

3-1 : *Biophysique*

Chapitre 5 :
**Effets biologiques des
rayonnements ionisants
ou radiobiologie**

Professeur Jean-Philippe VUILLEZ

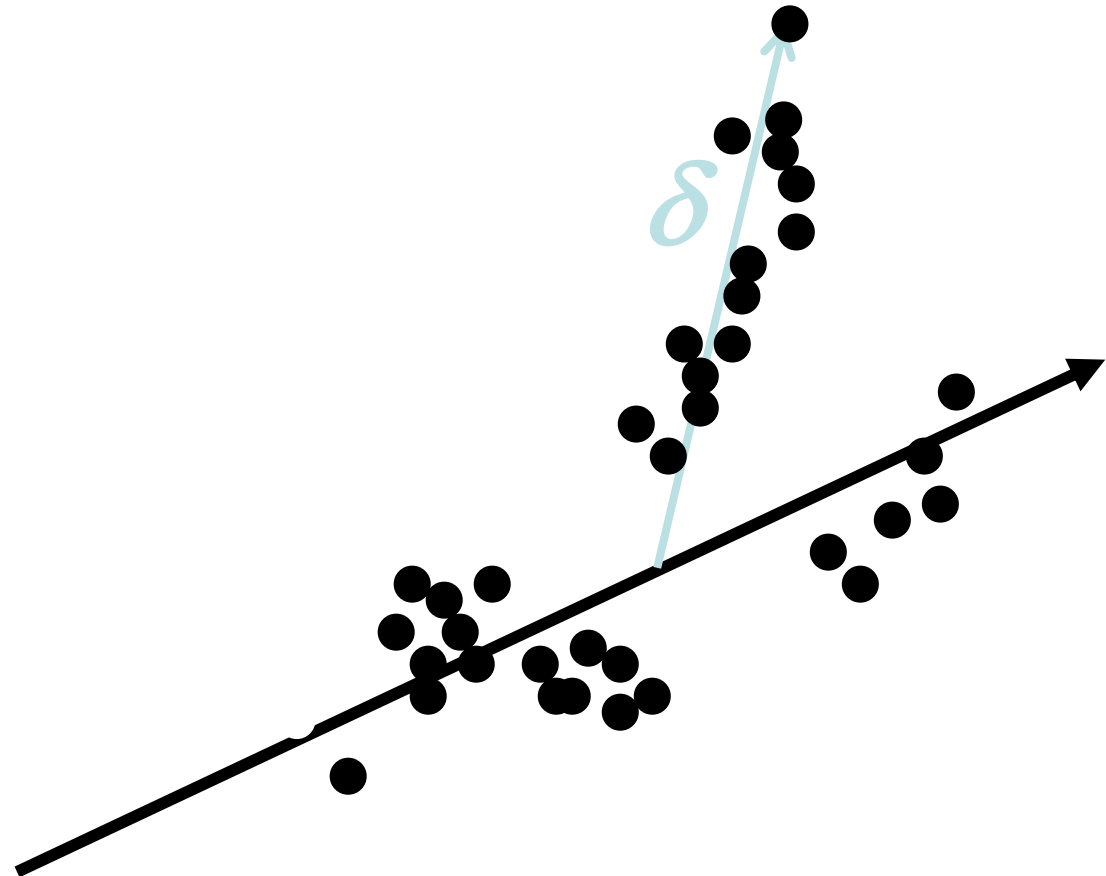
Année universitaire 2011/2012

Université Joseph Fourier de Grenoble - Tous droits réservés.

Rappel :

Notion centrale : énergie transférée

- effet thermique
- excitations
- ionisations
 - simples
 - en grappes
 - électrons δ



Dose absorbée

- Dose absorbée $D = \frac{dW_a}{dm}$
- représente une *énergie par unité de masse*
(+++++) unité : *joule par kilogramme* ou **gray** (1 Gy = 1 J.kg⁻¹)

Débit de dose

La rapidité avec laquelle une dose de rayonnement est administrée est cruciale pour expliquer les effets biologiques qui en résultent. Cette rapidité est exprimée par le débit de dose en Gy.s⁻¹ ou en Gy.h⁻¹

$$\dot{d} = \frac{dD}{dt}$$

Rayonnements
- électromagnétiques (X, γ)
- particules

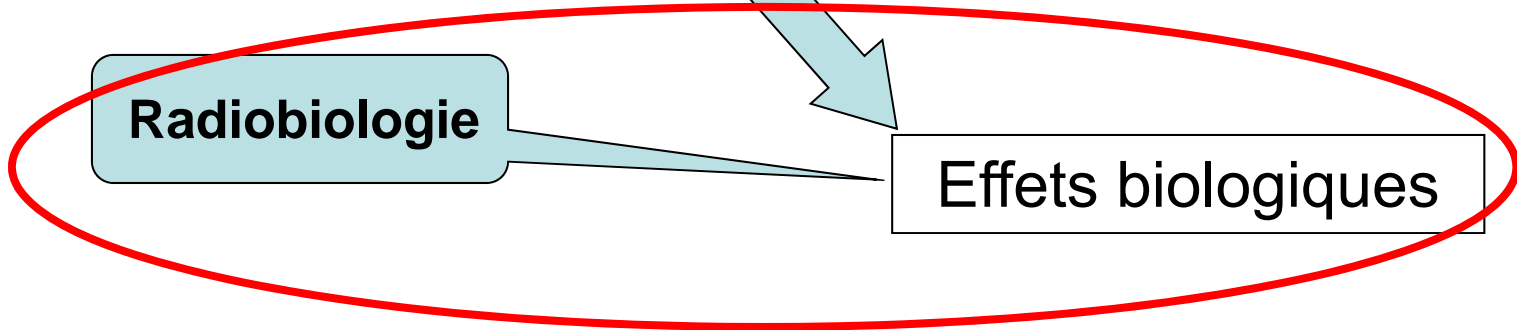
Interactions avec la matière
- inerte (détecteurs, radioprotection)
- biologique +++

Dépôt d'énergie
dans la matière

Dosimétrie

Radiobiologie

Effets biologiques



Introduction

- **Il faut envisager successivement les effets**
 - Moléculaires
 - Cellulaires
 - Tissulaires
 - Sur l'organisme
 - Sur les populations
- **Ces effets dépendent de divers facteurs liés**
 - :
 - À la dose et au débit de dose
 - Aux caractéristiques du rayonnement (type, énergie)
 - Au type cellulaire, au tissu et au sujet (susceptibilité individuelle) qui sont irradiés

Avant de commencer...

- **Tout repose sur la notion d'ionisation des molécules (radicaux libres etc...)**
- **On s'intéresse aux rayonnements IONISANTS... mais il en existe d'autres**
(téléphones mobiles, micro-ondes, lignes à HT...)

Effets moléculaires des radiations

- **Ionisations (et excitations)**

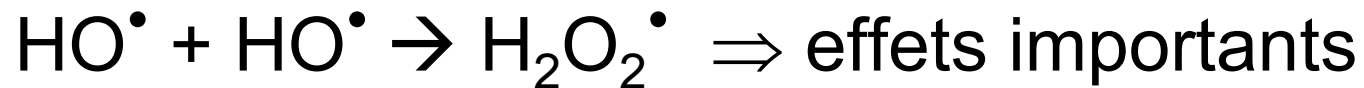
- Directes des molécules d'intérêt biologique (protéines)
- Indirectes par radiolyse de l'eau : radicaux libres fugaces mais très réactifs
 - soit oxydants : HO^\bullet
 - soit réducteur : H^\bullet

- **Puis trois possibilités**

- Recombinaison en composés inertes
($\text{HO}^\bullet + \text{H}^\bullet \rightarrow \text{H}_2\text{O}$ et $\text{H}^\bullet + \text{H}^\bullet \rightarrow \text{H}_2$)
- Diffusion et altérations moléculaires (oxydations, rupture de doubles liaisons)
- Radical $\text{H}_2\text{O}_2^\bullet$ et peroxydes R-O-O-H^\bullet : oxydants très puissants à vie longue

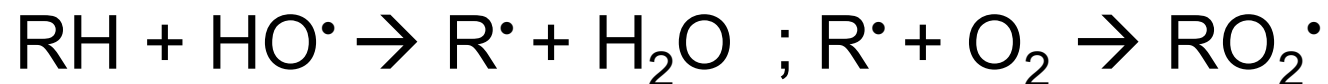
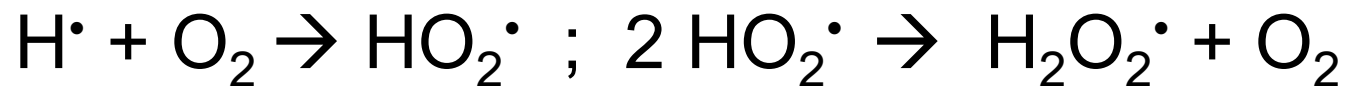
Influence du TEL et de l'oxygène sur les effets moléculaires des radiations

- *TEL élevé* (particules α , protons, neutrons)



- *TEL faible* (photons, électrons)

La formation de peroxydes dépend de la présence d'oxygène
: rôle +++ de l'oxygénation tissulaire



Effets des rayonnements : notion essentielle

Il faut distinguer :

➤ les effets déterministes

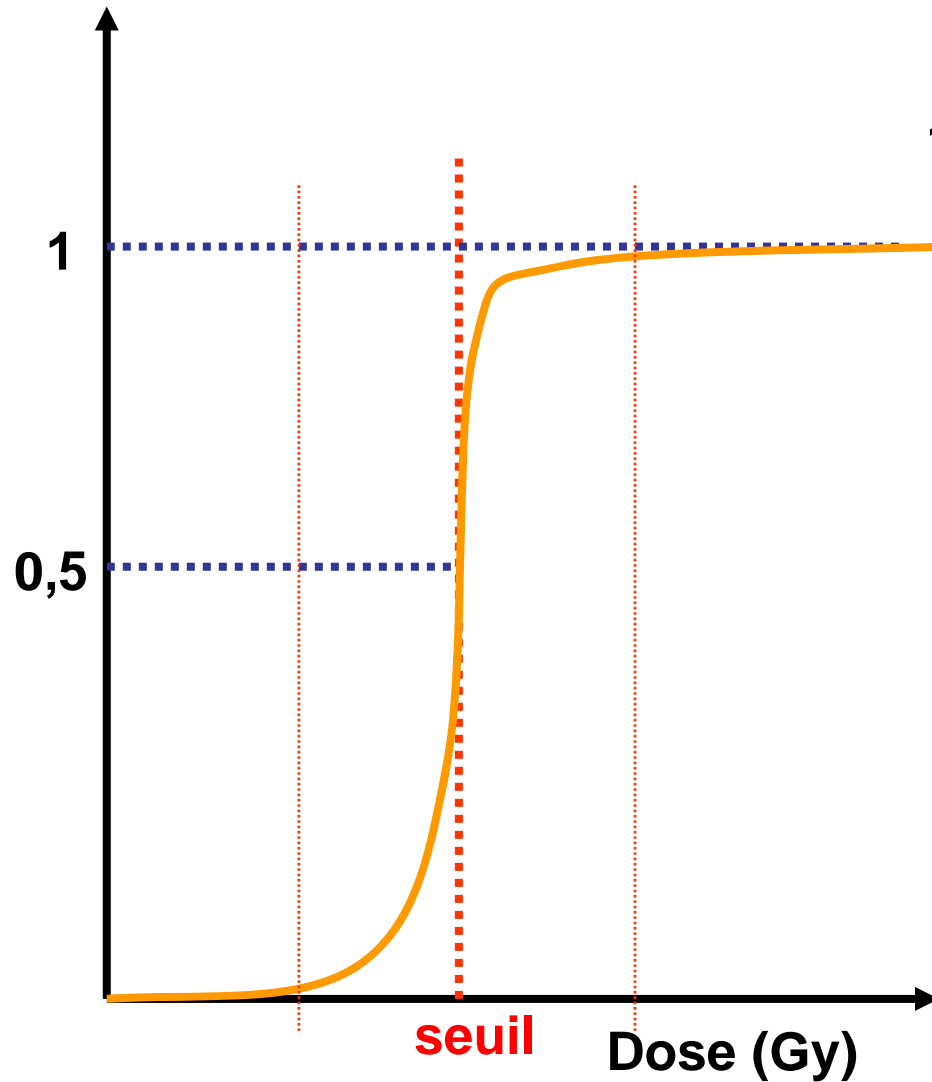
- ◆ immédiats (précoces)
- ◆ survenant toujours au dessus d'un seuil de dose
- ◆ gravité proportionnelle à la dose

➤ les effets stochastiques

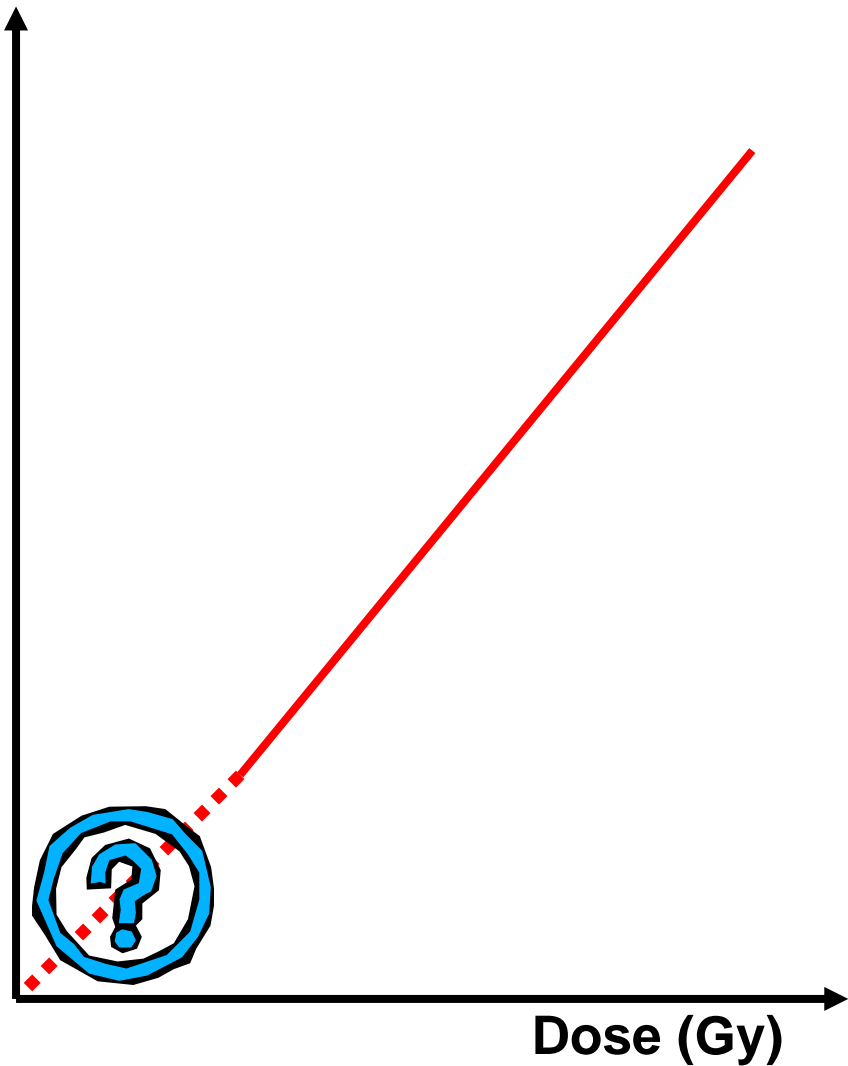
- ◆ tardifs
- ◆ aléatoires : notion de *risque* (probabilité accrue (par rapport à la population générale) mais faible de survenue)
- ◆ dépourvus de seuil ??
- ◆ gravité indépendante de la dose
- ◆ notion d'instabilité génétique et de susceptibilité individuelle

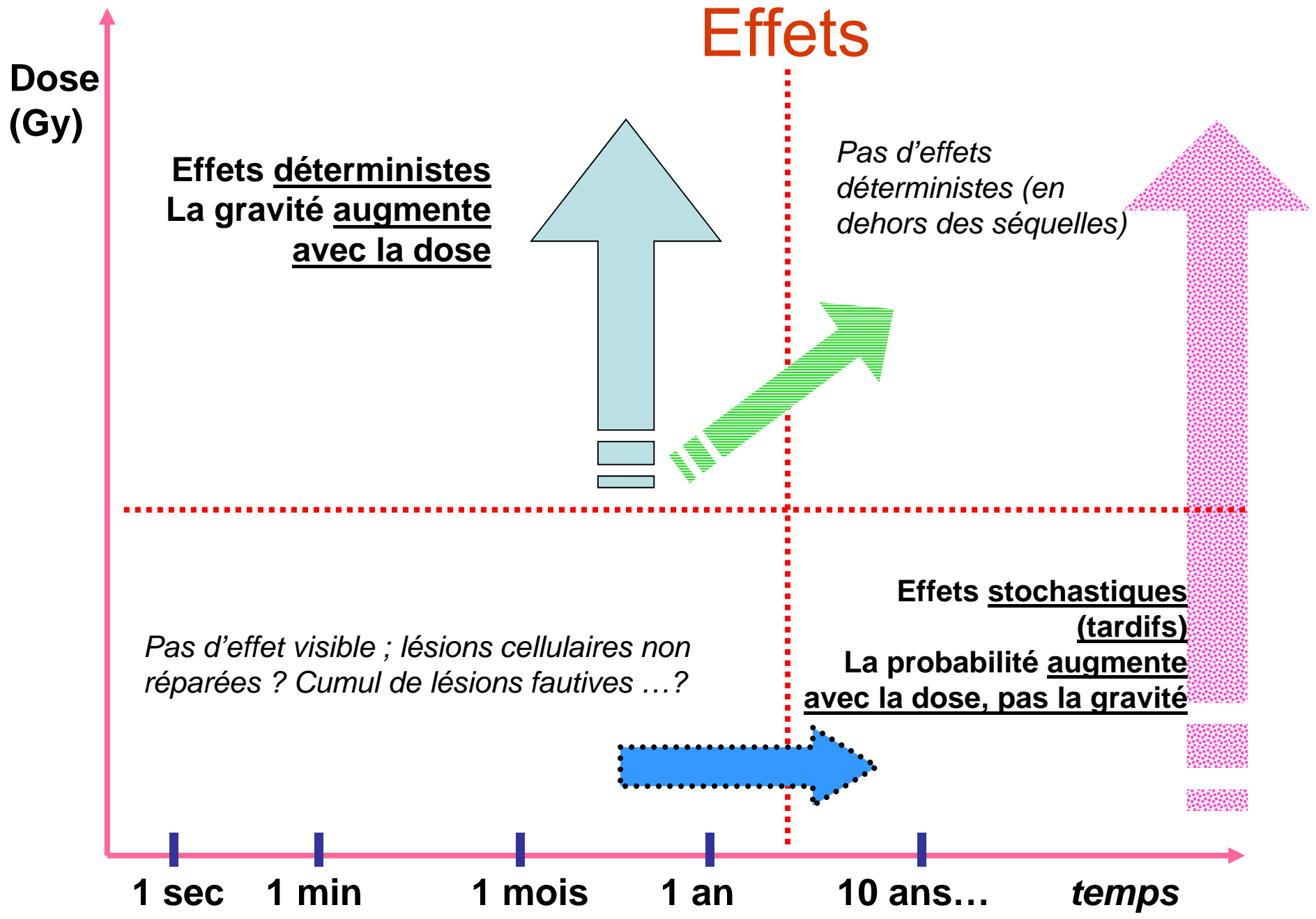
Probabilité de survenue

Effet déterministe

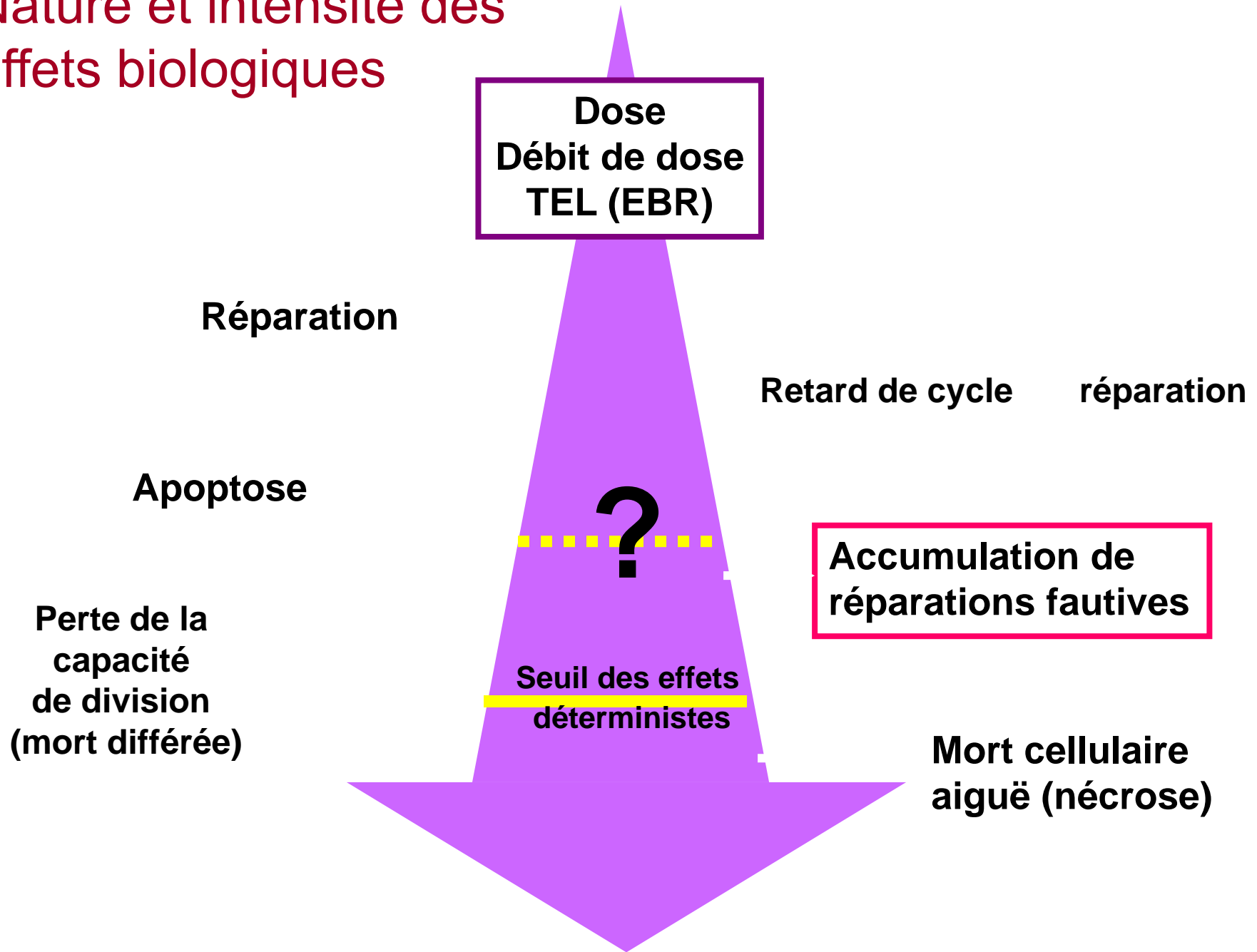


Effet stochastique





Nature et intensité des effets biologiques



1) Les effets déterministes (précoces)

- Phénomènes **cellulaires** : courbes de survie expérimentales
- Effets **tissulaires**
- Effets sur l'**organisme**
 - dépend de la zone irradiée : effets *localisés*
 - cas particulier de l'irradiation corporelle totale

Données expérimentales : courbes de survie cellulaire

- La proportion de cellules survivantes à une irradiation (taux de survie S) diminue lorsque la dose augmente = données expérimentales
- Modèles mathématiques : description...
- Principaux types de courbes :
 - Exponentielles
 - Avec épaulement
 - Mixtes

Courbes exponentielles

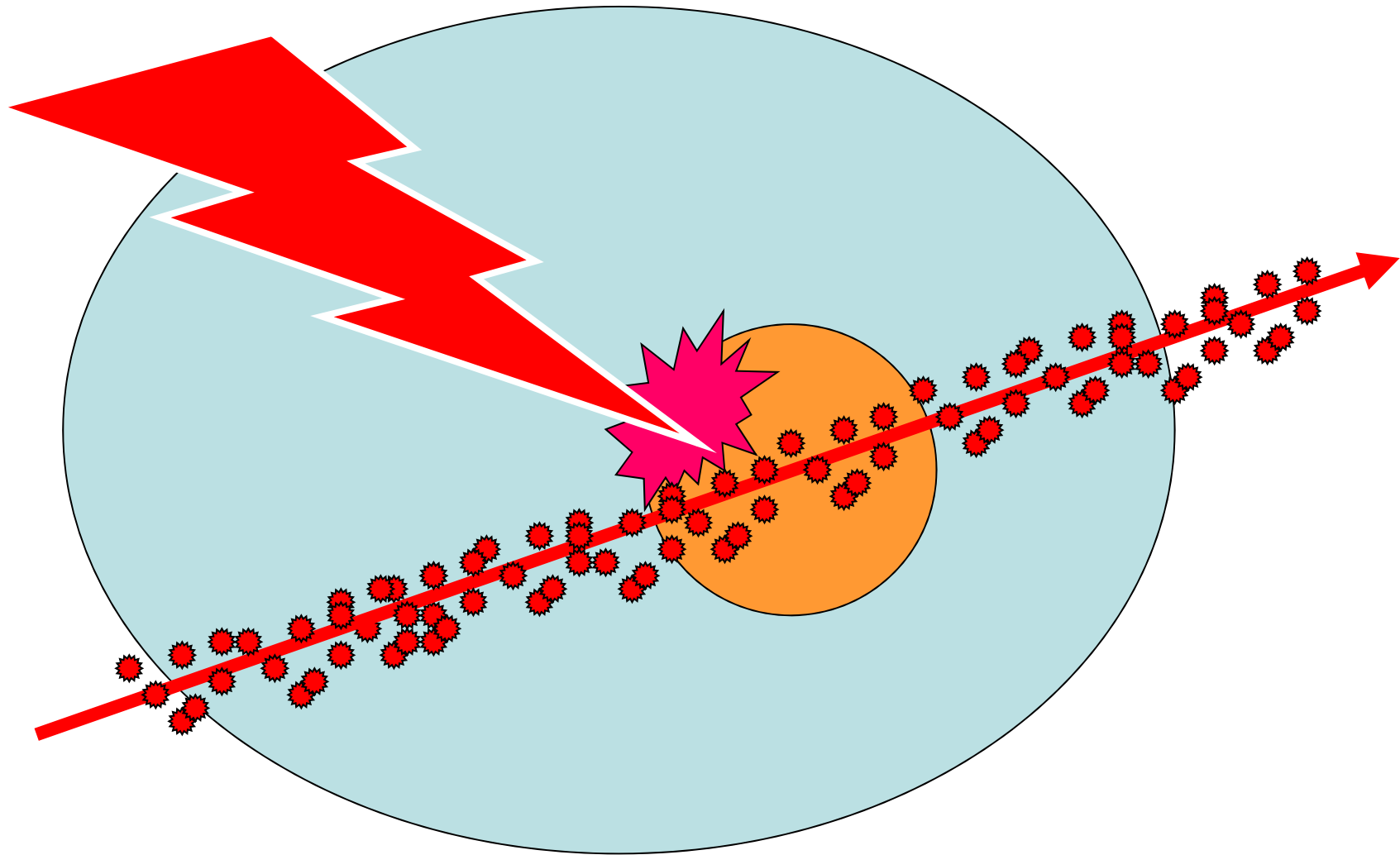
- elles concernent des cellules simples comme les bactéries, les levures haploïdes, ou des cellules à prolifération rapide comme les cellules souches hématopoïétiques, ou des populations de cellules synchronisées en M et en G2
- elles s'observent plutôt pour une irradiation par rayonnements à TEL élevé (particules α)
- les courbes de survie exponentielles répondent au modèle

$$S = e^{-\alpha D}$$

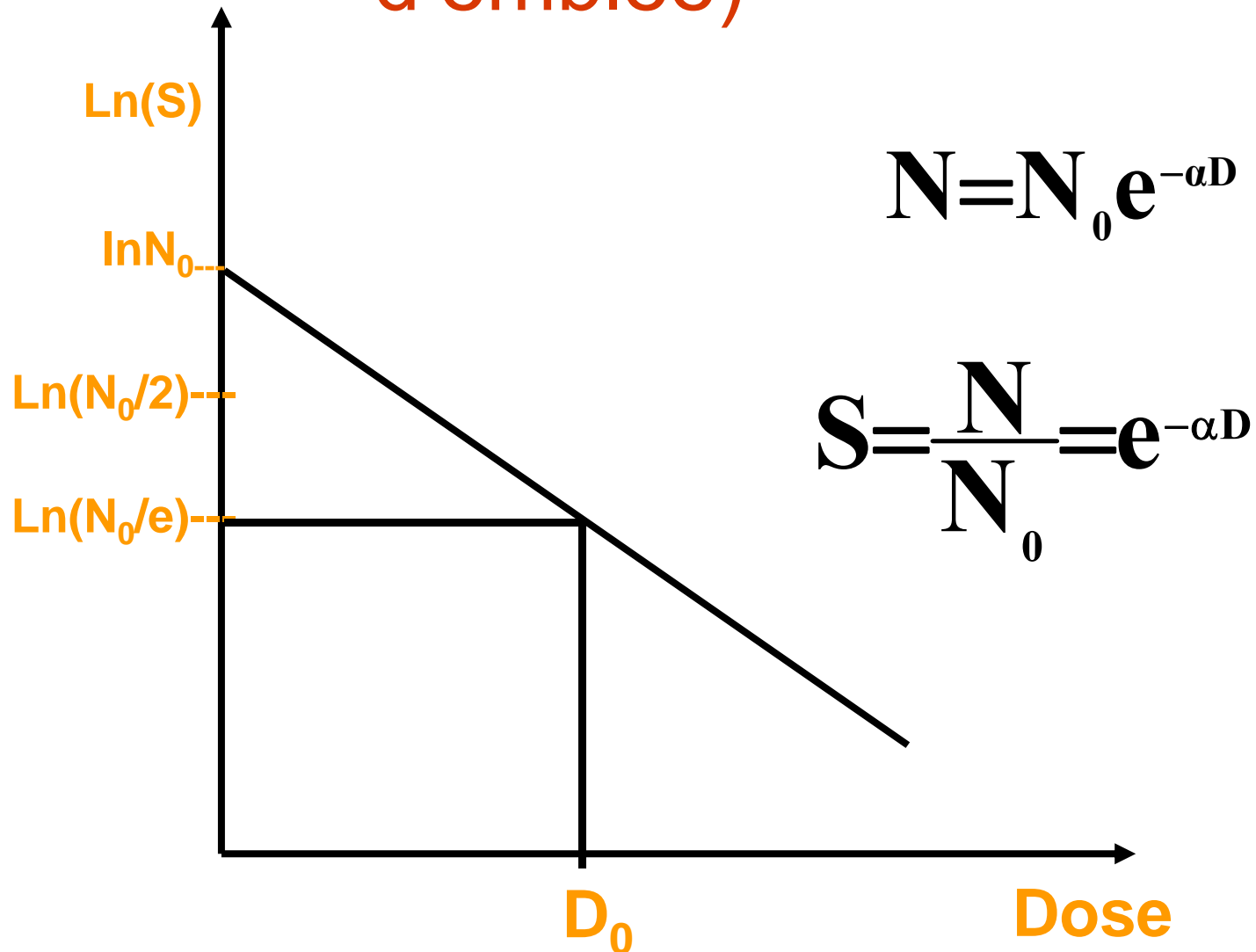
- et en posant $D_0 = 1/\alpha$
- $$S = e^{-\left(\frac{D}{D_0}\right)}$$

- D_0 = dose létale moyenne : c'est la dose pour laquelle le taux de survie est égale à $e^{-1} \approx 37\%$ (Log S = $-\alpha D = -D/D_0$)
- Dose létale 50 (DL50) : S=50 % d'où $DL50 = \ln 2 \cdot D_0$

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



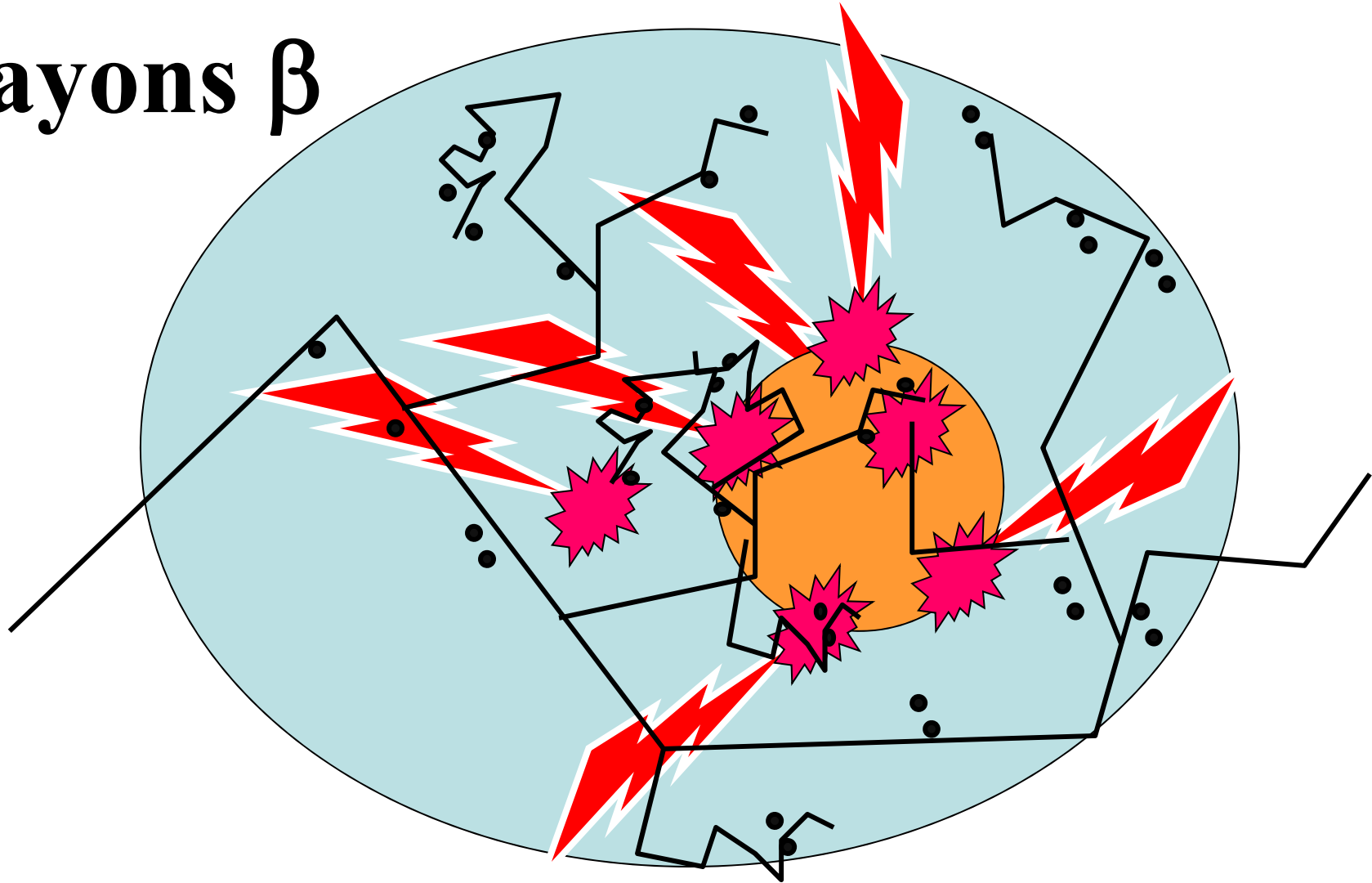
Hypothèse de la « cible unique » (létale d'emblée)



Courbes exponentielles

Hypothèse des n cibles « sublétales »

Rayons β

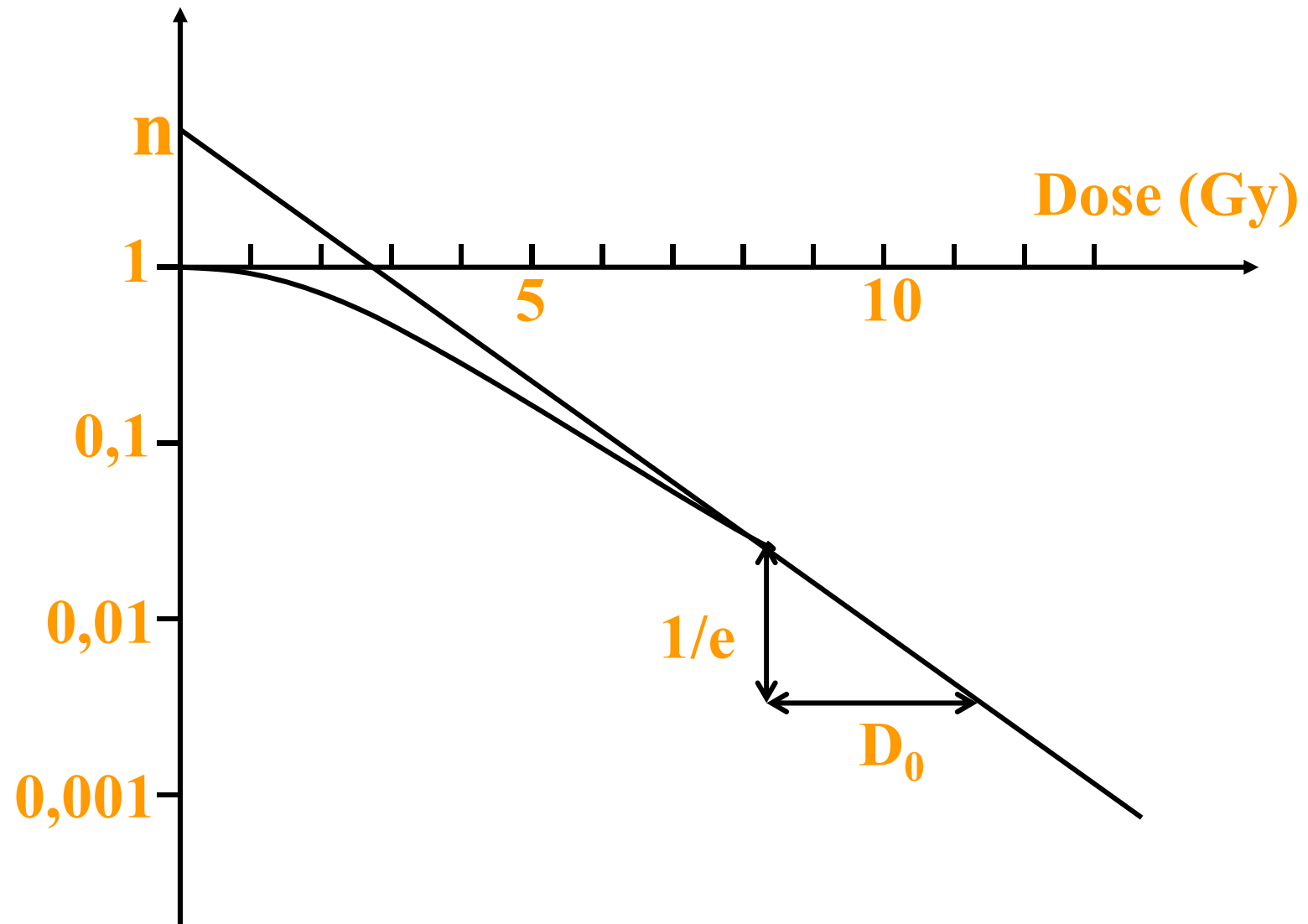


Courbes avec épaulement

- **Modèle "n cibles sublétales à un coup" : atteinte d'une cible = événement sublétal \Rightarrow la cellule est tuée lorsque les n cibles sont touchées (*Rq : faux +++ sur le plan biologique !!*)**
 - atteinte des cibles aléatoires
 - probabilité de "non-atteinte" ("survie") d'une cible = e^{-D/D_0} Pour une dose égale à D_0 il y a en moyenne une atteinte par cible
 - la probabilité d'atteinte d'une cible est donc $1 - e^{-D/D_0}$
 - la probabilité d'atteinte des n cibles est donc $(1 - e^{-D/D_0})^n$; c'est la probabilité de mort cellulaire donc le taux de survie S est

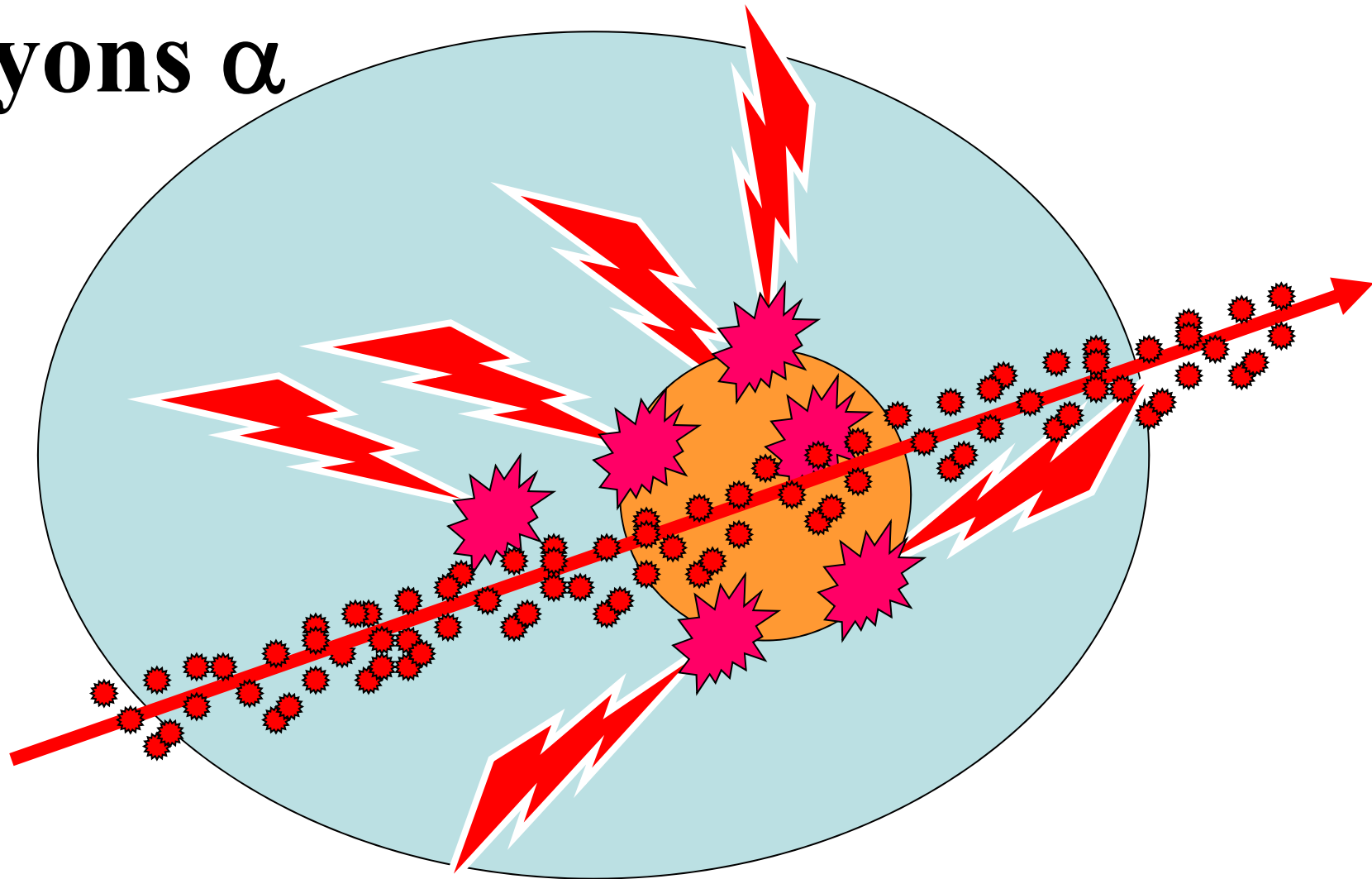
$$S = 1 - \left(1 - e^{-\frac{D}{D_0}} \right)^n$$

S=taux de survie



Hypothèse des n cibles « sublétales »

Rayons α



Facteurs influençant les courbes de survie cellulaire

- ***TEL du rayonnement***

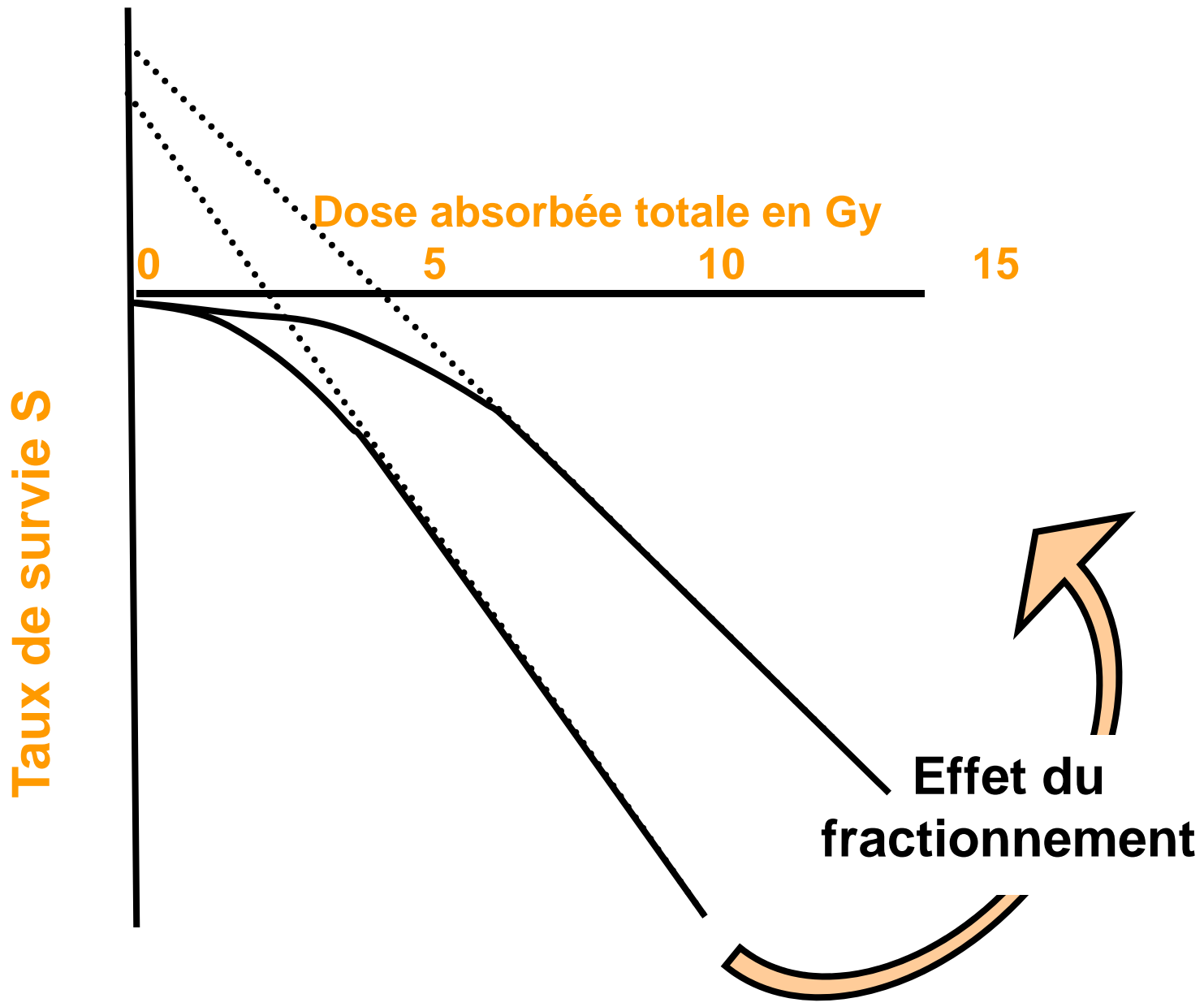
- *Facteur de pondération des rayonnements* (FPR) ; **dose équivalente** en **Sievert (Sv)**

- Pour un rayonnement A :

$$H_A \text{ (Sv)} = D_A \text{ (Gy)} \times \text{FPR}_A$$

- ***fractionnement de la dose***

- Si le taux de survie s est le même après chaque fraction d , le taux de survie après N fractions ($D = Nd$) est $S = s^N$.



Facteurs influençant les courbes de survie cellulaire

- ***Débit de dose***
 - *Même raisonnement que pour le fractionnement*
- ***fractionnement de la dose***
 - Si le taux de survie s est le même après chaque fraction d , le taux de survie après N fractions ($D = Nd$) est $S = s^N$.
- ***cycle cellulaire***
- ***oxygénation des tissus***

Effets tissulaires des rayonnements

Organe	Effet	Dose de survenue (Sv)	
		Aiguë	Étalée
Encéphale et tronc cérébral	Œdème	10 à 12	50
Tissu hématopoïétique	Leucopénie réversible Aplasie	0,25 2 à 5	
Tube digestif	Radiomucite, ulcérations...	5	30(grêle) à 50 (colon)
Testicules	Azoospermie	0,3 à 6	
Ovaires	Arrêt ovulatoire et endocrine	12 à 15	
Peau	Erythème	4 à 8	
	Dermite exsudative	12 à 20	
	Atteinte chronique du derme	>20	
Œil	Cataracte (après plusieurs années)	10 à 20	
Poumon	Fibrose (« poumon radique »)	25	
Reins	Radionéphrite (6 à 12 mois) → hypertension artérielle (HTA)	30	
Moelle épinière	Myélite → tétraplégie	40	
Foie	Hépatite radique	40	
Cœur	Péricardite, myocardite	50	
Os	Fractures pathologiques, radionécroses Troubles de la croissance chez l'enfant	70	
Lymphatiques	Sclérose → lymphoedème	?	

Conséquences des irradiations sur l'organisme en totalité (irradiation « corps entier »)

(Effets déterministes : irradiation accidentelle aiguë)

→ dose $\leq 0,25$ Gy : *aucun symptôme, aucune mesure à prendre*

→ $0,25$ Gy \leq dose < 1 Gy : *chute discrète et réversible des lymphocytes*

→ 1 Gy \leq dose < 2 Gy : *nausées, vomissements céphalées 6h → 24-48 h. Chute précoce des lymphocytes ; thrombopénie et leucopénie.*

Guérison spontanée

→ 2 Gy \leq dose < 5 Gy : *nausées et vomissements précoces (< 2 h), asthénie, fièvre. Chute rapide et sévère (plus de 50 %) des lymphocytes.*

Pancytopénie retardée (15^e – 30^e jour) qui fait le pronostic

→ 5 Gy \leq dose < 15 Gy : *Troubles digestifs graves, troubles neurologiques ; aplasie médullaire profonde*

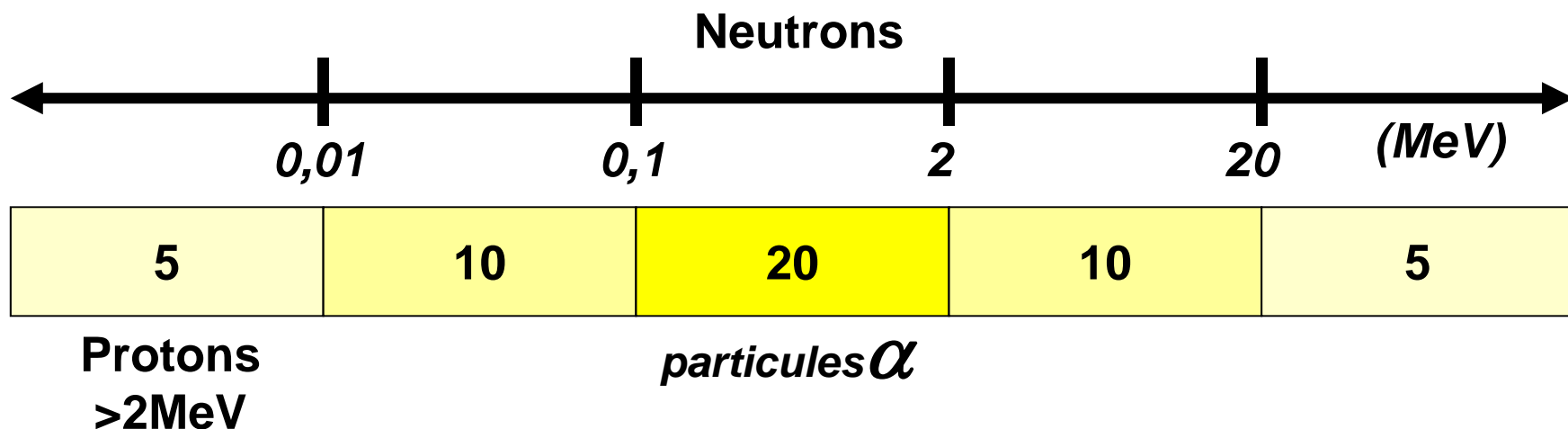
→ dose ≥ 15 Gy : *état de choc, manifestations neurologiques immédiates (convulsions, désorientation). Réactions cutanées. Irradiation létale (décès très fréquent au delà de 12 Gy, et pratiquement inéluctable au dessus de 15 Gy)*

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

- « *il vaut mieux recevoir sur la tête un kilo de plume qu'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 **$H (Sv) = D(Gy) \cdot W_R$**

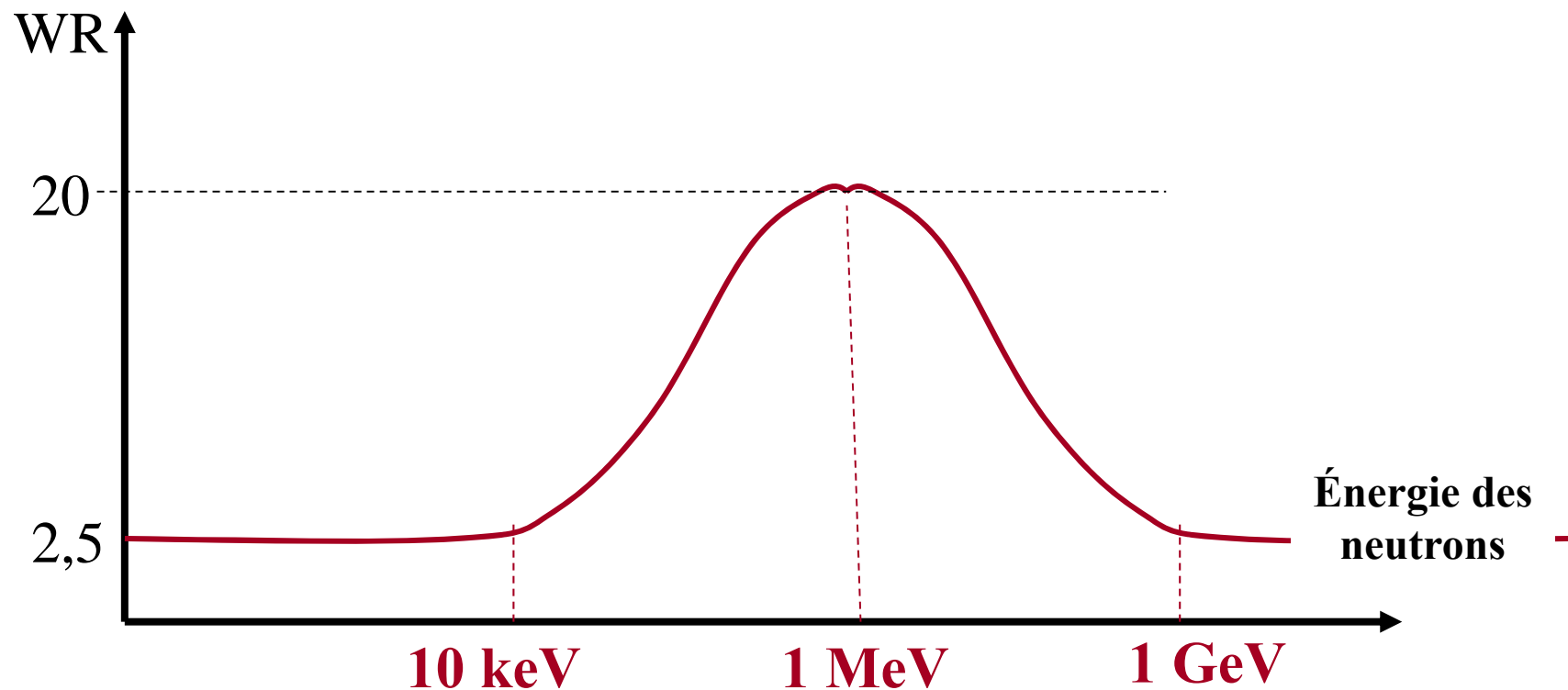
La prise en compte de la nature des rayonnements : notion de dose équivalente

- WR est égal à **5** pour les neutrons < 10 keV, les neutrons rapides > 20 MeV et les protons > 2 MeV
- il vaut **10** pour les neutrons de 10 à 100 keV et de 2 à 20 MeV,
- et **20** (comme pour les α) pour les neutrons de 100 keV à 2 MeV



Rappel au sujet des neutrons

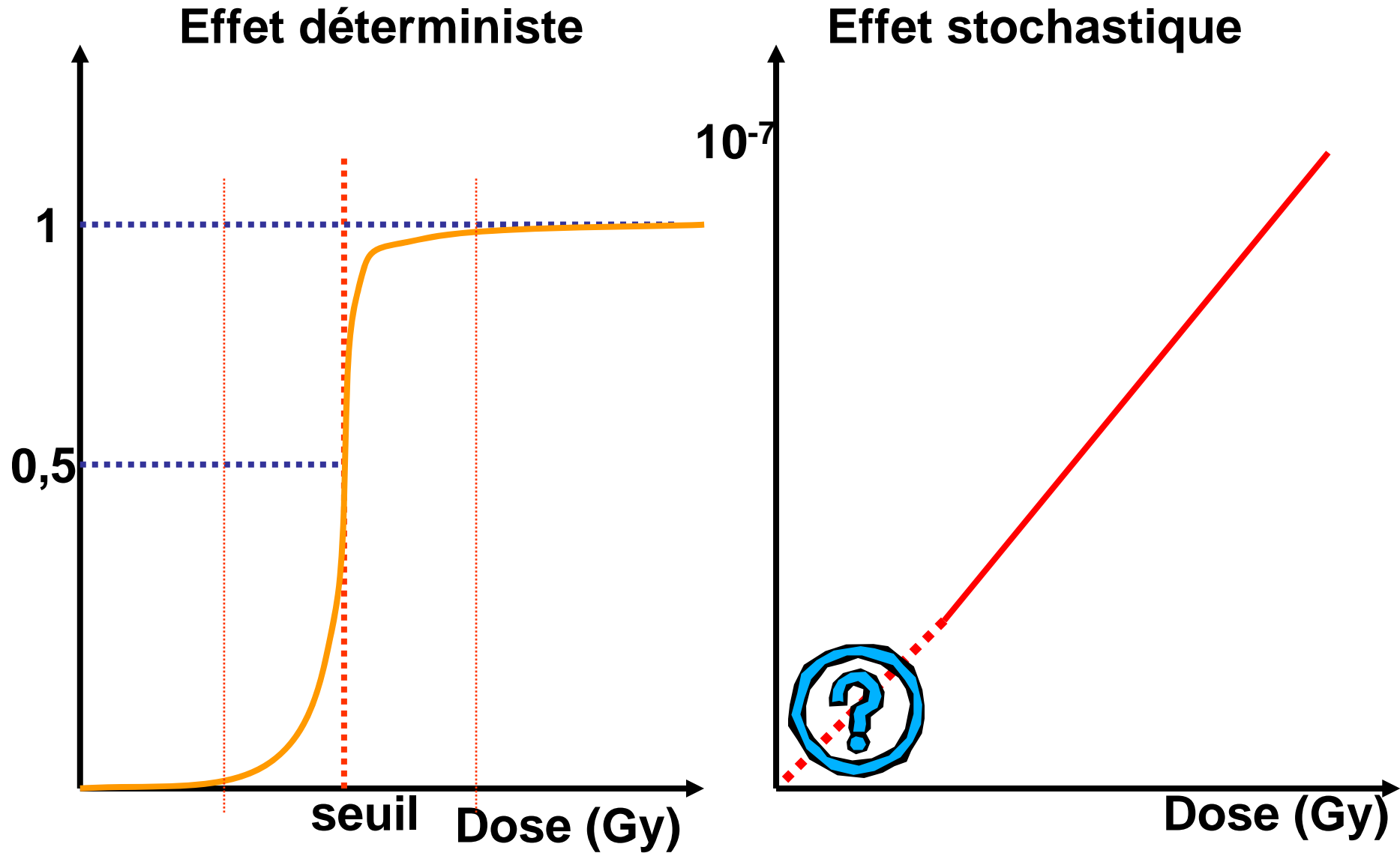
Le W_R est en fait une ***fonction continue*** de l'énergie (ICRP 2007)



2) Les effets stochastiques (tardifs)

- Phénomènes *cellulaires* : réparation fautive et mutations non létales
- Effets *sur les cellules somatiques* : risque de cancer
- Effets sur *les cellules germinales* : risque de transmission d'anomalie génétique
- dans tous les cas il ne s'agit que d'un **RISQUE** (plus de « chances » de ne rien avoir...)

Probabilité de survenue



Effets stochastiques : effets pathologiques tardifs des rayonnements ionisants

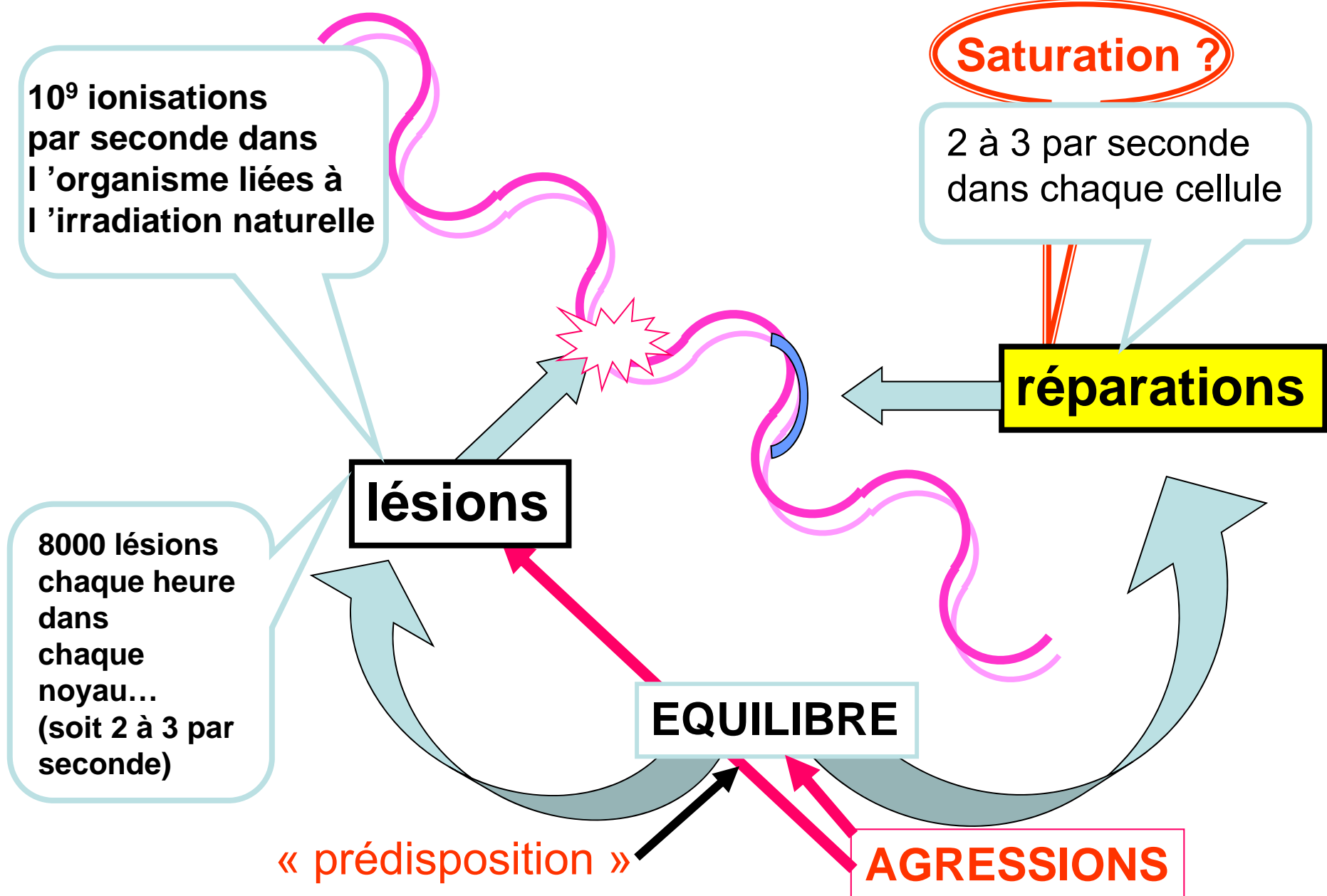
- hypothèse (prudente) d'absence de dose seuil
- ces effets ne sont pas spécifiques des rayonnements ionisants
- leur *gravité est constante* et ne dépend pas de la dose
- leur probabilité d'apparition augmente avec la dose reçue et le temps

Les effets stochastiques sont avant tout liés aux faibles doses

- Particularités liées aux faibles doses
 - Hétérogénéité de la dose à l'échelle cellulaire
 - Compétition entre lésions et réparation
 - Stimulation de mécanismes de défense
 - Intrication +++ avec les autres processus de production de « ROS »
(Reactive Oxygen Species)

Importance +++
du DEBIT DE DOSE

ADN : 1 m x $2 \cdot 10^{-9}$ m



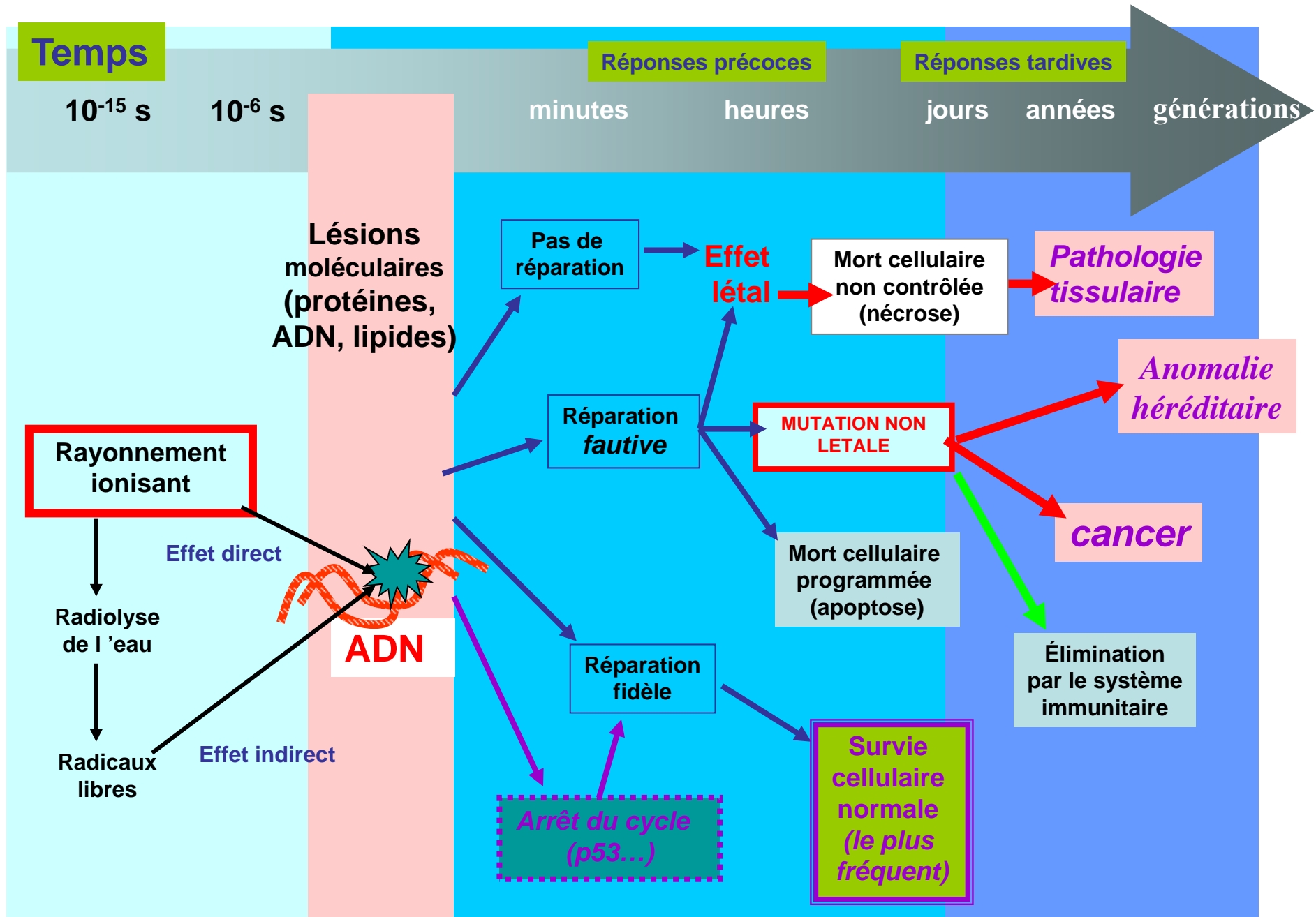
Lésions de l'ADN : dose et débit de dose

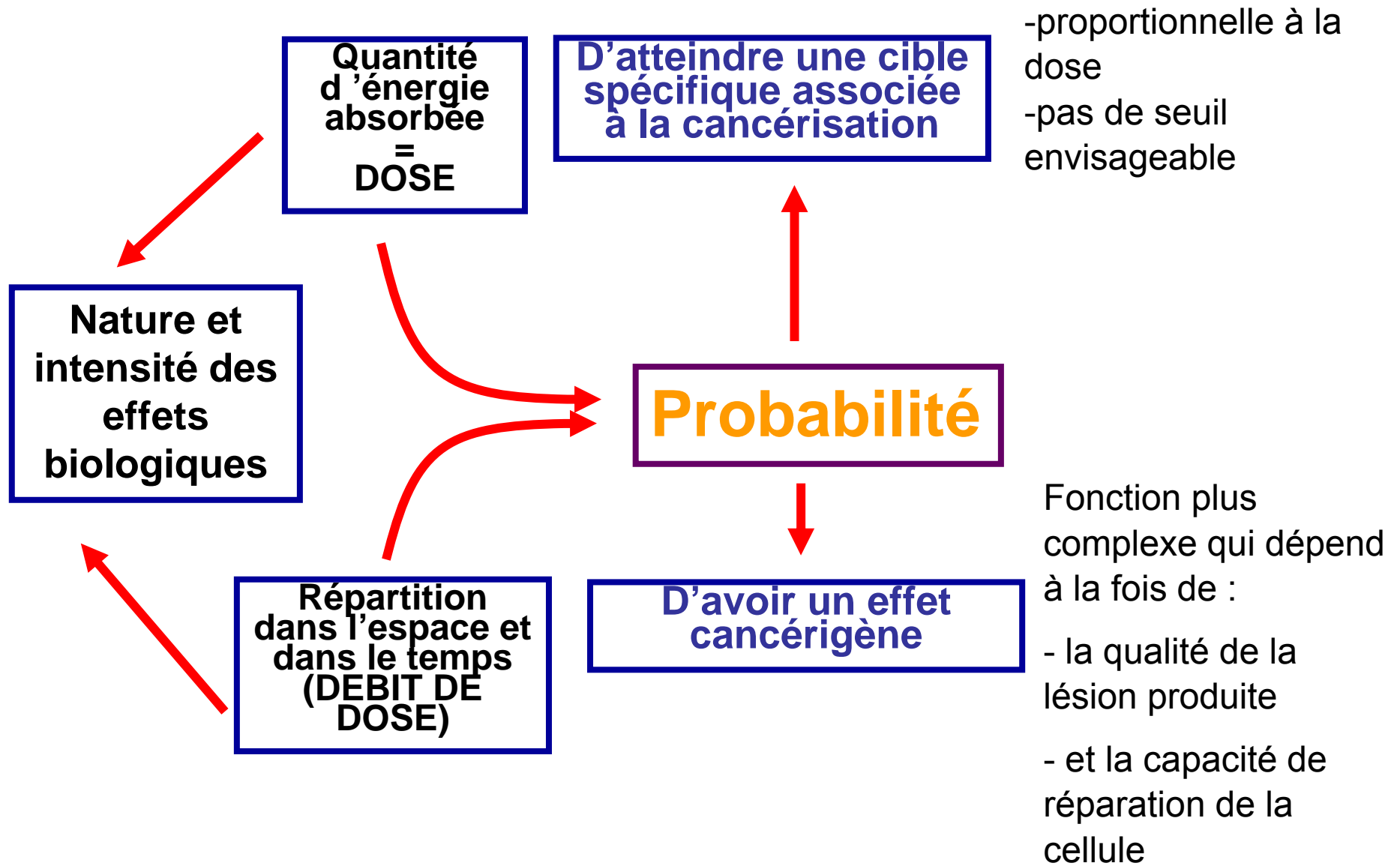
1 Gy = 1000 à 2000 lésions par noyau cellulaire...

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

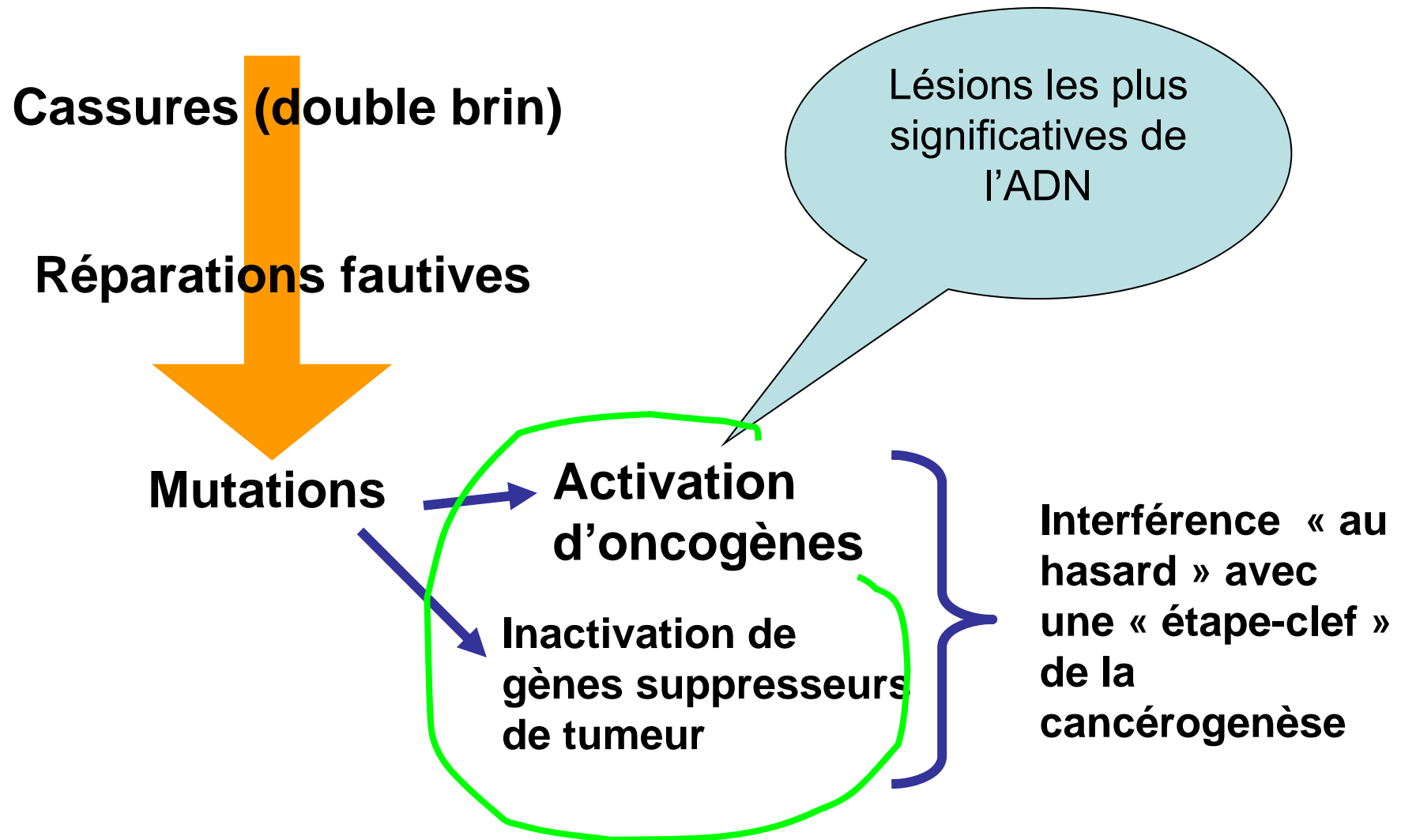
= capacité de « suivre » pour les mécanismes de réparation...

L é s i o n s	① « natu- relles »	② Induites 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





Faibles doses de rayonnements

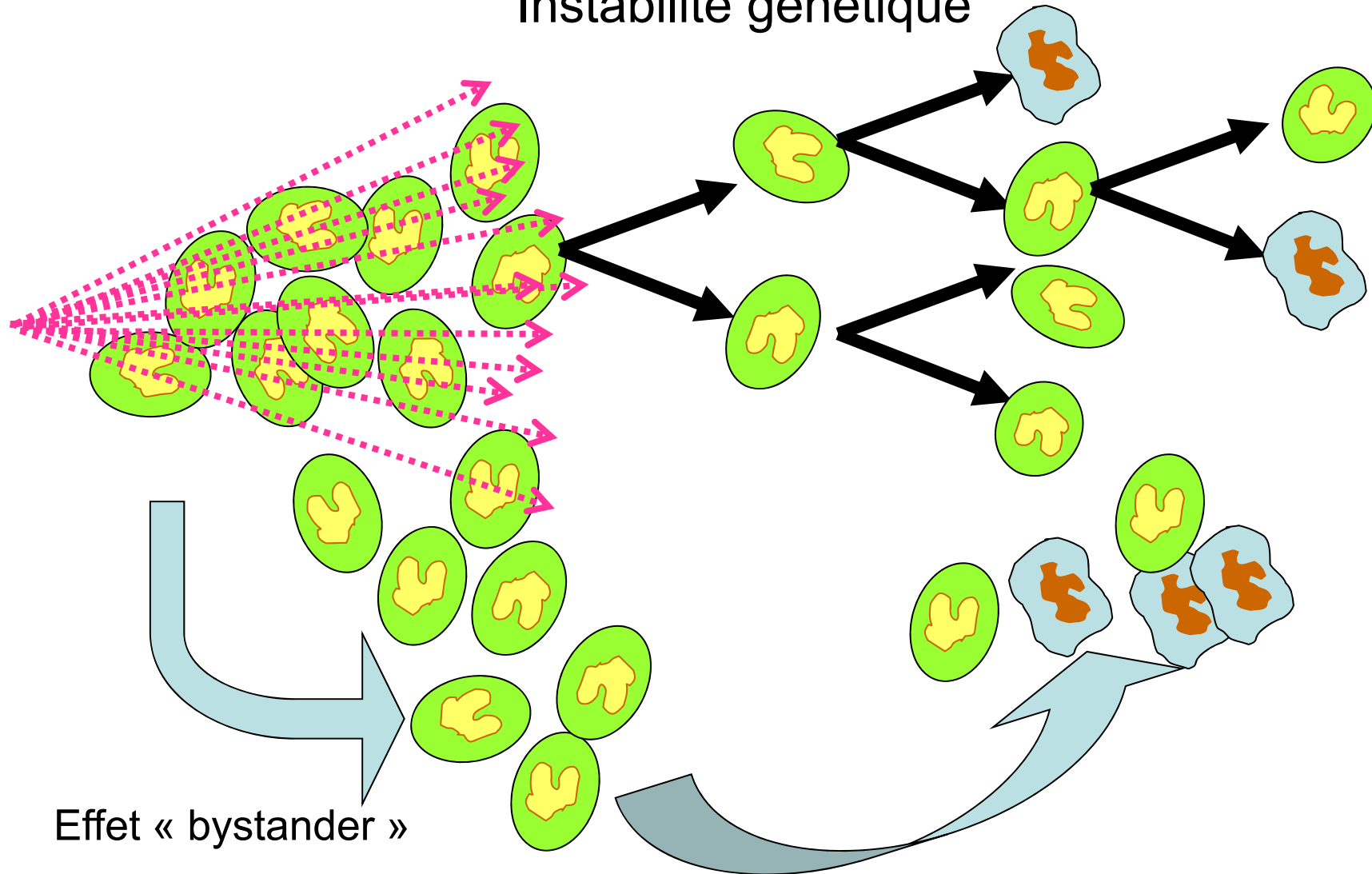


Irradiation à faible dose et faible débit de dose

- Effets de type « non clonal »...
- 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

Irradiation à faible dose et faible débit de dose

Instabilité génétique



Effet « bystander »

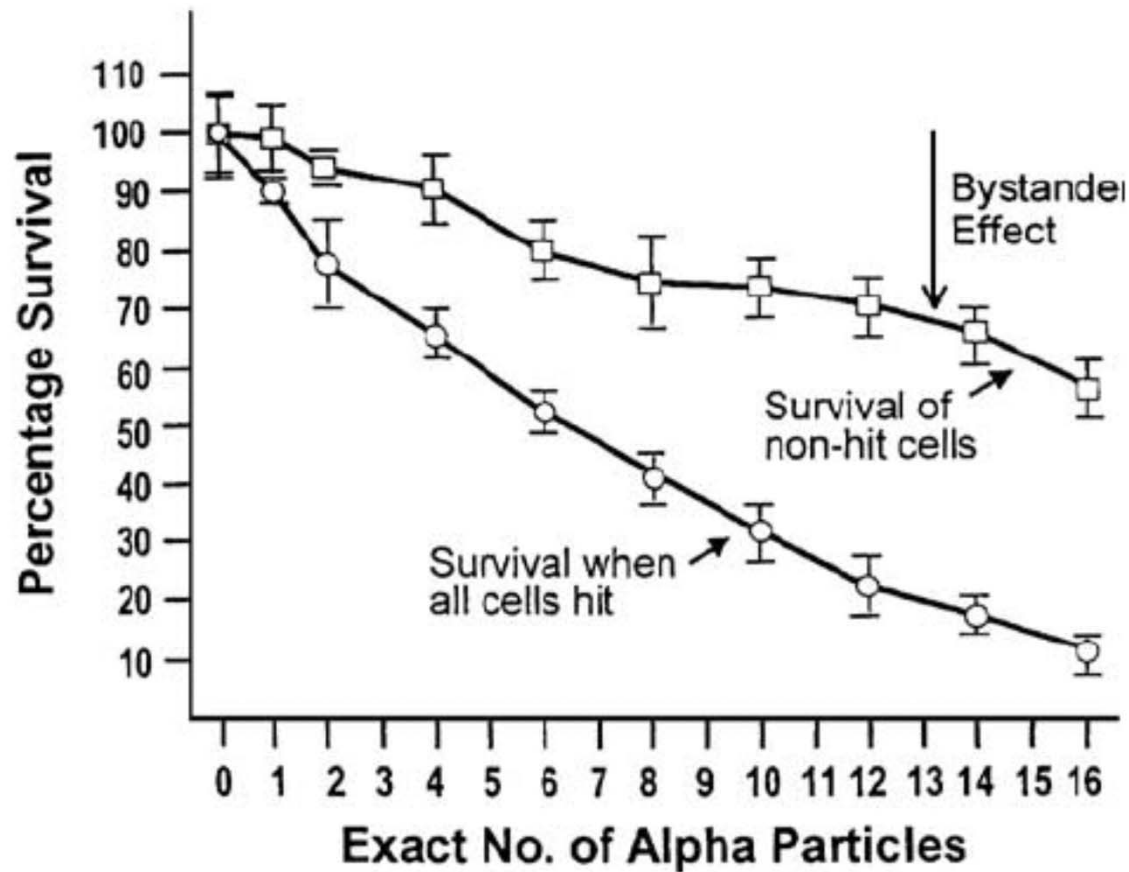


Figure 4 The bystander effect for cell survival in V79 cells. Each data point (mean \pm s.d.) on the line with circles refers to the survival of cells when all cell nuclei on each dish were exposed to the same exact numbers of α -particle traversals using the microbeam system. The squares show survival for various numbers of α -particles, from 1 to 16, traversing 10% of the cell population. The extent to which this falls below the 100% survival for the nonhit is an indication of the magnitude of the bystander effect. Each data point represents the mean \pm s.d. of the clonogenic survivals from three culture plates (redrawn from Sawant *et al.*, 2001)

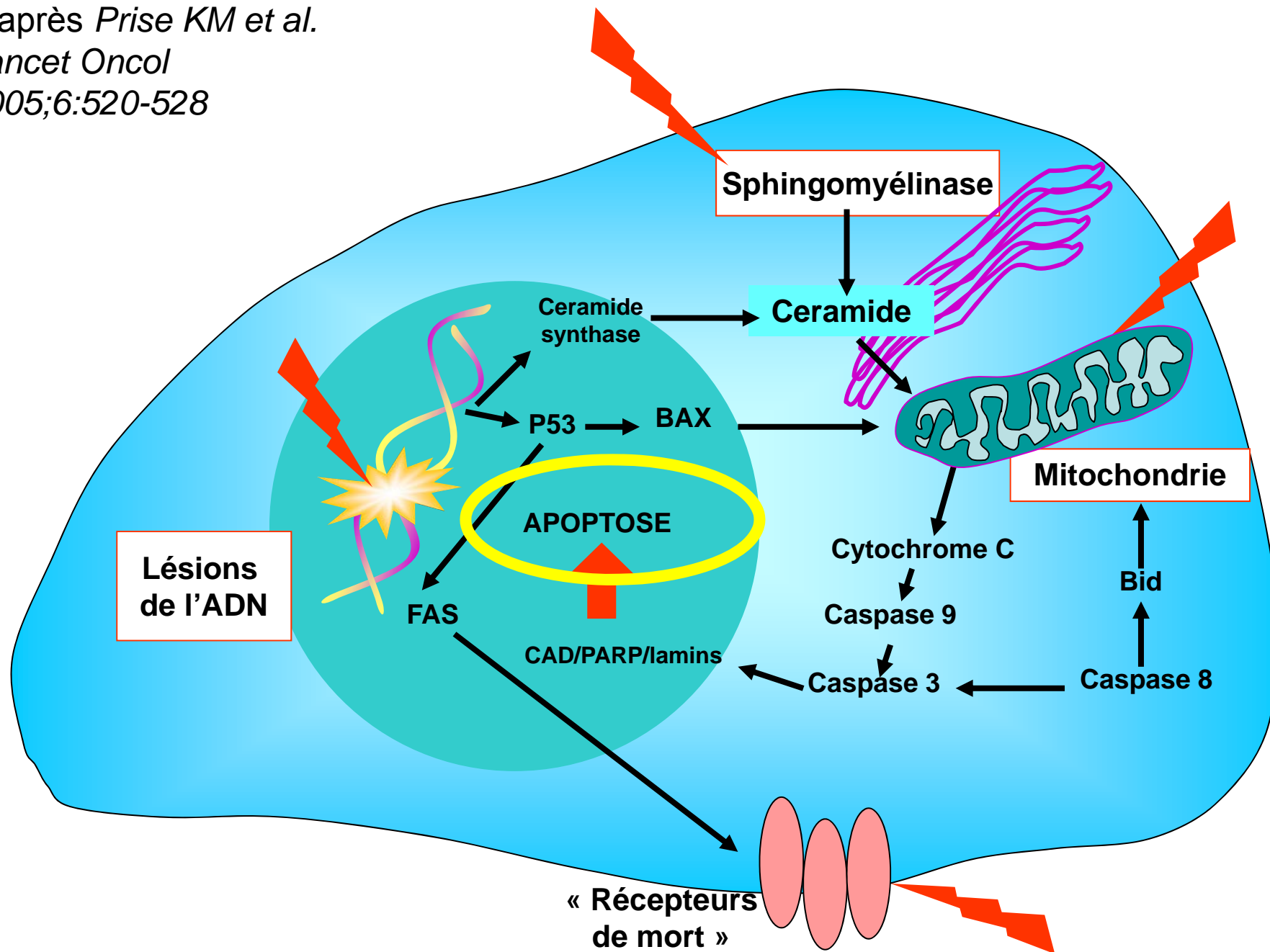
Quelques points importants

- Ces phénomènes dépendent de la **densité d'ionisation** (particules α +++)
- Ces phénomènes sont **saturables** : non extrapolables pour les fortes doses (càd $> 0,2$ Gy)
- Pas de relation dose-effet simple pour les faibles doses...

Cibles cellulaires

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

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



Rôles du microenvironnement et de l'inflammation

- La matrice extra-cellulaire peut être altérée par l'irradiation avec des conséquences sur les cellules présentes dans la tumeur
« *microenvironment is a target of irradiation* »

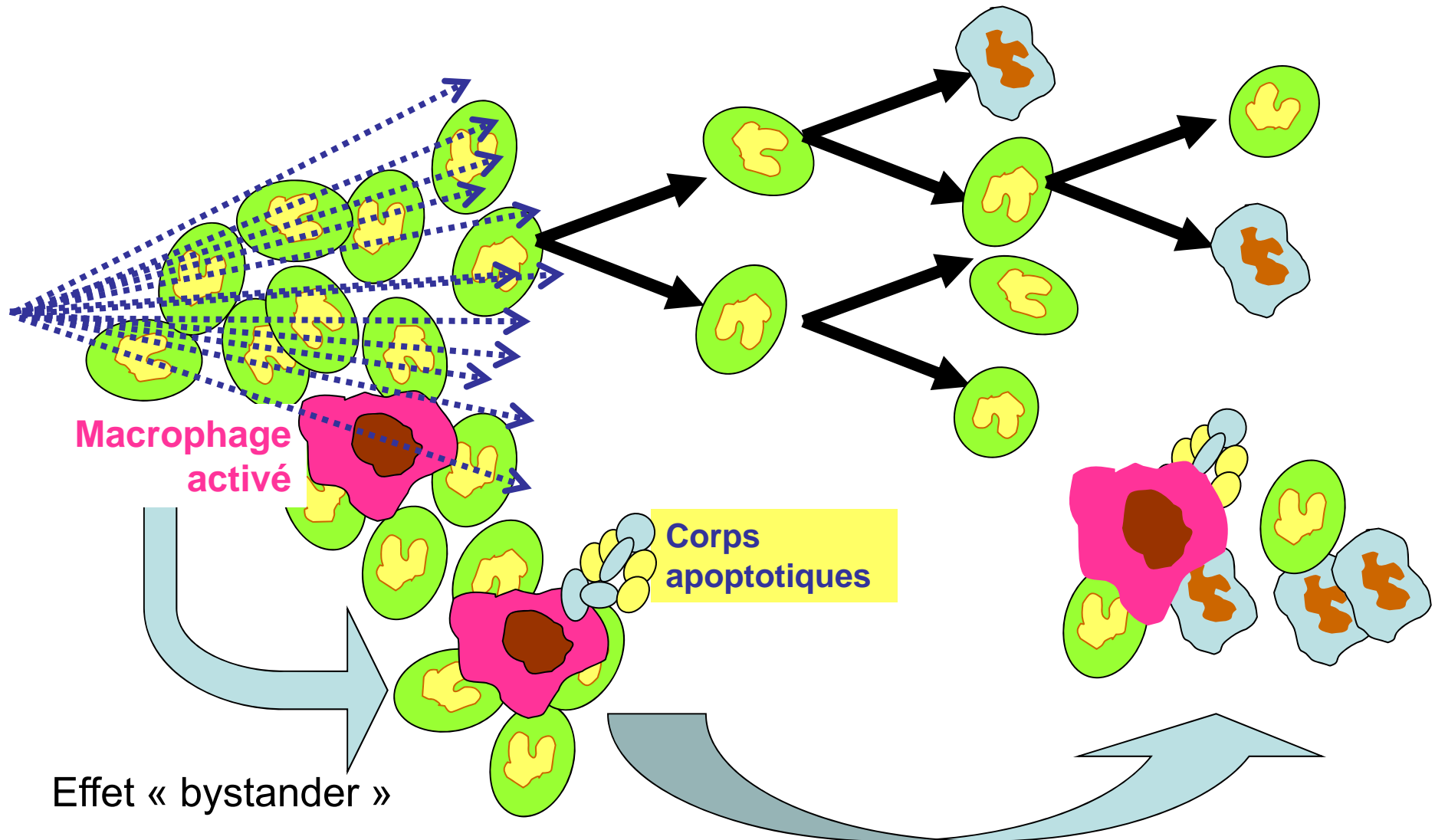
[Barcellos-Hoff *Sem Cancer Biol* 2005;15:138-148]

- Les macrophages activés par/à la suite de l'irradiation jouent un rôle dans les effets de type « bystander » (stress oxydatif...)

[Lorimore *et al Oncogene* 2001;20:7085-

7095]

Rôles du microenvironnement et de l'inflammation



La démonstration des effets stochastiques, qu'il s'agisse de cancers ou d'anomalies génétiques

- Elle repose sur la mise en évidence d'une augmentation significative de la fréquence de ces affections sur un ensemble suffisamment important de sujets exposés
- il s'agit donc d'études *épidémiologiques* difficiles

Suivi médical pendant plus de 20 ans de populations exposées

- **survivants de Hiroshima et Nagasaki (285 000 personnes)**
- **malades traités par radiothérapie (60 000 à 80 000 par an en France)**
- **travailleurs du nucléaire étudiés par le Centre International de Recherche sur le Cancer**
- **mineurs des mines d'uranium**
- **populations soumises à une irradiation naturelle élevée (Kérala en Inde, Hauts plateaux Andins...)**
- **plus récemment, population évacuée de Tchernobyl (135 000 personnes)**

Ce qui est connu

- le délai d'apparition est de 2 à 3 ans pour les leucémies, de 5 à 30 ans pour les autres cancers
- au dessous de 0,2 Sv, aucune étude épidémiologique ne révèle de manière catégorique des cancers en excès
- au dessus de 0,5 Sv , la fréquence des cancers **en excès** augmente avec la dose

Pour la radioprotection
et la gestion du risque...

Notion de
« dose efficace »...

Risques liés à la radioactivité

- **Détriment lié aux rayons** : *dose efficace* en Sv (notion de radioprotection et non de radiobiologie)
- **CIPR 60** : *excès de risque* de **cancer mortel** pour la vie entière de **5% par Sv** dans une population exposée
- ce coefficient, appliqué à une population de 100 000 personnes ayant chacune reçu une dose efficace de 1mSv, indique un **risque maximum**, pour la **vie entière**, de **5 cancers mortels** venant s'ajouter aux 25 000 à 28 000 cancers « spontanés » dans cette population.

Dose efficace (E)

- Prend en compte le *risque tardif total* résultant de l'exposition de plusieurs organes ou tissus de radiosensibilité différente
- (*Directive Euratom 13 mai 1996*)
- N'a de sens que pour les risques stochastiques
- $E = \sum (W_T \cdot H_T)$
- 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
- Grandeur de radioprotection (et non de radiobiologie...)

- 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...

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	0,08
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 (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

Pour terminer : attention aux unités !

- Activité : becquerel (= 1 dps)
kBq, MBq, GBq
1 Ci = 37 GBq (1 mCi = 37 MBq)
- Dose reçue (absorbée) : gray (Gy) = 1J/kg
- Dose équivalente : sievert (Sv) = dose en Gy x W_R
- Dose efficace (Sv) : estimation d'un risque applicable uniquement pour les faibles doses (effets stochastiques à long terme)

Mentions légales

L'ensemble de cette œuvre relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle, littéraire et artistique ou toute autre loi applicable.

Tous les droits de reproduction, adaptation, transformation, transcription ou traduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Cette œuvre est interdite 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 Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1 et ses affiliés.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.