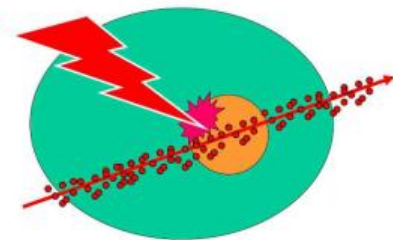


# RADIOBIOLOGIE ET RADIOPATHOLOGIE

Dr MEBARKI  
Tlemcen 2013

1

## LA RADIOBIOLOGIE



- La radiobiologie est l'étude scientifique des effets biologiques des rayonnements ionisants sur les êtres vivants.

2

## Plan

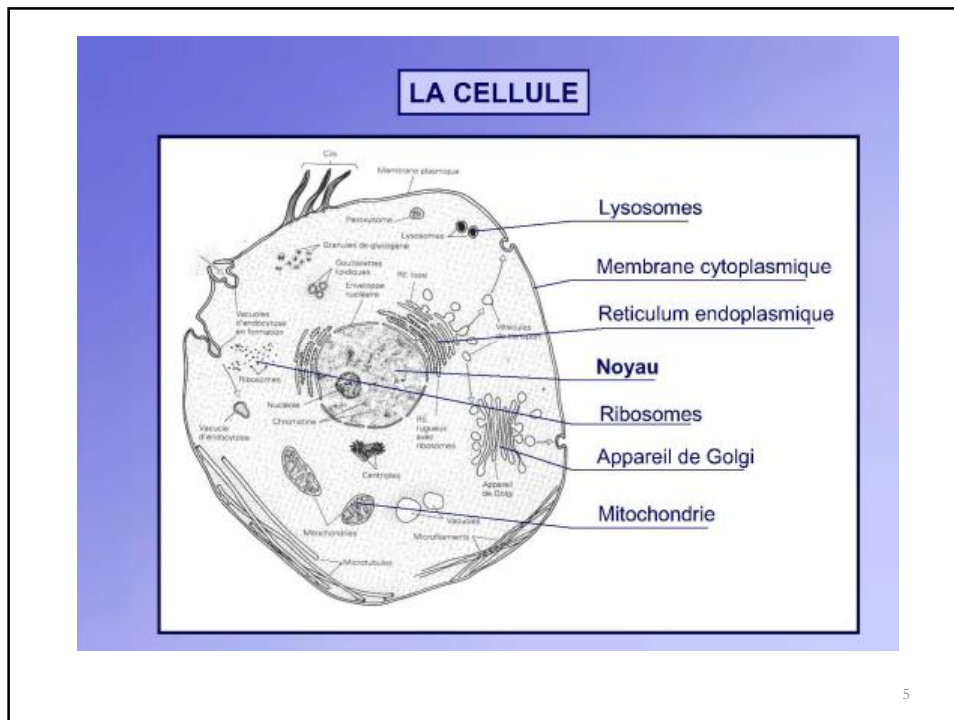
- 1) Notions générales
- 2) Lésions moléculaires.
  - 2.1 Principe général.
  - 2.2 Radiolyse de l'eau.
  - 2.3 Effets des RI sur l'ADN.
- 3) Lésions cellulaires.
  - 3.1 Mort cellulaire.
  - 3.2 Retard de mitose.
  - 3.3 Restauration cellulaire.
- 4) Effets sur les tissus humains.
  - 4.1 Effets déterministes.
  - 4.2 Effets stochastiques.

3

## Plan

- 1) Notions générales
- 2) Lésions moléculaires.
  - 2.1 Principe général.
  - 2.2 Radiolyse de l'eau.
  - 2.3 Effets des RI sur l'ADN.
- 3) Lésions cellulaires.
  - 3.1 Mort cellulaire.
  - 3.2 Retard de mitose.
  - 3.3 Restauration cellulaire.
- 4) Effets sur les tissus humains.
  - 4.1 Effets déterministes.
  - 4.2 Effets stochastiques.

4



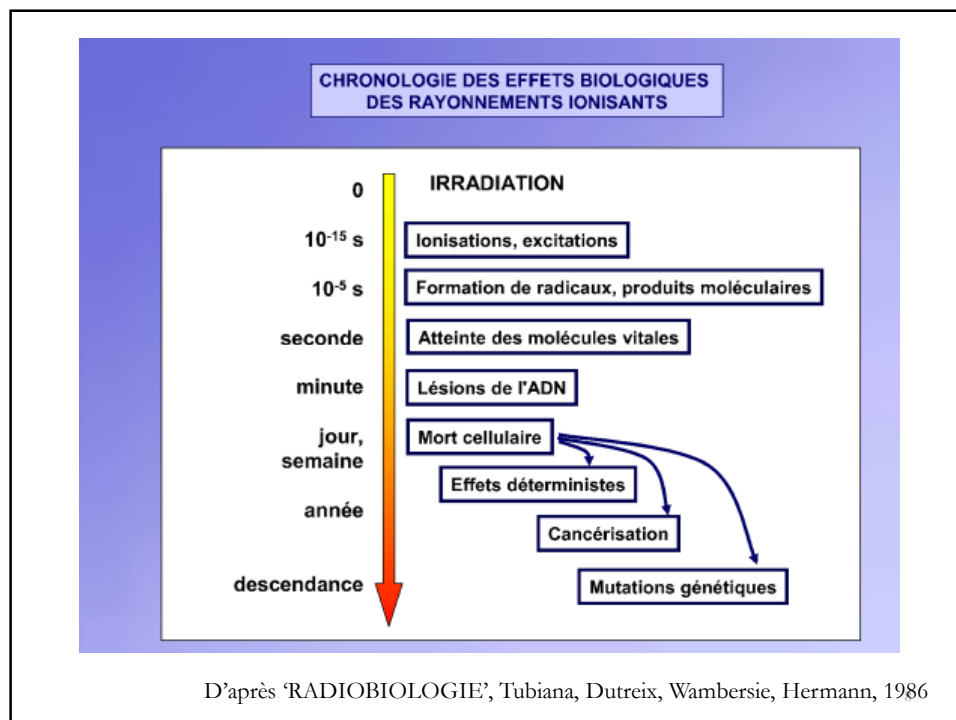
### - Le parcours des rayonnements

Le parcours des rayonnements est directement lié au transfert linéique d'énergie (TLE: le quotient d'énergie E déposée dans un volume d'intérêt par longueur moyenne de trajectoire de la particule) et il convient d'en retenir les ordres de grandeur suivants

	Aire	Eau et Tissus
Alpha	10 Cm	Quelques $\mu\text{m}$
Bêta	1 m	1mm
X, gamma	> 10 ou 100 m	10 <sup>aine</sup> Cm
Neutrons	> 10 ou 100 m	10 <sup>aine</sup> Cm

## Rappels : le TEL

- Transfert linéique d'énergie.
- A énergie égale, plus le TEL est grand plus le pouvoir d'ionisation est élevé et le parcours réduit
- En ordre de TEL décroissant on a:
  - $\alpha$
  - $\beta$
  - $\gamma$  et X



## Plan

- 1) Notions générales
- 2) Lésions moléculaires.
  - 2.1 Principe général.
  - 2.2 Radiolyse de l'eau.
  - 2.3 Effets des RI sur l'ADN.
- 3) Lésions cellulaires.
  - 3.1 Mort cellulaire.
  - 3.2 Retard de mitose.
  - 3.3 Restauration cellulaire.
- 4) Effets sur les tissus humains.
  - 4.1 Effets déterministes.
  - 4.2 Effets stochastiques.

9

## Lésions moléculaires au niveau de la cellule

Atteinte des molécules de la cellule

**1– Lésions cytoplasmiques:** Les protéines lésées sont simplement inutilisées par la cellule

**2– Lésions membranaires**

- Altération des structures membranaires
- Dégradation des récepteurs membranaires
- Dégradation des systèmes de transport et des flux ioniques

10

## Lésions moléculaires au niveau de la cellule

**3– Lésions nucléaires** : L'ADN constitue la cible des RI. Radiosensible (+) et importance ++ dans la vie cellulaire

- Effet sur l'ADN
- Réponse de l'ADN? Réparation
- Conséquence chromosomique
- Altération génétique

11

## Etape physique

- Excitation : transfert d'énergie à un atome provoquant le passage d'un électron d'une orbite donnée à une orbite plus externe d'énergie supérieure (électron moins lié)
- Ionisation : transfert d'énergie provoquant l'expulsion d'un électron, avec la création d'un vide dans le cortège électronique de l'atome

## Etape chimique

- 1) Action directe : transfert d'énergie directement sur les macromolécules
- 2) Action indirecte : formation de radicaux libres par radiolyse des molécules d'eau

## 2 TYPES D'EFFET

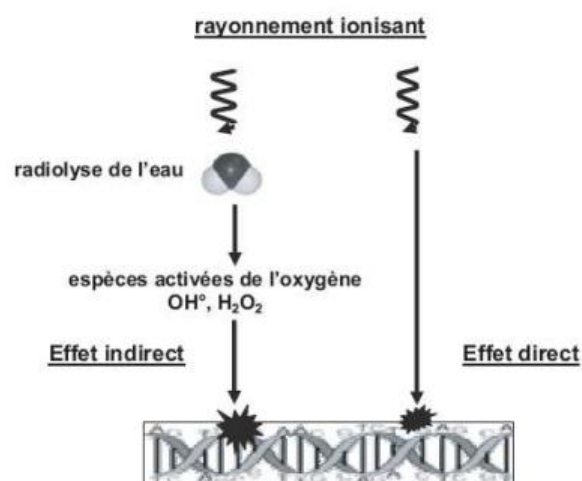


Figure 4.1. Effet direct et indirect du rayonnement ionisant sur l'ADN.

## EFFET DIRECT ET EFFET INDIRECT SUR UNE SOLUTION AQUEUSE

- la cellule: ≈considérer que c'est une solution aqueuse de macromolécules constituée de 80% d'eau.
- Les RI ont, logiquement, une action sur la cellule en faisant appel à deux mécanismes fondamentaux:
  - Une attaque directe des macromolécules. C'est **l'effet direct** des rayonnements. Cet effet est classiquement considéré comme relativement peu important,
  - Une attaque de l'eau, aboutissant à sa radiolyse avec la création d'espèces radicalaires puis moléculaires qui interagiront avec les molécules du soluté. C'est **l'effet indirect**, prépondérant en biologie.

15

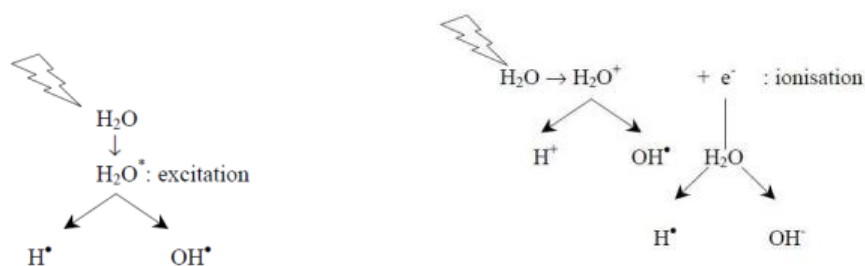
## Plan

- 1) Notions générales
- 2) Lésions moléculaires.
  - 2.1 Principe général.
  - 2.2 Radiolyse de l'eau.
  - 2.3 Effets des RI sur l'ADN.
- 3) Lésions cellulaires.
  - 3.1 Mort cellulaire.
  - 3.2 Retard de mitose.
  - 3.3 Restauration cellulaire.
- 4) Effets sur les tissus humains.
  - 4.1 Effets déterministes.
  - 4.2 Effets stochastiques.

16



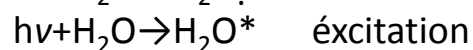
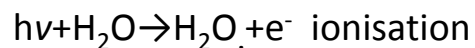
## Radiolyse de l'eau



17

### EVENEMENTS CONDUISANT AUX EFFETS BIOLOGIQUES DES RI

Les effets biologiques des RI sont les conséquences d'événements physiques initiaux représentés par les interactions entre rayonnements et matière (ionisations, excitations).

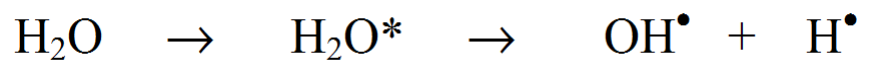


$\text{H}_2\text{O}^\bullet$  est un radical libre (avec un électron non apparié)

18

## Décomposition radicalaire de l'eau

- Elle est due à la perte d'un électron qui participait à la cohésion de la molécule.
- A côté de cette ionisation, peut se produire un phénomène d'excitation, mais qui aboutirait à une décomposition



19

On appelle radical libre tout atome ou toute molécule ayant un électron non apparié. Un radical peut être ionisé ou non.

Les molécules ionisées ou excitée sont très instables.

Le bilan de la décomposition radicalaire de l'eau est l'apparition d'oxydants puissants (hydroxyles  $\text{OH}^\bullet$ ), de réducteurs ( $\text{H}^\bullet$ ) et d'électrons aqueux.

20

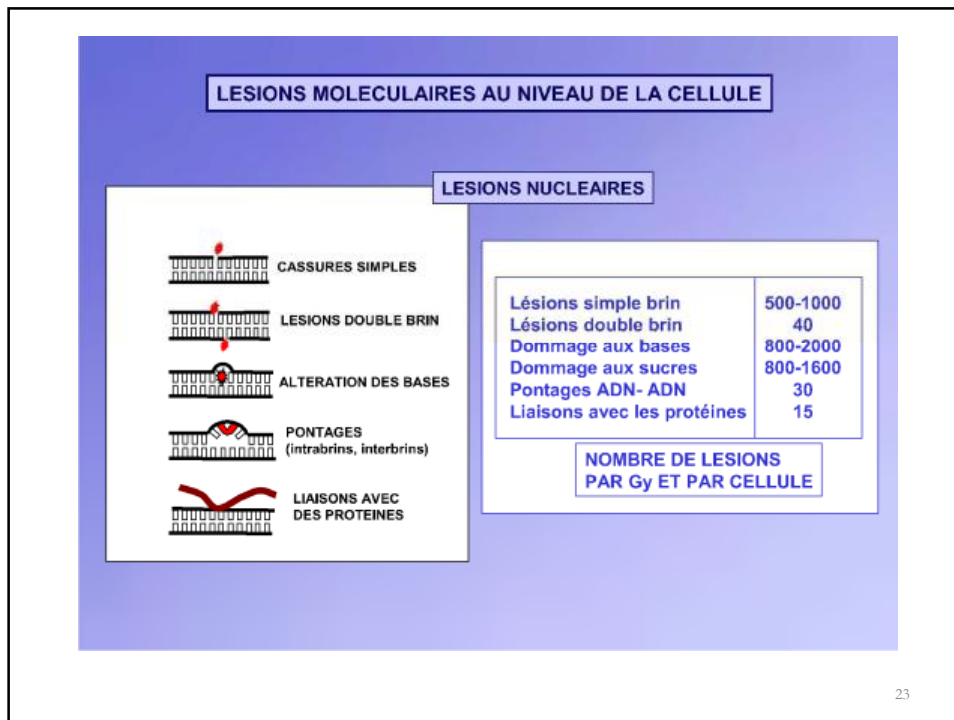
## Plan

- 1) Notions générales
- 2) Lésions moléculaires.
  - 2.1 Principe général.
  - 2.2 Radiolyse de l'eau.
  - 2.3 Effets des RI sur l'ADN.**
- 3) Lésions cellulaires.
  - 3.1 Mort cellulaire.
  - 3.2 Retard de mitose.
  - 3.3 Restauration cellulaire.
- 4) Effets sur les tissus humains.
  - 4.1 Effets déterministes.
  - 4.2 Effets stochastiques.

21

## Lésions à l'ADN

- Cassures simple-brin : fréquentes; réparation facile
- Cassures double-brin : plus rares, de réparation difficile
- Altération des bases (bases pyrimidiques ++)
- Pontages intra-ADN (ex: dimères de thymidine)
- Liaison avec des protéines



## Mécanismes de réparation

- Réparations parfaites ou fidèles
- Réparations fautives

**REPARATION DE L'ADN**

**ACTION D'UNE LIGASE**

**EXCISION RESYNTHESE**

A) Altération de l'ADN (ici dimère de thymine)

B) Une endonucléase coupe l'ADN de part et d'autre de la lésion

C) La partie lésée est éliminée

D) Une polymérase et une ligase synthétisent et lient une fraction neuve d'ADN

**Réparation fidèle**

25

**REPARATION DE L'ADN**

**RECOMBINAISON OU REPARATION POST REPLICATIVE**

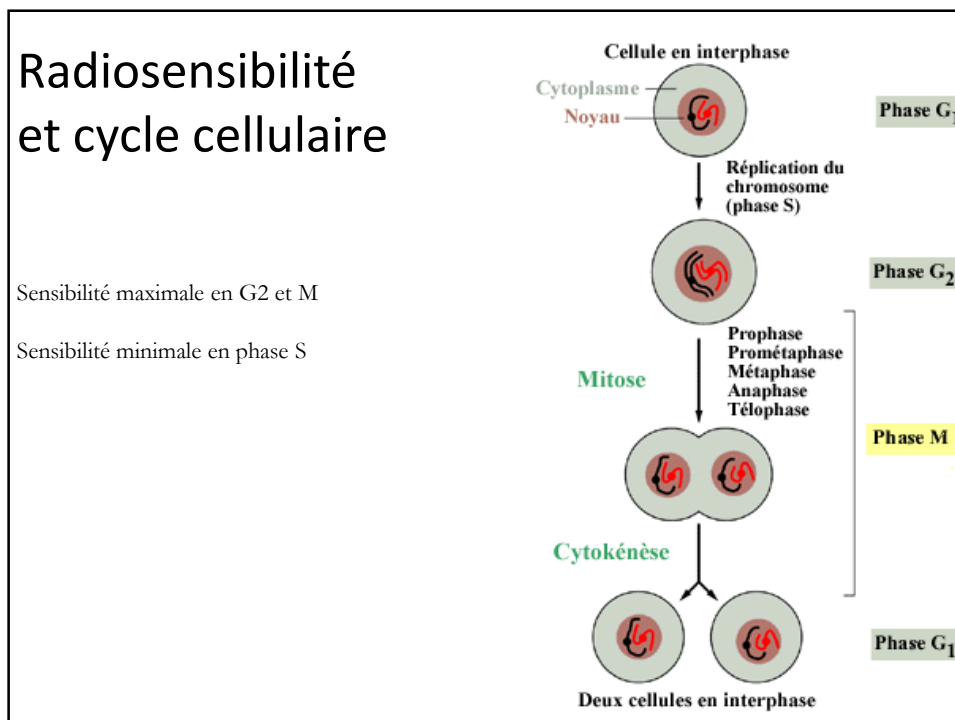
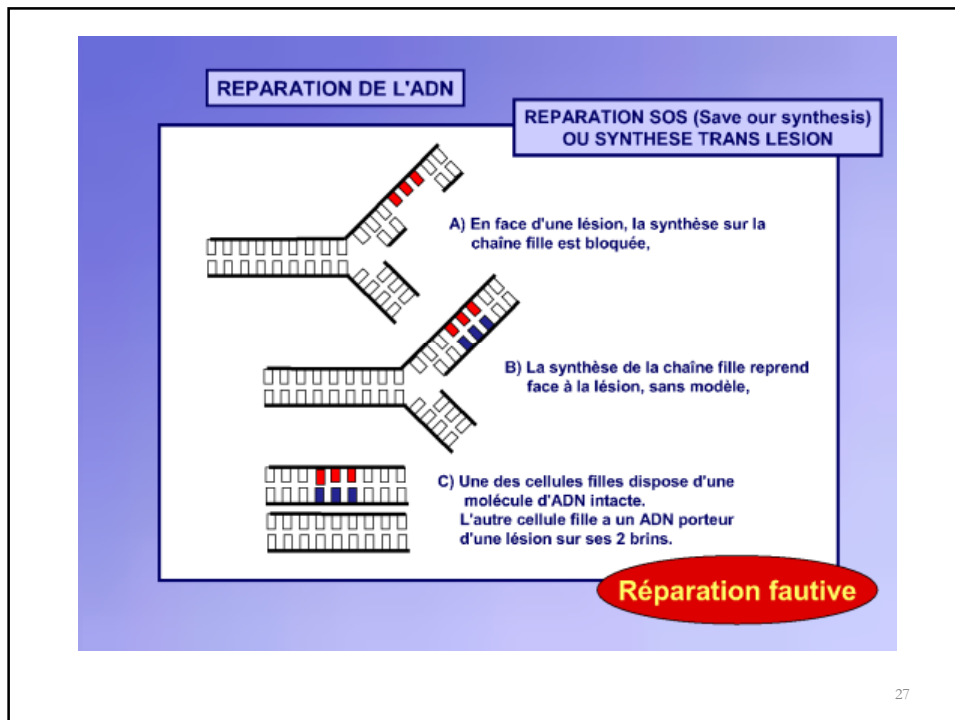
A) En face d'une lésion (chaîne mère), il y a une brèche (chaîne fille),

B) Cette brèche est comblée par le transfert d'un segment provenant de la chaîne mère de l'autre brin, Les 2 brins ont une lésion ou une brèche face à une chaîne saine

C) Chaque brin subit un processus d'excision resynthèse

**Réparation fidèle**

26



***Influence de la phase du cycle cellulaire sur l'effet létal.***

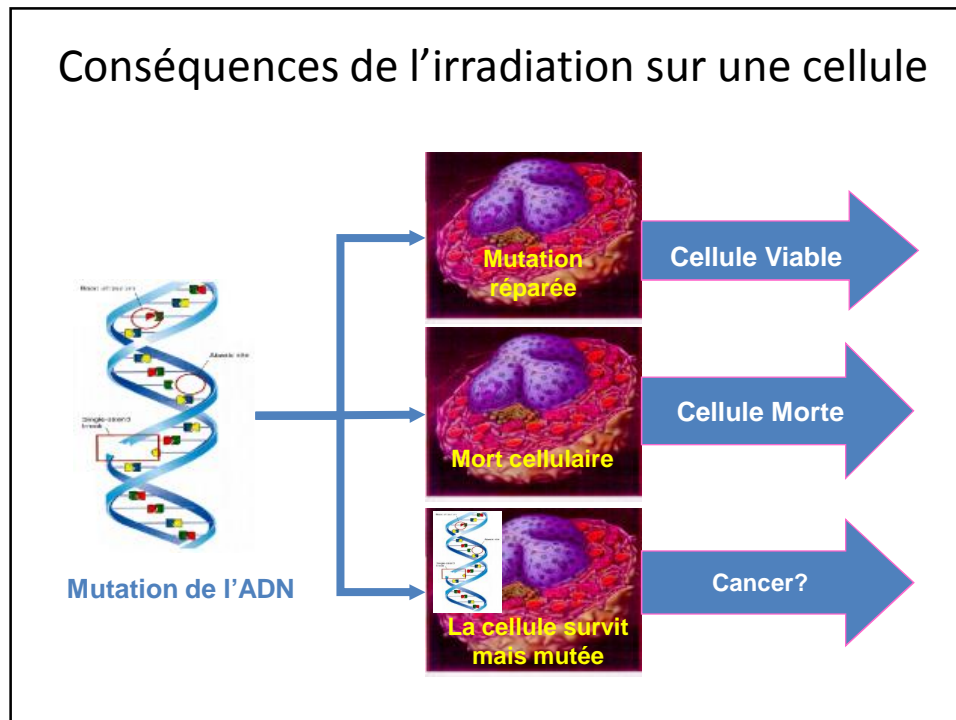
Le cycle cellulaire est constitué de 5 phases:

- G1 (6h) = synthèse des enzymes nécessaires à la synthèse d'ADN,
- S (10h) = synthèse de l'ADN,
- G2 (5h) = préparation à la mitose,
- M (1h) = mitose,
- G0 (durée variable) = fonctions physiologiques.

Les cellules sont le plus radiosensibles pendant la phase G2 et la mitose.

## Plan

- 1) Notions générales
- 2) Lésions moléculaires.
  - 2.1 Principe général.
  - 2.2 Radiolyse de l'eau.
  - 2.3 Effets des RI sur l'ADN.
- 3) Lésions cellulaires.
  - 3.1 Mort cellulaire.
  - 3.2 Retard de mitose.
  - 3.3 Restauration cellulaire.
- 4) Effets sur les tissus humains.
  - 4.1 Effets déterministes.
  - 4.2 Effets stochastiques.



## LOIS DE BERGONIE ET TRIBONDEAU

**“PLUS UNE CELLULE EST:**

- JEUNE,
- PEU DIFFERENCIÉE,
- A FORTE ACTIVITE DE REPRODUCTION,

**PLUS ELLE EST RADIOSENSIBLE”**



## radiosensibilité cellulaire

- Nature des cellules : les tissus à renouvellement rapide sont plus radiosensibles que les cellules à renouvellement lent.
- \* Dans l'ordre de radiosensibilité décroissant :
  - Tissu embryonnaire
  - Tissu hematopoéitique
  - Gonades/cristallin
  - Epiderme
  - Muqueuse intestinale
  - Tissus conjonctif et musculaire
  - Tissu nerveux

33

## EFFETS AU NIVEAU CELLULAIRE

- RADIOSENSIBILITE INTRINSEQUE
  - MODIFICATIONS DU CYCLE CELLULAIRE
  - REDUCTION DE L'ESPERANCE DE VIE
- **MODIFICATIONS LETALES DE L'ADN**
  - MORT CELLULAIRE
  - NÉCROSE CELLULAIRE
  - MORT MITOTIQUE
  - APOPTOSE
- **MODIFICATIONS VIABLES DE L'ADN**
  - MUTATIONS
  - CANCERISATION

34

## Plan

- 1) Notions générales
- 2) Lésions moléculaires.
  - 2.1 Principe général.
  - 2.2 Radiolyse de l'eau.
  - 2.3 Effets des RI sur l'ADN.
- 3) Lésions cellulaires.
  - 3.1 Mort cellulaire.
  - 3.2 Retard de mitose.
  - 3.3 Restauration cellulaire.
- 4) Effets sur les tissus humains.
  - 4.1 Effets déterministes.
  - 4.2 Effets stochastiques.

35

### **Le retard de mitose.**

- Lorsque la dose de RI est relativement faible ( qq dizaines de mGy) il n'y a pas de mort cellulaire mais éventuellement uniquement un retard de mitose de quelques heures (allongement de la phase G2 ou de la phase S)

## Plan

- 1) Notions générales
- 2) Lésions moléculaires.
  - 2.1 Principe général.
  - 2.2 Radiolyse de l'eau.
  - 2.3 Effets des RI sur l'ADN.
- 3) Lésions cellulaires.
  - 3.1 Mort cellulaire.
  - 3.2 Retard de mitose.
  - 3.3 Restauration cellulaire.
- 4) Effets sur les tissus humains.
  - 4.1 Effets déterministes.
  - 4.2 Effets stochastiques.

37

### **La restauration cellulaire.**

Dans les premières heures qui suivent une irradiation, les cellules peuvent réparer une partie des dommages causés. Les cellules saines sont capables de réparer leurs lésions beaucoup plus rapidement que les cellules cancéreuses,

38

## Plan

- 1) Notions générales
- 2) Lésions moléculaires.
  - 2.1 Principe général.
  - 2.2 Radiolyse de l'eau.
  - 2.3 Effets des RI sur l'ADN.
- 3) Lésions cellulaires.
  - 3.1 Mort cellulaire.
  - 3.2 Retard de mitose.
  - 3.3 Restauration cellulaire.
- 4) Effets sur les tissus humains.
  - 4.1 Effets déterministes.
  - 4.2 Effets stochastiques.

39

## CONSEQUENCES D'IRRADIATIONS SUR L'ORGANISME

- Les irradiations ionisantes ont deux types d'effets différents:
- **1/ L'EFFET ALEATOIRE OU STOCHASTIQUE** <1Gry
- Une irradiation a dose égale d'une population donne au hasard → un effet aléatoire **tardive** chez certains individus, indépendante de la dose reçue (pas de dose seuil)  
ex: l'apparition de néoplasies qui surviennent après plusieurs années d'irradiation
- **2/ L'EFFET NON ALEATOIRE** : Il s'observe au dessus 1Gray; ces effets généralement **précoces** beaucoup plus sévères que la dose reçue est élevée.

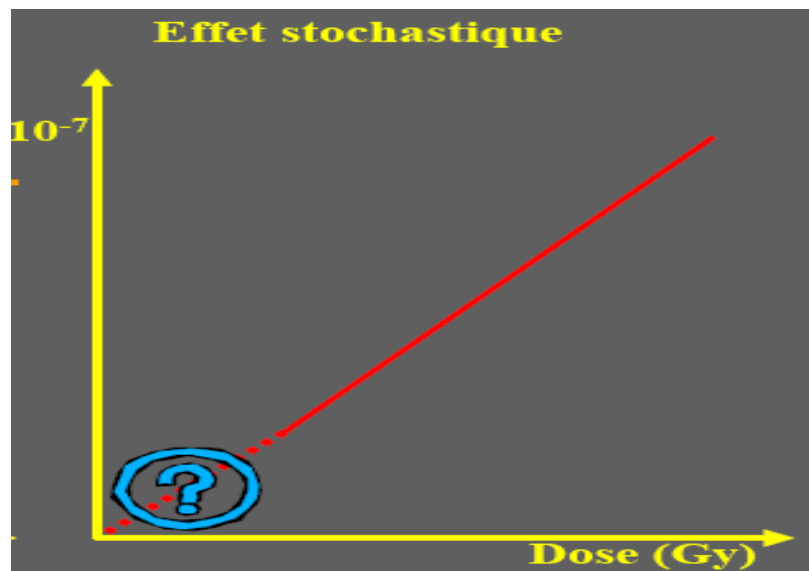
40

## Effets déterministes ou obligatoires

### Caractéristiques générales

- liés à la mort cellulaire
- effets précoces ou à moyen terme (quelques heures à quelques mois)
- effet à seuil
- caractère obligatoire : apparaissent chez tous les sujets ayant reçu une dose suffisante
- gravité proportionnelle à la dose

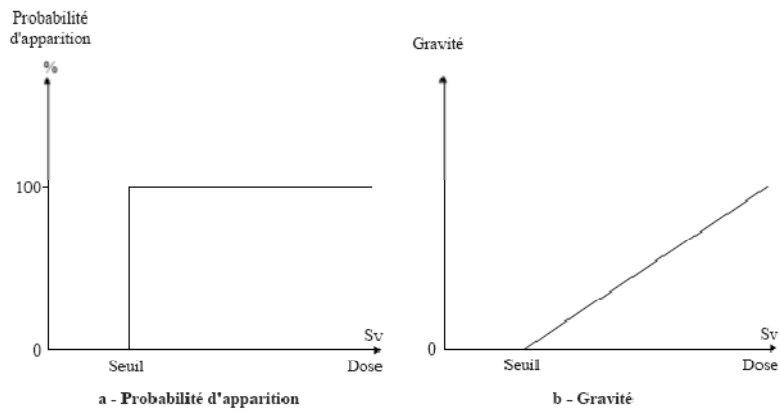
41



**EFFETS ALEATOIRES ET NON ALEATOIRES DES RADIATIONS**

42

## Apparition et gravité d'un effet non aléatoire



43

## Plan

- 1) Notions générales
- 2) Lésions moléculaires.
  - 2.1 Principe général.
  - 2.2 Radiolyse de l'eau.
  - 2.3 Effets des RI sur l'ADN.
- 3) Lésions cellulaires.
  - 3.1 Mort cellulaire.
  - 3.2 Retard de mitose.
  - 3.3 Restauration cellulaire.
- 4) Effets sur les tissus humains.
  - 4.1 Effets déterministes.
  - 4.2 Effets stochastiques.

44

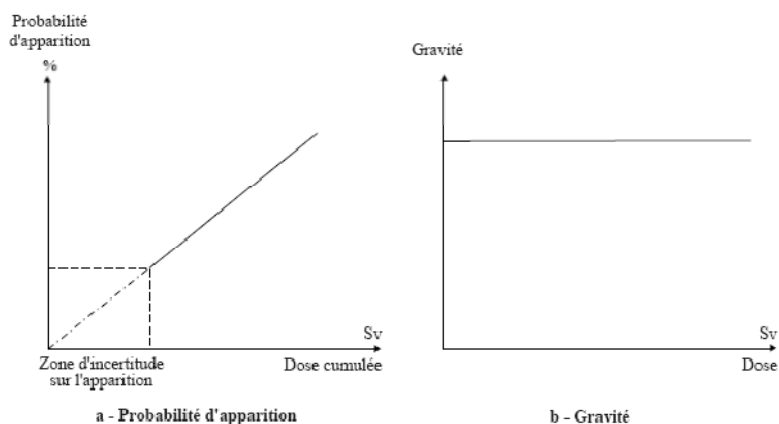
## Effets stochastiques ou aléatoires

### Caractéristiques générales

- liés à la transformation cellulaire
- effets tardifs (plusieurs années ou dizaines d'années)
- sans seuil
- caractère aléatoire : n'apparaissent que chez quelques sujets, même pour doses élevées
- le plus souvent irréversibles spontanément
- gravité indépendante de la dose
- fréquence d'apparition dans la population exposée proportionnelle à la dose

45

## Apparition et gravité d'un effet aléatoire



46

## Radiosensibilisateurs, effet oxygène

- Quantifié par l'OER (Oxygen Enhancement Ratio)  
Rapport de la dose donnée en anoxie à la dose donnée sur un tissu bien oxygéné pour obtenir le même effet biologique.
- Pour des rayonnements à faible TLE, on constate que les doses nécessaires pour obtenir un effet donné sont jusqu'à 3 fois plus élevées quand les cellules soumises à l'irradiation sont hypoxiques.
- Pour donner son effet de potentialisation, l'oxygène doit être présente au moment de l'irradiation.
- L'effet oxygène explique la médiocre radiosensibilité des tumeurs mal vascularisées

47

## L'efficacité biologique relative:

- Les doses nécessaires pour obtenir un effet biologique donné varie selon la nature des irradiations utilisées.
- L'EBR d'un type de radiation= coefficient qui compare différents RI en termes d'effets biologiques:
- plus un RI a un fort TLE, plus son EBR est élevée

$$EBR = \frac{D_{référence}}{D_{étudié}}$$

48



- **Exemple**

Pour obtenir un même effet biologique, il faut une irradiation  $g$  :

- de 4 Gy, considérée comme référence, et seulement de 2 Gy neutrons.
- EBR  $n/g = D_g / D_n = 4/2 = 2$

49

## Effets tératogènes des rayonnements ionisants

Effets tératogènes = anomalies provoquées au “foetus” par un agent extérieur.

On distingue 3 étapes après fécondation :

1. Période de préimplantation (de 0 à 7-9 jours)
2. Période d'organogenèse (de 10 jours à la fin du 2<sup>ème</sup> mois)
3. Période foetale

Pré-implantation 0-08j	Organogenèse 9-60j	Période foetale 60- 270j
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Mort in-utéro</li> <li>-Avortement: dose de 3,5Gray entraîne un avortement dans la majorité des cas.</li> <li>- Croissance et survie post natale normale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Mort in-utéro (au début de l'organogenèse )</li> <li>-Malformation pour des doses &gt;0,5Gray.</li> <li>-Mort néo-natale et post-natale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Défaut de croissance</li> <li>-Fragilité post natale</li> <li>-Mal formation nerveuses</li> <li>-Cancer de l'enfant</li> </ul>