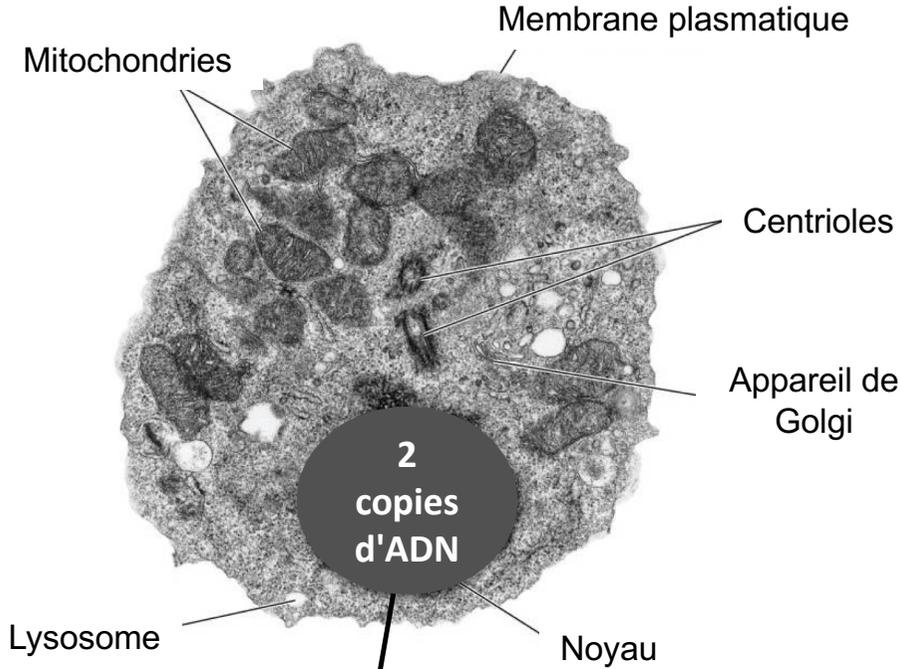


Tout commence au niveau cellulaire,  
mais ce n'est que le début...

Pr Catherine Luccioni

22 mars 2018

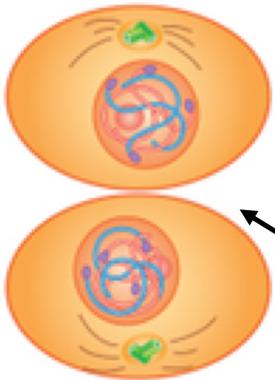
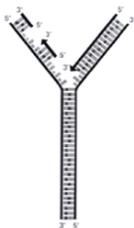
# Cellule humaine



ADN

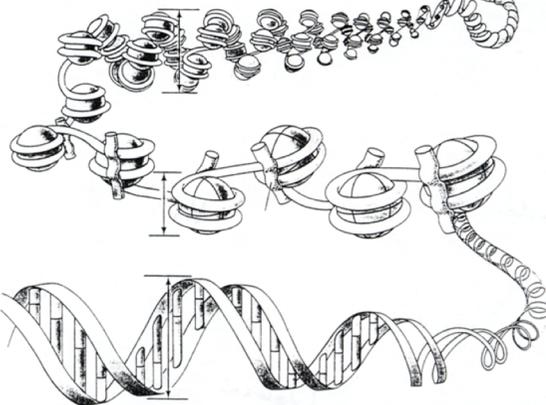
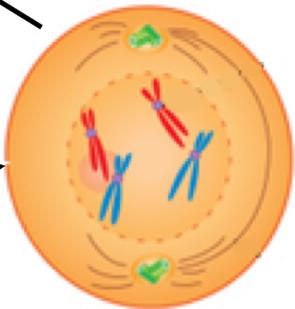


Réplication



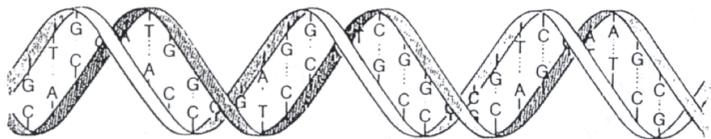
Chromosome

Mitose

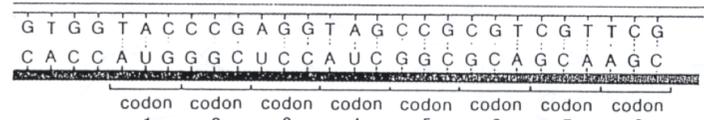


Traduction

ADN



ARN

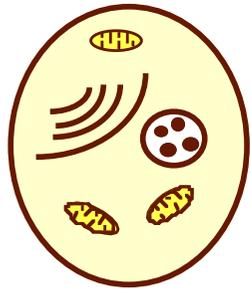


Protéine

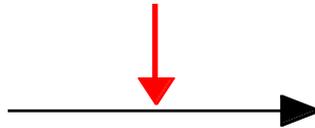
codon 1	codon 2	codon 3	codon 4	codon 5	codon 6	codon 7	codon 8
méthio- nine	glycine	serine	iso- leucine	glycine	alanine	alanine	serine

# Dommmages radio-induits de l'ADN

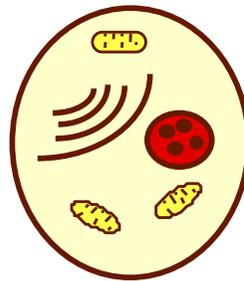
Cellule normale



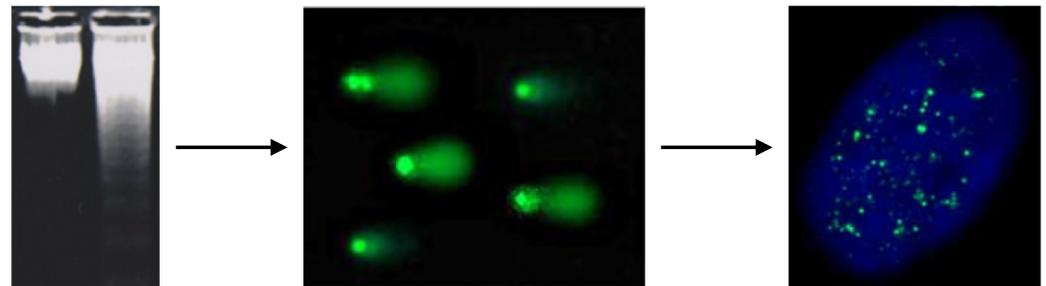
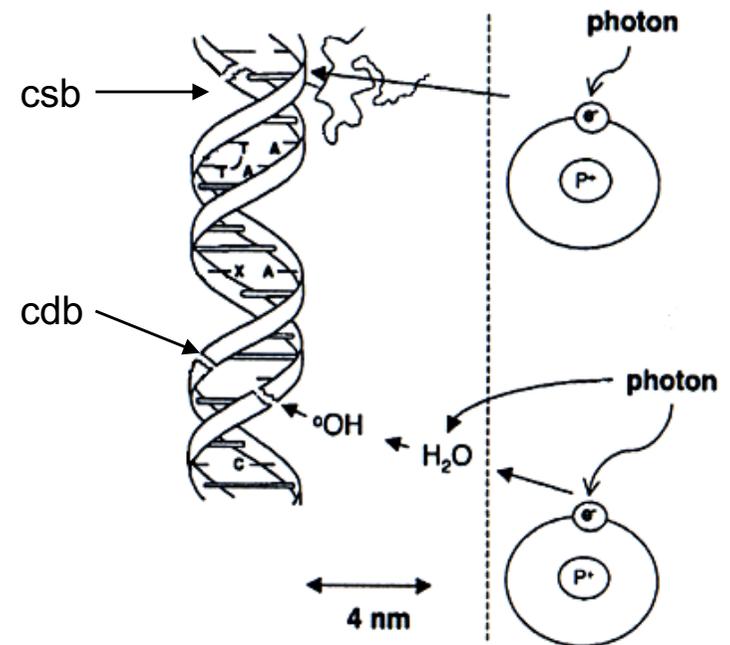
Irradiation



Cellule modifiée



- Cassures
- simple brin (csb)
  - double brin (cdb)
- Pontages
- ADN-ADN intra-brins et inter-brins
  - ADN-protéines
- Délétions et modifications de bases

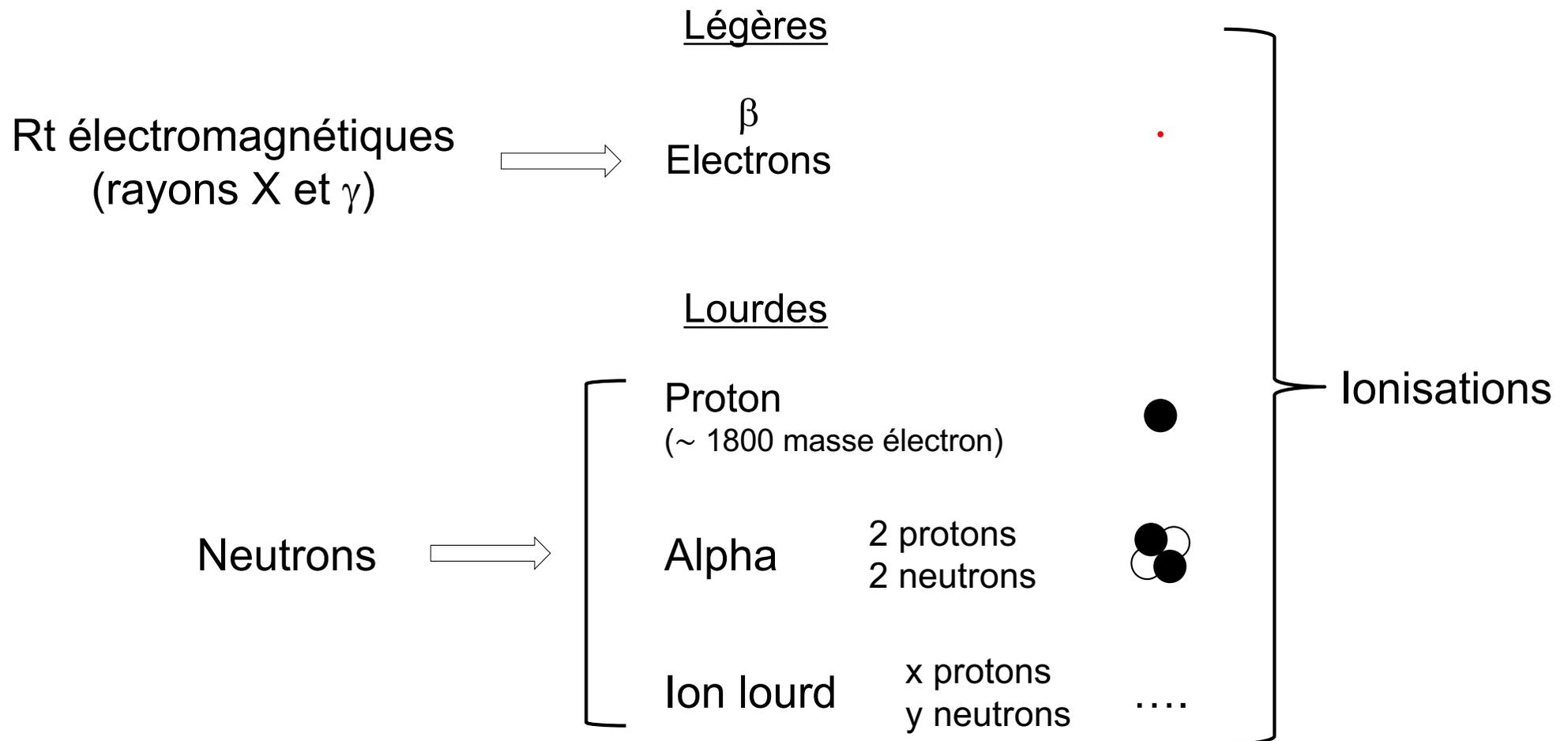


- Pas de lésions spécifiques, "sauf" cassures et surtout cdb
- Diversité importante
- Influence du type de rayonnement

# Différents types de rayonnements ionisants

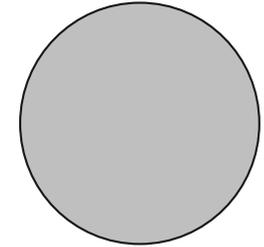
Transfert de tout ou partie de leur énergie à la matière traversée → ionisations

## Particules chargées



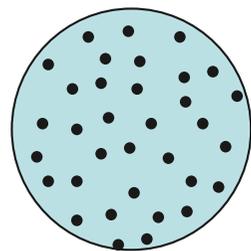
# Transfert d'énergie dans la matière

Dose = quantité moyenne d'énergie cédée par unité de masse  
1 Gy = 1 J par kg



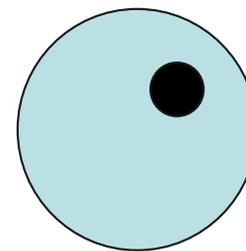
Interaction des rayonnements dans la matière = phénomène discontinu

→ dépôts d'énergie de plus ou moins grande "taille" à l'échelle microscopique selon les mécanismes d'interactions et donc les rayonnements

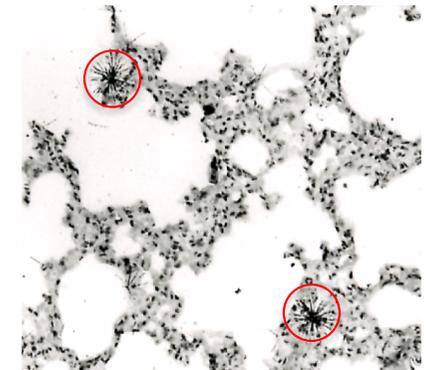


Photons  
Electrons

Même dose  
mais  
effets différents



Particules lourdes chargées  
Neutrons

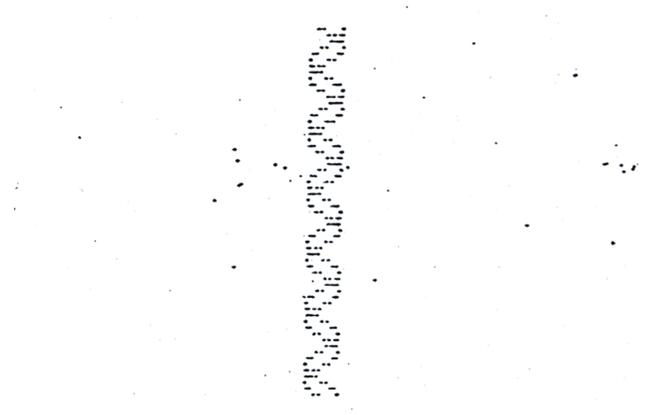


→ Cf. Plomb : 1 kg de grenaille ≠ 1 boulet de 1 kg

# Dommmages radio-induits de l'ADN

## Influence de la nature du rayonnement

(Distribution des dépôts d'énergie à l'échelle microscopique)



Faible densité

Rayons X et  $\gamma$ , électrons,  $\beta$



Forte densité

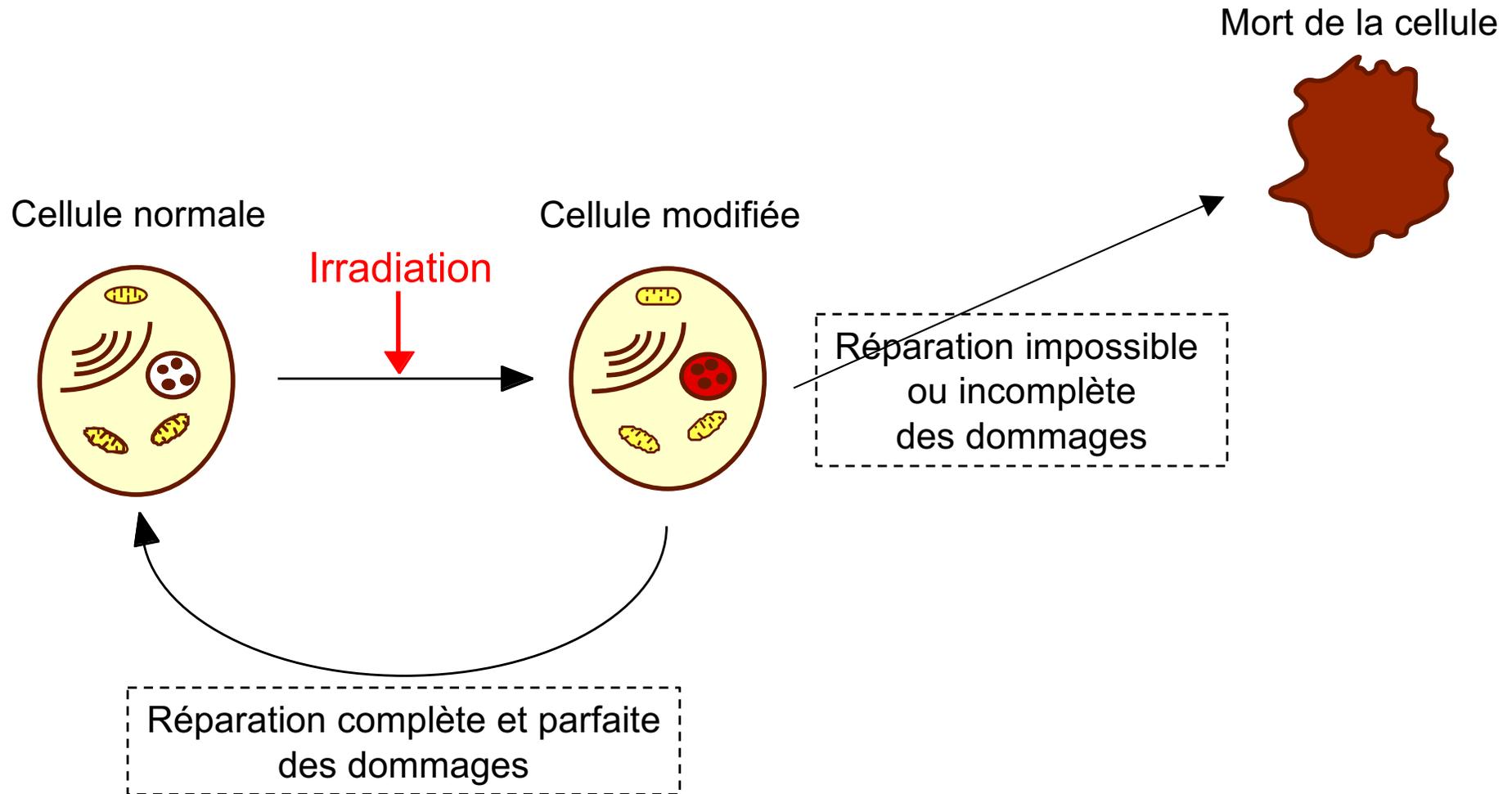
Neutrons,  $\alpha$ , ions lourds

→ Différences quantitatives et qualitatives

Si forte densité - ↗ fréquence des cassures double brin  
- création de sites à dommage multiple

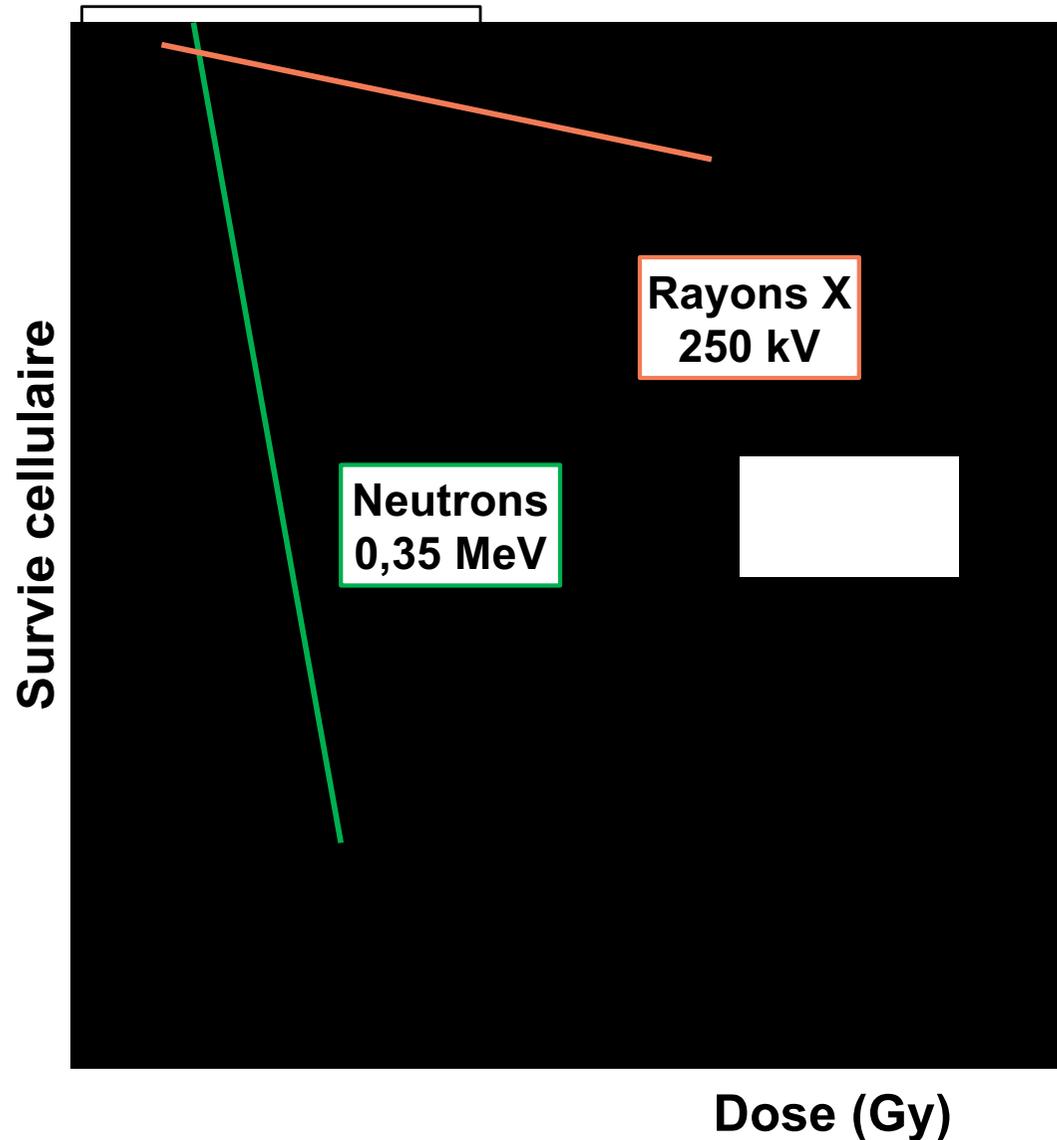
⇒ Lésions plus "graves" et donc plus difficilement réparables  
(même à faible dose)

# Effets cellulaires



# Influence du type de rayonnement

## Survie cellulaire

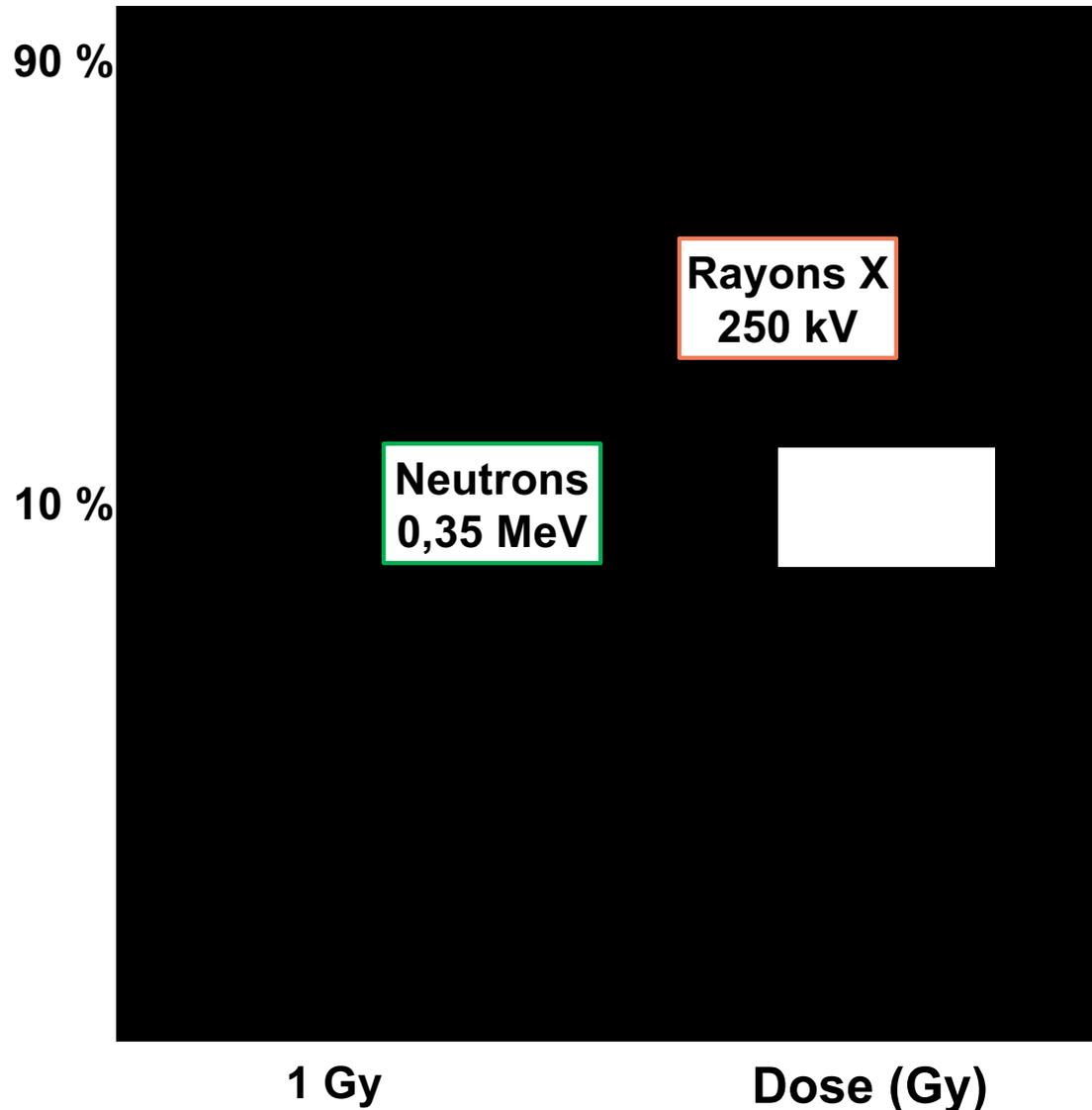


Même à faible dose, les rayonnements "à forte densité" (neutrons de 0,35 MeV dans ce modèle expérimental) créent des lésions plus graves, difficilement réparables.

# Influence du type de rayonnement

## Survie cellulaire

### Survie cellulaire



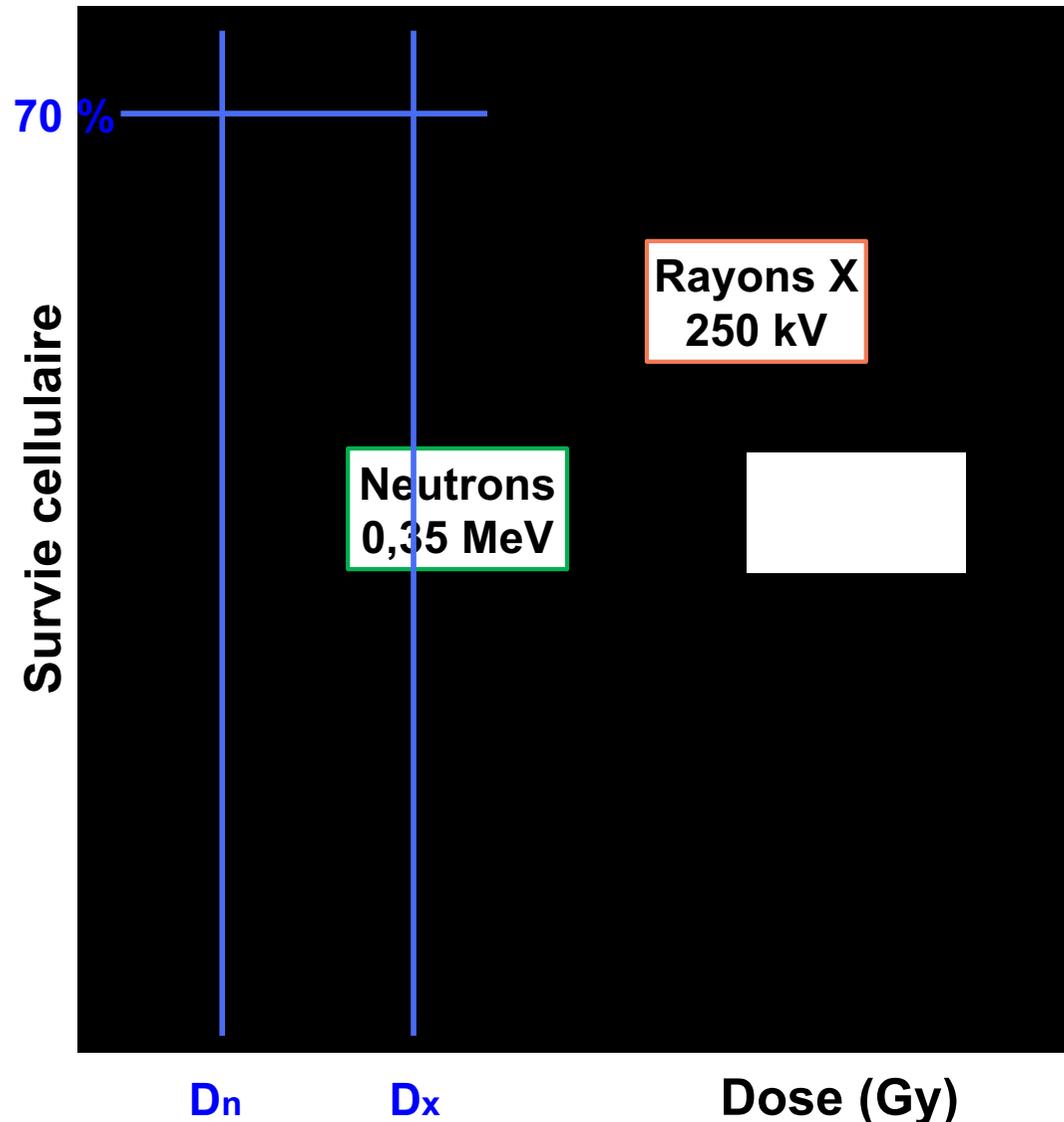
Effet différent pour une même dose  $\Rightarrow$  La dose ne renseigne pas sur les risques

Dans ce modèle expérimental, si  $D = 1$  Gy  
90 % de survie si rayons X  
10 % de survie si neutrons

$\Rightarrow$  Utilisation de grandeurs de gestion de risque : dose équivalente et dose efficace

# Influence du type de rayonnement

## Survie cellulaire



Possibilité de comparer la nocivité des rayonnements

Dans ce modèle expérimental, pour 70 % de cellules survivantes

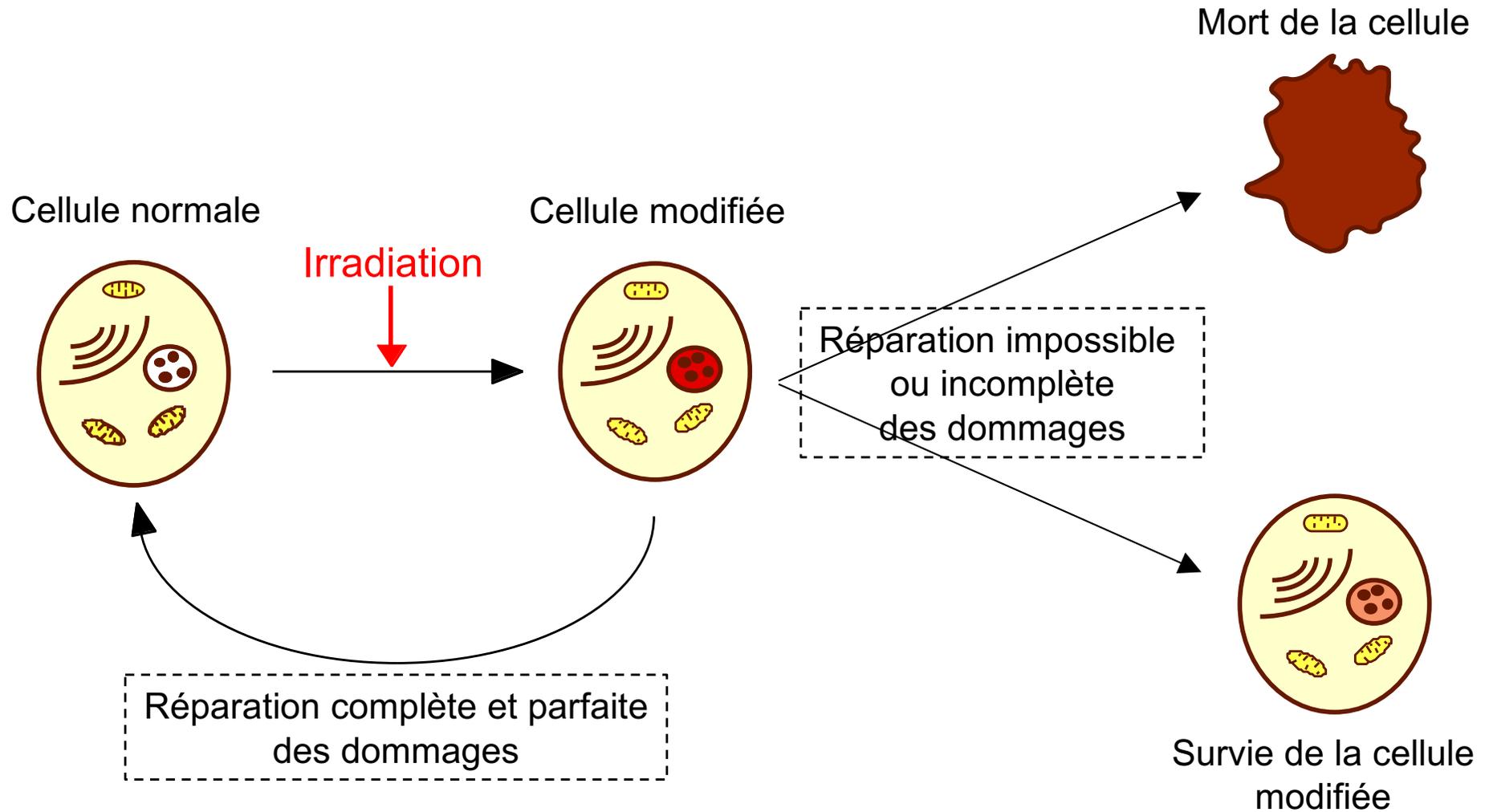
Dose neutrons (D<sub>n</sub>) ≈ 0,2 Gy

Dose gammas (D<sub>x</sub>) ≈ 2,2 Gy

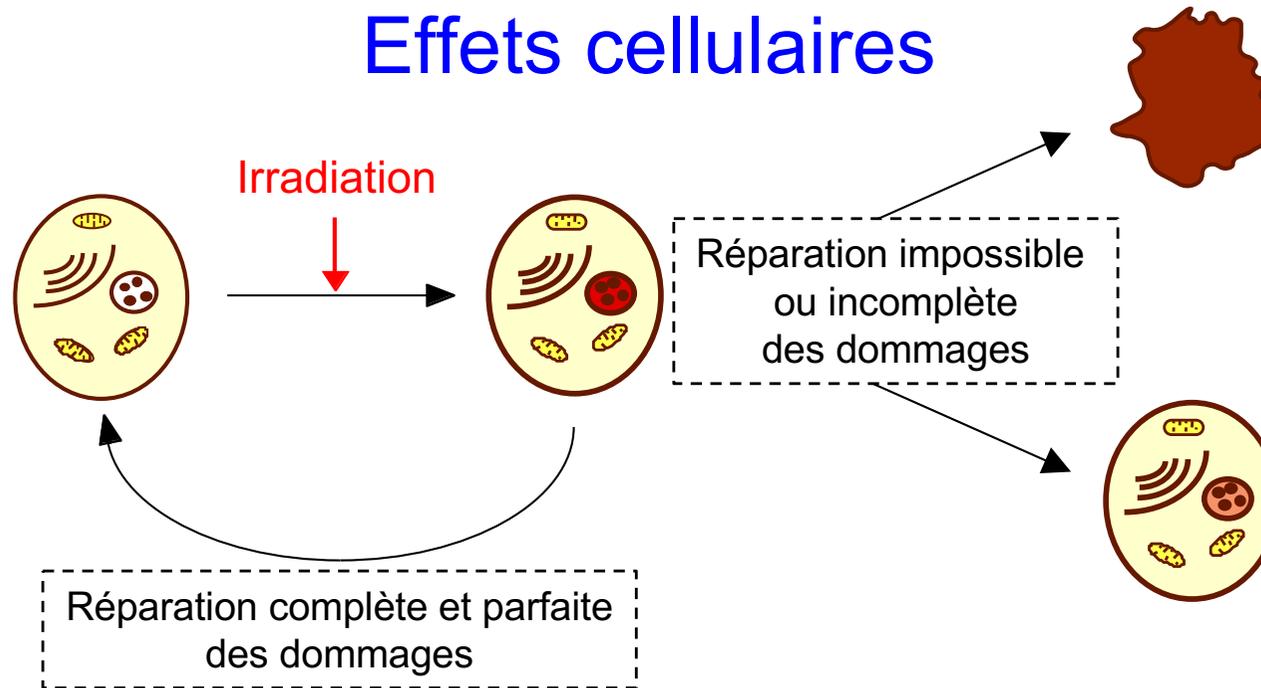
⇒ les neutrons sont ≈ 11 (2,2 / 0,2) fois plus nocifs que les rayons X

Compilation des valeurs observées pour différents modèles expérimentaux → détermination des coefficients de pondération  $w_R$  pour le calcul de la dose équivalente

# Effets cellulaires



# Effets cellulaires



En fait c'est plus complexe :

- Différence de patrimoine génétique / présence de certaines mutations
  - ⇒ Différences dans la capacité de reconnaissance et/ou de réparation des dommages de l'ADN : anémie de Fanconi, syndrome de Nijmegen, syndrome de Bloom, ataxie-télangectasie... BRCA1 et BRCA2... (homozygotes / hétérozygotes)
  - ⇒ radiosensibilité plus ou moins élevée
- Il n'y a pas que les dommages directs de l'ADN

# Effets non ciblés sur l'ADN

- Modèle classique
- dose  $\nearrow$   $\Rightarrow$  conséquences  $\nearrow$
  - tout est inscrit dans les heures qui suivent l'irradiation
  - conséquences (seulement) pour les cellules irradiées
  - lésions de l'ADN (en particulier cdb) = lésion essentielle

Remis en question par des effets non ciblés sur l'ADN :

- Effet de proximité : survenue de modifications génétiques dans des cellules qui n'ont pas été impactées par les rayonnements
- Instabilité génétique : survenue de mutations après plusieurs divisions cellulaires
- Réponse adaptative : "meilleure réponse" à une irradiation à forte dose si pré-irradiation à faible dose
- Hypersensibilité à faible dose : survie cellulaire inférieure à celle attendue d'après les résultats à forte dose

Faibles doses

Moyennes doses

Fortes doses

-----  
Dommages directs de l'ADN  
-----

-----  
Effets non ciblés sur l'ADN  
-----

# Conséquences au niveau du corps humain

Cellules germinales  
(gonades)

Cellules somatiques  
(thyroïde, poumons, tube digestif...)

Tissus à renouvellement rapide  
(moelle hématopoïétique, tube digestif, peau)

Stérilité

Surexposition

- localisée → brûlures cutanées

- généralisée → syndrome aigu d'irradiation

**Effets obligatoires (déterministes)**

Effets héréditaires

Cancers, leucémies

**Effets probabilistes (stochastiques)**

# Conséquences au niveau du corps humain

## Effets déterministes

obligatoires

présence d'un seuil

fortes doses

gravité augmente avec la dose

## Effets stochastiques

probabilistes

(fréquence augmente avec la dose)

pas de seuil

toutes doses

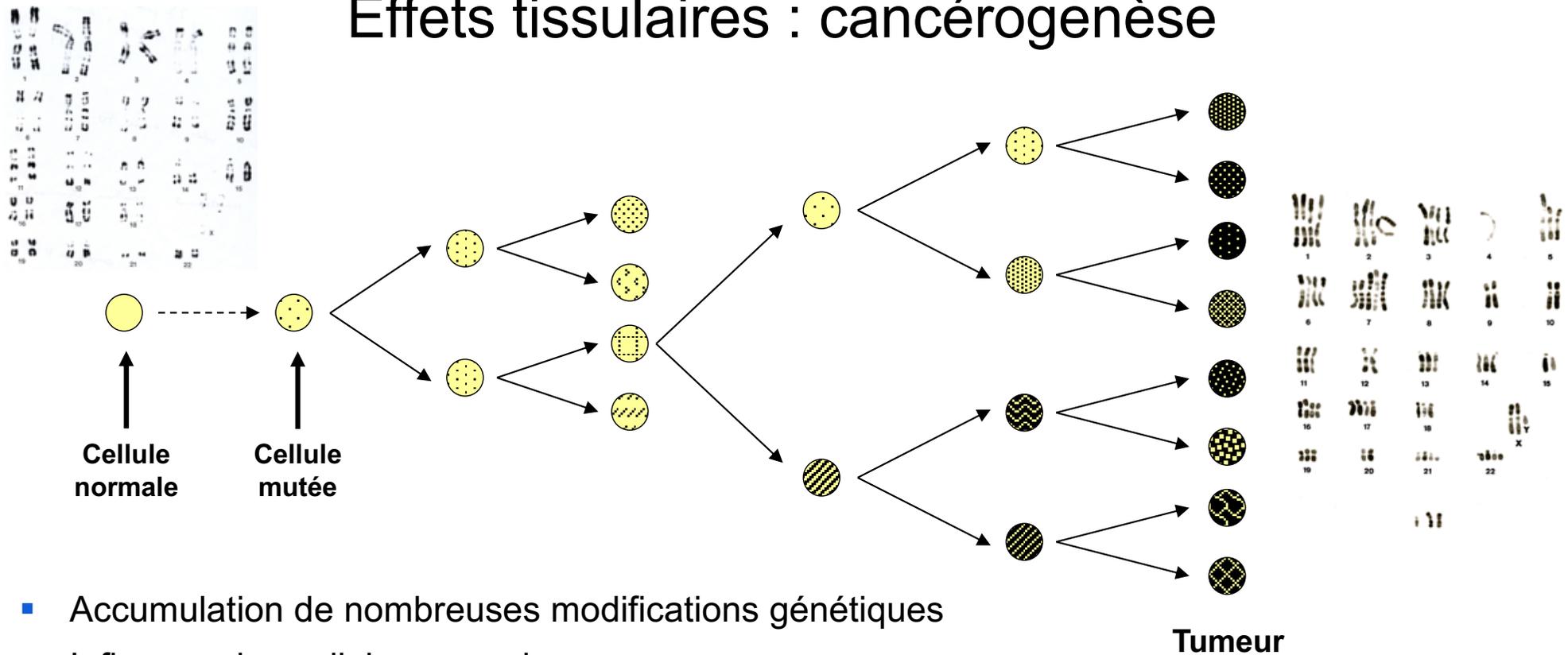
gravité indépendante de la dose

Hypothèse de gestion  
relation linéaire  
sans seuil

- Effets déterministes : on peut les éviter si niveau d'exposition inférieur au seuil d'apparition de ces effets  $\Rightarrow$  gestion "simple"
- Effets stochastiques : impossible de les éviter car, selon l'hypothèse d'une relation linéaire sans seuil, le risque zéro n'existe pas  $\Rightarrow$  réel problème en radioprotection

Tout commence au niveau cellulaire,  
mais ce n'est que le début...

# Effets tissulaires : cancérogenèse



- Accumulation de nombreuses modifications génétiques
- Influence des cellules normales
- Rôle du système immunitaire
- Influence d'autres agents "toxiques" (tabac, alcool, produits chimiques...)
- Influence de mutations prédisposant à l'apparition de cancers (BRCA1, BRCA2, TP53...)
- .....

L'estimation du risque est basé sur l'excès de cancers (épidémiologie)

Quelque soi(en)t le(s) mécanisme(s)