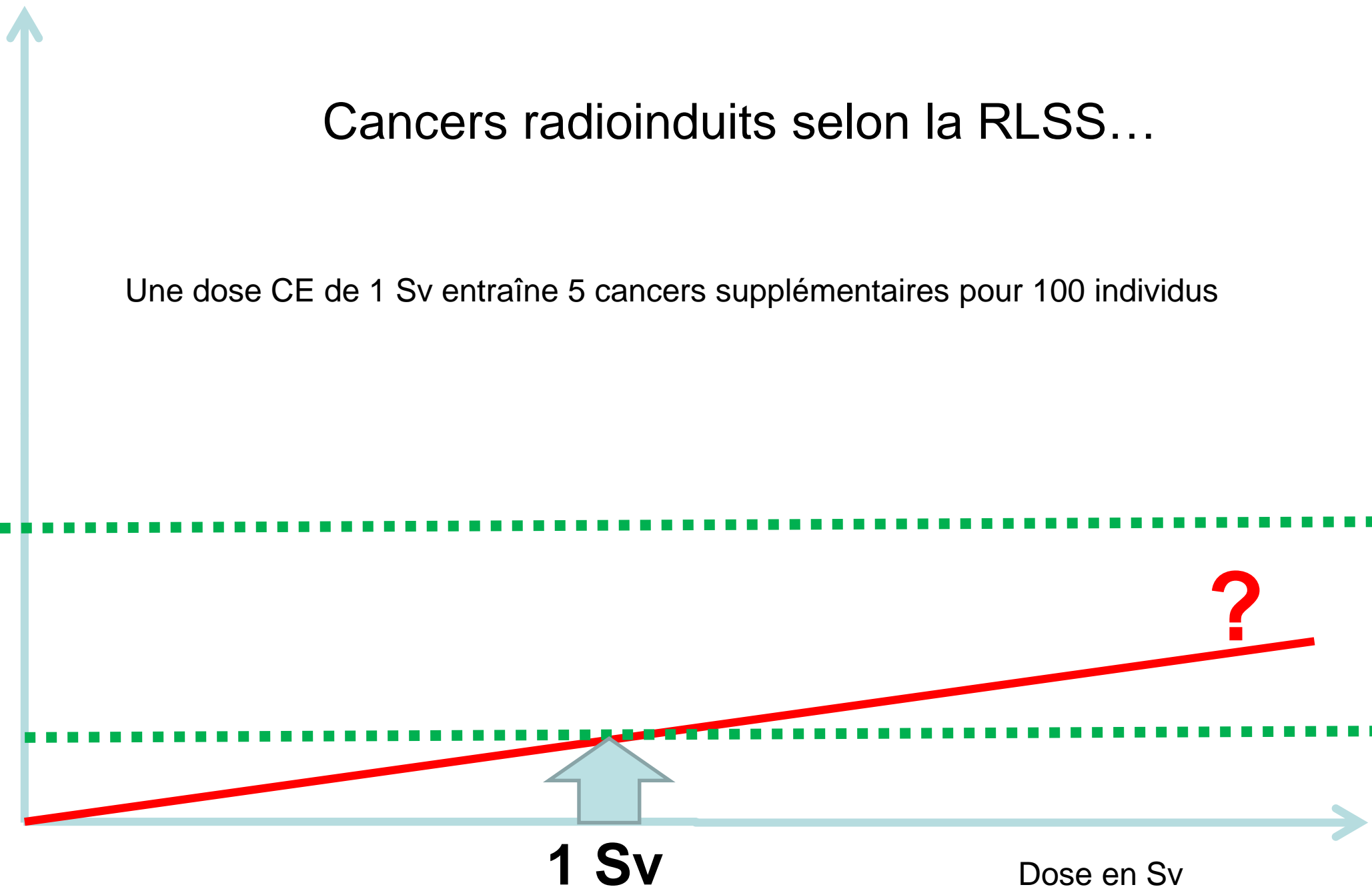
25 %

5 %

1 Sv

Dose en Sv

?



Taux de décès
par cancer

Tous facteurs confondus dans la
population générale

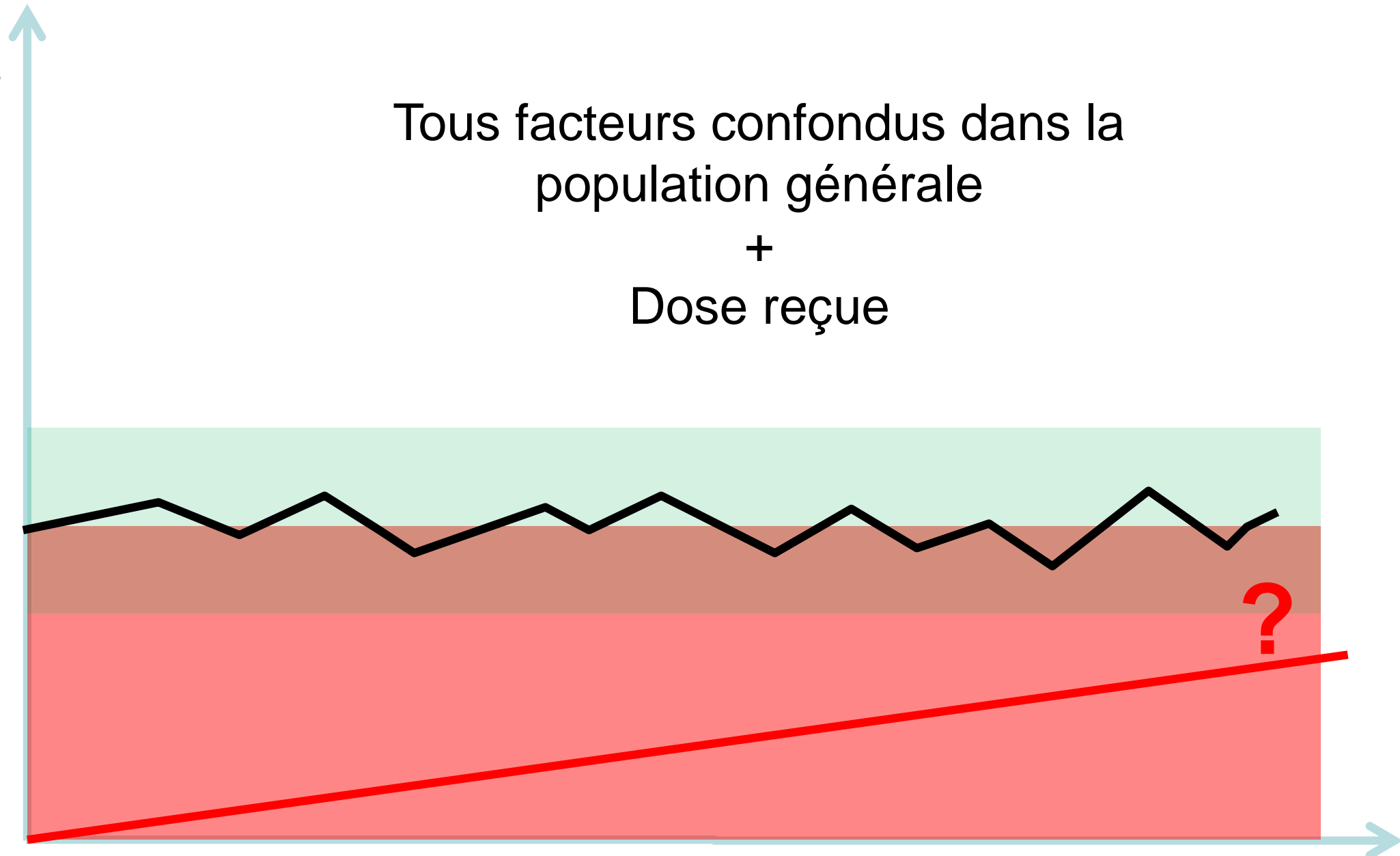
+

Dose reçue

25 %

?

Dose en mSv



Taux de décès
par cancer

Tous facteurs confondus dans la
population générale
+ dose reçue

Seuil



25 %

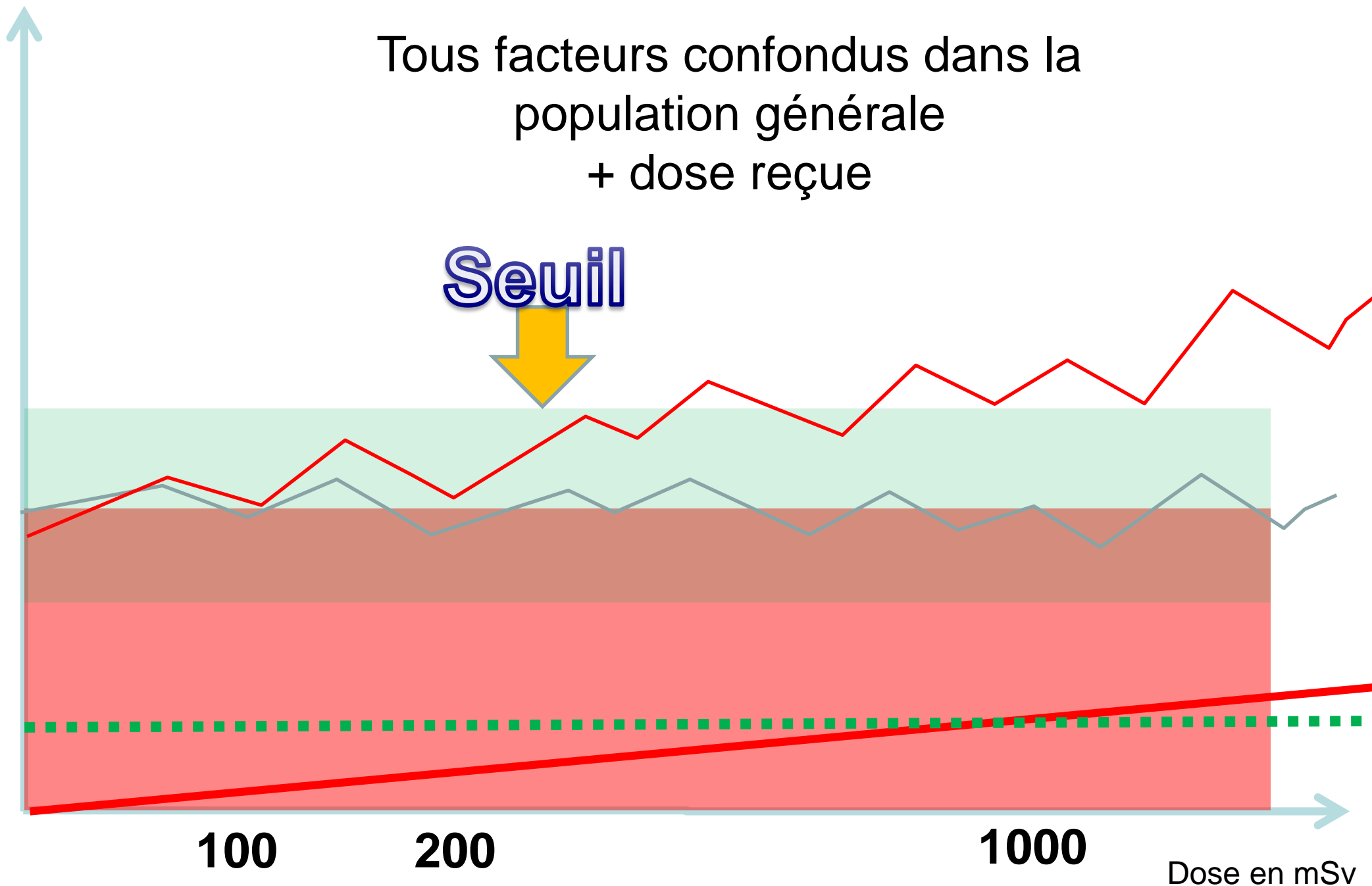
5 %

100

200

1000

Dose en mSv



Taux de décès
par cancer

Tous facteurs confondus dans la
population générale
+ dose reçue

Seuil

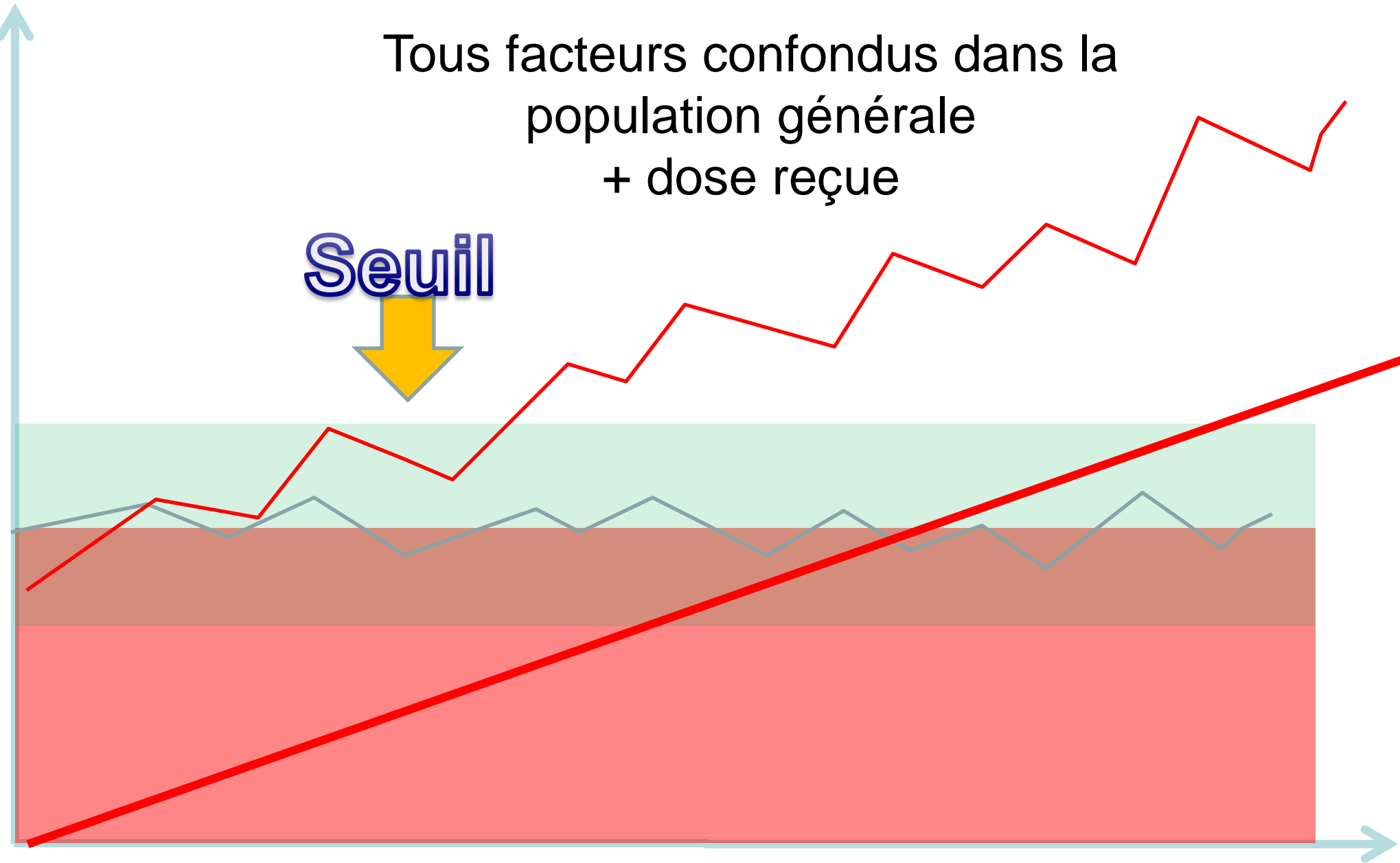


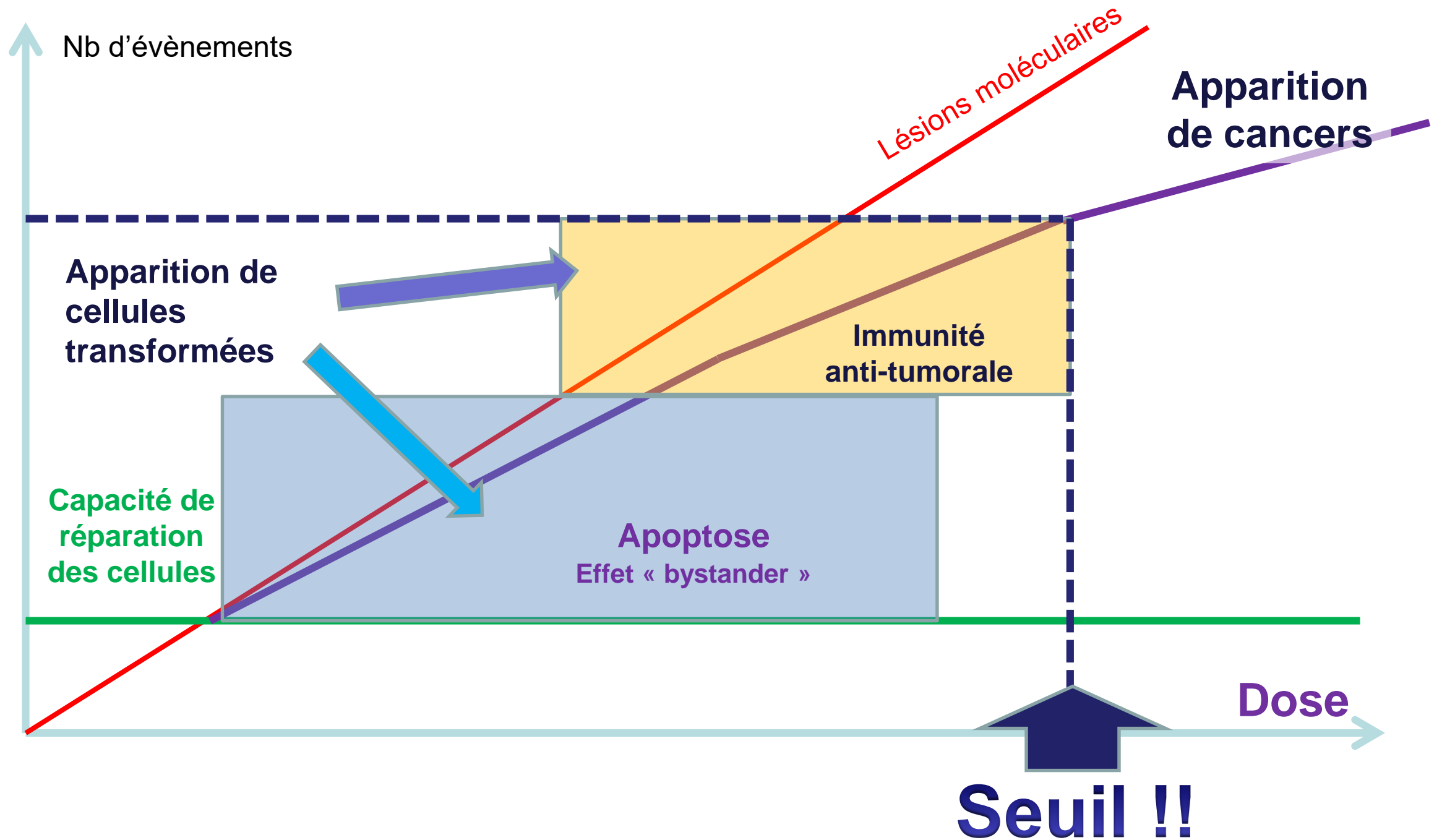
25 %

100

200

Dose en mSv

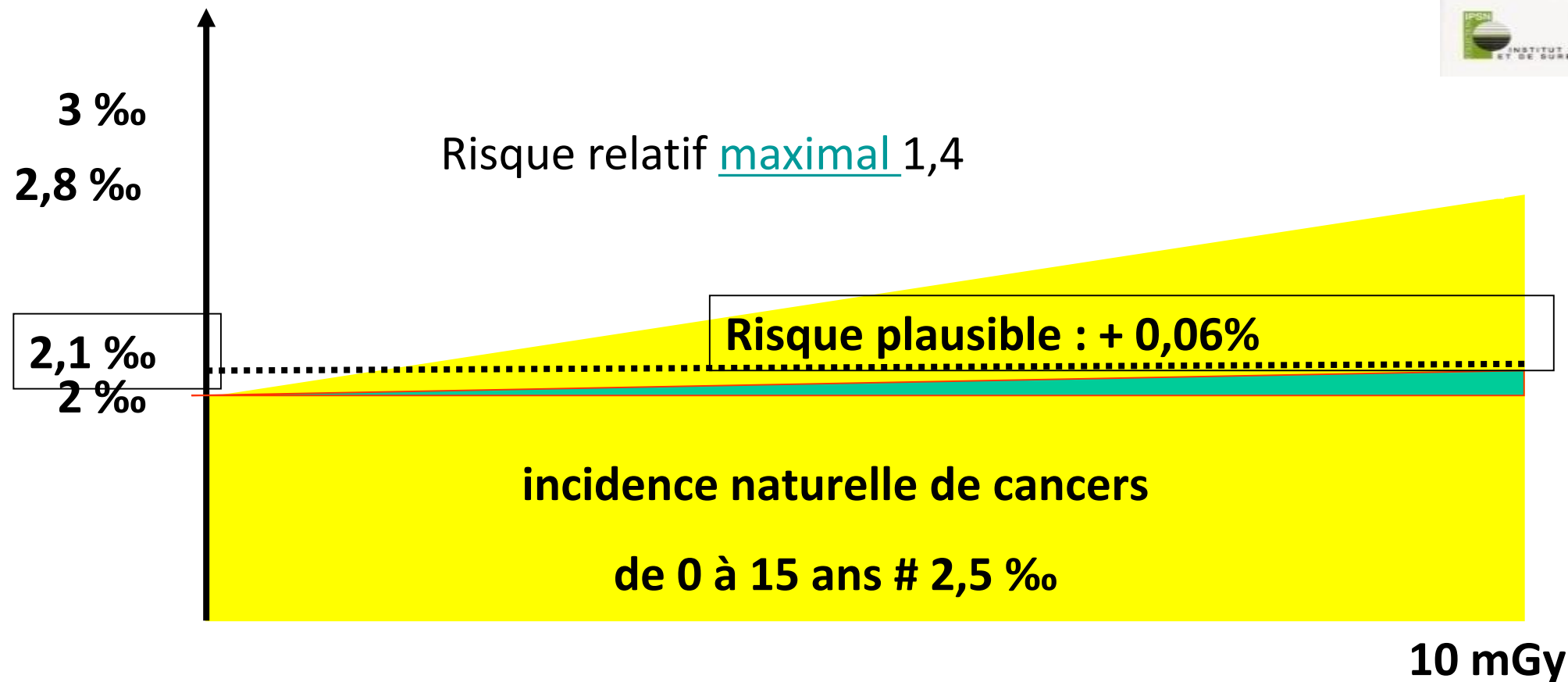
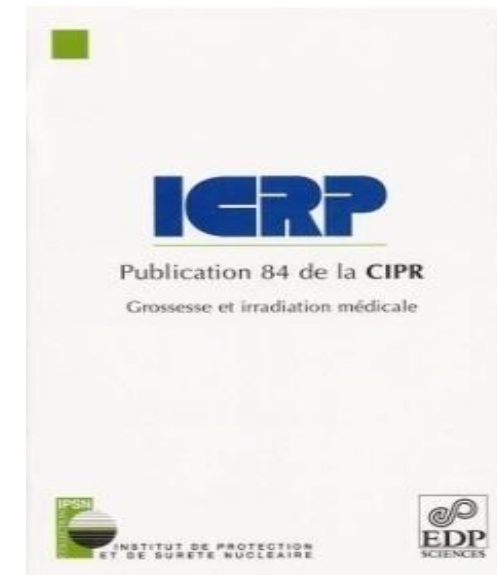




Plan du cours

- Nature des effets stochastiques : cancers radio-induits
- Notion de surincidence des cancers
- Nature multifactorielle de la cancérogenèse
- Mécanismes de défense contre les effets des faibles doses de RI
- Remise en question de la relation linéaire sans seuil
- **Cas particulier de la grossesse**
- Dose efficace

Les effets biologiques des RI sur le fœtus et leurs conséquences



Les effets biologiques des RI sur le fœtus et leurs conséquences

- Pas d'augmentation du risque chez les enfants exposés in utero à Hiroshima et Nagasaki
 - Yashimoto. JAMA 1990 ; 264 : 596
 - Schull. Effects of atomic radiations. 1995

Remarque : très \neq effets génétiques héréditaires liés à irradiation des lignées germinales chez les parents

Les effets biologiques des RI sur le fœtus et leurs conséquences

- *Térogénèse (malformations congénitales):*

- effet déterministe lié à la mort cellulaire

- gravité augmente avec la dose

- Seuil de survenue: 100 – 200 mGy



- Cancérogénèse:

- effet stochastique lié aux mutations cellulaires

- fréquence augmente avec la dose

- en théorie pas de seuil mais jamais d'excès de cancer néonatal observé en deçà de 100 mSv de manière incontestable d'un point de vue épidémiologique

Rappel : 0,25% de cancers et de leucémies spontanés

Plan du cours

- Nature des effets stochastiques : cancers radio-induits
- Notion de surincidence des cancers
- Nature multifactorielle de la cancérogenèse
- Mécanismes de défense contre les effets des faibles doses de RI
- Remise en question de la relation linéaire sans seuil
- **Dose efficace**

Pour la radioprotection et la gestion du risque...
... en fait on a rarement une irradiation
« corps entier ».

Notion de
« dose efficace »...

Notion de « dose » efficace

- La dose efficace correspond à la dose équivalente qui, reçue de façon **uniforme** par **l'ensemble de l'organisme**, entrainerait le **même risque [stochastique]** que des doses équivalentes H différentes reçues par différents organes...
- « **Grandeur** » de radioprotection exclusivement (**non physique, et pas non plus de radiobiologie...**)

Dose efficace (E)

- Prend en compte le *risque tardif total*
résultant de l'exposition de plusieurs organes ou tissus
de radiosensibilité différente vis-à-vis de la cancérogenèse
- N'a de sens que pour les risques *stochastiques*
- $E = \sum (W_T \cdot H_T)$ *W_T facteur de pondération tissulaire*
- S'exprime en **Sievert (Sv)**
si la dose absorbée s'exprime en Gy
- W_T tient compte des effets à long terme cancérigènes et génétiques
(notion de « *détriment* »)

Dose efficace (E)

Facteurs de pondération tissulaires 2007/1991

TISSU/ORGANE	FACTEUR DE PONDERATION TISSULAIRE, W_T	
	ICRP 1991	ICRP 2007
Moelle osseuse (rouge)	0,12	0,12
Colon	0,12	0,12
Poumons	0,12	0,12
Estomac	0,12	0,12
Seins	0,05	0,12 ³
Gonades	0,20	0,08
Vessie	0,05	0,04
Foie	0,05	0,04
Œsophage	0,05	0,04
Thyroïde	0,05	0,04
Peau	0,01	0,01
Surface osseuse	0,01	0,01
Glandes salivaires	-	0,01
Cerveau	-	0,01
Autres	0,05	0,12*
Total	1,00	1,00

* surrénales, reins, vésicule biliaire, pancréas, intestin grêle, rate, cœur, région extra-thoracique, nœuds lymphatiques, muscles, muqueuse buccale, thymus, utérus (chez la femme), prostate (chez l'homme)

Dose efficace et facteurs de pondération pour les tissus

La dose efficace, E , introduite dans la *Publication 60* (ICRP, 1991b) est définie par la somme pondérée des doses équivalentes reçues par les tissus :

$$E = \sum_T w_T H_T = \sum_T w_T \sum_R w_R D_{T,R}$$

Tissu	w_T	Σw_T
Moelle osseuse (rouge), côlon, poumons, estomac, sein, tissus restants*	0,12	0,72
Gonades	0,08	0,08
Vessie, œsophage, foie, thyroïde	0,04	0,16
Surface osseuse, cerveau, glandes salivaires, peau	0,01	0,04
	Total	1,00

* Tissus restants : surrénales, région extrathoracique (ET), vésicule biliaire, cœur, reins, ganglions lymphatiques, muscle, muqueuse buccale, pancréas, prostate (♂), intestin grêle, rate, thymus, utérus/col de l'utérus(♀).

Tableau 4.2. Valeurs recommandées pour les facteurs de pondération pour les tissus.

Organe/tissu	Nombre de tissus	w_T	Contribution totale
Poumon, estomac, côlon, moelle osseuse, sein, reste	6	0,12	0,72
Gonades	1	0,08	0,08
Thyroïde, œsophage, vessie, foie	4	0,04	0,16
Surface de l'os, peau, cerveau, glandes salivaires	4	0,01	0,04

1 : la valeur de w_T pour les gonades s'applique à la moyenne des doses aux testicules et aux ovaires.

2 : la dose au côlon est considérée comme la moyenne pondérée par la masse des doses au gros intestin et à l'intestin grêle, comme dans la formulation de la *Publication 60*.

Les tissus restants spécifiés (14 au total, 13 dans chaque sexe) sont les suivants : la glande surrénale, le tissu extrathoracique (ET), la vésicule biliaire, le cœur, les reins, les ganglions lymphatiques, le muscle, la muqueuse buccale, le pancréas, la prostate (♂), l'intestin grêle (SI), la rate, le thymus, l'utérus/le col de l'utérus (♀).

Tableau B.2. Facteurs de pondération pour les tissus, w_T , dans les Recommandations 2007.

Messages essentiels du cours 1

- Les cellules et l'organisme sont adaptés et capables de résister aux effets délétères des rayonnements
- Il existe de nombreux mécanismes moléculaires, cellulaires et immunitaires de protection contre l'apparition des cancers, et notamment des cancers radio-induits
- Les faibles doses de rayonnements ionisants ont probablement un effet protecteur
- Il faut donc envisager qu'il existe un seuil pour observer des effets stochastiques de façon significative (= surincidence)
- La RLSS, qui a du sens pour la radioprotection (Cf), n'en a pas du point de vue radiobiologique

Messages essentiels du cours 2 :

- 1) La problématique des **faibles doses (< 100 mSv)** en terme de risques sanitaires est à reformuler
 - a. en réévaluant les données épidémiologiques
 - b. en prenant en compte les avancées de la **radiobiologie** et des liens entre **irradiation et immunologie**
- 2) La RLSS est à remettre en cause
 - a. principe légitime de radioprotection en médecine du travail (*Cf cours sur la radioprotection*)
 - b. mais **NON FONDEE SCIENTIFIQUEMENT** pour évaluer la réelle dangerosité par rapport à l'induction de cancers
 - c. et donc **en aucun cas un outil de prédiction** du risque sanitaire :
DMA ≠ dangerosité

Messages essentiels du cours 3

3) Effets :

- a. Déterministes au dessus de 0,5 Gy (ou Sv), faciles à constater
- b. Surincidence de cancers et leucémies au dessus de 0,2 Gy
 - a. Démontrée
 - b. Difficile à mettre en évidence
 - c. Augmente avec la dose
- c. AUCUN EFFET démontré, y compris stochastique, en dessous de 0,1 Gy (Sv)

4) considérer une **échelle comparative des risques**

- a. Nombreuses causes de cancer intriquées : part de l'irradiation ?
- b. Problématique de l'irradiation naturelle

Messages essentiels du cours 4

Dose efficace (en sievert)

- Ne s'applique qu'aux effets stochatiques
- Est une « unité » de **RADIOPROTECTION** destinée à évaluer un risque à long terme : aucune signification biologique ...
- Est considérée au niveau du corps entier pour toute la vie, en cumulant les irradiations reçues au cours du temps par différentes régions de l'organisme...
- Ne concerne que les faibles doses

Cf radioprotection...

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.