

COURS DE RADIOBIOLOGIE ET DE RADIOPATHOLOGIE POUR LE PACES

Professeur Michel ROSSI
Biophysique et Médecine Nucléaire

INTRODUCTION

1) Objectifs du cours : comprendre les mécanismes (depuis les particules fondamentales jusqu'à l'homme) qui permettent d'expliquer l'action des radiations ionisantes sur l'être humain et les différentes pathologies induites.

2) Organisation du cours : le cours va décrire dans une première partie les conséquences moléculaires des interactions des radiations ionisantes avec les atomes en se limitant aux molécules principales de la vie. Dans un deuxième temps, on étudiera les conséquences que cela aura sur le fonctionnement cellulaire, puis au niveau des différents tissus constituant l'organisme humain afin de comprendre la radio-sensibilité des différents tissus. Enfin, on en déduira les différentes pathologies humaines à travers quelques situations d'expositions particulières et en différenciant bien les effets déterministes de ceux qui sont probabilistes (ou stochastiques).

3) Pré-requis :

- Connaître les mécanismes de l'interaction des radiations ionisantes avec la matière et ses conséquences au niveau atomique.
- Connaître les notions de dosimétrie.

I - ACTIONS DES RADIATIONS IONISANTES A L'ECHELLE MOLECULAIRE

On étudiera dans ce chapitre l'action des radiations ionisantes sur la molécule d'eau, celle sur les macro-molécules constituant les cellules et enfin celle sur la molécule d'ADN.

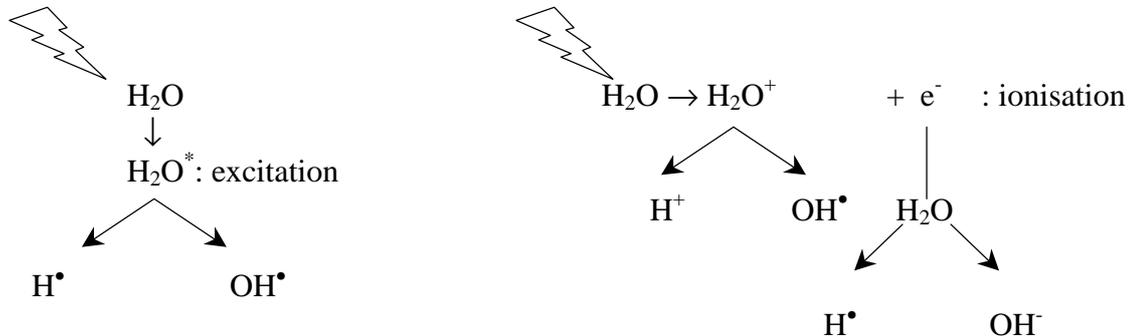
L'eau constitue environ 80 % de la masse pondérale du corps humain et cette prépondérance est encore plus marquée en nombre de molécules. On peut considérer les ordres de grandeur suivants : dans une cellule, il y a environ 10^{12} molécules d'eau, 10^9 macro-molécules constituant les membranes et divers organites et une seule molécule d'ADN.

On voit qu'en terme de probabilité d'interaction, l'eau sera de très loin prépondérante (1000 fois plus de molécules d'eau que de macro-molécules).

Par contre, en terme de conséquence sur la vie cellulaire, c'est l'action sur la molécule d'ADN qui sera prépondérante puisque une seule modification sur la seule molécule d'ADN pourrait avoir des conséquences sur toute la vie cellulaire.

1) Radiolyse de l'eau

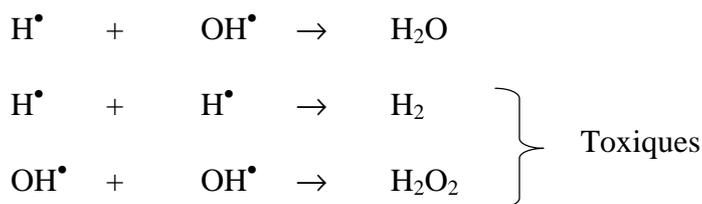
Deux types de mécanismes peuvent intervenir. Les phénomènes d'excitation, d'ionisation (cf. schéma ci-dessous).



Lors du phénomène d'excitation, les niveaux énergétiques des électrons sont modifiés, ce qui peut entraîner la rupture d'une liaison covalente, chaque radical emportant avec lui son électron célibataire. Ces radicaux libres sont très réactifs, OH^\bullet étant un puissant oxydant et H^\bullet un puissant réducteur. Ils pourront provoquer des réactions chimiques sur des molécules voisines.

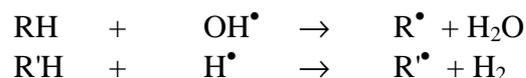
Dans le mécanisme d'ionisation, un électron est arraché à l'influence du noyau d'un des constituant de la molécule d'eau avec rupture d'une liaison covalente d'où l'apparition d'un radical libre OH^\bullet et d'un ion H^+ . L'électron arraché, lorsqu'il a perdu son énergie, s'associe à une molécule d'eau provoquant sa dissociation en un radical libre H^\bullet et un ion OH^- . On aboutit donc, comme dans le mécanisme précédent, à l'apparition de deux radicaux libres H^\bullet et OH^\bullet (les ions H^+ et OH^- participant à la dissociation ionique de l'eau).

Ces radicaux libres vont se recombinaison entre eux et au hasard puisqu'il n'y a pas d'influence de champ électrique pour redonner de l'eau (aucune conséquence) ou bien du gaz hydrogène ou de l'eau oxygénée qui sont des produits toxiques dans le milieu cellulaire.



Ces radicaux libres peuvent également agir sur les macro-molécules constituant la cellule et les modifier par exemple en les oxydant ou en formant des dimères (cf. schéma ci-joint).

◆ *Formation de radicaux libres complexes :*



◆ *Oxydation :*



◆ *Formations de dimères :*



Notion de radio-sensibilisateur et de radio protecteur :

- **effet oxygène** : la présence d'oxygène va renforcer l'effet délétère des radicaux libres en produisant des nouveaux radicaux tels que HO^{\bullet}_2 , et surtout en provoquant des peroxydations des macro-molécules (radical libre RO^{\bullet}_2).
- **radioprotecteur** : à l'inverse les donneurs d'hydrogène tels que les groupements "tiols" (R-SH) atténueront les dommages moléculaires créés par les radicaux libres.

2) Effets sur les macro-molécules constituant la cellule

a) *Les lésions membranaires*

L'altération des propriétés chimiques des acides gras des membranes surtout par les phénomènes de peroxydation provoque des dysfonctionnements des récepteurs membranaires et des systèmes de transport des canaux ioniques. Pour des doses de radiations élevées, ces anomalies de la perméabilité vont perturber le fonctionnement cellulaire et se traduire au niveau des tissus par des phénomènes inflammatoires. De très fortes doses peuvent provoquer la mort cellulaire et donc des nécroses tissulaires.

b) *Les lésions cytoplasmiques pour des fortes doses*

L'altération d'un grand nombre de protéines au niveau du cytosquelette peut perturber fortement le fonctionnement cellulaire.

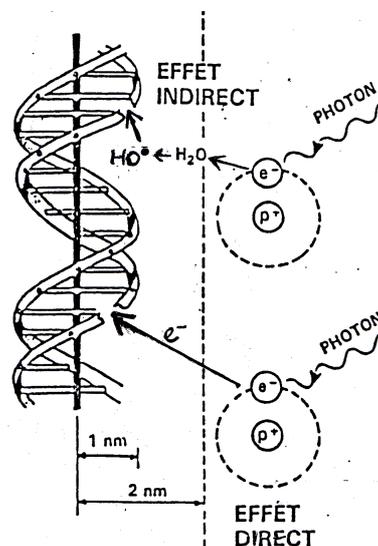
c) *Les lésions de l'ADN*

L'ADN constitue la **cible critique des rayonnements ionisants**. En effet, une seule lésion non réparée de la molécule d'ADN pourra donner lieu soit à une mort cellulaire par apoptose (mort cellulaire programmée) soit à une mutation.

Les altérations les plus fréquentes sont :

- les altérations des bases
- des cassures simples d'un brin
- des cassures doubles de deux brins controtatéraux.

Ces lésions pourront être provoquées soit par une **action directe** des radiations ionisantes (électrons de grande énergie provoquant les ionisations des constituants de l'ADN), soit par une **action indirecte** des radicaux libres de l'eau sur les différents constituants de cette molécule, **cette deuxième action étant largement prépondérante**.



Procédures de réparation de l'ADN

Des procédures de réparation et de maintien permanent de l'intégralité de la molécule d'ADN sont présentes les cellules de l'espèce humaine. On estime à près de 8000/heure le nombre de lésions induites naturellement dans les noyaux cellulaires humaines, (en particulier par les agents oxydants) et qui doivent être réparées.

Ces procédures font intervenir un certain nombre d'enzymes comme des endonucléases, des polymérases, les ligases, pour ramener la molécule d'ADN à son état initial.

Ces procédures de réparation ont des durées variables de l'ordre de la minute. Ces réparations sont orchestrées par les "gardiens du génome" tels que la protéine P53 (anti-oncogène) qui va déclencher toutes une série de mécanismes dont la production d'une protéine P21 qui bloque la cellule en interphase pour faciliter la réparation de l'ADN. Lorsque la réparation est terminée, le cycle cellulaire reprend normalement.

Mais il peut y avoir des réparations fautives avec des erreurs de transcription du génome notamment lors des ruptures doubles. Ces erreurs de réparation de la molécule d'ADN pourront entraîner soit une mutation, soit un phénomène d'apoptose au niveau cellulaire.

II - ACTIONS DES RADIATIONS A L'ECHELLE CELLULAIRE

A l'échelle cellulaire, les conséquences des lésions moléculaires sont multiples et dépendent des doses de radiations reçues par la cellule.

1) La mort cellulaire immédiate

Elle est la conséquence de l'irradiation des membranes, des organismes cellulaires, à de très fortes doses (plus de 100 Sv). Cette situation est extrêmement rare en pratique.

2) **La mort différée** avec perte irréversible de la capacité de prolifération survient avec un retard variable par rapport à l'irradiation par un phénomène d'apoptose. Elle s'explique par les lésions causées au niveau de la molécule d'ADN. Elles peuvent se produire même pour des faibles doses.

Leur apparition est de type probabiliste (donc pas de seuil au niveau cellulaire). Cependant, cette action ne sera significative au niveau des tissus formés d'un grand nombre de cellules lorsque statistiquement un très grand nombre de cellules pourront être atteintes. On verra donc apparaître un seuil de cette action au niveau tissulaire qui est de quelques sieverts.

En effet, la mort de quelques cellules n'aura pas de conséquence sur le tissu sauf si ce nombre de cellules devient important. On voit apparaître alors un phénomène d'hypoplasie tissulaire qui va s'aggraver lorsque la dose va augmenter pour aboutir avec des doses élevées à un phénomène d'aplasie.

3) Mutations cellulaires et cancérisation

Si les anomalies de la molécule d'ADN ont été mal réparées, il y a eu modification du génome, et si la cellule n'est pas éliminée par un phénomène d'apoptose, on aura alors une cellule mutante viable. Si cette cellule a la capacité de se diviser sans contrôle, elle peut alors proliférer. Enfin, si le système immunitaire ne reconnaît pas cette cellule comme une cellule anormale de l'organisme qu'il doit éliminer, alors cette prolifération donnera naissance à un cancer. Une telle évolution due au fait que plusieurs systèmes de défense de l'organisme ont été pris en défaut sera de nature probabiliste (avec une faible probabilité d'apparition, cette probabilité est liée à la dose). On comprend aussi que cette éventualité sera liée à des facteurs individuels autant qu'au phénomène initial qui l'a généré.

4) Facteurs de sensibilité cellulaire

La sensibilité cellulaire aux radiations ionisantes dépend de plusieurs facteurs, certains sont liés au rayonnement lui-même, d'autres à la cellule :

- **le type de rayonnement** : la nature des rayonnements intervient. Les photons ou rayonnements bêta sont moins radio-toxiques pour la cellule que des particules lourdes (protons, neutrons ou rayonnements alpha par exemple).

L'énergie des radiations et en particulier le transfert linéique d'énergie intervient également.

- **le débit de dose** : une même dose délivrée pendant un temps très court ou bien étalée dans le temps n'aura pas les mêmes effets.

- **le type de cellules** intervient, notamment son stade de différenciation et son activité mitotique.

- **le cycle cellulaire** intervient également et il y a des phases où la cellule est plus radio-sensible.

- la présence plus ou moins importante d'**oxygène** dans le cytoplasme.

III - ACTIONS DES RADIATIONS IONISANTES A L'ECHELLE TISSULAIRE

Un tissu est une population de cellules (un très grand nombre de cellules de l'ordre de 10^{12}) qui est organisée et hiérarchisée afin d'assumer une fonction. On peut distinguer deux grands types de tissus : les tissus compartimentaux qui seront les plus radio-sensibles et d'autres tissus non compartimentaux qui seront beaucoup moins radio-sensibles.

1) Les tissus compartimentaux

Ce sont des tissus à renouvellement rapide et dont les cellules fonctionnelles ont une durée de vie relativement courte (de quelques jours à quelques mois). Ils sont composés de trois compartiments hiérarchisés :

- le compartiment des cellules souches (ou blastiques) composé de cellules indifférenciées. Ces cellules ont de très nombreuses mitoses. Elles sont très radio-sensibles.

- le compartiment des cellules en voie de maturation ou en voie de différenciation. Elles sont moins radio-sensibles.

- le compartiment des cellules fonctionnelles qui sont totalement différenciées. Elles n'effectuent plus de mitoses. Elles sont très peu radio-sensibles.

Les cellules fonctionnelles assurent le fonctionnement de l'organe.

Les cellules souches assurent le renouvellement des cellules fonctionnelles.

Ces compartiments peuvent être dans une même structure anatomique ou dans des structures différentes. Par exemple, pour le tissu sanguin, le compartiment des cellules souches et celui des cellules en voie de maturation se trouvent dans la moelle osseuse alors le compartiment des cellules fonctionnelles se trouve dans le pool circulant. C'est donc une irradiation de la moelle osseuse et non du sang qui va entraîner des perturbations qui apparaîtront au niveau du tissu sanguin.

Les principaux exemples de ces tissus très radio-sensibles sont :

- le tissu sanguin (la moelle hématopoïétique),

- les épithéliums de recouvrement : peau et muqueuse intestinale,

- les gonades.

Lors d'une irradiation des cellules souches, après une période de latence correspondant au temps de transit des cellules entre le pool des cellules blastiques et celui des cellules fonctionnelles (durée de différenciation qui est de quelques jours à quelques semaines), on verra apparaître une diminution du nombre de cellules fonctionnelles. Cette hypoplasie sera plus ou moins sévère en fonction de la dose de radiations délivrée aux cellules souches. Elle devient significative à partir de doses équivalentes comprises entre 1 et 2 Sv et augmente avec la dose équivalente.

A titre d'exemple, pour le tissu hématopoïétique, on aura une lymphopénie qui sera majeure au bout de 2 à 3 jours après l'irradiation, une granulopénie qui apparaîtra au bout d'une semaine environ ainsi qu'une thrombocytopénie (plaquettes) dans des délais comparables. L'anémie n'apparaîtra que dans un délai de 2 à 3 mois.

Autre exemple, pour les épithéliums de recouvrement (la peau ou l'intestin), l'hypoplasie apparaîtra au bout de quelques jours et sera majeure au bout d'1 ou 2 semaines.

2) Les tissus non compartimentaux

Ce sont des tissus à renouvellement lent (voire même sans renouvellement) donc sans mitose et composés de cellules fonctionnelles.

Ces tissus seront très peu radio-sensibles. Ils ne seront altérés dans leur fonctionnement que pour des doses équivalentes beaucoup plus fortes de l'ordre de plusieurs Sv.

On peut citer comme exemple :

- le tissu nerveux,
- le tissu hépatique,
- le tissu rénal.

3) Les actions mutagènes

Les effets précédents sont de type déterministe (au niveau tissulaire) dont la gravité de l'atteinte dépend de la dose. Les actions mutagènes sont de type probabiliste. Elles peuvent intervenir quelle que soit la dose et sur un grand nombre de tissus.

Elles interviennent surtout sur les tissus composés de beaucoup de cellules blastiques ou indifférenciées.

On a vu leur mécanisme de formation au niveau cellulaire.

Ces actions ont la potentialité d'induire des cancers avec un délai d'apparition compris entre 10 et 30 ans et une probabilité d'apparition qui est fonction de la dose.

Les plus fréquents sont les leucémies (ou radioleucoses), les cancer cutanés. D'autres types de cancer peuvent être également induits par les radiations ionisantes

Ces effets tardifs peuvent potentiellement apparaître quelle que soit la dose mais n'ont pu être mis en évidence que pour des doses efficaces supérieures à 200 mSv.

IV - LA RADIOPATHOLOGIE A L'ECHELLE HUMAINE

On vient d'étudier les événements en cascade qui interviennent après l'interaction initiale d'un rayonnement ionisant et d'une structure atomique : conséquences chimiques, bio-chimiques (en particulier au niveau de la molécule d'ADN), conséquences cellulaires et conséquences sur les populations de cellules organisées que sont les tissus.

Cela va nous permettre de comprendre les différentes pathologies que peuvent induire les radiations ionisantes sur l'homme.

Pour les pathologies déterministes, leur apparition et leur gravité dépendront essentiellement de la dose équivalente délivrée, du mode d'administration et des tissus irradiés. Ces pathologies sont la conséquence des phénomènes hypoplasiques des différents tissus radio-sensibles dus aux différentes morts cellulaires et apoptoses.

Elles interviendront au-delà du seuil de dose équivalente de 1 Sv et jamais en dessous. C'est l'association des diverses hypoplasies des tissus les plus radio-sensibles qui créera la pathologie.

La gravité des atteintes dépendra toujours de la dose équivalente reçue et sera presque toujours mortelle pour des doses équivalentes supérieures à 10 Sv en irradiation totale.

Pour les pathologies stochastiques, leur apparition dépendra surtout de facteurs individuels, mais leur probabilité d'apparition sera liée également à la dose reçue. Ces pathologies probabilistes sont dues aux lésions de l'ADN mal réparé qui va entraîner des mutations non létales chez certaines cellules pouvant donner naissance à un clone cellulaire anormal ayant des capacités de division non contrôlées et donc de prolifération.

Si de plus le système immunitaire est pris en défaut et n'élimine pas les cellules anormales, on peut avoir l'apparition d'un cancer.

L'émergence de cette pathologie se verra dans les années voire les décennies qui suivront l'irradiation. La probabilité de ces pathologies dépend de la dose efficace reçue. Ceci a pu être mis en évidence pour des doses efficaces élevées supérieures à 200 mSv.

Cette pathologie restera suspectée pour les faibles doses bien que aucune étude n'ait pu mettre en évidence cela. Certains travaux montrent même le phénomène inverse connu sous le nom d'"hormesis".

Nous allons étudier les différentes situations pathologiques qui peuvent se présenter en fonction de la dose délivrée et du mode d'administration de cette dose.

1) Le cas d'une irradiation à très fortes doses, plusieurs dizaines de sieverts, mais localisée à une partie de l'organisme

C'est le cas de l'utilisation des radiations ionisantes en radiothérapie. Dans ce cas-là, l'irradiation est localisée à la tumeur que l'on veut détruire ainsi qu'à un certain nombre de tissus environnants.

De telles doses délivrées à la totalité de l'organisme provoqueraient la mort d'un individu très rapidement. Par contre, elles sont utilisées en radiothérapie du cancer en faisant attention d'irradier le moins possible les tissus adjacents et d'irradier très peu les tissus très radio-sensibles.

Après une telle irradiation, on observera de manière précoce une réaction générale de l'organisme de type toxique avec l'apparition possible de nausées, de vomissements, céphalées, diarrhées,.... etc

On peut observer par la suite des réactions locales dans le champ d'irradiations :

- au niveau des épithéliums de recouvrement, on peut avoir des radiodermites plus ou moins sévères en fonction de la dose délivrée à la peau, faciles à surveiller et à prendre en charge médicalement.

- au niveau de l'intestin, les lésions pourraient aller d'une simple entérite jusqu'à des hémorragies ou perforations intestinales. C'est pourquoi on évitera toujours d'irradier l'intestin avec de telles doses.

- au niveau des tissus adjacents à la tumeur, on peut avoir des phénomènes d'œdème puis plus tardivement de fibrose et quelques fois de nécrose.

L'irradiation de la moelle hématopoïétique ne sera pas un problème majeur car elle sera toujours très parcellaire et on n'altèrera pas la fonction hématopoïétique.

L'évolution des techniques de radiothérapie depuis quelques décennies a permis de faire diminuer toutes ces réactions de manière à augmenter les doses à la tumeur et être plus efficace dans l'action thérapeutique.

2) Le deuxième tableau clinique correspond à une irradiation **généralisée homogène unique** avec des **doses moyennes comprises entre 1 et 10 Sv**

Ce sont des situations que l'on retrouve lors d'accidents d'irradiation et où le médecin doit intervenir pour prendre en charge ces accidentés et prévenir les conséquences les plus péjoratives.

- pour des doses équivalentes inférieures à 2 Sv, on a peu de chance de voir apparaître des signes cliniques pathologiques mais seulement quelques perturbations biologiques et cela ne nécessitera pas une prise en charge médicale.

- pour des doses équivalentes supérieures à 8 Sv, en irradiation totale, les chances de survie sont très faibles.

- c'est donc pour des doses équivalentes comprises entre 2 et 8 Sv que la prise en charge médicale peut être efficace et conditionner la survie de l'individu.

Le tableau clinique :

- on peut voir apparaître précocément une réaction toxique comme précédemment (nausées, vomissements, céphalées, diarrhées,.....)

- au bout de quelques jours, le tableau clinique va s'aggraver avec, au niveau du tissu sanguin, une lymphopénie qui apparaîtra dès les premières heures et qui sera majeure au bout de 2 à 4 jours, une granulopénie qui sera majeure dans un délai de 8 à 15 jours ainsi que la thrombocytopénie. La précocité de la lymphopénie permettra d'apprécier la gravité de l'irradiation. L'intensité de l'hypoplasie au niveau des leucocytes et des plaquettes va conditionner la gravité de la pathologie et la survie de l'individu.

- au niveau de la peau, une radiodermite a minima, une chute des poils, des cheveux et des phanères en général et une peau qui devient très fine et très fragile.

- au niveau de l'intestin, des signes d'entérite et des risques d'hémorragies ou de perforations intestinales.

L'avenir de ce patient sera tributaire de **deux risques majeurs** :

- **Le risque infectieux** lié à la lymphopénie et granulopénie associées une fragilité des épithéliums de recouvrement pouvant favoriser la pénétration des germes.

Ce risque infectieux est maximum au bout de 1 à 2 semaines. Il pourrait à ce moment-là entraîner la mort du patient par une septicémie incontrôlable.

- **Le risque hémorragique** : il est lié à une thrombocytopénie associée à une fragilité de la peau et surtout de la muqueuse intestinale, il est maximum au bout de 2 à 3 semaines et il peut entraîner la mort du sujet par une hémorragie intestinale incontrôlable.

Au bout de 3 à 4 semaines, les hypoplasies vont régresser et ces risques s'atténuer.

Le traitement :

Il consiste à la prévention et à la surveillance de ces deux risques avec en particulier un isolement en chambre stérile pendant les semaines qui suivent l'irradiation. Ces traitements doivent être réalisés dans des centres spécialisés. Si l'irradiation est importante (de l'ordre de 5 sieverts ou plus), on effectue une greffe de moelle osseuse pour suppléer à la phase d'hypoplasie majeure.

3) Une irradiation généralisée chronique par des faibles doses (inférieures à 1 Sv)

C'est le cas des personnes qui, du fait de leur travail, sont exposées quotidiennement à des faibles doses de radiations (ces expositions professionnelles concernent environ 200 000 personnes en France dont les professionnels de santé).

L'exposition à ces très faibles doses ne peut entraîner aucun risque hypoplasique et donc pas de pathologie liée à ce risque qui n'existe que pour les doses équivalentes supérieures à 1 Sv.

Par contre, on ne peut éliminer la possibilité d'un risque stochastique et donc d'une augmentation de la probabilité de la survenue d'un cancer au cours de la vie professionnelle. Les cancers induits par les radiations ionisantes sont généralement identiques à ceux induits par les autres causes (chimiques, virales,..... etc). Le délai d'apparition de cette pathologie après l'irradiation est long entre 10 et 30 ans chez les adultes, mais il peut être plus rapide chez les enfants.

La gravité de la pathologie est la même quelle que soit la dose et c'est la probabilité de cette pathologie qui augmente avec la dose.

En effet, une dose de 0.5 Sv (500 mSv) multiplie par 2 la probabilité de développer une leucémie. Même si cette probabilité reste très faible, cela doit être pris en compte, c'est pourquoi les doses maximales que peuvent recevoir les travailleurs qui utilisent les radiations ionisantes doivent rester inférieures à 20 mSv/an (cf. Cours de radioprotection).

4) Le cas particulier du fœtus et donc de la femme enceinte

Le fœtus est constitué essentiellement de cellules blastiques, il est donc très radio-sensible.

Les risques sont de différentes natures :

- pendant les 2 premières semaines de la grossesse (souvent méconnue à ce stade-là), le risque est un avortement spontané.
- entre la deuxième semaine et le troisième mois, il existe un risque de malformations : pour une dose équivalente d'environ 200 mSv à l'utérus, le risque de malformations spontanées est multiplié par 2, ce qui n'est pas acceptable.
- après le troisième mois de grossesse, il existe encore un risque à distance d'induction de cancer de l'enfant qui est significatif pour des doses équivalentes supérieures à 200 mSv à l'utérus.

La conduite à tenir devant une femme enceinte qui a reçu des radiations au niveau de l'utérus est donc la suivante :

- si la dose équivalente est inférieure à 100 mSv à l'utérus, le risque est acceptable et la grossesse doit se poursuivre.
- pour des doses équivalentes comprises entre 100 et 200 mSv à l'utérus, on discute avec la patiente des avantages et des inconvénients d'une interruption de grossesse.

- pour des doses équivalentes supérieures à 200 mSv à l'utérus, on doit conseiller un avortement thérapeutique.

Pour protéger le fœtus (particulièrement sensible) de tous ces risques, la réglementation prévoit qu'une femme enceinte ne doit pas, durant toute sa grossesse, recevoir (sans raison justifiée médicalement) une dose ajoutée à l'irradiation naturelle de plus de 1 mSv (cette irradiation naturelle étant elle de 2 à 3 mSv/an).

CONCLUSION

Ces éléments de radiobiologie et de radiopathologie constituent des pré-requis pour la compréhension du **cours de radioprotection** notamment dans sa partie réglementaire ainsi que pour la compréhension de l'utilisation des radiations ionisantes en thérapie (**radiothérapie externe ou métabolique**), ainsi que pour la **prise en charge médicale d'un sujet irradié**, ou aux **conseils que le médecin peut donner à un sujet qui pense l'être**.