

EFFETS BIOLOGIQUES DES **RADIATIONS IONISANTES (RI)**

Pr. Malika ÇAOUI

***Médecine Nucléaire- Hôpital International et Universitaire Cheikh Zaid
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat***

Généralités

Les RI sont utilisés dans différents secteurs:

- **Domaine médical +++ : radiologie, médecine nucléaire et radiothérapie**
- **Domaine de recherche+++ : Universités et Structures de Recherche...**
- **Milieu industriel civil : utilisation**
 - **de l'énergie nucléaire pour produire de l'électricité dans les centrales nucléaires**
 - **de sources* (jauges) dans différents secteurs : génie civil : bâtiments ...**
- **Domaine militaire : armes nucléaires :**
 - **à fission « Bombes A »: Hiroshima, Nagasaki (1945)**
 - **à fusion :**
 - **bombes thermonucléaires ou «Bombes H».**
 - **bombe à neutrons**
 - **Les vecteurs ou missiles balistiques surmontés d'une ogive nucléaire**

Introduction

- **Radiobiologie**: étude de l'action des RI sur organismes vivants.
- Cette étude est d'une importance primordiale pour:
 - la radioprotection individuelle, du public et de l'environnement
 - comprendre et prévoir les effets des RI en radiothérapie
- **Les effets des RI** : dépendent de divers facteurs liés:
 - aux caractéristiques du RI : type, énergie et parcours
 - à la composition de l'organisme : type cellulaire, tissu ou au sujet
 - aux différents modes d'irradiation : dose et débit de dose

L'exposition de l'homme aux RI

L'exposition de l'Homme aux RI peut-être soit:

- **L'exposition totale = Σ expositions (interne + externe)**
- **L'exposition peut-être:**
 - **Globale : corps entier (interne + externe)**
 - **Partielle : partie organisme (interne + externe)**

Les différents modes d'irradiation: on distingue :

1- L'exposition externe

2- La contamination externe

3- La contamination interne

1- L'exposition externe:

- **Source***: à l'extérieur et à distance de l'organisme; seul RI atteint l'organisme
- **Protection** : *"temps, distance , utilisation d'écrans"*.
- *Un irradié externe ne porte pas de matière radioactive, il n'irradie donc pas.*

2- La contamination externe:

- **Source*** est au contact de la peau
- **Protection** :confinement des sources et protection vestimentaire personnes.
- *Personne contaminante, pour elle-même et entourage (environnement, autres personnes).*

3- La contamination interne:

- **Source*** est incorporée dans l'organisme
- **Protection** :confinement des sources, protection cutanée et respiratoire, règles d'hygiène alimentaire et de chantier.
- *Création de nouvelles lésions, liée à la présence de RN dans l'organisme, continue après la construction de la victime à la source de contamination, et même après la décontamination externe.*

Les caractéristiques du RI

- Parcours directement lié au transfert linéique d'énergie (TLE)

	Air	Eau, tissus
alpha	10 cm	Quelques μm
β	1 m	1 mm
X, γ	> 10 ou 100 m	10 ^{aine} cm
neutrons	> 10 ou 100 m	10 ^{aine} cm

On distingue au niveau de l'épiderme:

- H_p 0,7 : dose à la peau (C. superficielles: cellules mortes : kératinocytes),
- H_p 10 : dose en profondeur (C. basales : cellules vivantes très actives)

Les caractéristiques du RI

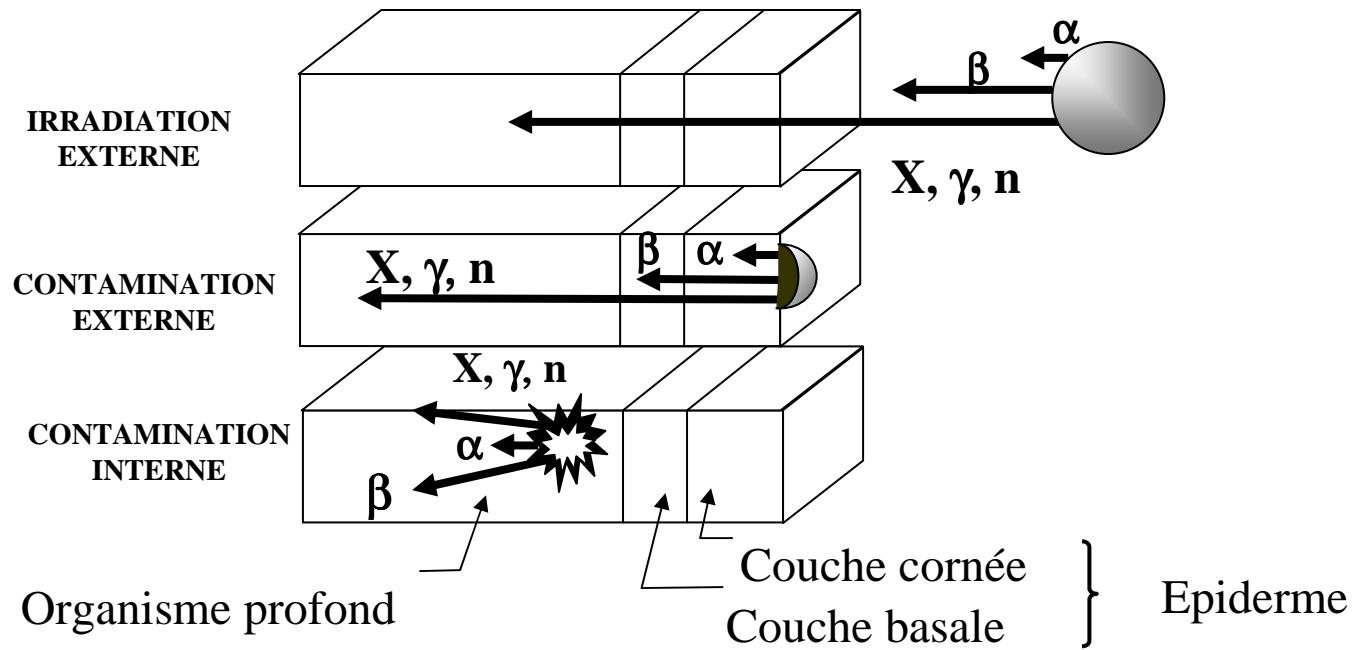


Schéma du parcours des différents rayonnements, en fonction de leur nature et du mode d'irradiation

NOTIONS DE RADIOBIOLOGIE ET DE RADIOPATHOLOGIE-INSTN-2008

Efficacité des rayonnements

DANGER RELATIF	α Parcours court	β Faible parcours	X γ Source de danger	n Source de danger
Irradiation externe	0 Sans danger	0(+)	+++	+++
Contamination externe	0 Sans danger	+++ Danger Peau: brûlures	++	
Contamination interne	+++ Source inhalée ou absorbée	++	++	

Notions de dosimétrie

Dose absorbée

Dose équivalente

Dose efficace

Dose absorbée: D +++

- $D = dE / dm$: $J. kg^{-1} = Gray : Gy$
- $1 J.kg^{-1} = 1Gy = 100 rads$ (ancienne unité)
- Importance fondamentale en radiobiologie et en radioprotection
- Les doses absorbées: variables selon les applications:
 - 0,2 mGy : RX dentaire
 - 1 mGy : cliché thorax
 - 2 Gy: séance de radiothérapie
 - +++kGy: ionisation des aliments
- Une D de 1Gy provenant d'une source β *ne produira pas les mêmes effets biologiques* qu'une D de 1 Gy provenant d'une source α !
- (Notion d'Efficacité biologique Relative: EBR voir plus loin!)
- D'où nécessité d'introduire un autre paramètre!

La dose équivalente: H +++

- En radioprotection, pour tenir compte de la nocivité propre des différents RI, on applique à D un facteur de pondération W_R lié à la qualité du RI :

$$H_T = W_R \cdot D_{TR}$$

- H_T : Dose équivalente à l'organe T irradié *ne se mesure pas, il se calcule.*
 - H_T compare des doses délivrées par des RI différents.
 - Unité H_T : **Sievert (Sv)**; 1Sv = 100 Rems (ancienne unité)
- D_{TR} : Dose moyenne dans l'organe T due au rayonnement R en Gy
- W_R : Facteur de pondération radiologique, s'applique à *la dose moyenne reçue* par le tissu ou l'organe irradié.
 - Donc W_R dépend du type et de l'énergie du RI .
 - Mais W_R est indépendant de la nature du tissu ou de l'organe irradié

Facteur de pondération radiologique W_R

- **W_R : relatif au RI (remplace l'ancien facteur de qualité « Q » pour biologiste)**
 - **$W_R = 1$: RX - $R\gamma$ - ϵ : toutes énergies**
 - **$W_R = 5$: protons ; neutrons < 10 keV ;**
 - **$W_R = 10$: neutrons : 10-100 keV;**
 - **$W_R = 20$: α , ou neutrons : 100KeV à 2 MeV**

Ex : En contamination interne: D de 1 Gy, (dose engagée dans l'organisme):

- **$H = 1 (D) \times 1 (W_R) = 1 \text{ Sv}$ si élément* incorporé: K40 (β, γ): $W_R = 1$**
- **$H = 1 (D) \times 20 (W_R) = 20 \text{ Sv}$ “ “: Thorium 232 (α): $W_R = 20$**

Exemples à lire

- Sujet subit irradiation à l'organisme entier par neutrons d'E 50 keV ($W_R = 10$);
- la $D_n = 1$ mGy. D'où : $H_n = D_n \cdot W_R = 1 \times 10 = 10$ mSv

- Si ce sujet avait reçu dans les mêmes conditions $D_\gamma = 10$ mGy par un RI γ :
- Le risque encouru serait le même: $H_\gamma = D_\gamma \cdot W_{R\gamma} = 10 \times 1 = 10$ mSv

- S'il avait été soumis à une irradiation mixte neutrons + γ :
- $D_\gamma = 10$ mGy et $D_n = 1$ mGy. Il aurait reçu une D de 11 mGy.
- Mais il aurait reçu une dose équivalente:

$$H = H_\gamma + H_n = D_\gamma \cdot W_{R\gamma} + D_n \cdot W_{Rn} = 20 \text{ mSv}$$

$$H = H_\gamma + H_n = (10 \times 1) + (1 \times 10) = 20 \text{ mSv}$$

Dose efficace: E +++

- La dose équivalente à un organe H_T , affectée de W_T , devient pour l'organisme entier : personne : la dose efficace.
- Dose H_T à un organe \Rightarrow dose efficace E

$$H_T \cdot W_T = E$$

- H_T : Dose équivalente à l'organe T en Sv
- E : Dose efficace en Sv
- W_T : : Facteur de pondération tissulaire , W_T est *lié à la nature du tissu ou de l'organe exposé*, donc à la radiosensibilité de l'organe.
- W_T : est indépendant de la nature du RI. (Bien distinguer W_R et W_T !)

Les valeurs des facteurs de pondération W_T pour les tissus retenues par la CIPR 60

Tissu ou organe	Facteur de pondération pour les tissus, W_T
Gonades	0,20
Moëlle osseuse (rouge)	0,12
Colon	0,12
Poumon	0,12
Estomac	0,12
Vessie	0,05
Sein	0,05
Foie	0,05
Œsophage	0,05
Thyroïde	0,05
Peau	0,01
Surface des os	0,01
Autres tissus ou organes	0,05

La somme des facteurs de pondération est égale à 1.

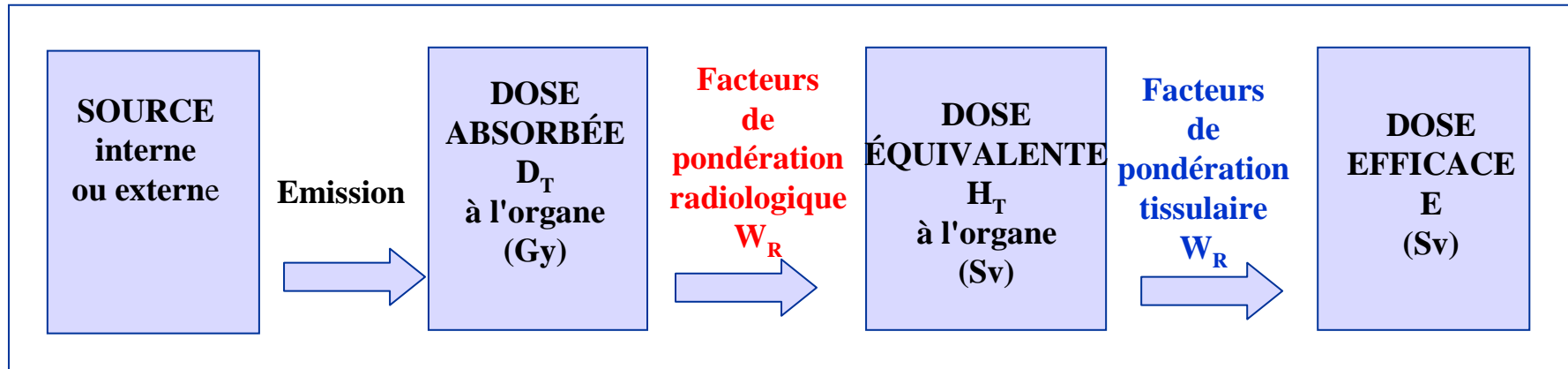
Signification de la dose efficace (E)

- Le sujet qui a reçu une dose équivalente H_T à un organe, donc une dose efficace $E = H_T \cdot W_T$, subit un détriment égal à celui qu'il aurait subi s'il avait reçu une dose équivalente à l'organisme entier $H_{oe} = E$.
- Le niveau du préjudice ou détriment est le même que l'irradiation ait lieu à l'organisme entier ou qu'elle ait été partielle

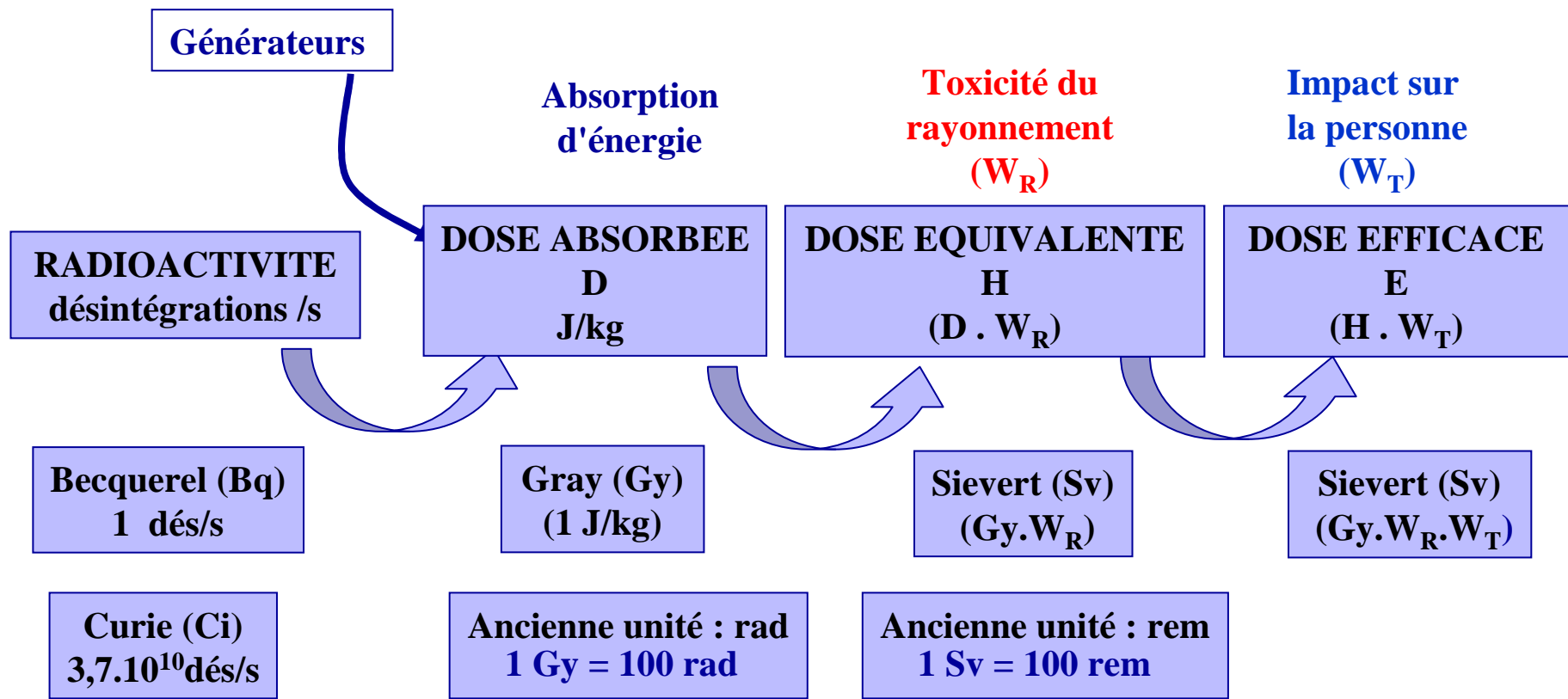
Exemple :

- Si une personne reçoit une H_T de 100 mSv à la thyroïde ($W_T = 0,05$), il a reçu une dose efficace $E = 5$ mSv.
- Cela signifie qu'il subit le même niveau de détriment que s'il avait reçu une dose équivalente à l'organisme entier de 5 mSv

FACTEURS LIANT LA DOSE AU RISQUE



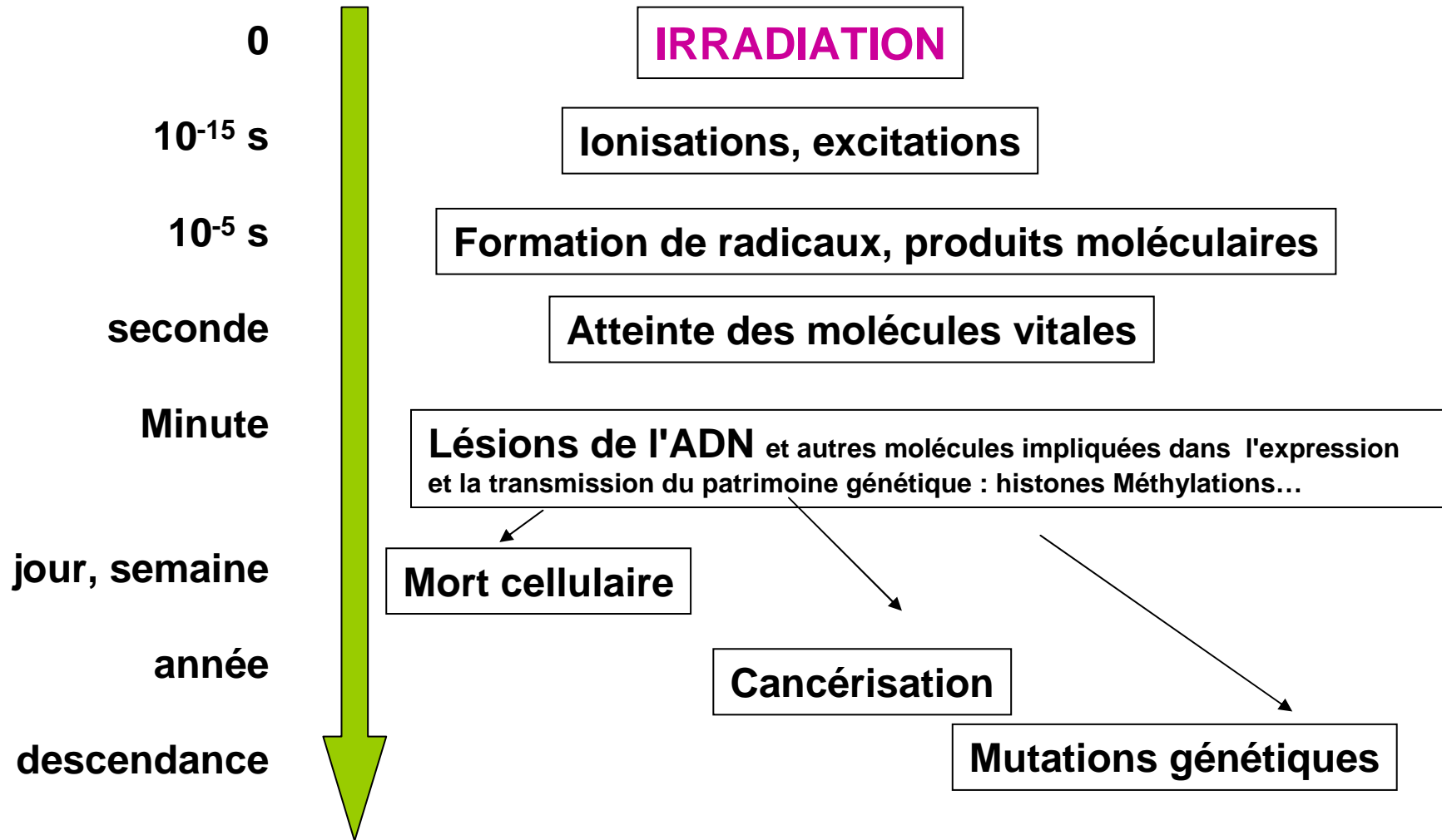
Relation entre dose absorbée, dose équivalente et dose efficace (CIPR 73)



Notions de Radiobiologie

Action des rayonnements ionisants sur la matière vivante

Action des rayonnements sur la matière vivante succession des phénomènes



Différentes étapes successives

- ❑ **Etape physique :**
 - ionisations
 - excitations
- ❑ **Etape chimique - moléculaire : formation des radicaux libres**
 - action sur l'eau
 - action sur les autres molécules : directe ou indirecte
- ❑ **Effets cellulaires :**
 - mort cellulaire
 - transformations néoplasiques
 - les effets héréditaires
- ❑ **Effets tissulaires et sur l'organisme entier:**
 - **effets déterministes**
 - **Effets stochastiques**

Actions physico-chimiques **des RI**

Ionisations

Excitations

Transferts thermiques

Action des RI au niveau moléculaire

Effet direct

Effet indirect

A- Le cytoplasme

B - La membrane cytoplasmique

C - Le noyau

Effet direct des RI

- Les molécules ionisées ou excitées, sont très instables.
- Elles perdent leur excédant d'énergie par :
 - émission d'un photon de fluorescence avec retour à l'état fondamental
 - rupture de liaison chimique covalente et destruction de molécules d'intérêt biologique : $R:R' \rightarrow R^\circ + R'^\circ$ (R° : é célibataire: radical hautement réactif)
- Conséquences biologiques sont importantes pour l'ADN qui assure une fonction vitale.

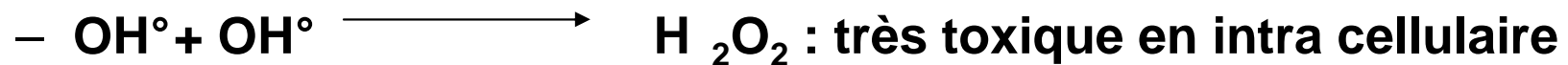
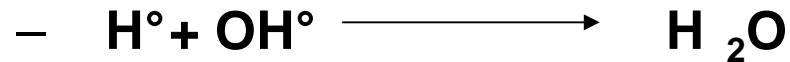
Effet indirect des RI

- Résulte de l'action des radicaux libres formés par radiolyse de l'eau :
- Eau: principale cible initiale des RI ; 65% de la masse corporelle ;
 - RL: porte: électron(s) célibataire(s) de haute réactivité chimique.
 - Il tend à capturer un é pour ré apparier son é solitaire et compléter sa couche électronique. Les RL les plus nombreux ont pour origine: l'interaction du RI avec les é de H₂O
- Réaction globale : $\text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{HO}^\bullet (\text{oxydant}) + \text{H}^\bullet (\text{réducteur})$
- Bilan: apparition d'oxydants puissants, de réducteurs, d'é aqueux

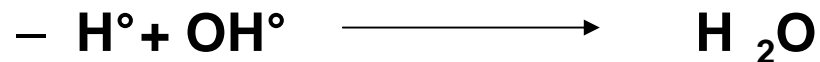
Devenir des radicaux libres

□ Selon le TEL du RI:

- TLE élevé; (α ; β ; p) DLI grande : H° et OH° : proches



- TLE faible: (RX et $R \gamma$) réaction de recombinaison: très probable



□ En présence d' O_2 : formation d'oxydants puissants et très toxiques

Les lésions moléculaires

- **Les radicaux libres formés sont à l'origine de lésions concernant :**
 - A- Le cytoplasme avec ses organites: (protéines, mitochondries)**
 - B - La membrane cytoplasmique +++**
 - C - Le noyau ++++**
- **Les effets des RI s'exercent sur les différents constituants de la cellule: macromolécules, protéines, peptides, sucres, lipides, enzymes, ARN, ADN...mais ne revêtent pas la même importance.**

A- Lésions cytoplasmiques

Lesions des protéines

- **Peu importantes, elles sont dues aux radicaux hydroxyles.**
- **Elles sont à l'origine de déstabilisation de l'architecture cellulaire**

Les mitochondries :

- **Les cellules les plus riches en mitochondries sont les moins radiosensibles.**

B- Lésions Membranaires

- ❑ **La peroxydation des acides gras (cassures de doubles liaisons) provoque :**
 - **des altérations des structures membranaires,**
 - **des pontages lipides- protéines, en association avec des lésions des protéines.**

- ❑ **La membrane cible des RI aboutit en cas de doses élevées, à la dégradation:**
 - **des récepteurs membranaires,**
 - **des systèmes de transport et flux ioniques.**
 - **Conséquences : troubles de la mobilité et de la perméabilité membranaires**

- ❑ **L'ensemble se traduit par un phénomène de type inflammatoire.**

Rappel sur la structure de l'ADN

- **L'ADN, support de l'information génétique, est fait d'une double-chaîne d'hélices antiparallèles complémentaires.**
- **Le maillon de la chaîne d'ADN : appelé nucléotide, comprend :**
 - **une base (purique ou pyrimidique) reliée à**
 - **un sucre (désoxyribose) relié à son tour à**
 - **un radical phosphate.**

Fonctions de L'ADN: support de l'hérédité

- **Rôle fondamental: réplication de l'ADN lors de la division cellulaire : la mitose ou de la méiose**
- **Autre rôle de l'ADN : la synthèse protéique;**

C- Lésions Nucléaires

L'ADN : Cible critique des RI à cause de :

- *sa sensibilité*
- *son rôle capital* assurant la reproduction et la synthèse protéique

Altérations provoquées : troubles de réplication et de transcription

Mort cellulaire:

Dose nécessaire 100 fois plus faible au noyau / membranes.

Taux de survie/dose:

Inversement proportionnel à la quantité d'ADN du noyau

Principales lésions de l'ADN

- ❑ **Rupture de la double chaîne : cassure simultanée des deux brins. Si la lésion est face à face, elle est irréparable: mort cellulaire d'emblée**
- ❑ **Rupture simple chaîne: 1 brin: cassé, réparé sauf si lésions s'accumulent.**
- ❑ **Altération des bases : lésions uni ou bilatérales: destruction ou modification des bases à l'origine de mutation. Thymine est plus sensible**
- ❑ **Altération des sucres : avec libération d'une base**
- ❑ **Modification de la structure d'ADN: par pontages (cross-links) entre :**
 - **les deux brins d'ADN (pontage ADN-ADN),**
 - **un brin et une protéine (pontage ADN-protéine)**
 - **ou par enjambements des chaînes d'ADN.**

Les lésions fréquentes de l'ADN

- Ces altérations d'ADN provoquent des troubles de la réplication et de la transcription. Les lésions les plus fréquentes sont des lésions simples brin et les altérations des bases ou des sucres.

<i>Lésions simple brin</i>	500-1000
<i>Lésions double brin</i>	40
<i>Dommmage aux bases</i>	800 - 2000
<i>Dommmage aux sucres</i>	800-1600
<i>Pontages ADN-ADN</i>	30
<i>Liaisons avec les protéines</i>	15

Par Gy et par cellule (d'après Galle et Paulin)

Notions de réparation de l'ADN

- **L'ADN doté de mécanismes de réparation très efficaces capables d'éliminer les lésions et de reconstituer la structure de l'ADN.**
- **Ces réparations peuvent aboutir à 2 types de résultats :**
 - **Reconstitution intégrale de l'ADN dites réparations fidèles concernant des lésions d'ADN dites primaires de type monobrin**
 - **Reconstitution d'un ADN modifié : réparations fautives concernant les autres lésions double brin et les altérations des bases , à l'origine de mutations (anomalies des chromosomes) ou de morts cellulaires.**

Notions des mécanismes de réparation de l'ADN

- **L'action de la ligase** : ressoude les 2 extrémités si rupture monobrin
- **L'excision resynthèse** : si lésions plus complexes : action de nombreux d'enzymes: endonucléase ; glycosylase; ADN Polymérase; ligase...
- **Recombinaison ou réparation post répllicative** : (phase S) et réparation fidèle
- **Réparation SOS (Save Our Synthesis) ou synthèse trans lésion** : réparation fautive au cours de la phase S au prix d'une mutation génétique.
- **Réparation de ruptures double brin** : par recombinaison entre brin d'ADN lésé et l'autre ADN supposé sain.

EFFETS DES RI AU NIVEAU **CELLULAIRE**

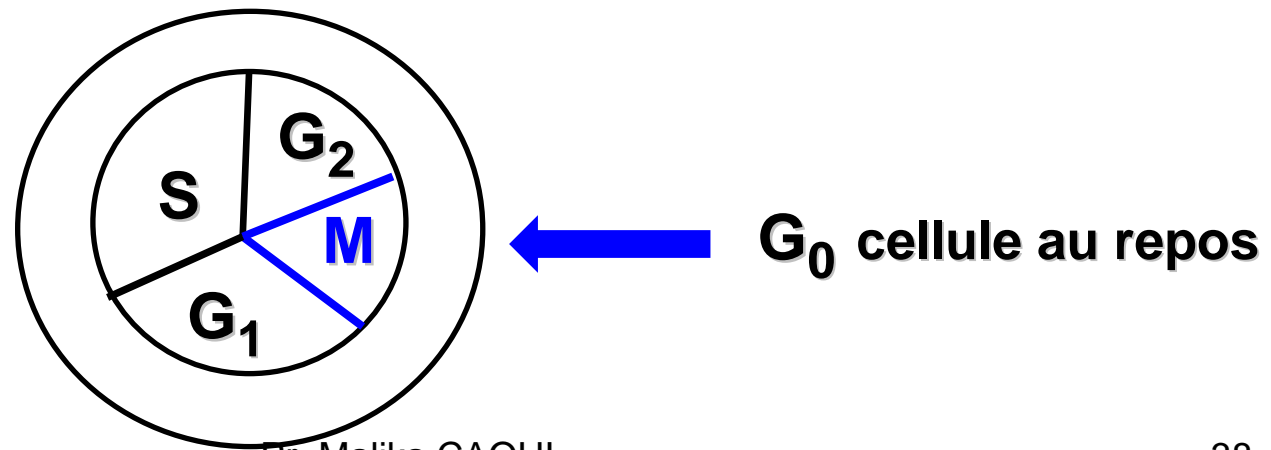
Mort cellulaire

Transformations néoplasiques

Effets héréditaires

Rappel sur le cycle cellulaire

- Ensemble d'événements biologiques se déroulant entre 2 mitoses successives.
- Mitose : division cellule en 2 cellules filles. Chacune contenant la totalité de l'information génétique.
- G_1 : 6h: suit la mitose : la cellule accumule des nucléotides
- S : 8h Quantité d'ADN double
- G_2 : 5h \pm courte



Les effets cellulaires des RI

- **Les effets des RI au niveau cellulaire peuvent s'exprimer par une:**
 - **Modification du cycle cellulaire (allongement, retard mitose),**
 - **Réduction de l'espérance de vie.**
- **Les effets cellulaires concernent :**
 - **Modifications létales de l'ADN : mort cellulaire,**
 - **Modifications viables de l'ADN :**
 - **mutations,**
 - **transformations,**
 - **Cancérisation**

Mort Cellulaire

Mort cellulaire immédiate pour des doses élevées

Mort cellulaire différée pour des doses modérées

Mort Cellulaire Immédiate

- Elle survient pour des doses **très** élevées:
centaines Gy → millier de Gy
- Ce Phénomène reste rare.
- Il s'agit d'un arrêt des fonctions cellulaires et cytololyse par nécrose cellulaire
- Sauf pour les lymphocytes et ovocytes qui sont détruits pour des doses moindres (de l'ordre du Gy).

Mort cellulaire différée

- **Mort génétiquement programmée survenant pour des doses modérées**
- **Cellules irradiées semblent normales et continuent de fonctionner**
- **La mort cellulaire ne s'exprime qu'au moment de la mitose avec perte irréversible de leur capacité de prolifération**
- **Extinction la lignée cellulaire : dès 1ère mitose ou après quelques mitoses efficaces**
- **Mort plus précoce si mitoses rapprochées: fragilisation de L'ADN.**
- **Si cellule survit à 6 divisions: anomalies chromosomiques ou de mutation.**

Facteurs jouant sur la sensibilité **cellulaire**

Facteurs cellulaires

Facteurs liés au RI

Facteurs jouant sur la sensibilité cellulaire

- **La Radiosensibilité d'une cellule est fonction de:**
 - la gravité des lésions produites par les RI liée à la nature du RI
 - l'aptitude de la cellule à réparer ces lésions liée au type cellulaire

- **En (1906), les lois de Bergonié et Tribondeau avaient défini les grandes lignes de la sensibilité cellulaire en disant:**
« Plus une cellule est jeune, peu différenciée, à forte activité mitotique, plus elle est radiosensible »

Le type de cellules

La radiosensibilité varie suivant le type cellulaire. Ainsi après exposition:

- **Pour les tissus à fort pouvoir de prolifération à renouvellement rapide : la mort est précoce en quelques heures à jours, il s'agit de cellules sensibles:**
 - **moelle osseuse, spermatogonies,**
 - **cellules des muqueuses, cellules basales de l'épiderme.**
- **Alors que les tissus à renouvellement lent (peu de mitoses) :**
 - **les cellules différenciées à vie longue (tissu hépatique, rénal. ou neurones ..), laissent le temps aux réparations de se faire.**
 - **D'où faible radiosensibilité, et expression tardive des lésions mort tardive survenant après plusieurs années.**

Autres facteurs cellulaires

- **Phase du cycle cellulaire**, la radiosensibilité au cours du cycle est :
 - max en phase M (mitose) : risque de blocage de la mitose
 - min à la fin de la phase S (duplication du matériel génétique).
- **L'équipement enzymatique** : Plus il est important, mieux la cellule pourra réaliser la restauration des lésions radioinduites. (Importance du fractionnement de la dose en radiothérapie)

Nature du RI

- 1- Fractionnement de dose: on constate que la mortalité cellulaire est inférieure à celle obtenue en dose unique: l'intervalle de temps permet à la cellule de réparer ses radiolésions
- 2- Débit de dose: : ($\text{Gy} \cdot \text{T}^{-1}$) : notion de temps +++: les doses sont d'autant moins efficaces que le débit est faible

Nature du RI (suite)

3- Type du RI: notion d'Efficacité Biologique Relative : EBR

- A dose égale, la survie cellulaire est importante si le TLE du RI est plus faible
- EBR : Efficacité Biologique Relative :
 - coefficient qui compare différents RI en termes d'effets biologiques:
 - plus un RI a un fort TLE, plus son EBR est élevée
 - $EBR = D_{\text{référence}} (\gamma) / D_{\text{étudié}}$.
- Ex: Pour obtenir un même effet biologique, il a faut une irradiation γ :
 - de 4 Gy, considérée comme référence, et seulement de 2 Gy neutrons.
 - $EBR \text{ } ^n/\gamma = D_{\gamma} / D_n = 4/2 = 2$

4- Facteurs liés à l'environnement

a. Oxygène: Facteur de radiosensibilité cellulaire

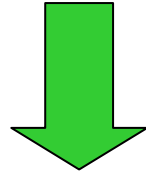
- En radiothérapie: l'O₂ a un effet de potentialisation :
- les cellules cancéreuses sont mal oxygénées,
- si elles reçoivent de l'O₂ lors de l'irradiation:
- la réponse est plus favorable au traitement par les RI.

b. Température : $\theta \nearrow$: \nearrow effet O₂

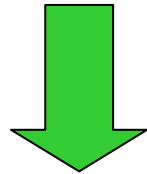
c. Drogues ...

NOTIONS DE RADIOPATHOLOGIE

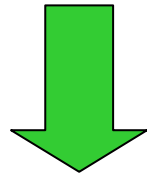
Déficit cellulaire



Lésions tissulaires



Altération de l'organe



Manifestations pathologiques



mort de l'individu

Organisation tissulaire

Un tissu: population cellulaire en équilibre (adulte)

- **Les cellules disparaissent et sont continuellement remplacées**
- **Population en croissance a un taux de prolifération cellulaire élevé,**
 - **Ex: embryon, fœtus , enfant, culture de cellules.**
 - **ou lié au développement de tumeurs**

Lors d'une radioexposition : la perte cellulaire est soit:

- **provisoire si le déficit est compensé**
- **permanente si le déficit est non compensé**
- **faible selon que la fonction du tissu ou de l'organe est affectée ou non**
- **importante: si la prolifération des cellules restées viables est insuffisante**

Type et organisation tissulaires

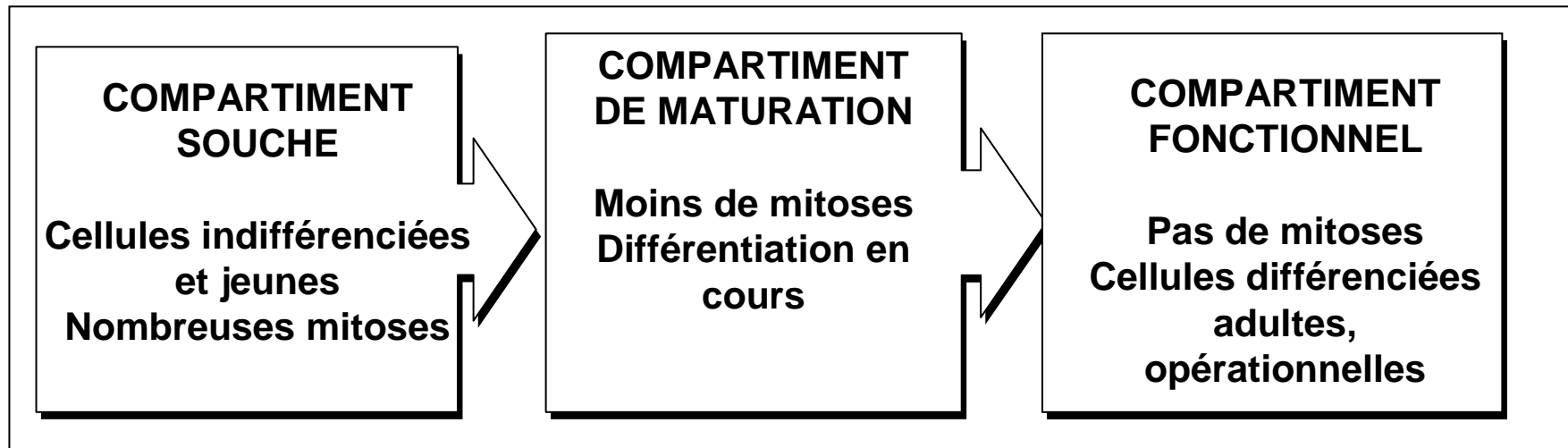
Selon l'organisation et la reproduction cellulaire, on oppose:

- **Tissus compartimentaux**: Tissus hiérarchisés à renouvellement cellulaire rapide: moelle hématopoïétique, épithéliums, peau, tissu séminifère..
- **Tissus non compartimentaux**, à renouvellement lent, non hiérarchisés ou flexibles: la prolifération intervient à la demande en cas d'agression;
Ex: une infection virale (foie) ou irradiation
- ***Tissus statiques :***
 - ***il existe un pool initial de cellules qui disparaissent sans être remplacées (système nerveux)***

Tissus compartimentaux

Les principaux tissus compartimentaux : hiérarchisés à renouvellement cellulaire rapide :

- La moelle hématopoïétique,
- Les épithéliums,
- Le tissu séminifère.



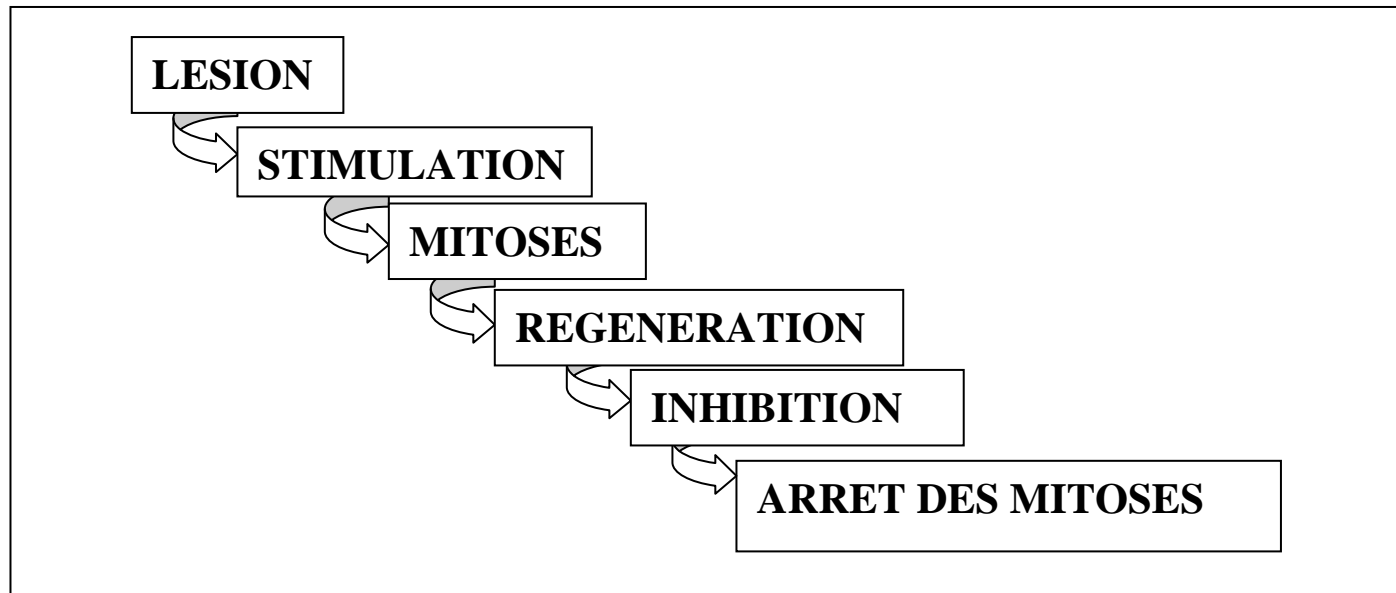
**TRES
RADIOSENSIBLE**

**PEU
RADIOSENSIBLE**

**RADIORESISTANT
(Sauf ovocytes lymphocytes)**

Tissus non compartimentaux

- Tissus à renouvellement lent, non hiérarchisés ou flexibles, le renouvellement intervient à la demande en cas d'agression par mitoses de cellules fonctionnelles, selon un schéma du type :



EFFETS DES RI SUR L'ORGANISME

On distingue :

les effets "obligatoires" déterministes :

- déterminés par des événements antérieurs à leur manifestation
- liés à la mort cellulaire
- comprenant des effets précoces et des effets tardifs

les effets "aléatoires" stochastiques :

- liés à la transformation cellulaire survenant à long terme

Effets précoces

- Apparaissent avant 6 mois après une latence variable selon la dose et la cinétique cellulaire dans le tissu
- Intéressent surtout les tissus compartimentaux
- Réparation relativement rapide et complète, grâce aux cellules souches
- Lésion s'exprime différemment selon :
 - la dose, sa distribution
 - la sensibilité des compartiments souches des tissus atteints.

Des effets tardifs

- **Effets apparaissant après 6 mois. Ils intéressent tous les tissus :**
 - **compartmentaux par épuisement des compartiments souches,**
 - **non compartmentaux : avalanches de mitoses abortives,**
 - **conséquences des lésions des tissus de soutien : le tissu vasculaire,**
- **Apparition de scléroses, d'atrophies, et d'insuffisances tissulaires...**
- **Après guérison apparente (des effets précoces par atteinte des tissus compartmentaux),**
- **on note des rechutes par atteinte des tissus non compartmentaux (vaisseaux, musculaire sous muqueux, derme, stroma..)**

CARACTÉRISTIQUES DES EFFETS DETERMINISTES

Précoces: à court ou à moyen terme, en quelques heures à quelques mois après irradiation

Généralement réversibles spontanément
parfois au prix de séquelles importantes et de reprises évolutives

Ces effets à seuil: seuls les sujets ayant reçu une dose suffisante présenteront la maladie

Ces effets sont obligatoires : tous les sujets ayant reçu une dose suffisante développeront la maladie

Gravité proportionnelle à la dose

Caractéristiques : diagnostic de certitude sur le lien entre irradiation et pathologie peut être établi

L'irradiation globale aigue

- **L'irradiation globale aiguë accidentelle** : rare liée à :
 - des accidents de criticité
 - de pertes ou non protection de sources.
- **L'irradiation thérapeutique et les bombardements d'Hiroshima et Nagasaki** ont apporté le plus grand nombre de renseignements.

Le syndrome d'irradiation globale aiguë (SAI)

- **L'irradiation forte, à fort débit, évolue en 4 phases pour une gravité moyenne:**
 - Phase initiale ou prodromique,
 - Phase de latence ou de rémission clinique,
 - Phase d'état ou critique,
 - Phase de restauration.
- **D'importantes variations sont observées selon :**
 - les paramètres de l'irradiation:
 - Dose moyenne,
 - Répartition topographique (hétérogénéité),
 - Répartition chronologique.
 - **la gravité, la nature des lésions, la chronologie.**

Le syndrome d'irradiation globale aiguë (SAI)

- ❑ **Caractérisé par 3 tableaux selon la dose (X ou γ à fort débit), et de la radiosensibilité des tissus impliqués:**
 - **1 à 6 -7 Gy : Syndrome hématopoïétique. "mal des rayons" type,**
 - **6 -7 à 12 Gy :Syndrome digestif dominant**
 - **> 12 Gy : Syndrome nerveux central avec décès rapide**
- ❑ **Pour des doses de 0,2 à 0,5 Gy : Syndrome biologique discret :**
 - **perturbation de la NFS (numération formule sanguine),**
 - **EEG (électroencéphalogramme), caryotype.**

Éléments de conduite à tenir

Le bilan

- Urgence pour évaluer le pronostic et le traitement.
- Détermine le niveau et la topographie de l'irradiation,

1. La dosimétrie physique :

- Les caractéristiques de la source,
- La géométrie source-sujet,
- La durée d'exposition,
- Les mesures physiques.

2. La dosimétrie clinique. On apprécie la sévérité de l'irradiation selon les données des signes cliniques et leur délais apparition

3. L'hématologie : NFS+++

- Elles seront répétées toutes les 3 à 6 heures:
- Permet de suivre les modifications sanguines transitoires .

Irradiations aiguës localisées

Irradiations aiguës localisées sont :

- Des accidents d'irradiation aiguë externe localisées, hétérogènes.
- L'organe cible commun est la peau, pour de nombreuses raisons :
 - La topographie: épiderme, peau entière, plans profonds.
 - Epiderme radiosensible (tissu compartimental à renouvellement très rapide)
- Les effets déterministes apparaissent au delà de seuils très élevés par rapport au SAI
- Deux tableaux sont constants:
 - L'atteinte cutanée
 - Une symptomatologie douloureuse majeure

Irradiations aiguës localisées

Les deux tableaux constants sont:

Une expression cutanée avec :

- épidermite sèche, (6 Gy) ou exsudative pour des doses > 10-12 Gy
- l'endothélite vasculaire: atteinte du derme et des masses musculaires profondes doses de 20-25 Gy

Une symptomatologie douloureuse:

- majeure, difficile à traiter, phénomène très constant:
- brûlures ou broiements, intenses, permanents avec des poussées paroxystiques et insupportables.
- Séquelles +++

Irradiation globale: femme enceinte

Dose	Conduite à tenir
< 50 mGy	pas de risques
< 100 mGy	ITG non conseillée
< 200 mGy	ITG discutée
> 200 mGy	ITG conseillée

CARACTERES FONDAMENTAUX DES EFFETS STOCHASTIQUES

Pas de seuil reconnu : La maladie peut théoriquement apparaître quelle que soit la dose; par principe de précaution, on admet donc qu'il n'y a pas de seuil

Caractère aléatoire: La maladie survient chez un certain nombre de sujets exposés, mais pas chez tous; La probabilité d'apparition n'est jamais égale ni à zéro ni à un.

Gravité indépendante de la dose: C'est le type de lésion et le type de cellule atteinte qui déterminent les caractéristiques de la maladie, et en particulier sa gravité.

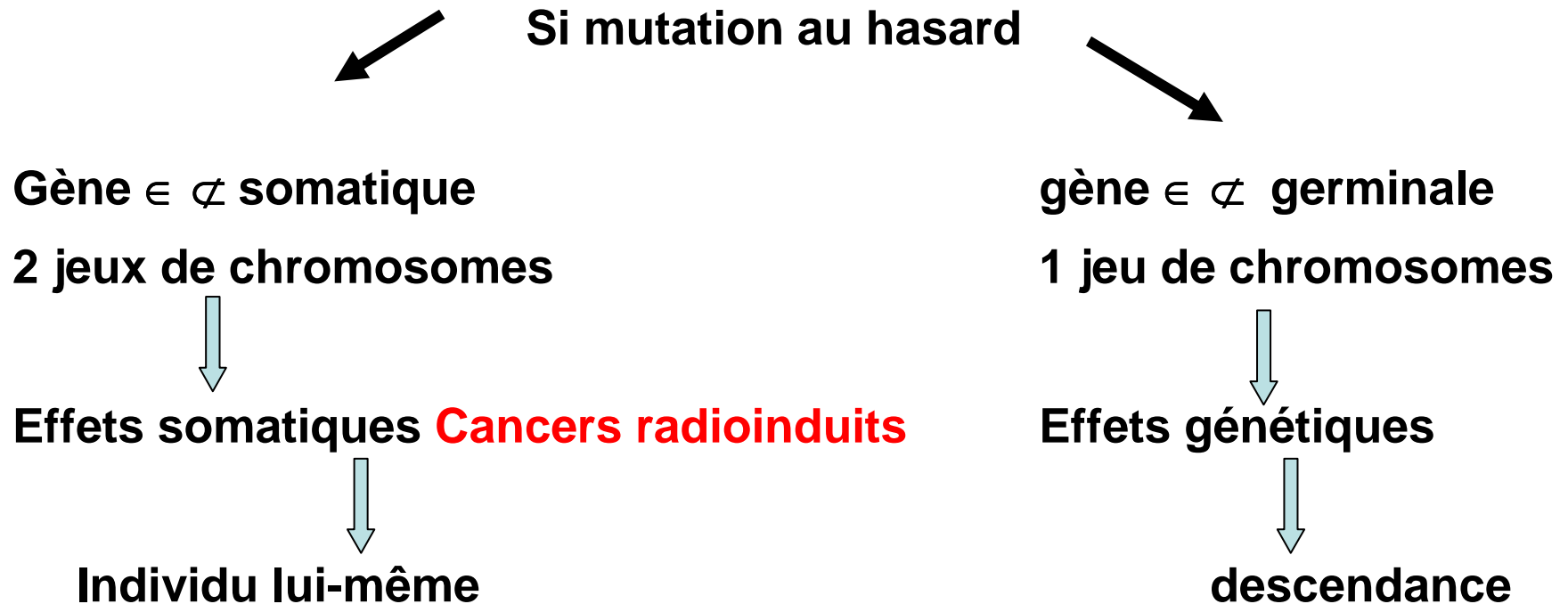
Fréquence proportionnelle à la dose: La probabilité de créer dans une cellule une anomalie génératrice d'un effet stochastique augmente avec la dose

Non caractéristiques: On ne peut pas distinguer un effet stochastique des RI des pathologies équivalentes spontanées ou liées à d'autres toxiques.

Tardifs: apparaissant plus de 6 mois après l'exposition. Les effets stochastiques apparaissent plusieurs années, voire plusieurs décennies après l'exposition.

Effets stochastiques

Difficiles à distinguer de la même pathologie non radioinduite
Ils n'impliquent pas obligatoirement des doses importantes



Les effets stochastiques

- **somatiques: les cancers radioinduits**
- **dans la descendance : génétiques
et tératogènes**

A-Les cancers radioinduits

- La cancérisation est considérée comme l'effet le plus sensible des RI.
- Elle est connue depuis 1902 et a été à l'origine de la création de la **CIPR**: Commission Internationale de Protection contre les RI en 1928.
- Aucune définition simple des cancers : il s'agit d'une perte des contrôles de prolifération, d'implantation et d'équilibre dynamique cellulaires.
- Mécanisme fondamental à l'origine de la cancérisation radioinduite débute avec des lésions de l'ADN qui font l'objet de réparations fautive viables.

Problèmes:

- Difficile de distinguer: cancer radioinduit et non radioinduit
- Cancer radioinduit n'implique pas obligatoirement des doses importantes
- Plusieurs facteurs sont liés : complexes et multifactoriels

A-La carcinogènese radioinduite

Elle fait appel à 3 approches principales :

- **L'étude cellulaire et subcellulaire,**
- **L'expérimentation animale,**
- **L'épidémiologie humaine: populations ayant subi des irradiations à doses élevées**
 - **Hiroshima-Nagasaki : 1945**
 - **Iles Marshall : 1954; autres essais nucléaires**
 - **Tchernobyl récemment**
 - **Les malades traités par RI**
 - **Travailleurs exposés**

Carcinogénèse raioinduite : Résultats

- **D < 0,2 Gy: aucune augmentation n'est décelable au dessous d'une certaine dose): donc pas d'effet apparent pour ces doses modestes.**
- **D < 0,5 Gy peu d'effets ; sauf pour la thyroïde**
- **D > 0,5 Gy : Effets cancérigènes**
- **Recul 30 ans- 40 ans pour évaluer l'effet cancérigène.**
- **RI en dernière position par les nombreux agents cancérogènes**
 - **Déséquilibre alimentaire**
 - **Tabac- alcool**
 - **Infection- soleil-**
 - **Pollution-**
 - **Maladies professionnelles**
 - **RI**

B-Effets génétiques et tératogènes

Les effets génétiques :

- **Anomalie survenant sur un gamète d'un des parents, avant la fécondation.**
- **Elle figurera dans toute cellule de l'enfant, y compris ses cellules germinales.**
- **Elle sera transmissible à sa propre descendance.**

Les effets tératogènes

- **Anomalies de développement de l'embryon ou du fœtus, après fécondation,**
- **Ne portent pas sur toutes les cellules, non transmissibles à la descendance**
- **sauf cas particulier où elles intéresseraient les cellules germinales,**

B-Effets génétiques

- On n'a jamais réussi à en mettre en évidence dans l'espèce humaine
- Lésions des cellules de la lignée germinale (Spermatozoïde – ovule)
- Anomalies dans la descendance du sujet irradié.
- Effets touchent : Structure; Chromosomes; Nombre



Principes fondamentaux de la radioprotection

Bulletin officiel n° 4540 -3 Chaâbane 1418 (4-12-1997)

Trois principes de base de la Réglementation: CIPR (1928)

1- **Justification d'activités** : éviter toute exposition inutile ou pouvant engendrer un risque

2- **Optimisation de la Radioprotection** : Utiliser les RI à bon escient en maintenant l'exposition à un niveau le plus bas possible.

Principe « ALARA » (*As Low As Reasonably Achievable*).

3- **Limitation des expositions individuelles**: fixe, pour tout professionnel ou personne du public, des limites de dose individuelles infranchissables dans les conditions normales de vie ou de travail.

Quelques précisions

- Les limites sont fixées en termes de dose efficace (E)
- Pour organes exposés: en dose équivalente: (H_{organe}).
- (E) à prendre en considération est la somme des doses efficaces dues à l'irradiation externe et de celles dues à la contamination interne.

$$E = E_{\text{ext}} + E_{\text{int}}$$

Travailleurs catégorie A et B

Travailleurs catégorie A :

- Appelés auparavant "directement affectés aux travaux sous RI" (DATR).
- Travailleurs qui, dans les conditions normales de travail, risquent de recevoir
- Une dose efficace annuelle supérieure à 6 mSv (mais toujours $<$ à 20 mSv),
- Ou une dose équivalente à 3/10 d'une autre limite
- Femmes enceintes et apprentis $<$ 18 ans sont exclus de cette catégorie A.

Travailleurs catégorie B:

- risquent, de dépasser une limite pour le public
- mais ne risquent pas de dépasser une dose efficace de 6 mSv par an ou 3/10 d'une autre limite fixée pour la catégorie A.

Limites réglementaires

Travailleurs professionnellement exposés, en 2 catégories, A et B
et des limites pour les personnes du public.

	Catégorie A Risque de recevoir E/an > 6mSv	Catégorie B Risque de ne pas dépasser E/an de 6 mSv	Public
$E = E_{\text{ext}} + E_{\text{int}}$	20	6	1
H peau (1 cm²)	500	150	50
H extrémités₁	500	150	
H cristallin	150	45	15

Limites annuelles de dose (en mSv) en fonction de la catégorie de personnel
et de l'organe exposé 1 : Mains, poignets, pieds, chevilles.

Les limites "catégorie B" sont 3/10 des limites "catégorie A".

Les zones réglementées

Bulletin officiel, RF- Numéros 32-34

PCR Principes de radioprotection –réglementation « C. Jimonet, Henri Métivier – 2007 » -

Zone	surveillée Bleue ou grise	contrôlée simple Verte	contrôlée jaune	contrôlée orange	interdite Rouge
Dose efficace E/an : mSv E/heure : Débit dose:	1 < E < 6 E/h < 7,5 mSv	6 < E < 20 E/h < 25 µSv	E < 20 E/h < 2 mSv < 2 mSv/h	E < 20 E/h < 100 mSv < 100 mSv/h	E/h > 100 mSv > 100 mSv/h
Catégorie A	illimité	illimité	illimité	limité	très limité
Catégorie B	illimité	illimité	limité	très limité	exceptionnel
Public	illimité	exceptionnel	exceptionnel		



Quelques mesures de Radioprotection

Surveillance médicale du personnel

La surveillance médicale du personnel exposé

- Examens médicaux périodiques: visite médicale initiale et périodique.
- Etablir une fiche individuelle d'exposition , dossier médical spécial et une carte individuelle de suivi médicale (rôle du médecin du travail)

La surveillance de l'exposition

- Dosimétrie externe passive: par dosimètres à lecture différée (RX, R γ , béta, neutrons).
Surveillance périodique de l'irradiation externe.
- Dosimétrie externe opérationnelle: dosimètre électronique à lecture immédiate.
- Dosimétrie interne: pour la contamination
 - Anthropogammamétrie: détecter et identifier la quantité d'un RN émetteur R γ
 - Radiotoxicologie : détecter la présence d'un RN dans les excréta (urines, selles..)

La radioprotection des patients

Application du principe de justification :

- Justification de toute prescription avant d'être réalisée : l'avantage / risque

Application du principe d'optimisation :

- Choix optimisé de l'examen et de la dose
- Respect du protocole , des procédures et des doses administrées

Responsabilité et traçabilité des actes :

- Indiquer la dose délivrée au patient sur le compte-rendu
- Informer oralement et par écrit le patient et l'entourage sur l'acte (médecine nucléaire :patient constitue lui-même une source, à l'hôpital et après sa sortie).

Mesures contre l'exposition Externe

Distance :

- H_1 et H_2 : Débits de dose équivalente et d_1 et d_2 : distances respectives
- $H_1 / H_2 = (d_2 / d_1)^2$:
- D : obéit à la loi de l'inverse carré de la distance.

Temps d'exposition : T.E

- Pour un Débit de dose donné : D est proportionnel à T.E
- Réduire au min la durée d'exposition.

Utilisation d'écrans: Ce moyen est très efficace

- Ecrans contre α : très minces : mica – Aluminium - cuivre – Argent
- Ecrans contre β : matériaux légers : absorption totale
- Ecrans contre X et gamma : Ex: Plomb : CDA = X_2 ou X_{10}

Des règles à respecter en radioprotection

- **Disposer de locaux adéquats et agencés selon les normes**
- **Utiliser un équipement adapté : maîtrisé par un personnel qualifié**
- **Assurer l'entretien de l'équipement et le contrôler périodiquement**
- **Respecter les consignes de radioprotection par le personnel et par le public**
 - **Porter de blouses et de gants par le personnel.**
 - **Identification des préparations de sources**
 - **Interdire de boire, manger, fumer en zone contrôlée..;**
- **Informer le patient et l'entourage fréquentant les lieux d'imagerie médicale**
- **Rôle de la PCR: Personne Compétente en Radioprotection+++**

Quelques références bibliographiques

- « Notions de radiobiologie et de radiopathologie » : cours de l'INSTN -2008 JB.Fleutot : Enseignant à l'INSTN et à l'AIEA (radiobiologie)- Spécialiste, inspecteur en radioprotection et conseiller médical de l'Autorité de Sûreté Nucléaire de Défense (France). Enseignant et membre du conseil pédagogique du mastère européen de radioprotection
- « Eléments de radioprotection » .JB.Fleutot- INSTN -2009
- www.cnebm.jussieu.fr : Collège National des Enseignants de Biophysique et de Médecine Nucléaire
- D.J. GAMBINI / R. GRANIER, décembre 2000. Manuel pratique de radioprotection. Editions Médicales Internationales.
- Rapport sur les travaux de la 54^{ème} session de l'UNSCEAR, 2006, supplément N° 46.