

Radiobiologie-synthèse

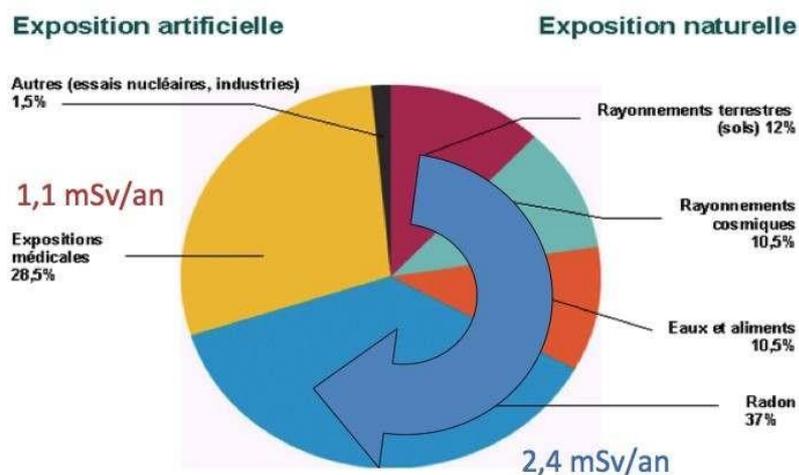
Radiobiologie

Partie 1 : biologie et cellulaire

Chapitre I : Introduction générale

I. radiations ionisantes dans notre vie quotidienne

La radiobiologie est l'étude des interactions entre 2 partenaires : la matière vivante et les radiations. Ces dernières peuvent être définies comme transferts d'énergie d'un corps à un autre après passage dans le milieu environnant.



Notre monde est radioactive ainsi que notre corps mais à des quantités très basses. Cette radioactivité est présente sous différentes formes :

- une radioactivité naturelle : rayonnement terrestre, rayonnement cosmique, eaux et aliments et le radon
- Une radioactivité artificielle : milieu médical, essais nucléaires, industrie

rem : L'exposition médicale qui valait avant 28,5% des irradiations a depuis bien augmenté

Ces radiations peuvent d'abord nous atteindre de l'extérieur, ce sont les radiations externes et également par atteinte interne (inhalation, ingestion). Pour ces 2 types d'irradiation, il y a des précautions à prendre

1. Exposition basale aux radiations ionisantes

1.1 Origine naturelle

- **Origine tellurique :** Au moment de la formation de la Terre, tous les noyaux dans le magma initial étaient instables, radioactifs. La durée de demi-vie de ces atomes étant maintenant dépassée, il ne reste que ceux dont les périodes sont de l'ordre du milliard d'années : **les radionucléides primordiaux**.

Ceux qui interviennent encore sont : le Potassium 40 (milieu terrestre), le radium 87 (milieu marin) et les éléments lourds tels que l'uranium 235-238 et le thorium 232

- **Origine cosmique** : Emis par des sources galactiques, solaires ou extragalactiques constituées de protons (75%), de noyaux atomiques (hélium, noyaux lourds) , de photons (X et γ) , d'électrons et de neutrons. Lorsque ces particules entrent en collision avec la Terre, elles sont absorbées et induisent alors des réactions nucléaires => radioactivité. Les 2 radionucléides qui participent à la radioactivité sont le tritium (^3H) et Carbon 14.

Protection : l'atmosphère et le champ magnétique terrestre diminuent le taux de radioactivité qu'on a . Au plus on va haut dans l'atmosphère au plus la radioactivité sera élevée.

1.2 source artificielle :

- **Centrale nucléaire** : mais à l'état normal ce ne sont pas elles qui contaminent le plus
- **Utilisation médicales** : la source la plus importante d'irradiation. En fonction de la période, ce risque peut s'accroître (beaucoup d'examen car problème de santé, etc). En radiologie dentaire , la dose est de 6 mSv et pour un scanner abdominal, elle est de 10 mSv . Il faut donc faire une concession entre belle image à analyser / dose reçue par le patient .
- **Essai nucléaire** : dans les années 60.
- **Irradiation domestique**. A cause essentiellement du Radon

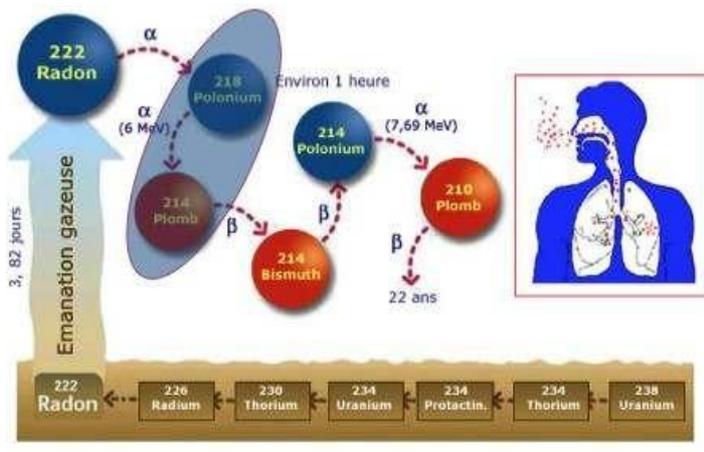
2. Variation de l'exposition :

L'exposition à l'irradiation naturelle est variable selon la masse corporelle , les endroits, l'altitude , la fonction et la nature du sol ainsi que sa teneur en radon

Le type de roche qui constitue le sol va émettre plus ou moins des radiations . A l'intérieur des habitations, on cumule tout ce qui vient du sol ainsi que les matériaux de construction.

Le radon est un gaz radioactif justement émis par ces roches. Il est issu de la dégradation de l'uranium et varie en quantité selon le type de roche. (sous-sol volcanique et granites , matériaux de construction). Ce gaz pénètre dans les constructions par des fissures et trous dans les murs et les fondations. Il est généralement présent dans le sous-sol et est aspiré dans l'habitation en raison de la moindre pression atmosphérique à l'intérieur surtout en période de chauffage . Dans les endroits peu ventilés , il peut atteindre des concentrations élevées. A l'extérieur de l'habitation, par contre, la concentration de radon varie peu.

- Effet du radon sur la santé



Ce gaz est reconnu comme cancérigène pulmonaire. En effet, une fois inhalé, le radon continue sa décroissance à l'intérieur du poumons et se transforme en isotope du plomb.

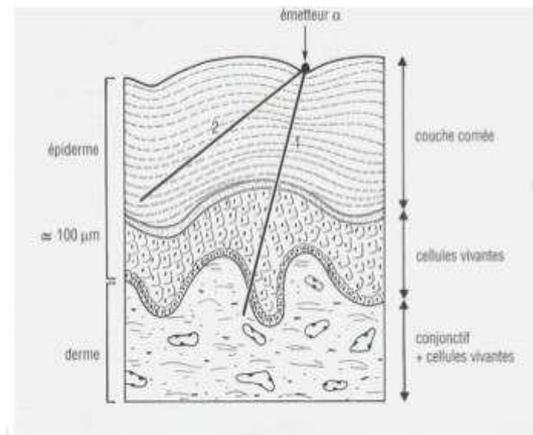
Durant cette transformation, il passe par des intermédiaire Polonium 218 et polonium 214 qui émettent des rayons alpha, très nocifs pour les cellules vivantes lorsqu'ils sont à leur contact. Ces différents composés restent fixés notamment aux cellules pulmonaires ce qui engendrera des cancers du poumon.

II. Types de rayons et effets biologiques

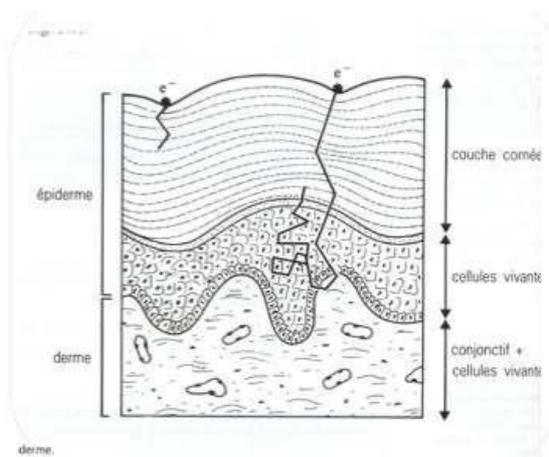
1. Rayonnement alpha

Les particules sont très **grosses**, pénètrent et sont facilement absorbées par la peau et, surtout, elles ne sont pas déviées. En reprenant une coupe histologique de la peau, on se rendra compte que le rayonnement traversera alors toutes les couches de dont notamment les cellules particulièrement sensibles de la **couche germinative**. Soit les cellules touchées seront éliminées soit elles se reproduiront et transmettront leur anomalie.

Rem : A l'exception des zones où la peau est extrêmement fine, ces rayonnements alpha n'atteignent pas, ou très peu les cellules vivantes de l'épiderme.



2. Rayonnement bêta



Ces rayonnements sont de **masse faible** et les particules sont vite déviées (interactions avec les électrons ou noyaux des atomes rencontrés).

La déviation est d'autant plus fréquente que l'énergie de la particule est faible car en allant moins vite, les interactions sont plus fréquentes. Si on regarde le nombre qui compose le tissu et le nombre de cellules touchées, le rayonnement bêta touchera plus de cellules.

En conclusion, ce type de rayonnement touchera surtout les **cellules vivantes de l'épiderme**.

3. Interactions entre les rayonnements ionisants et la matière

L'énergie perdue sur place est communiquée au milieu traversé. Les conséquences les plus importantes de ces interactions sont : l'ionisation (en dehors de l'atome) et l'excitation (a l'intérieur de l'atome) des atomes et molécules en présence

L'ionisation peut avoir un rayonnement de type direct (alpha ou bêta) ou de type indirectement (RX, gamma, neutron) passant par une molécule intermédiaire de type eau.

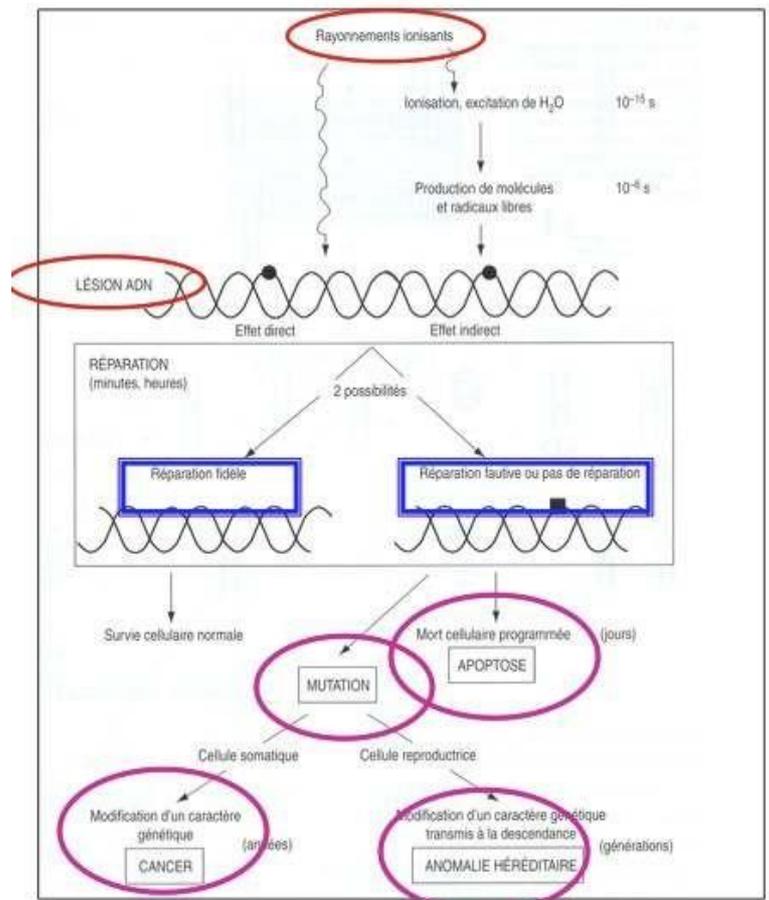
Chapitre II : la radiochimie et les effets sur l'ADN

1. Les effets physicochimiques des radiations

Les radiations ionisantes touchent de manière aléatoire la matière vivante et toutes les molécules qui la constituent (protéine, lipides, ARN, ADN) Si une molécule protéine ou lipidique es touchées par un rayonnement, il n'y aura généralement pas de perturbation graves dans la cellules car il existent des milliers d'autres molécules identiques qui pourront remplacer celles endommagées. Si une molécule d'ARN est lésée, d'autres molécules d'ARN pourront être codées à partir de l'ADN.

Par contre, si l'ADN est touchée , et en particulier un gène codant pour un protéine, cette protéine sera anormale. De plus, si la mitose se passe normalement, le gène lésé sera transmis à toutes les cellules filles qui auront donc le même déficit.

Ce risque dépendra de l'endroit touché dans l'ADN (exon ou intron) et du type de gène (fonctionnellement important ou non redondant)



2. Les effets directs

L'énergie est directement absorbée par la cible et excite/ ionise les atomes. On aura donc un transfert d'énergie aux constituants de la molécule ainsi qu'une instabilité due à la rupture des ponts chimique

3. Les effets indirects ou la radiolyse de l'eau

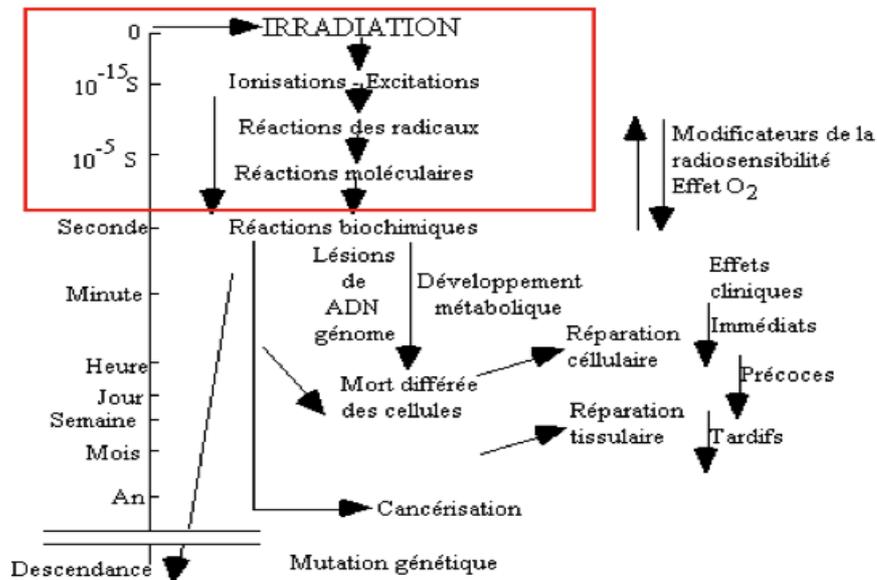
L'énergie n'est pas directement absorbé par la cible mais des espèces réactives sont produites via d'autre molécules (molécules intermédiaire) au pourtour qui, elles, diffuseront pour activer la cible (ex : eau qui compose 80% de notre corps)

Chapitre III : Les effets des radiations ionisantes sur les cellules

Qu'ils soient direct ou indirect, ces effets ionisants auront le même effet sur l'ADN :

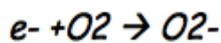
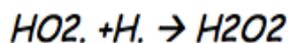
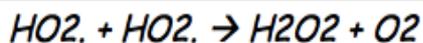
- Modification des bases
- rupture simple
- rupture double brin (homologue ou hétérologue)
- pontage inter- ou intra-brin
- pontage ADN-protéine

1. Les cascades moléculaires



2. Radiosensibilisants et radioprotecteur

2.1 Oxygène



L'oxygène est un facteur qui influence l'efficacité d'une irradiation car elle va permettre l'amplification de cette dernière sur la cellule. Une bonne partie des produits formés sont toxiques et ceci semble expliquer l'effet sensibilisant de l'oxygène.

Une bonne partie des tumeurs mal oxygénées réagissent mal à la radiothérapie.

2.2 Les molécules radioprotectrices

Leur présence diminue les effets nocifs des radiations (Radical thiol R-SH) mais leur mode d'action est mal connu.

NB : On peut mettre cet effet en évidence sur culture cellulaire mais il est difficile de les utiliser chez l'homme à titre de protection contre les effets nocifs des radiations (toxicité lorsqu'elles sont présentes en concentration suffisante pour être actives)

2.3 Classification de variétés de dépôts d'énergie transféré par des rayonnements

Les dégâts causés vont être variable en fonction des doses.

| Dépôt d'énergie | Dimension de la cible | Nature possible de la cible | Fréquence de l'événement par cellule et par gray | Commentaires |
|-------------------|-----------------------|-----------------------------|--|---|
| Faible 32 eV | 2 nm | Segment de l'ADN | 1 000 | Rupture simple brin réparable |
| Modéré 100 eV | 2 nm | Segment de l'ADN | 20-100 | Rupture simple ou double brin. Surtout TLE faible. Réparable ou non |
| Élevé 400 eV | 5-10 nm | Nucléosome | 4-100 | Surtout TLE élevé. Non réparable |
| Très élevé 800 eV | 5-10 nm | Nucléosome | 0-4 | Uniquement TLE élevé. |

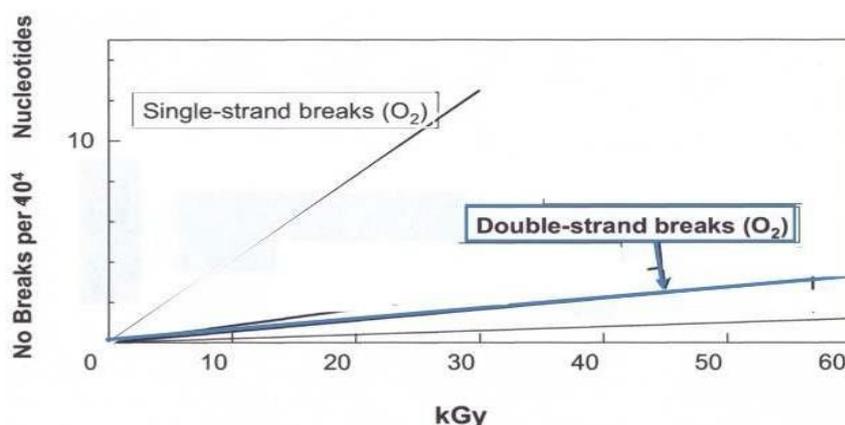
- Cassure simple brin : facilement réparable => 90% des cas bien réparé dans les minutes qui suivent la radiation.
- Augmentation des cassures double brin : plus difficile à réparer => moins nombreuses que les simple brin mais à l'origine des perturbation cellulaire.

2.4 lésions causées par les radiations

On retrouvera des lésions moléculaires avec peu de spécificité mais grande efficacité . Dans la matière vivante, une dose de 1 Gy équivaut à plusieurs milliers de lésions de l'ADN (conséquences possible !!) Dans les différentes phase, c'est la réplication (phase plus sensible) et transcription qui sont touchées.

Les cellules sont heureusement porteuses d'une machinerie pour permettre de réparer ces lésions mais, dans les cas où les réparation sont impossible, il y aura des conséquences biologiques pour les cellules ainsi que des anomalies chromosomique. Ces lésions chromosomiques ou aberrations chromosomiques sont de bon indices des lésions d'une population cellulaire et aide à prédire les effets après l'irradiations.

Rem : ++ radiation => ++ cassure simple brin et double brin(plus faible)

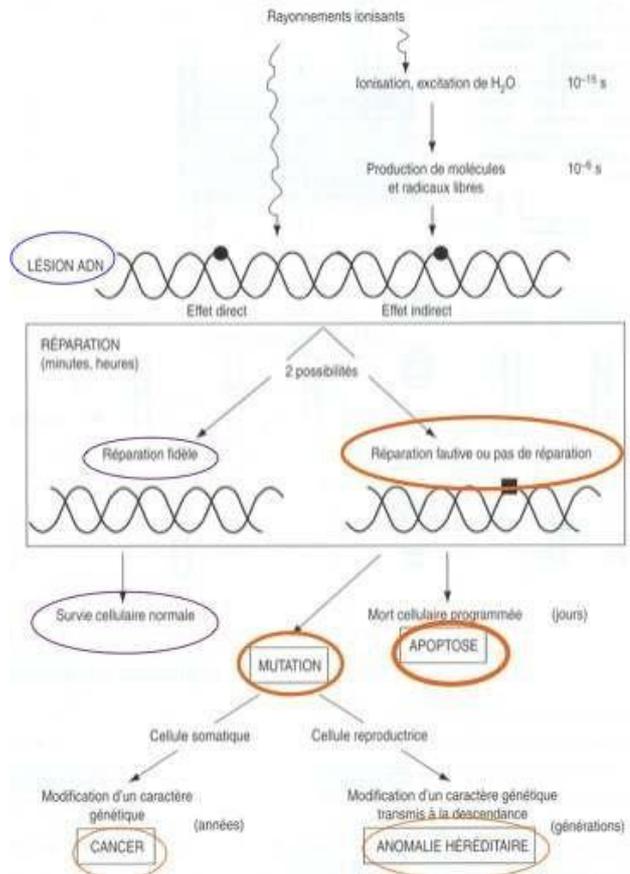


2.5 Lésions résiduelles de l'ADN

Un certain nombre de lésions primaires de l'ADN sont des lésions résiduelles stables c'est à dire transmissible ou non au génome de la descendance cellulaire.

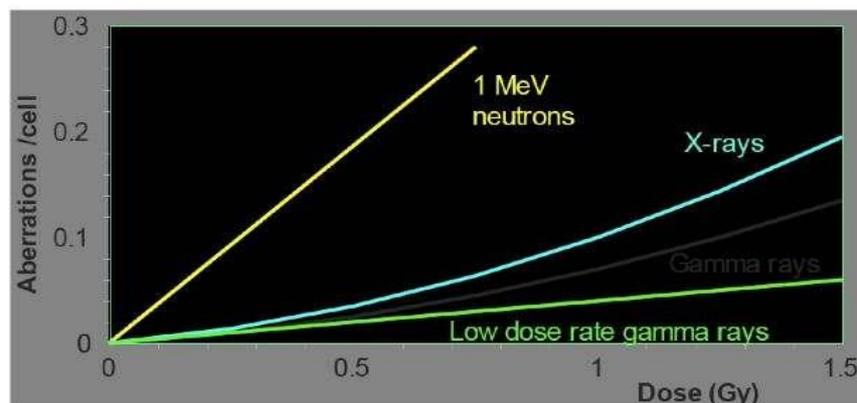
Ces lésions sont soit incompatibles avec la survie et dans ces cas, il y aura **apoptose** soit compatibles avec dans ce cas survie et division.

Il y a évidemment un risque de mutation des cellules somatique (**cancer**) et des cellules sexuelles (**anomalies héréditaires**)



2.6 Caryotype

Pour observer le dégât causé par ces rayonnement aux chromosomes, on peut utiliser un caryotype. Pour ce faire, on fait une prise de sang où l'on reprend les lymphocytes que l'on va bloqué en métaphase via la colchicine. On pourra observer que l'aberration chromosomique est plus importante avec des doses élevées de radiations.



2.7 Conclusion

- Les rayonnements ionisants produisent des lésions ponctuelles des molécules d'ADN distribuées de façon aléatoire
- Il y a des effets directs et des effets indirects
- Ces lésions très instables, dites primaires, seront pour la plupart réparées de façon fidèle
- Les lésions qui échappent au processus de réparation peuvent donner lieu à des lésions résiduelles stables, les seules capable d'expression biologique.

Chapitre IV : Les mécanismes de réparation de l'ADN

Les mécanismes de réparation sont différents selon que l'on se trouve avant ou après la répllication de la cellule. Le système est divisé en deux parties :

- Les senseurs du DNA endommagé
- Les effecteurs qui interviennent dans la réponse (apoptose, protéine réparatrice, checkpoint)

1. Les senseurs du DNA endommagé

La réponse cellulaire initiale est le recrutement de nombreuses protéines sur le site du dommage. Ces foyers sont visible en microscopie après un marquage avec des Ac adéquat. Une des premières étapes de la réparation est la phosphorylation de l'histone H2AX par recrutement de protéines impliquée dans le DDR. La présence de foyers de γ H2AX est une méthode sensible pour détecter la présence de réparation des doubles brins dans la cellule irradiée

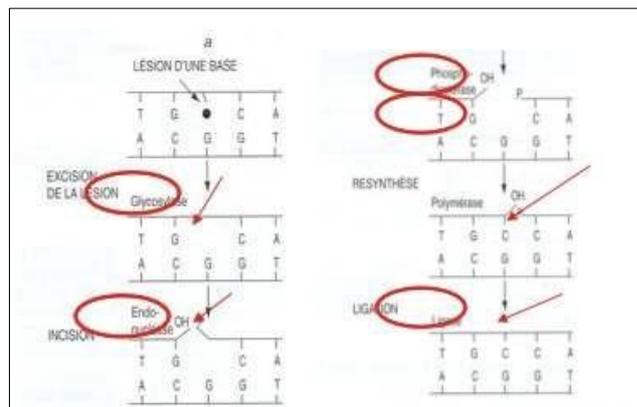
2. Les effecteurs de la réponse

Les senseurs vont activer l'ATM, la DNA-PKcs et l'ATR qui vont phosphoryler, elles aussi, le H2AX mais aussi d'autres protéines ce qui permettra de cibler la zone endommagée et d'envoyer un signal pour activer différents effecteurs. On retrouvera dans ces effecteurs ceux qui répareront l'ADN et ceux qui agiront au niveau du checkpoint .

2.1 Les différentes réparations de l'ADN

Il existe de nombreux mécanisme de réparation. Certains assurent une réparation parfaite, d'autres des réparations fautive , ces dernières pouvant être à l'origine des mutations.

- **Réparation par excision de bases (BER) :** Dans un premier temps, on aura une élimination de la base par glycosylage et par la suite, une section du brin par une endonucléase pour permettre le passage de l'ADN polymérase. Cette ADN polymérase permettra la synthèse le remplacement du fragment lésé en prenant le brin intact comme modèle. Le fragment nouvellement synthétisé sera enfin lié par une ligase.

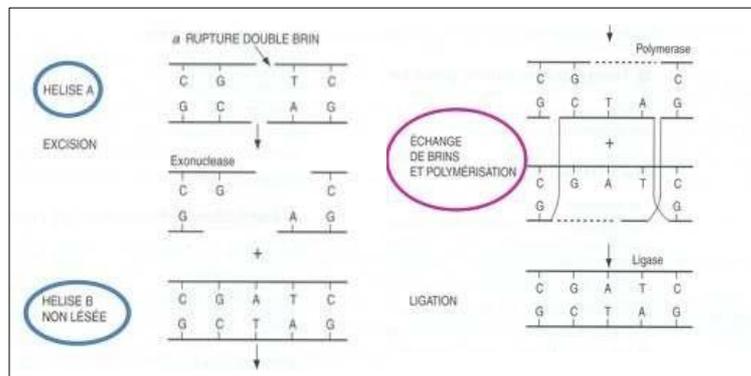


- **Réparation par excision de nucléotides (NER) :** Le processus de réparation de l'ADN par excision de nucléotides est sans doute le plus important et le plus efficace pour éliminer les lésions encombrantes causant des distorsions structurales de l'ADN. Dans ce processus, une ADN glycosylase élimine la base endommagée et une endonucléase clive le désoxyribose. Une ADN polymérase remplit à nouveau l'espace libéré en utilisant la base opposée comme matrice. Enfin, une ADN ligase suture le brin réparé. La dernière étape de ce processus est également utilisée pour la réparation de simples cassures de la chaîne d'ADN. Ce processus de

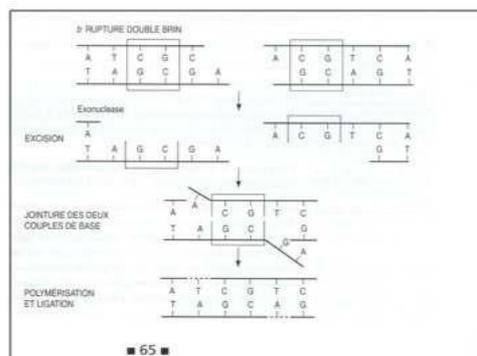
réparation est bien conservé au cours de l'évolution et implique l'action d'une vingtaine de protéines différentes .

- **Réparation des cassures simple-brins (SSBR)** (voir NER)
- **Réparation des bases mal appariées (MMR) (mismatch repair)** Lors de la **réplication** ,il arrive que l'ADN polymérase commette des **erreurs de réplication**. Ceci conduit à l'**incorporation d'un nucléotide incorrect** dans le brin d'ADN synthétisé, en face du brin matrice. Il en résulte un **mésappariement**. Le Mismatch repair est un mécanisme de **surveillance** de l'ADN lors de la réplication qui permet de **réparer préférentiellement ces erreurs** dans le brin nouvellement synthétisé. La reconnaissance du brin matrice par rapport au brin nouvellement synthétisé est basée sur la présence de **méthylations spécifiques** dans le premier, ce qui permet à la cellule de reconnaître la copie de l'original et d'éviter de modifier ce dernier.
- **Réparation des cassures double-brins (BSBR)** : Dans se type de réparation, on trouvera 3

- **la recombinaison homologue** : Ce processus utilise l'**identité des séquences entre chromatides soeurs sur un même chromosome**



- **la recombinaison non homologue** : conduit à la **réunion de deux fragments d'ADN** ne présentant pas ou très peu d'homologie de séquence. La réparation est donc **non fidèle**. L'avantage de cette technique est la rapidité de réparation des rupture mais elles sont aussi à l'origine de diverses anomalies du génome (délétion, insertion, translocation, amplification génique, intégration virale) impliquées dans l'**apparition de maladies génétiques** ou le **développement tumoral**



- **Réparation SOS** : mécanisme **inductible et non fidèle** basé sur la **synthèse d'une nouvelle ADN polymérase**.

2.2 Efficacité des enzymes de réparation de l'ADN

+/- 40 variétés de réparases sont impliquées dans les mécanismes de réparation de l'ADN. Indépendamment de toute irradiation, les enzymes de réparation sont indispensables pour la survie cellulaire. Le système de réparation est indispensable pour faire face aux nombreuses lésions naturelles de l'ADN qui se produisent en permanence.

Les enzymes présentes dans chaque cellule permettent de refaire :

- en des temps très brefs les multiples erreurs d'incorporation des nucléotides lors de la réplication de l'ADN.
- Les lésions formées, du simple fait de l'agitation thermique, ou provoquées par les radicaux libres et par les molécules toxiques formées lors du métabolisme normal.

Les erreurs d'incorporation de nucléotides lors de la réplication sont réparées en permanence. Moins de 1 erreur sur 1 milliard de nucléotides ajoutés.

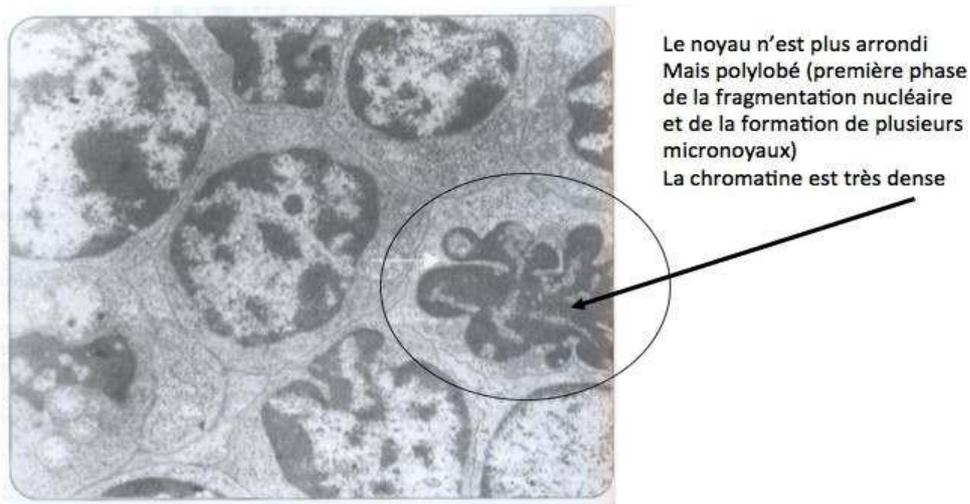
Chapitre V : les mécanismes d'apoptose radio-induits

1. Apoptose

L'activation par phosphorylation d'H2AX et des différentes protéines entraîne l'activation d'un « sensor » caspase (initialement inactive) qui génère un signal initial pour induire l' apoptose. Cette mort programmée est processus rapide (- 24h) facile et est impliquée dans la mort après radiation . Elle peut être initiée par les radicaux libres, l'hypoxie, des agents toxiques et surtout par les cassures double brin d'ADN.

Ce mécanisme d'apoptose est un profond remaniement de l'ADN en scindant la chaîne en de nombreux fragments dont le poids moléculaire est souvent de 180 pnb nucléiques ou des multiples de cette unité de base. La mise en évidence peut se faire par électrophorèse où l'on pourra voir des sortes de barreaux d'échelle représentant l'unité de base ou les multiples de cette unité.

Voici, par exemple, des cellules de thymus de rat moins de 24h après une irradiation de 1 Gy



Rem : l'apoptose est aussi un mécanisme normal appliquée dans la formation des membres ou encore dans la sélection dans le thymus

2. régulation de l'apoptose radio-induite

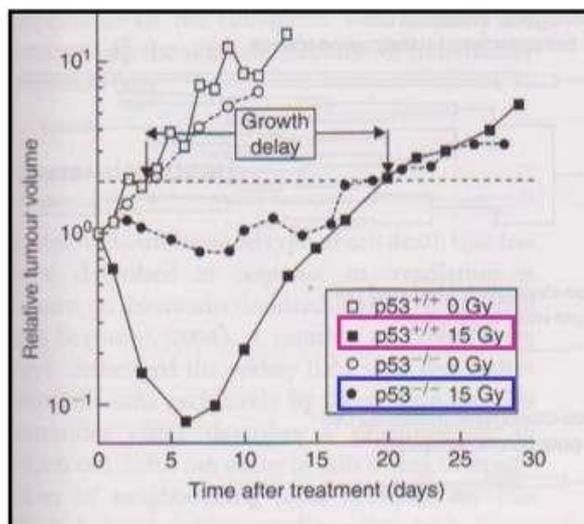
L'apoptose est sous contrôle d'un certain nombre de gènes effecteurs ou répresseurs. Les principaux gènes impliqués sont :

- promoteurs p 53, Bax , Fas
- Répresseurs Mdm2, Bcl2/ Bcl-Xl

Une irradiation va permettre l'augmentation marquée et de la stabilité du P53 ainsi que pour la P21.. On arrête du coup le cycle cellulaire en G1 pour avoir plus facile de « scanner » les cellules ainsi qu'une meilleure réparation de l'ADN avant le passage en phase S. Si les lésion sont très importante, la balance entre les différent gènes dont les répresseurs sont en faveur d'une mort par apoptose et permet d'éliminer un cellule potentiellement dangereuse.

Si la P53 est touchée par la radiation, elle ne fera plus sont travail correctement entrainant une inhibition de l'apoptose avec accompagnement d'une augmentation de la radio-résistance. Pouvant donner des cellules cancéreuses si elles sont couplées à d'autres facteurs

Rem : Test souris irradiée porteuse de P53 ou non



Chapitre VI : les pathologies associées et l'hypersensibilités

Il existe un certain nombre de maladies héréditaires caractérisées par un déficit de réparation de l'ADN. Ces maladies sont généralement associées à une incidence accrue de cancer ainsi qu'à une sensibilité accrue aux radiations ionisantes. C'est le cas notamment du xeroderma pigmentosum ou de l'ataxie-télangiectasie.

1. Xeroderma pigmentosum

- fréquence : 1 cas / 10⁶ en Europe
- type d'anomalie : maladie autosomale récessive
- caractéristique : photosensibilité extrême aux UV
- Tableau clinique

| | |
|----------------------------|--|
| Signes cutané | <ul style="list-style-type: none">• Erythème intense comprenant de petites tache hyperpigmentées• dégénérescence en épithélioma basocellulaire , spinocellulaire et en mélanome |
| Signes muqueux | <ul style="list-style-type: none">• dégénérescence |
| Signes oculaires | <ul style="list-style-type: none">• Conjonctivités et kératite => tumeur conjonctive et cornée |
| Signes neurologique | <ul style="list-style-type: none">• Déficience mentale de degré variable• retard staturo-pondéral• donne rarement des troubles sensoriels, des tumeurs cérébrales |

- Prédisposition aux cancers : cancer de la peau précoce au niveaux des parties du corps exposées au soleil (tête, cou, bras)
- Mécanismes de réparation : altération du système d'excision-resynthèse(au niveau endonucléase) . Les 3 autres enzymes fonctionnent normalement et permettent la réparation des ruptures de chaînes aux rayons X
- Décès : généralement avant l'âge adulte

2. Ataxia telangiectasia

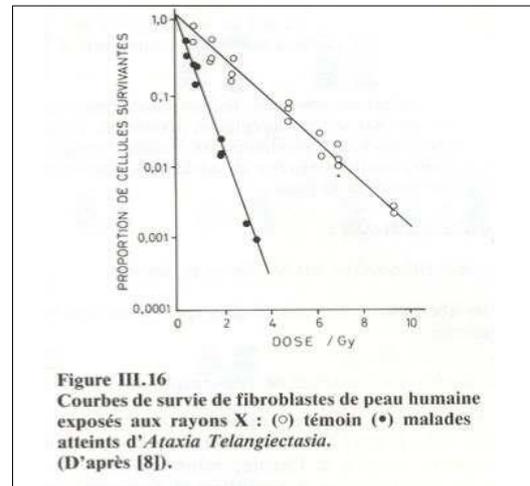
- fréquence : 25 cas / 10⁶ en Europe
- Type : maladie autosomale récessive
- Tableau clinique

| | |
|---------------------------|---|
| Signe neurologique | <ul style="list-style-type: none">• Signe cérébelleux |
| Atteinte motrice | <ul style="list-style-type: none">• Gène à la station debout• trouble de la mobilité oculaire |
| Atteinte oculaire | <ul style="list-style-type: none">• Bilatéral et symétrique• parfois atteinte de la rétine• oeil à aspect injecté de sang |
| Infection | <ul style="list-style-type: none">• Voie respiratoire |
| Prédispositions | <ul style="list-style-type: none">• Lymphopathie maligne (leucémie, Hodgkin , lymphomes)• cancer des cellules épithéliales |
| Génétique | <ul style="list-style-type: none">• Anomalie chromosomiques spontanées• ruptures et réarrangements |

- décès : +/- 12 ans par infection broncho-pulmonaire ou hémolympopathies malignes
- Etude du mécanisme de réparation: Les sujets AT sont 3 à 4 fois plus sensibles aux rayonnements ionisants que les sujets normaux. Toutes les lignées cellulaires provenant de ces malades sont anormalement radiosensibles. Chez certaines: mise en évidence d'un défaut de réparation de l'ADN (ex: élimination bases endommagées) Mais on observe toujours une inhibition de la synthèse de l'ADN qui est plus faible que dans les autres cellules et un délai mitotique en G2 réduit.

L'hypothèse de « Pinter et Young est que l'absence de retard à la mitose réduirait le temps disponible pour la réparation des lésions potentiellement léthales ce qui donne :

- une plus grande radiosensibilité des cellules (3 à 4 fois plus sensible aux rayons ionisants)
- un taux anormalement élevé d'aberrations chromosomiques.



3. L'anémie Fanconi (FA)

- Caractéristiques: déficience de la moelle osseuse ethytoplasie ou aplasie médullaire
- Apparition : entre 1 et 2 ans et se manifeste par une thrombopénie, suivie d'une neutropénie puis d'une anémie
- Anomalie anatomique: lésions squelettiques (retard de croissance) , microcéphalie, strabisme, anomalie des oreilles, hypogonadisme, malformation rénale et cardiaque taches pigmentaires brunes sur la peau
- Prédisposition : aux leucémies et cancers
- Etude des mécanismes de réparation : peu connu et pas d'influence de la phase du cycle cellulaire dans laquelle se situe la cellule

Chapitre VII : mesure et quantification de l'efficacité des radiations ionisantes

1. Dose d'irradiation et Répartition dans le temps de l'irradiations

Lorsque la dose est faible, la totalité ou la plupart des lésions primaires de l'ADN peuvent être réparées par les enzymes. Lorsque la dose augmente, le potentiel enzymatique est dépassé .

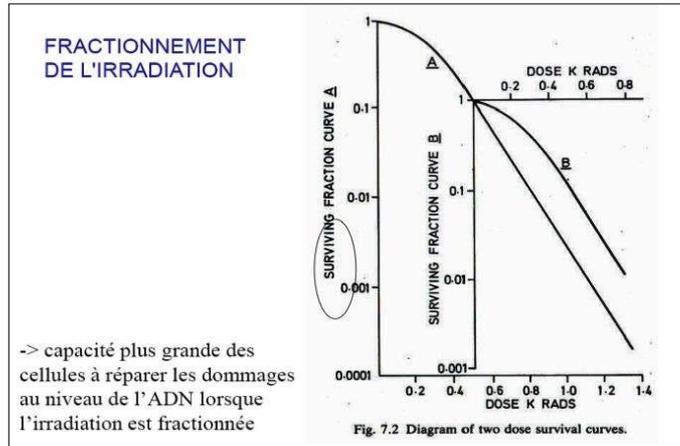
2. Répartition dans le temps de l'irradiations (débit)

Même dose a des débits différents = effet différent . Une augmentation de débit augmente la mort cellulaire . La dose léthale varie en fonction du débit . La cellule peut réparer plus facilement les dommages au niveau de l'ADN lorsque le débit de dose est faible.

Ex : variation de la dose léthale moyenne DO / débit de dose

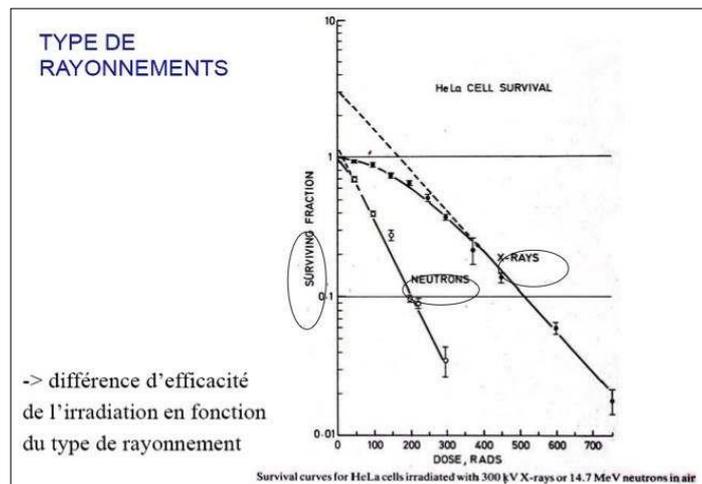
3. Fractionnement de l'irradiation s type de rayonnements

Irradiation en 1 dose en 1 seule fois => irradie plus que la même dose en plusieurs fois car on ne permet pas les réparations de l'ADN entre temps.



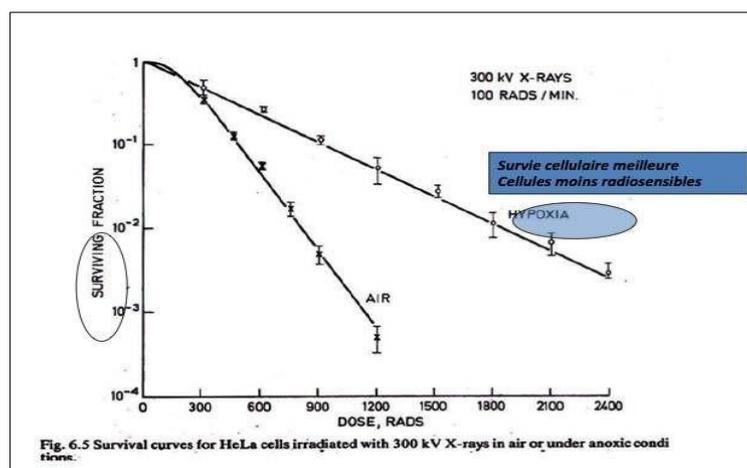
4. Type de rayonnement

Le nombre de cellules survivantes varie en fonction du type de rayonnement



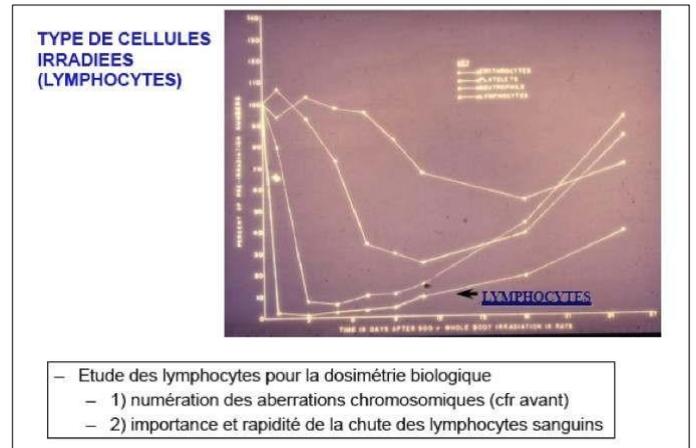
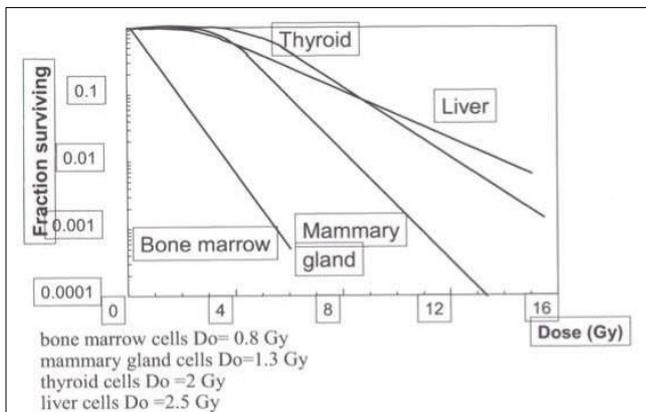
5. oxygène

Avec un même type de rayonnement, une même cellule, un même débit et dont la seule variable est l'O₂. Avec une présence d'hypoxie, les cellules seront moins sensibles à la radiation (car par de radicaux libres) ce qui posera problème lors de la radiothérapie.



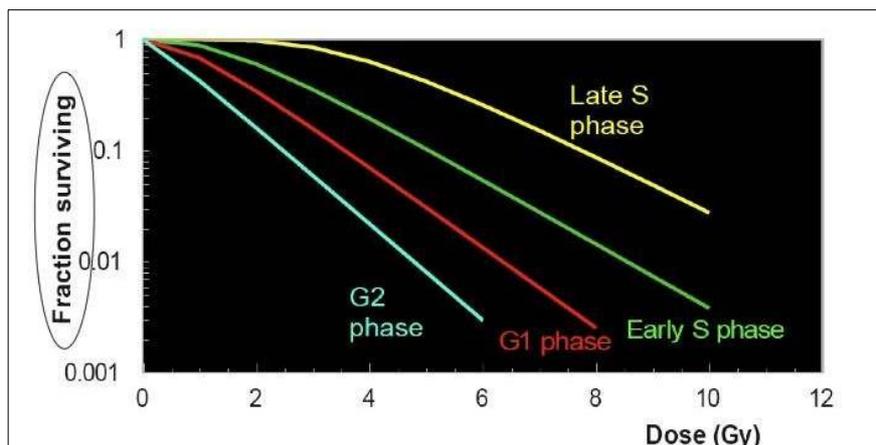
6. Type de cellules irradiées

Les cellules ne sont pas toutes les mêmes face aux radiations . Les cellules souches ainsi que les cellules de l'intestin (CS dans les cryptes) sont plus sensible



7. phase du cycle cellulaire

Les cellules les plus sensibles sont celles en division. En fonction de la phase du cycle, la sensibilité sera aussi différente. Certaines cellules vont mourir directement ou avoir un pouvoir de division limité avec un cycle de reproduction beaucoup plus long et vont donc se diviser encore 1 ou 2 fois avant de mourir .



Chapitre VIII : méthode et détermination du taux de survie

Les 1ères courbes de survie ont été obtenues par Puck et Marcus **par clonage « in vitro »**.

Dans quelle mesure le comportement des cellules, placées dans des conditions de culture artificielles, est-il représentatif de leur comportement « in vivo »?

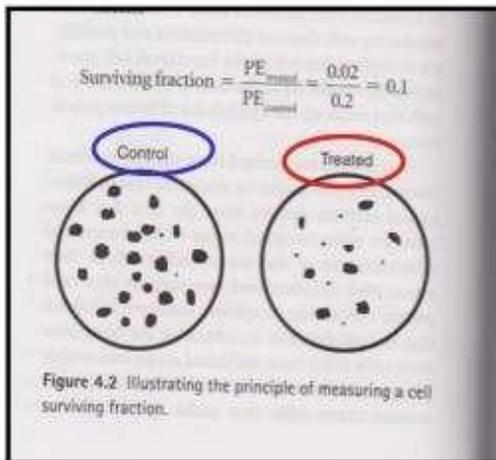
Pour ce faire, on va confronter les données obtenues « in vitro » et « in vivo ».

1. Teste de viabilité « in vitro »

Ce test est appliqué à la plupart des tumeurs animales et humaines ainsi qu' à certains types de cellules saines (ex: les fibroblastes)

1.1 Irradiation et clonage « in vitro »

On récupère la tumeur et on va la trypsiniser. On procède ensuite à une suspension cellulaire et à un ensemencement des boîtes. Une de ces boîtes sera irradiée et l'autre non. On comptera ensuite le nombre de colonies dans ces boîtes.



On remarquera que la boîte traitée a entraîné une diminution du nombre de colonies par opposition à la boîte contrôle où les colonies se sont multipliées

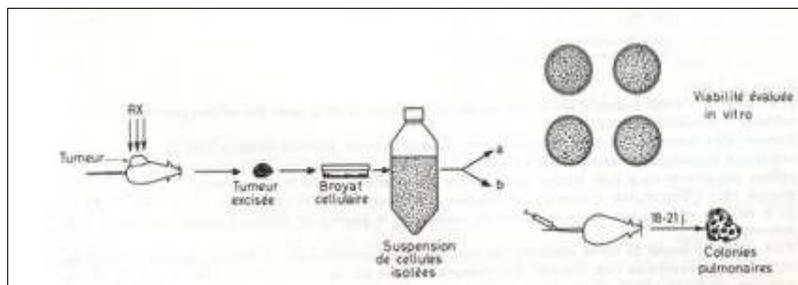
A) contrôle: cellules non irradiées (100 cellules/boîte). On aura 20 colonies pour 100 cellules ensemencées (efficacité « contrôle »: $20/100 = 0,2$)

B) Traité: cellules irradiées (800 cellules/boîte). On aura 8 colonies pour 400 cellules ensemencées (efficacité « traité »: $8/400 = 0,02$)

« Surviving » fraction = $PE_{\text{traité}} / PE_{\text{contrôle}} = 0,02 / 0,2 = 0,1 = 10\%$

1.2 Irradiation « in vivo » et clonage « in vitro »

On établit une courbe de survie cellulaire combinant l'irradiation in vivo et le clonage in vitro. La tumeur solide est irradiée in vivo. Elle est ensuite prélevée et on en prépare une suspension de cellules dispersées, dont on évalue la viabilité par la capacité de former des colonies in vitro. L'avantage de cette méthode est de pratiquer l'irradiation in vivo, ce qui respecte la distribution cellulaire ainsi que le degré d'oxygénation ; par ailleurs, l'évaluation de la clonogénicité des cellules se fait plus aisément, et à moindre frais in vitro qu'in vivo.



2. Test de viabilité « in vivo »

Pour les cellules cancéreuses, la viabilité peut être mesurée « in vivo » par la capacité d'induire une tumeur ou de donner des colonies métastatiques. Cette technique est également possible pour certains types de tissus sains (ex : colonie splénique, colonies intestinales)

2.1 Viabilité des cellules cancéreuses et induction tumorale

On procède d'abord à l'injection de différentes quantités de cellules après une dose donnée d'irradiation. On réalise ensuite une courbe du % de tumeurs en fonction du nombre de cellules injectées pour déterminer le nombre de cellules à injecter pour obtenir 50% de tumeurs pour une dose d'irradiation donnée. Ce nombre varie évidemment en fonction de la dose.

2.2 Viabilité des cellules souches hématopoïétiques et numération des colonies splénique

Permet d'obtenir une courbe de survie des cellules médullaires après irradiation. Le principe est d'injecter des cellules médullaires souches provenant de donneurs syngéniques (irradiées ou non) à des receveurs irradiés (9 Gy) . On irradie le receveurs pour détruite la quasi totalité des cellules souches hématopoïétiques. Cette irradiation est néanmoins insuffisante pour tuer l'animal par syndrome gastro-intestinal.

Les cellules médullaires (irradiées ou non) des donneurs sont injectées en I.V. Dans ue territoire hématopoïétique tel que la rate où les nodules seront visible à l'oeil nu 1 semaines après l'injection.

Pour rappel , un nodule est une colonie, un clone provenant de la prolifération d'une cellule souche de donneur de l'animal donneur. Ce nombre de nodules est proportionnel au nombre de cellules souches viables injectées => Colony Forming Units (CFU)

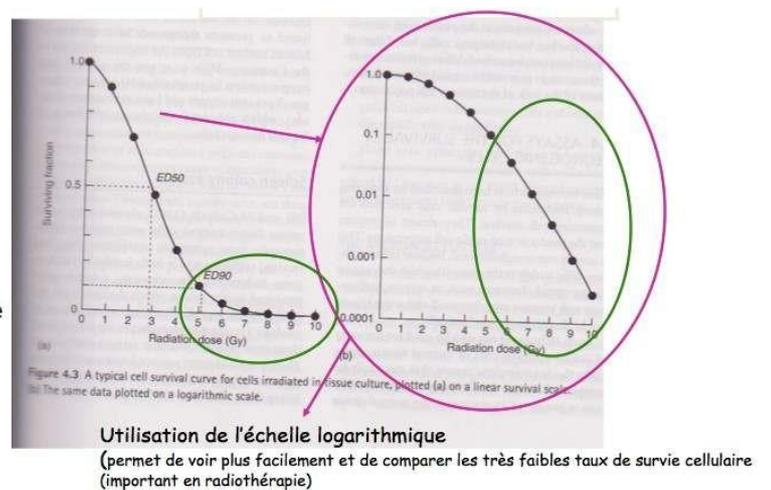
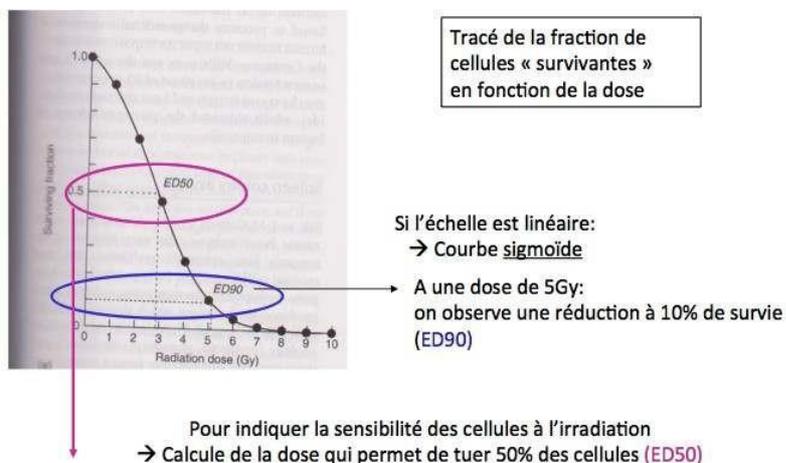
On peut remarquer que obtient donc une courbe de survie des cellules souches obtenues en irradiant les animaux donneur à des doses croissantes

Chapitre IX : Effets cellulaires des rayonnements ionisants.

1. Les courbes de survie cellulaire

La proportion de cellules « survivantes » (= taux de survie) diminue lorsque la dose (D) d'irradiation augmente.

L'étude expérimentale permet d'établir la relation entre le taux de survie et la dose d'irradiation La courbe de survie est la représentation graphique de cette relation. Obtention par la courbe régulière, qui passe, au mieux par les points expérimentaux. (fonction mathématique)



Radiothérapie

Chapitre I : introduction des effets des radiations ionisantes sur les tissus

On va se concentrer sur les RX et surtout sur les effets déterministes (effet qui arrive directement qui sont du à une mort cellulaire) et aux effets stochastique (du à des mutations durable au niveau de l'ADN avec comme risque secondaire les cancers ou les malformations).

Les radiation ionisantes dépendent des propriétés électrochimiques des particules qui interviennent .
Alpha (s'arrête rapidement mais beaucoup de dégâts) > bêta > photon (petite et peu de dégâts)

1. Notions d'effets déterministes et effets stochastiques

1.1 Notion de base : dose

Une dose est une énergie moyenne communiquée par les radiations ionisantes à une masse de matière (dm). Il faut prendre en comptes tous types de radiations ionisantes, tous types de matière et toutes types d'énergies. Pour déterminer l'expression quantitative de l'effet physique produit par un rayonnement dans un milieu irradié . L'unité de base est de 1Gy = 1 joule / kilo . 1Gy photon = 1 sv 1gy alpha = 20 SV.

Le Sv représente aussi une énergie (joule/kilo) mais ici on tient compte de la nature de la radiation ionisante. 1G = 1sv mais si on utilise un Alpha => 1Gy alpha = 20 SV => pour bien déterminer l'effet biologique.

En cas d'irradiation accidentel, on est irradié avec une mixité de rayonnements et on va déterminer les différentes proportions (alpha , bêta, photon) pour réellement déterminer ce que la personne va recevoir.

2. Notions de base : interposer des écrans

Pour arrêter ou atténuer l'irradiation, on peut mettre en place différents blindage (écrans) en fonction de la particule ou du rayonnement à stopper.

rem : les rayons alpha parcours seulement quelques cm dans l'air et ne n'entraîne donc aucun risque.

Pourquoi les radiations sont dangereuses ?

Les radiations contiennent suffisamment d'énergie pour déplacer des électrons dans la matière où elles se déplacent et engendrent des réactions chimiques et des effets biologique.

Ce qui nous intéresse dans la cellules c'est l'ADn et lorsqu'on abîme le code source de cette cellule , on peut soit réparer entièrement les lésions soit les réparer partiellement ou pas du tout occasionnant dès lors des dégâts de types cancers et malformations. En thérapie , on va essayé de minimiser un maximum les lésions occasionnées à l'ADN. C'est donc au début de l'ionisation que tout ce joue après ce n'est jamais qu'une conséquence, qu'une cascade.

3. Modalités d'exposition aux radiations ionisantes

!!! Ne plus confondre irradiation avec contamination !!!

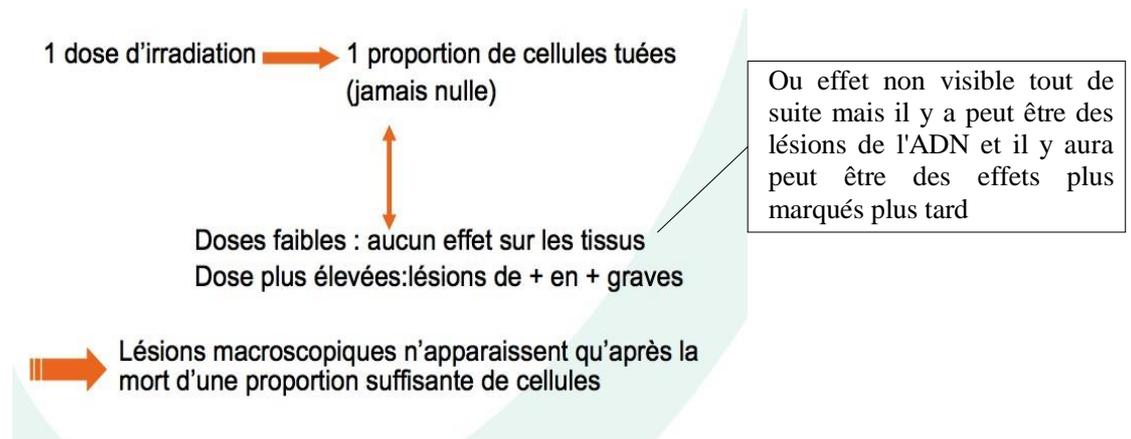
Irradiation : une personne est soumise à une irradiation dès que son organisme est susceptible d'intercepter des rayonnements émis par une sources radioactive situées à une certaine distance.

Contamination : une personne est soumise au risque de contamination dès que son organisme entre en contact direct et intime avec une source radioactive. Elle peut être direct (ingestion, inhalation) ou externe effraction cutanée)

Chapitre II : Notions d'effets déterministes et effets stochastiques

Ce qui conditionne les effets des radiations sur un individu est :

- l'irradiation localisée ou corporelle totale
- l'importance fonctionnelle du ou des organes irradiés



1. Indice thérapeutique

Des changements de 5% de la dose peuvent avoir comme conséquences des changements dramatiques au niveau de la survenue tumorale, la probabilité de guérison et la survenue de la toxicité. Si on a une sigmoïde, toute variation dans la dose peut avoir un effet majeur sur les effets secondaires, sur l'indice thérapeutique et le fait de guérir le patient. Dans les examens, moins on en donne mieux c'est et au niveau des traitements, on en donne un maximum.

1.1 effet déterministe

Ils sont dus à la mort cellulaire :

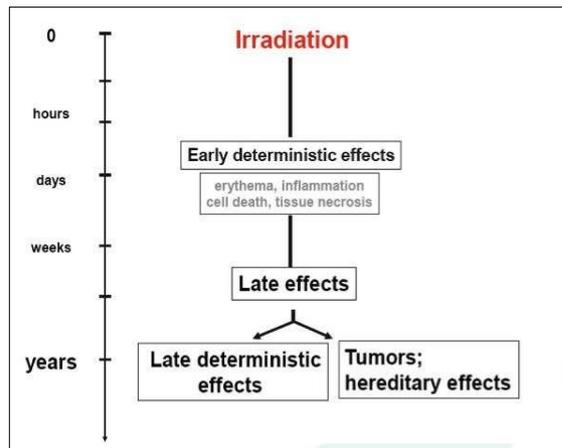
- immédiat (heures, jours, semaine) : phénomène aigu dû à des facteurs inflammatoires, à la mort cellulaire, aux capacités des tissus
- retardé (mois, années) : remaniement en profondeur, modulation des voies biochimiques, des voies de synthèses et de différenciation cellulaire avec souvent des modifications fonctionnelles mais profondes avec des impacts esthétiques/moteurs

Toute la population sera touchée de la même façon. C'est un effet On/Off : en dessous d'un certain seuil on l'a pas et au dessus on l'a.

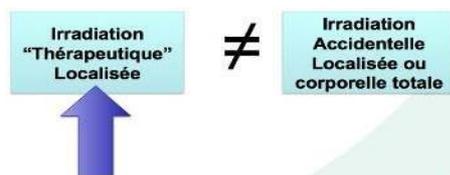
1.2 effet stochastique

On parle aussi d'effet aléatoire. Ce sont des lésions internes de l'ADN, mutations, qui ne se voient pas tout de suite mais se remarquent bien plus tard entraînant dès lors des cancers ou des maladies héréditaires. On dit « Aléatoire » car ça dépend des personnes et de leurs réactions. Les lésions peuvent apparaître sur des doses très faibles. Pas de mot « seuil », pas de relation à la dose. Il suffit d'avoir une seule cellule touchée.

1.3 délai d'apparition



Chapitre III : Les effets déterministes



1 : Effets sur les tissus-organes sains

- **Traitement**
 - Dose totale et la dose par fraction.
 - Le débit de dose
- **Type de Tissu:**
 - Organisation structurelle de : Organe - Tissu
 - Type - H : Hiérarchique
 - Type - F : Fonctionnel
 - En Série
 - En parallèle
 - Volume
 - « Les cellules » (facteurs biologiques et capacité de réparation)
- **Patient**
 - Âge: Enfants > Adolescents et jeunes adultes (<20ans) > Adultes
 - Radiosensibilité: hypersensibilité aux RX secondaire à des anomalies de réparation de l'ADN: Ataxie Telangiectasie, Anémie de Fanconi

On parlera d'effet secondaire. Il n'y a pas que la molécule active (antibiotique) qui intervient mais aussi une tonne d'autres facteurs qui peuvent occasionner des effets secondaires (stress mécanique de type brûlure, fumer, consommation d'alcool). Dépend de la dose totale, de la façon dont on va le donner (dose par fraction)

radiothérapie : 60 GY en 1 fois ou en plusieurs fois, les effets ne seront pas les mêmes. En faible dose et de façon continue, on sera moins toxique. Dépend aussi du type de tissu irradié.

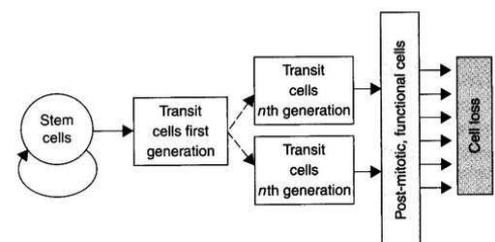
1.1 Les modèles :

Ils permettent de comprendre facilement les effets secondaires qu'on va avoir et de les anticiper.

- **Hiérarchique (type-H)**

La peau est un organe hiérarchique avec des cellules en multiplication. On y trouvera donc une couche basale, une couche d'amplification, une couche fonctionnelle et une couche éliminée (// aussi dans l'intestin). Son temps de vie ou temps de transit est de 3 semaines (l'intestin 3 jours). (lésion précoce)

Les effets secondaires dépendent du temps de transit, de la quantité de cellules souches touchées, de la capacité de ces cellules souches de combler le manque et de relancer toutes ces étapes.



| Tissue | Appearance Time |
|---------------------|-----------------|
| Bone marrow | 5-15 days |
| Gastrointest. Tract | 1-7 days |
| Lung | weeks + |
| Skin | |
| Erythema | 2 weeks |
| Deep injury | months + |
| Thyroid | weeks + |
| Cataract | months + |

- **Fonctionnel (en série, en //)**

On est dans un organe fonctionnel composé de cellules matures (foie, rein ,cerveau) ces cellules sont spécifiques. Une cellule va mourir lors de la mitose pendant l'irradiation => Si on a des lésions au niveau de l'ADN et que que la cellule n'utilise pas son ADN à ce moment, on attendra un certain temps avant de voir apparaitre des effets.

Lorsqu'on crée une lésion au niveau du foie, on entraîne une lésion avec des effets exponentielles car la cellule voisine va vouloir remplacer la cellules morte en se divisant pour combler l'impact mais si cette cellules à des lésion dans l'ADN du à l'irradiation, elle va aussi mourir n'entraînant donc plus 1 mais 2 lésions cellulaires et ainsi de suite => transmission de la lésion de façon **tardive** => effet avalanche

Les effets secondaires dépendent de la quantité de cellules irradiées et du seuil d'irradiation

| | Réactions Précoces | Réactions Tardives |
|------------------------|--|--|
| Latence | Fonction du temps de transit de quelques jours à quelques semaines | Dépend de la dose (apparition endéans des mois – années) |
| Severité | Dépend de la dose | Notion de seuil critique |
| Durée | Transitoire et dépend de la sévéritéde la dose | Permanant |
| Gravité | Peu grâve car transitoire | Grâve car irréversible |
| Type de tissus | Hiérarchique | Fonctionnel |
| Capacité de réparation | Faible | Importante |

- **organes en //**

organe avec toute une série de sous unité fonctionnelles qui sont toutes indépendante (poumon avec alvéoles, foie avec lobules) . On peut enlever une partie mais les autres , faisant le même effet, vont permettre l'organe de toujours bien fonctionner et donc on peut irradier une petite zone sans occasionner de proèblme à l'organe. Avant d'avoir des effets, il faudra irradier l'ensemble des lobules.

- **En série**

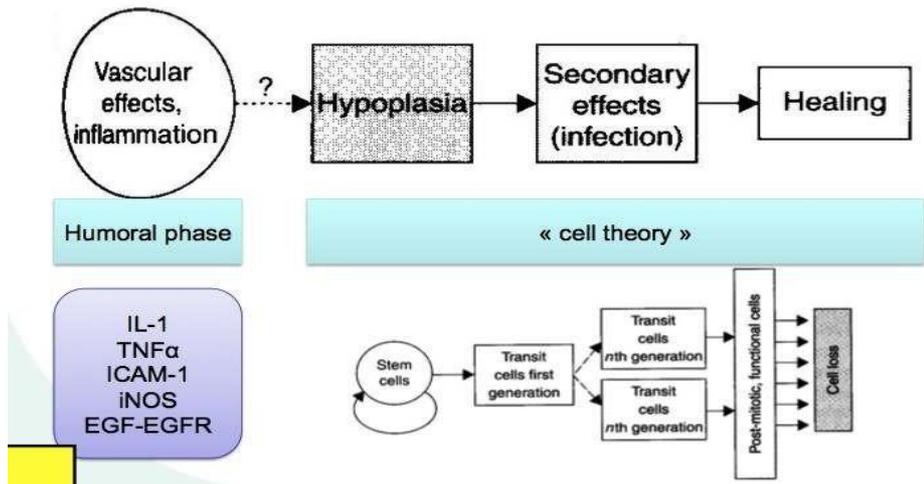
les uns édpendant des autres si on supprime une partie, les informations ne transit plus. . Les organes sont en série (Tube digestig => intestin) ainsi que la MOH qui est extrêmemen sensible

- **moléculaires**

Le TGF bêta intervient très fort dans les réponse inflammatoire.

VS en phase aiguë : en phase de cicatrisation (augmentation de la densité coll, lumière réduite) - fibrose.

Peau : c'est le derme qui posera problème avec la sécrétion de matrice extracellulaire, la transformation des fibroblaste => architecture bouleverse , les VS qui arrive sous la peau peuvent parfois éclater (télangectasie) => remaniement en profondeur.



- **les effet tardif**

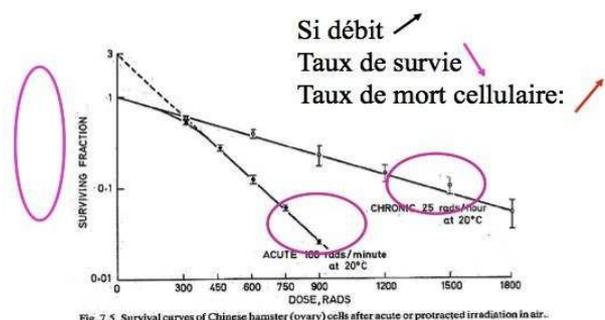
Phénomène de cicatrisation en profondeur qui ne se marque pas directement mais il faut toujours s'en méfier car on fait intervenir la cascade des cytokines, la haute synthèse de collagène, les dommages endothéliaux et vasculaire ainsi que la différenciation des fibroblastes.

- **la fibrose : influence négativement la qualité de vie des patients**

- diminution de la mobilité des articulations
- diminution de soulesse cutéane
- douleurs
- neuropathie
- lymphoedème (cancer du canal anal => lymphoedeme des membres inférieurs)

1.2 Les notions

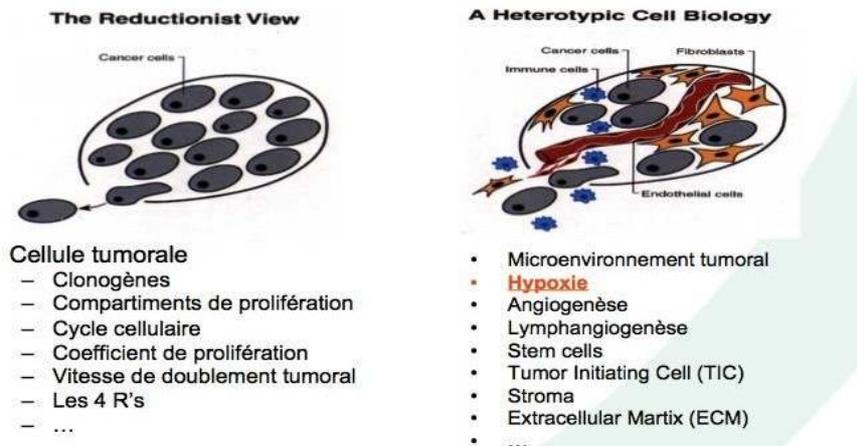
- **débit de dose** : plus on en donne (plus on frappe fort et rapidement) moins la survie cellulaire est importante.
- **volume irradié** : plus on donne de dose au plus rapidement moins de volume sera irradié.
- **indice thérapeutique**



Dissociation entre lésion et conséquences. Effet différentiel en fonction des signes et de la surfaces qu'on irradie irradiation de moelle épinière de rat et observation de lésion fonctionnelles . Au niveau physiologique , on a l'impression d'avoir plus vite de lésion avant d'avoir des lésions physiologique. A l'inverse si on prend plus de surface, on aura plus des lésions fonctionnelles que des lésions physiologiques.

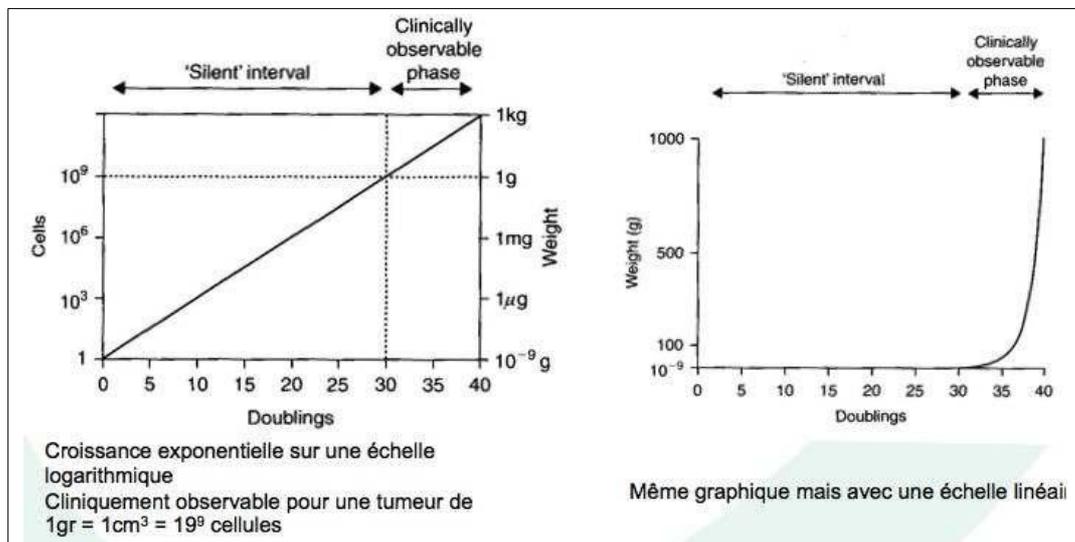
2. Effets sur les tumeurs

On n'a pas de tissus de référence dans ce cas -ci. On va partir d'un modèle assez simple mais la tumeur dépend évidemment de l'environnement, de la vascularisation, de l'immunité, de la MEC , ...



2.1 Les bases de la radiobiologie tumorale

Dans ce graphique on peut retrouver le nombre de cellules qui interviennent dans une tumeur et le nombre de doublement qu'elle a effectué et la taille. Il faut 30 doublement 10^{19} cellule pour que la tumeur fasse 1gr. La tumeur commence à paraître. On ne remarque une tumeur au scan que quand elle fait 1kg. On a 2 à 3 logarithme de cellule entre 1gr à 1kg pour la tumeur. Ce qui nous intéresse dans la radiation ce n'est pas de cibler toutes les cellules car on a des cellules qui ne servent à rien et qui sont peu fonctionnelles. Il y a 1 % de cellules dites clonogènes.



- Cellules Clonogènes (cellules souches tumorales, Tumor initiating cells,...) sont des cellules résistantes et à « l'origine» des tumeurs, de la récidence locale, des métastases,
- Faible proportion des cellules tumorales - 0,01 - 1% des cellules tumorales
- Cibles des Traitements anti-cancéreux : Stérilisation d'une tumeur n'est obtenue que si toutes les cellules clonogènes sont inactivées

2.2 Relation taille-curabilité

Le volume tumoral est un paramètre critique dans la probabilité d'obtenir une stérilisation de la lésion avec un traitement anti-cancéreux. Il faut 30 doublings pour qu'une tumeur fasse 1g. Une tumeur d'1g n'est pas encore visible au scan. Entre une tumeur visible et une invisible, beaucoup de choses se sont passées avant ;

2.3 notion de cellules clonogènes

0,01% à 1% de cellules clonogènes sont des cellules résistantes aux traitements. Il faut les choisir pour les cibler car elles donnent les métastases, les tumeurs, les récurrences. Tant qu'on n'a pas éradiqué ces cellules, on ne peut pas guérir le patient. Plus le patient est jeune, et plus il y a des risques pour qu'il ait des cellules clonogènes.

Un traitement palliatif contrôle la croissance

2.4 le fractionnement

Lors d'une administration d'une dose plus forte, on aura une inflammation avec œdème. On aura un œdème avec une augmentation de volume. On attend ensuite que l'œdème soit résorbé, que les cellules soient évacuées par le système immunitaire. Ça peut prendre des semaines voire des mois et on tient compte de la cellule tumorale, de l'œdème, de la MEC.

Ça met du temps pour avoir une idée du temps de réponse et il n'y a pas de relation directe entre la curabilité et la réponse parce que si on élimine toutes les cellules clonogènes et qu'il reste toute la fibrose à l'intérieur, il y aura toujours une masse.

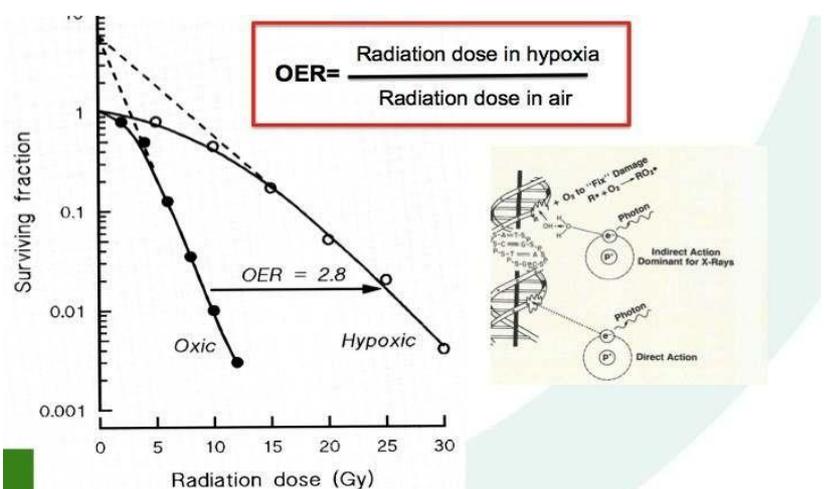
2.5 le rôle de l'hypoxie tumorale

Dans ce test, on prend des cellules irradiées à l'air ambiant et des cellules irradiées dans un milieu hypoxique.

Dans un milieu hypoxique on devra donner +/- 3 fois la dose car quand on n'a pas de production de radicaux libres, on n'aura pas de recombinaisons et les lésions se marqueront dès lors très peu permettant des réparations.

Dans un milieu oxygéné, par contre, les radicaux libres mélangés à la dose marqueront la lésion qui du coup restera et permettra d'éviter la reformation de tissus tumoraux.

Anoxique ou bien oxygéné => meurt mais entre les 2 => on en sélectionne car là dedans il y a des cellules clonogènes.



On a regardé la pression partielle en O₂ dans les différentes tumeurs (rectum, sein, col, etc) grâce à une aiguille fine et des capteurs. Si on regarde la fraction des tumeurs qui représente moins de 10 mmHg / O₂ => de 1/4 de la tumeur à 2/3 de la tumeur sont radiorésistantes. Dans un tissu normal, on est autour de 40 mmHg pour le sang veineux et 100 mmHg pour le sang artériel, on a donc 2% d'O₂ dans les cellules et il n'y a pas de problèmes d'hypoxie.

Rem : Etude faite : tête et cou irradiation entre les patients qui fument et les patients non fumeurs au moment de la radiothérapie car le CO prend la place de l'O₂ sur l'Hb => sang moins bien oxygéné => 10% de différence => 10% = coût d'une chimiothérapie => Le fait de ne pas fumer ou d'arrêter de fumer pour son traitement en radiothérapie a un effet majeur sur le contrôle tumoral et la survie.

Chapitre IV : irradiation globale et homogène de tout organisme

1. Effets d'une irradiation corporelle totale de tout l'organisme:

Quand? Exposition accidentelle à des doses importantes

Types d'effets?

- effets déterministes:
 - Précoces: changements dans le flux sanguin (système nerveux) mort des cellules souches (intestin, moelle)
 - Tardifs: atrophie, fibrose, dommages des vaisseaux sanguins
- effets stochastiques: Cancer et/ ou Dommages héréditaires

Irradiation aigüe et homogène de l'ensemble du corps entraîne une destruction très sélective de quelques variétés cellulaires (les plus sensibles aux rayonnement et indispensables à la vie):

- "cellules souches de la moelle osseuses -> disparition des cellules du sang
- "cellules souches de la muqueuse intestinale -< nécrose de l'intestin.

Délai d'apparition : en fonction de l'intensité de l'irradiation et de la durée de vie de chaque variété cellulaire concernée.

2. Effet observés en fonction de la dose absorbée

| Doses | Manifestations |
|---|---|
| Dose extrêmement élevée: 100 Gy et plus | <ul style="list-style-type: none">• Manifestations neurologiques prédominantes• oedème cérébral• "céphalées, vomissements, convulsions, coma• Mort en quelques heures (max 48h) |
| Dose très élevée: plus de 10 Gy | <ul style="list-style-type: none">• Manifestations neurologiques sont moins intenses• La mort survient plus tardivement (quelques jours ou 2 semaines)• Les manifestations pulmonaires (oedème aigu du poumon) et gastro-intestinal sont prédominantes. (vomissements, diarrhée)• Causes du décès multiples: (perforations intestinales, hémorragies, infection,..) |
| Dose de 10 Gy ou légèrement inférieure | <ul style="list-style-type: none">• Manifestations pulmonaires et intestinales sont moins intenses (si traitement, elles peuvent s'atténuer et disparaître en 1 à 2 semaines)• Risque prédominant: destruction des cellules de la moelle osseuse.• La disparition des granulocytes et des plaquettes entraîne infections et hémorragies, responsables de la plupart des décès.• En absence de traitement, la mort est inévitable pour des doses supérieures à 6Gy. |
| Dose de 4 à 5 Gy | <ul style="list-style-type: none">• En l'absence de traitement, la mort survient dans 50% des cas, liée à la destruction des cellules sanguines |

| | |
|-----------------------|---|
| Dose de 2 à 4 Gy | <ul style="list-style-type: none"> • Les manifestations prédominantes sont d'ordre hématologique • Baisse des granulocytes et des plaquettes dépend de la dose reçue. |
| Dose inférieure à 2gy | <ul style="list-style-type: none"> • Surveillance étroite (cellules du sang) < 0.25Gy: aucune modification observable |

Rem : jeune femme enceinte sans le savoir : en pré-implantatoire (on/off) , organogenèse (malformations dépendent de l'organe qui se forme à ce moment là avec possibilité de mort néo ou périnatale) , développement du SCN avec risque de retard mental)

Rem 2 : Femme enceinte prenant l'avion : un vol transatlantique = 3 radio-thorax.

Chapitre V : les effets stochastique et les cancers secondaires

Ces manifestations sont attribuées aux mutations (cancer, anomalies héréditaires) Peu arriver à de faible dose, effet aléatoire. Ce sont toujours des effets tardif (on parle en année)
le cancer radio-induit intervient très très longtemps après

Évènement monoclonal + environnement + facteurs = cancer

Les maladie hématologique arrive rapidement 2-3 ans et les tumeur de type solide = 15 – 30 ans
Donc un 2e cancer survenant 2 ans après le premier n'est pas un cancer radio-induit.

1. Cancer radio-induits

Ils sont favorisés par : les agents chimique , UVs ,le tabac , l'alcool. Cancer est une maladie de vieux. La majorité des cancer viennent avec l'âge. Le cancer est le principal risque tardif des irradiations
Difficile à mettre en évidence (rien ne permet de le distinguer d'un cancer "naturel"). Pour celà , on utilise des études épidémiologiques

2. Les différent facteurs

- la dose en Sv.
- L'âge : plus on est jeune, plus on est susceptible
- le type d'exposition : partiel/ total
- délais
- Sexe : cancer du sein chez la femme
- disposition génétique

3. Radiation thérapeuthiques

- Radiologie
- Médecine nucléaire
- radiothérapie

Irradiation contrôlée avec
« dosimétrie » et des
systèmes d'assurances
de qualité

Dans le cadre d'une étude de cohorte, on prendra un groupe irradié et un groupe non irradié et on pourra regarder le RR (avoir plus de chance que ...)

Ex : cancer de rectum = 1 = 1/100000 RR = 2 => 2/200000

3.1 Cancer de la prostate

Pas nécessairement symptomatique, bonne chance de guérison et peut se traiter via radiothérapie ou via la chirurgie. On a pu calculer le RR d'avoir un cancer radio-induit car on a déduit l'incidence du cancer naturelle entre les patient qui ont subi la chirurgie et ceux qui ont été irradiés. À 5 ans , il est de 1.1 => 1,1 lus de chance d'avoir un cancer et à 10 ans : 1.3 => moins catastrophique que ce qu'on pense.

Voir aussi par rapport à l'âge, si les risque sont à 10 ans => pas de problème mais à 20 ou 40 ans, on y réfléchis.

=> incidence de cancer du poumon mais on ne l'explique pas très bien.

Rectum contre la prostate => reçoit de forte dose de radiothérapie => fibrose, remaniement, inflammation phénomène inflammatoire chronique => ++ risque de cancer.

Zone de faible dose : poumon => un peu plus de cancer car ça correspondrait à des cancer induit au niveau de l'ADN.

3.2 Lymphome de Hodgkin

maladie des ganglion dans tout le médiastin , dose relativement faible mais grand volume chez les patient jeune. touche des patients jeunes (+/- 30 ans) avec une très bonne survie : chimo + radio.

!! chimio : provoque des lésion de l'ADN en ajoutant des erreurs volontaire => très bon promoteur de cancer radio-induits

âge : chez les patient jeune, risque ++ important de second cancer

! Risque surtout chez les jeune, surtout moins de 20 ans , surtout si on irradie avec de grand volume mais si on ne fait pas ça , le patient meurt => plus de chances de mourir de son cancer que de l'irradiation

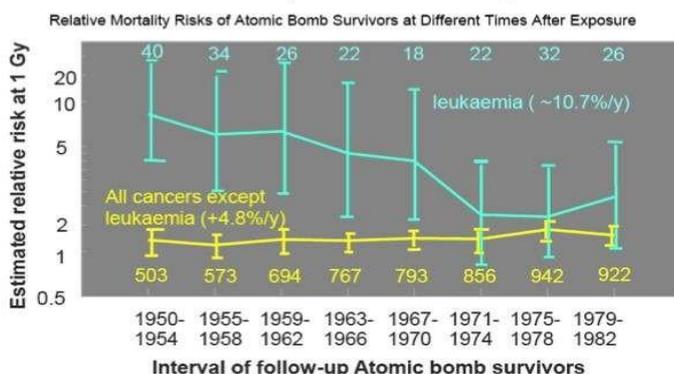
examen plus tard : ce qu'on demande – si ça en vaut vraiment la peine – si il permet de mieux voir ou pas – voir en fonction de l'âge du patient.

3.3 radiation totale et accidentelles

- Hiroshima et Nagasaki

Leukemia

Cancer risks are lower and delayed for solid tumors compared to leukemia



Influence de l'âge à l'irradiation: le risque est plus élevé chez les sujets irradiés à un âge jeune

Débit de dose : élevé avec un mixte (photon – alpha – bêta)

Evolution du risque dans la période suivant l'irradiation:

- Leucémie: période de latence courte décelée 2 à 3 ans après l'irradiation maximum après 6 à 7 ans décroît progressivement par la suite
- Autres cancers: période de latence nettement plus longue diffère suivant la variété de cancers et l'âge de l'irradiation

- **Tchernobyl**

L'exposition a provoqué:

- une irradiation des organes profonds liée à l'émission des radiations gammas.
- une irradiation de surface (peau et muqueuses) liée à l'émission des radiations b déposées sur la surface de la peau et des vêtements

(la plus considérable (plusieurs dizaines de grays)

! Importance des radiodermites responsables à elles seules d'un grand nombre de décès.

Impact plus de 12 ans après l'accident sur les populations de Biélorussie, Russie et ukraine au 31 décembre 1998:

- Cancers de la thyroïde: suivant les régions, multiplication par 10 ou par 100 du taux naturel des cancers de la thyroïde chez les enfants
- tumeurs solides autres que la thyroïde: absence d'augmentation significative
- malformation congénitales: un excès, dans les territoires les plus contaminés est suspecté mais pas établi;

4. Effets stochastiques : maladies héréditaires

- Travaux de Muller (1927) sur la mouche drosophile: Les rayons X provoquent des modifications des caractères héréditaires .

Données fournies par des groupes d'humains irradiés:

- irradiation médicale: résultats contradictoires

Certains semblent montrer un faible accroissement notamment d la trisomie 21 (mais résultats non confirmés par la suite)

- irradiation naturelle:

En Indes, au Brésil, l'irradiation naturelle est de 10 à 50 X supérieure! études épidémiologiques ne montrent pas d'effet significatifs sur le nombre de maladies génétiques.

- Irradiation à Hiroshima et Nagasaki (27000)

Pas d'augmentation significative

- des malformations congénitales
- de mort en période néonatale
- des anomalies chromosomiques, .