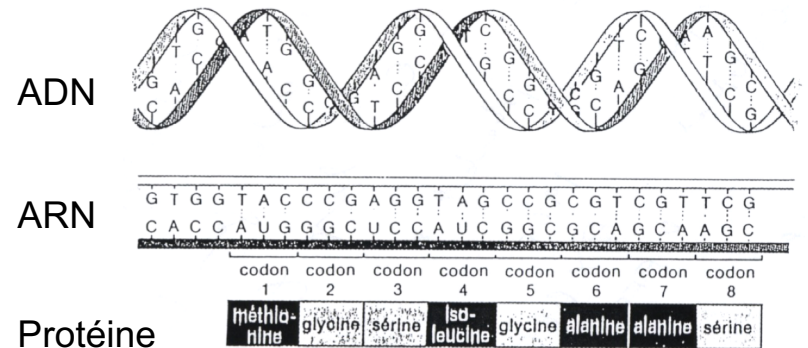
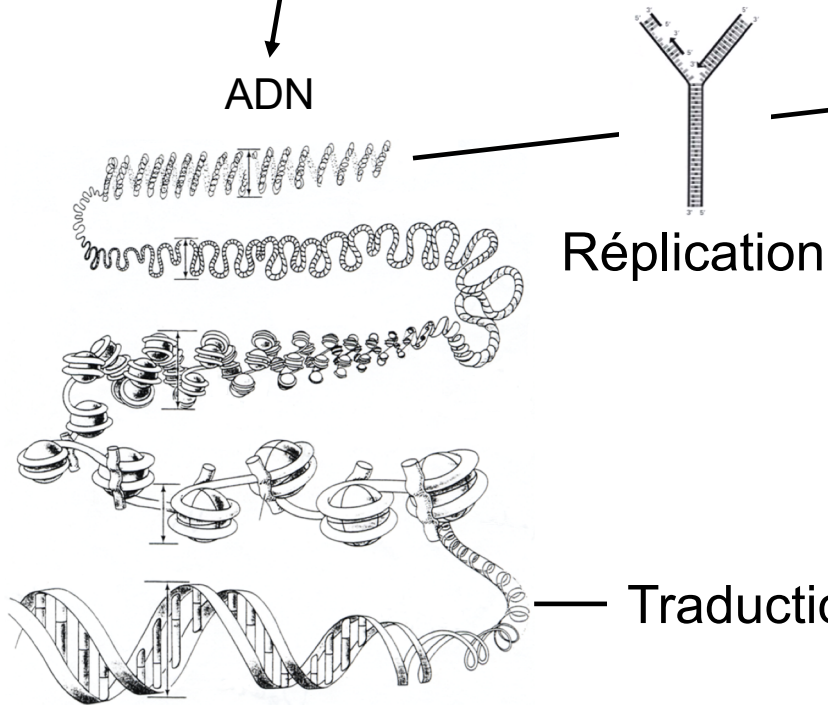
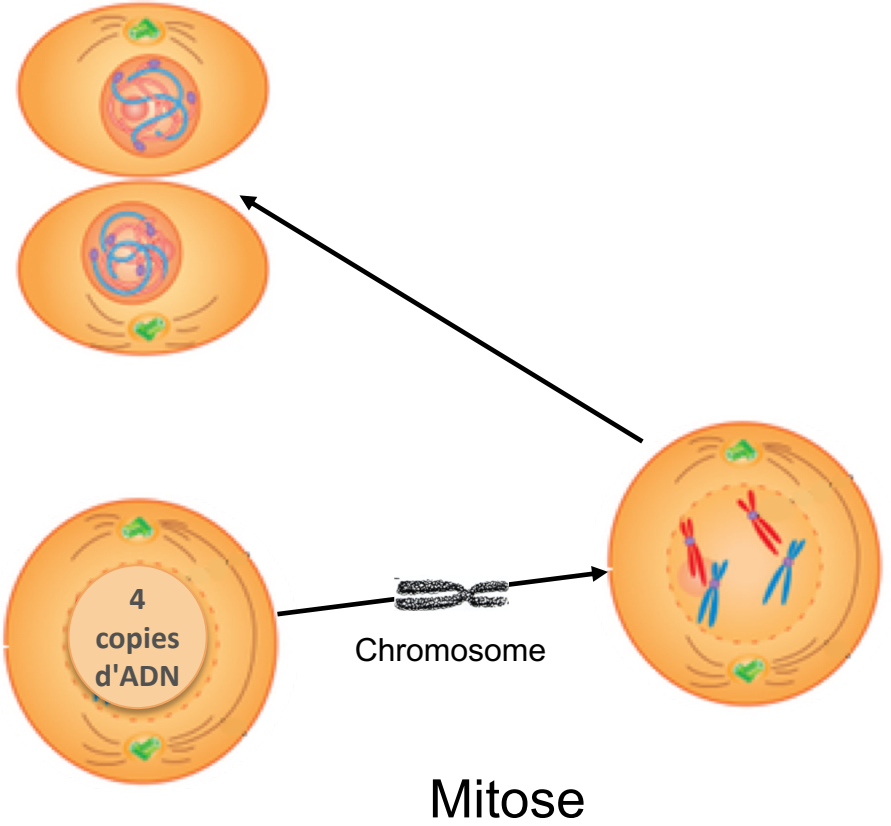
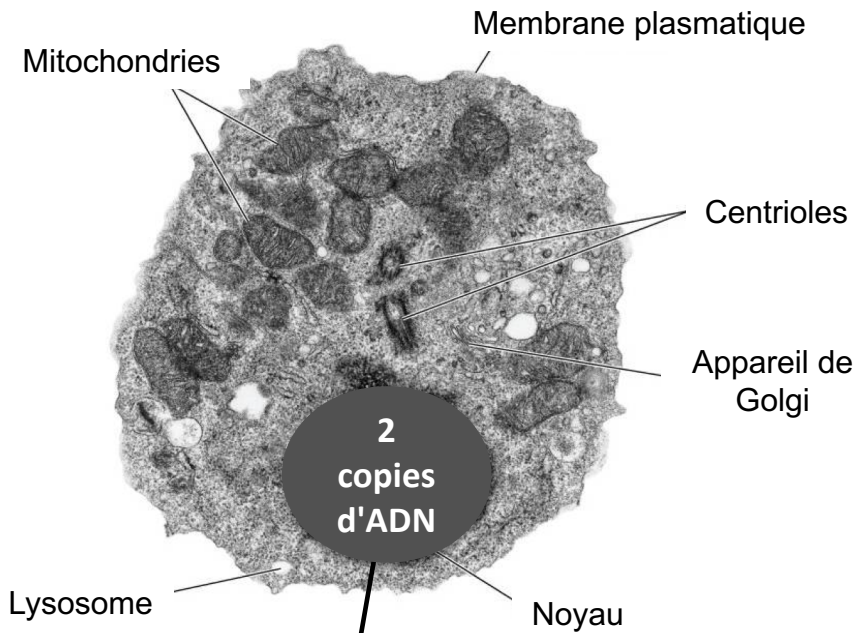


Tout commence au niveau cellulaire,
mais ce n'est que le début...

Pr Catherine Luccioni

22 mars 2018

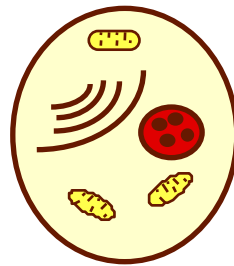
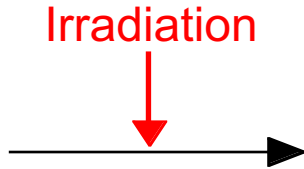
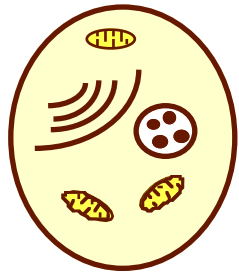
Cellule humaine



Dommmages radio-induits de l'ADN

Cellule normale

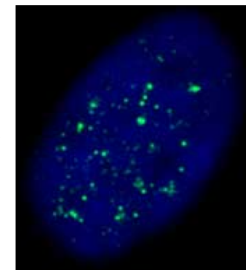
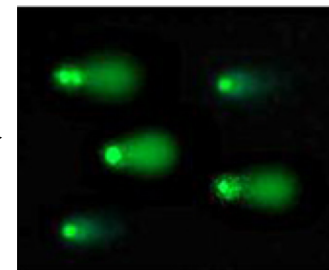
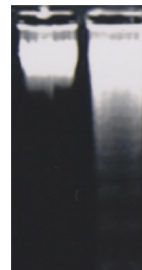
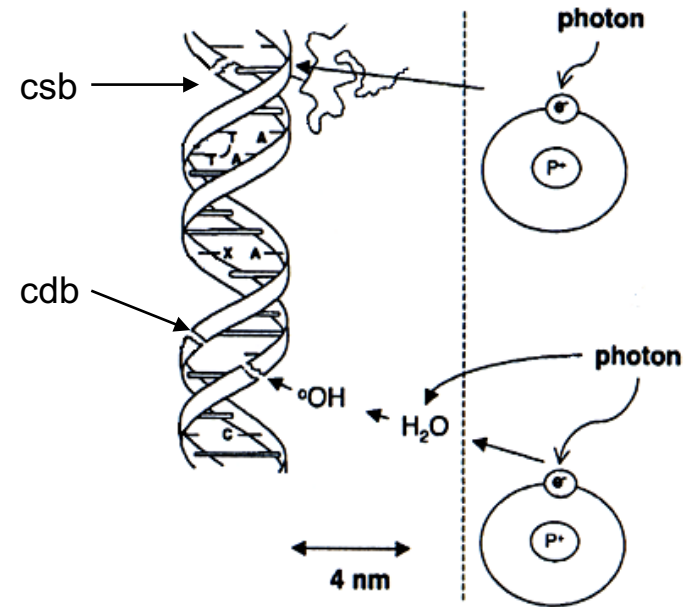
Cellule modifiée



Cassures - simple brin (csb)
 - double brin (cdb)

Pontages - ADN-ADN intra-brins et inter-brins
 - ADN-protéines

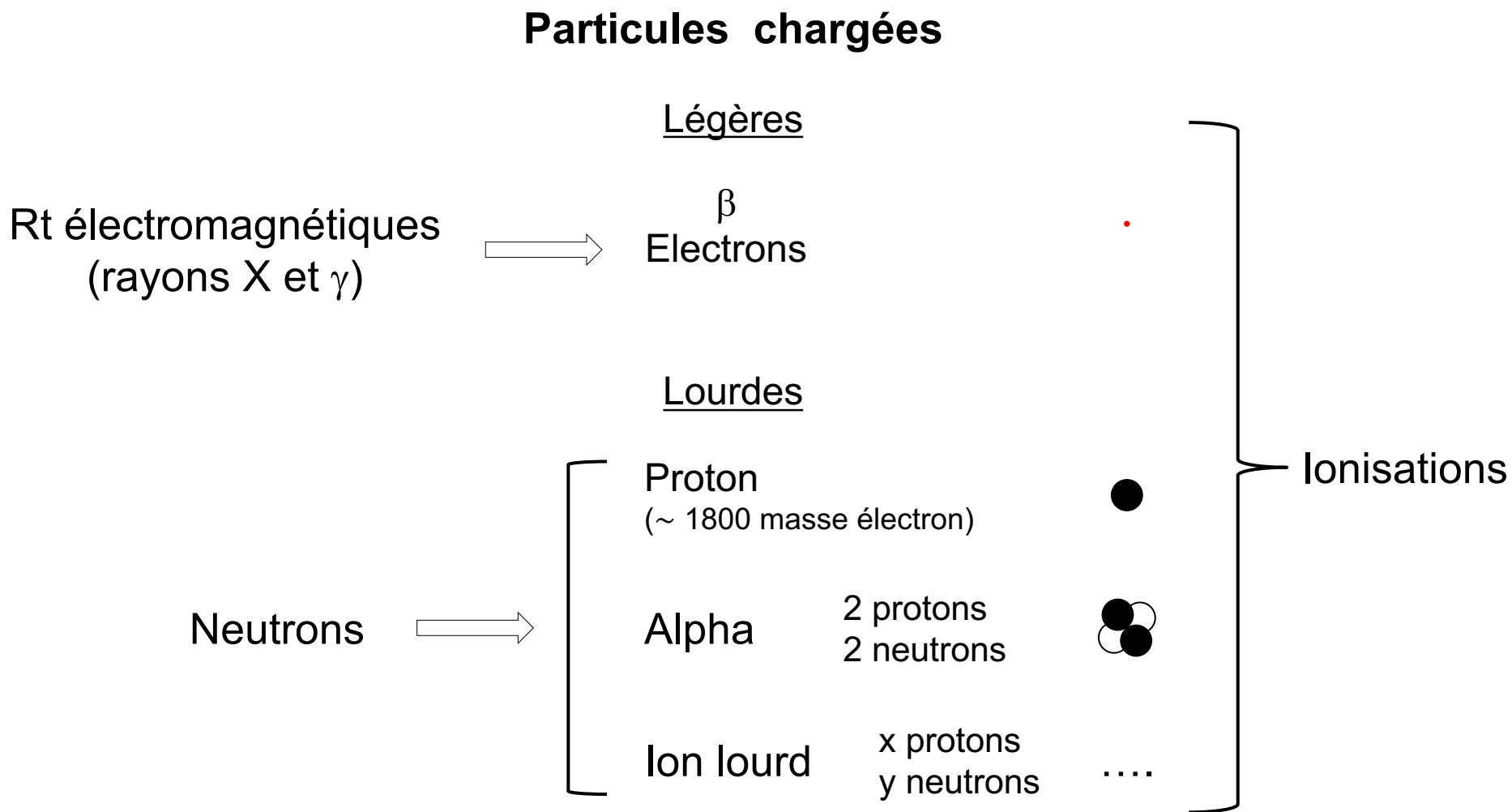
Délétions et modifications de bases



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

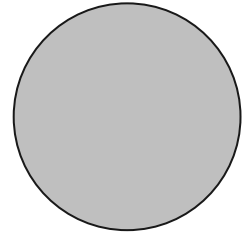
Différents types de rayonnements ionisants

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



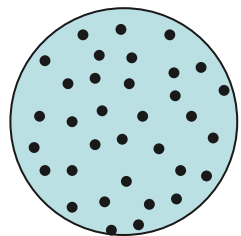
Transfert d'énergie dans la matière

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



Interaction des rayonnements dans la matière = phénomène discontinu

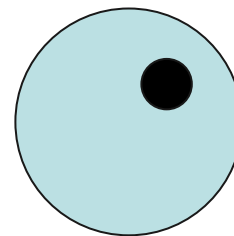
→ dépôts d'énergie de plus ou moins grande "taille" à l'échelle microscopique selon les mécanismes d'interactions et donc les rayonnements



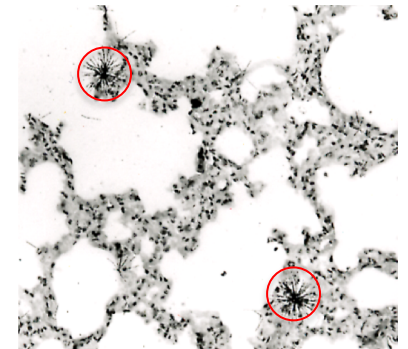
Photons
Electrons



Même dose
mais
effets différents



Particules lourdes chargées
Neutrons

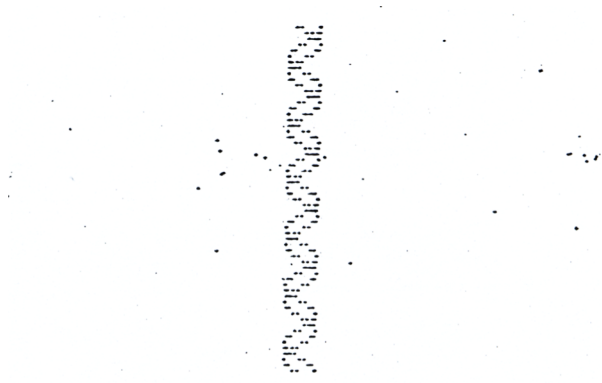


→ Cf. Plomb : 1 kg de grenaille ≠ 1 boulet de 1 kg

Dommmages radio-induits de l'ADN

Influence de la nature du rayonnement

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



Faible densité

Rayons X et γ , électrons, β



Forte densité

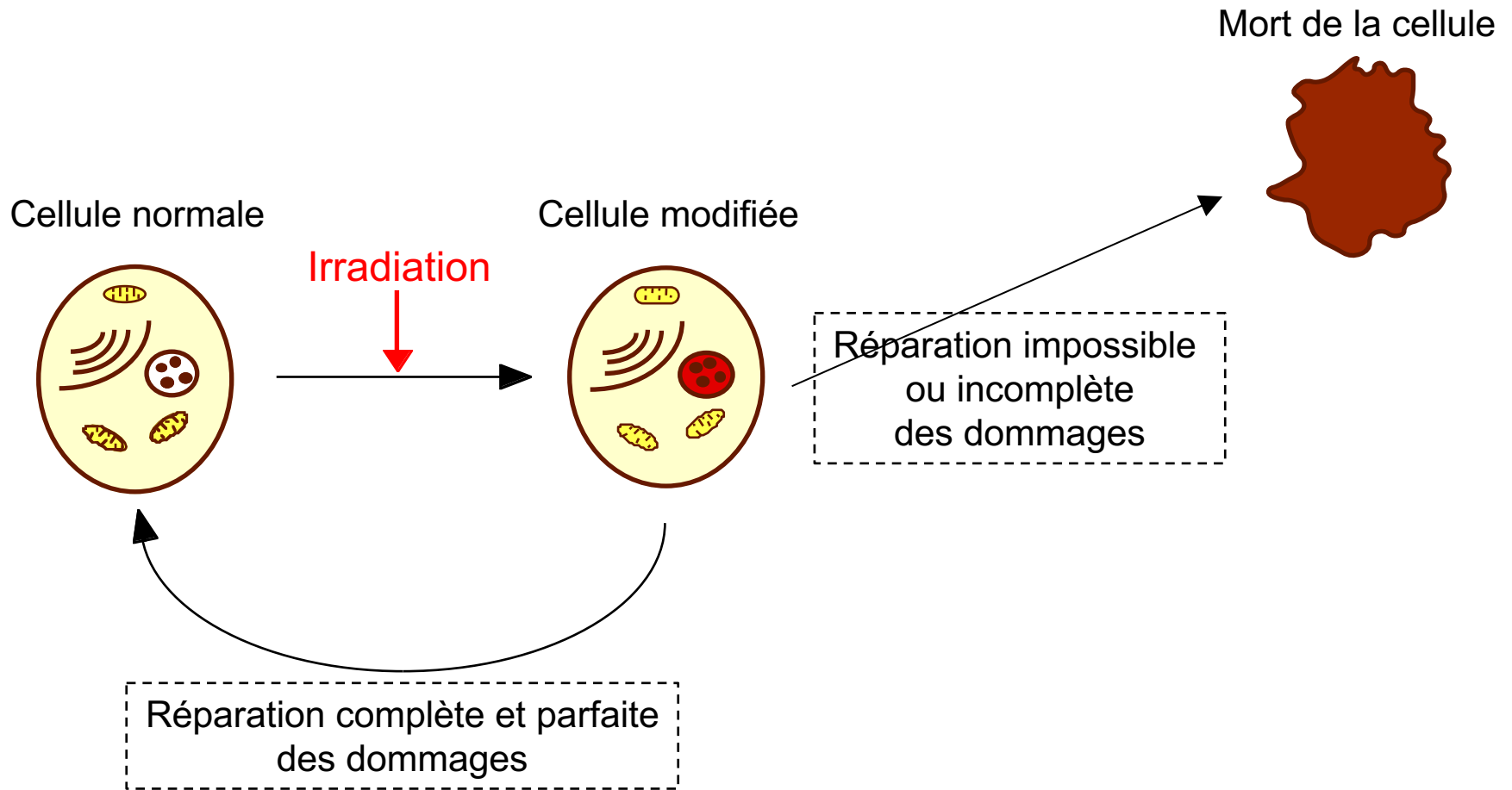
Neutrons, α , ions lourds

→ Différences quantitatives et qualitatives

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

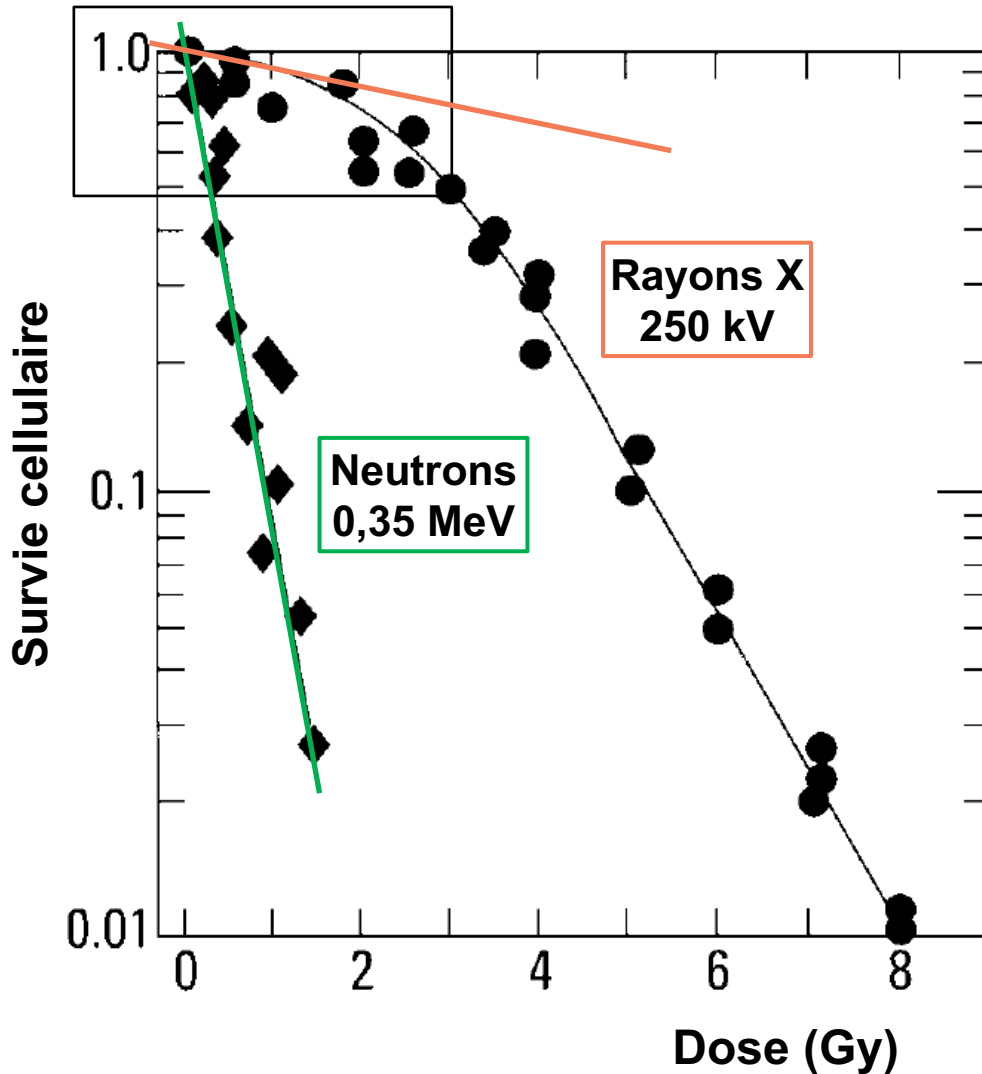
⇒ Lésions plus "graves" et donc plus difficilement réparables
(même à faible dose)

Effets cellulaires



Influence du type de rayonnement

Survie cellulaire

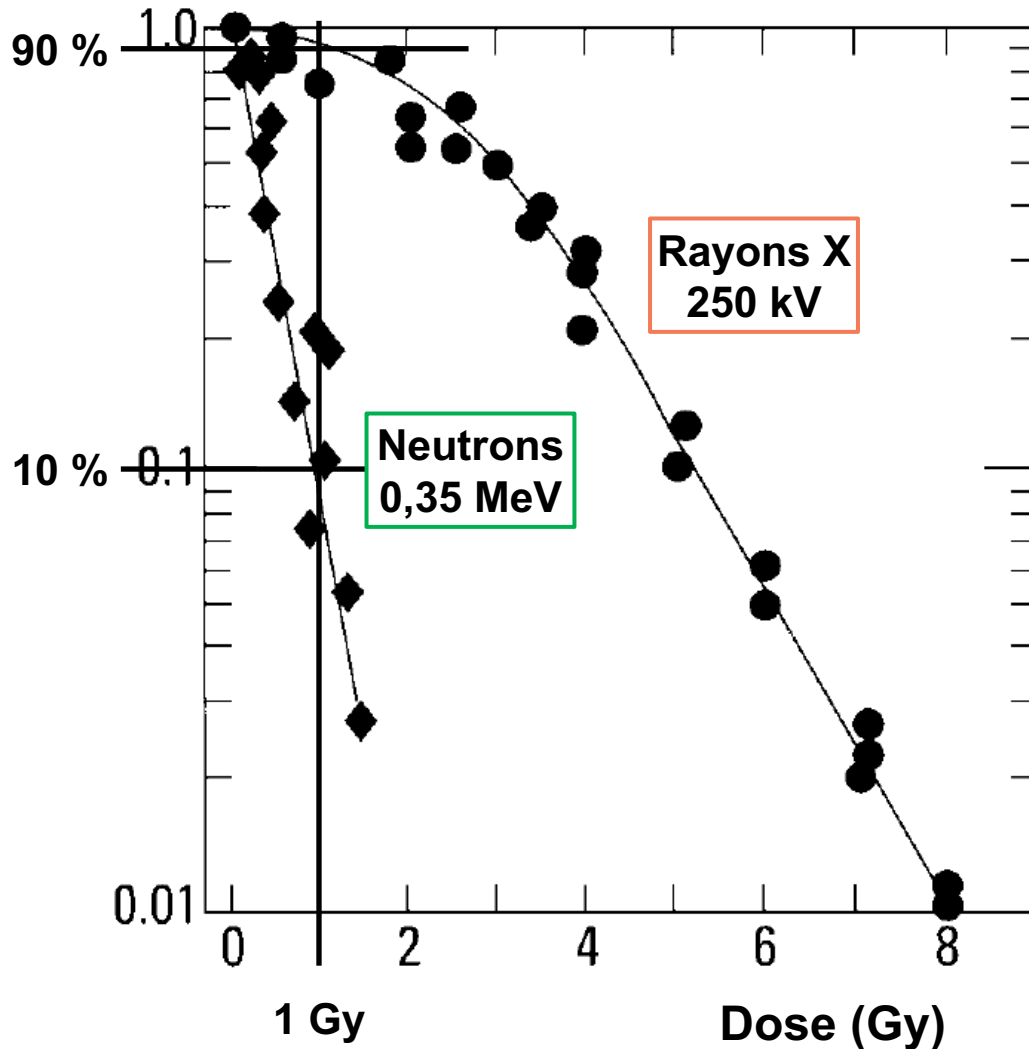


Même à faible dose, les rayonnements "à forte densité" (neutrons de 0,35 MeV dans ce modèle expérimental) créent des lésions plus graves, difficilement réparables.

Influence du type de rayonnement

Survie cellulaire

Survie cellulaire



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

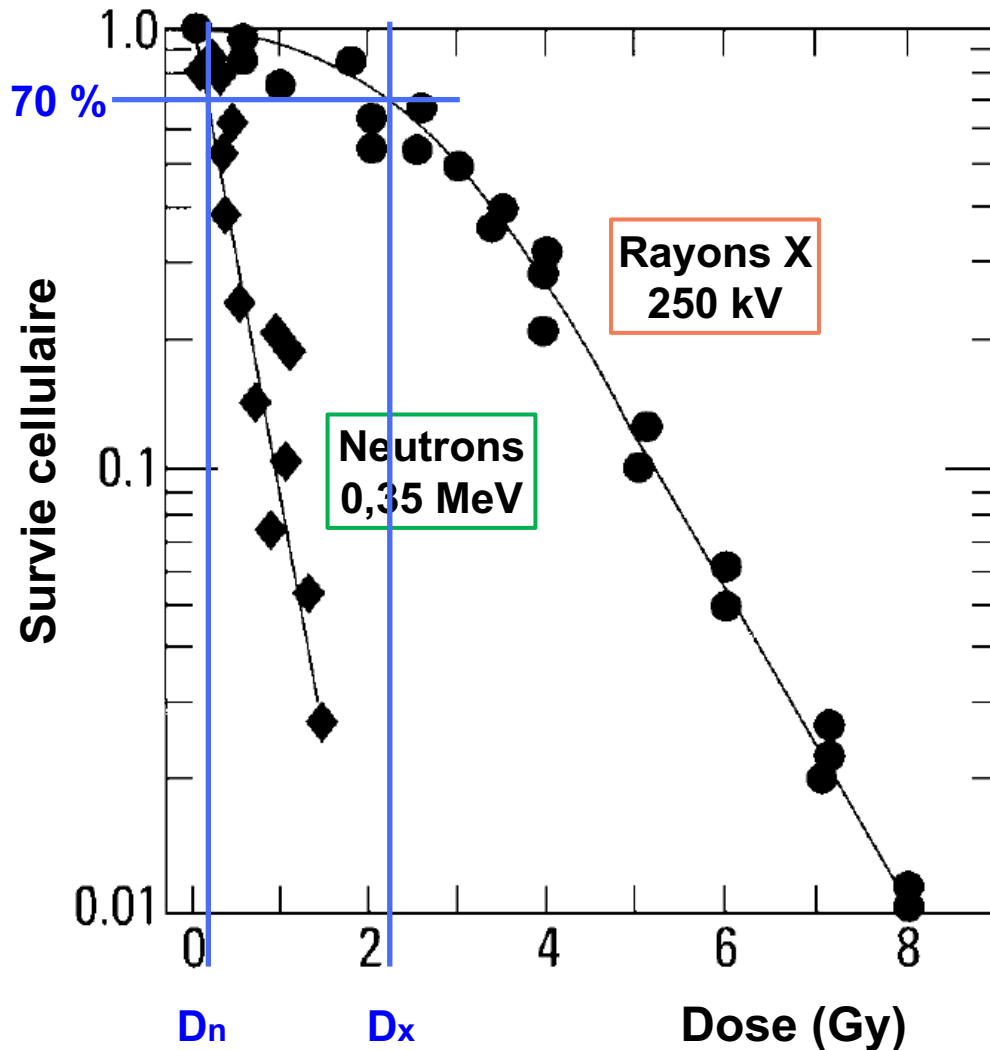
Dans ce modèle expérimental, si $D = 1$ Gy

- 90 % de survie si rayons X
- 10 % de survie si neutrons

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

Influence du type de rayonnement

Survie cellulaire



Possibilité de comparer la nocivité des rayonnements

Dans ce modèle expérimental, pour 70 % de cellules survivantes

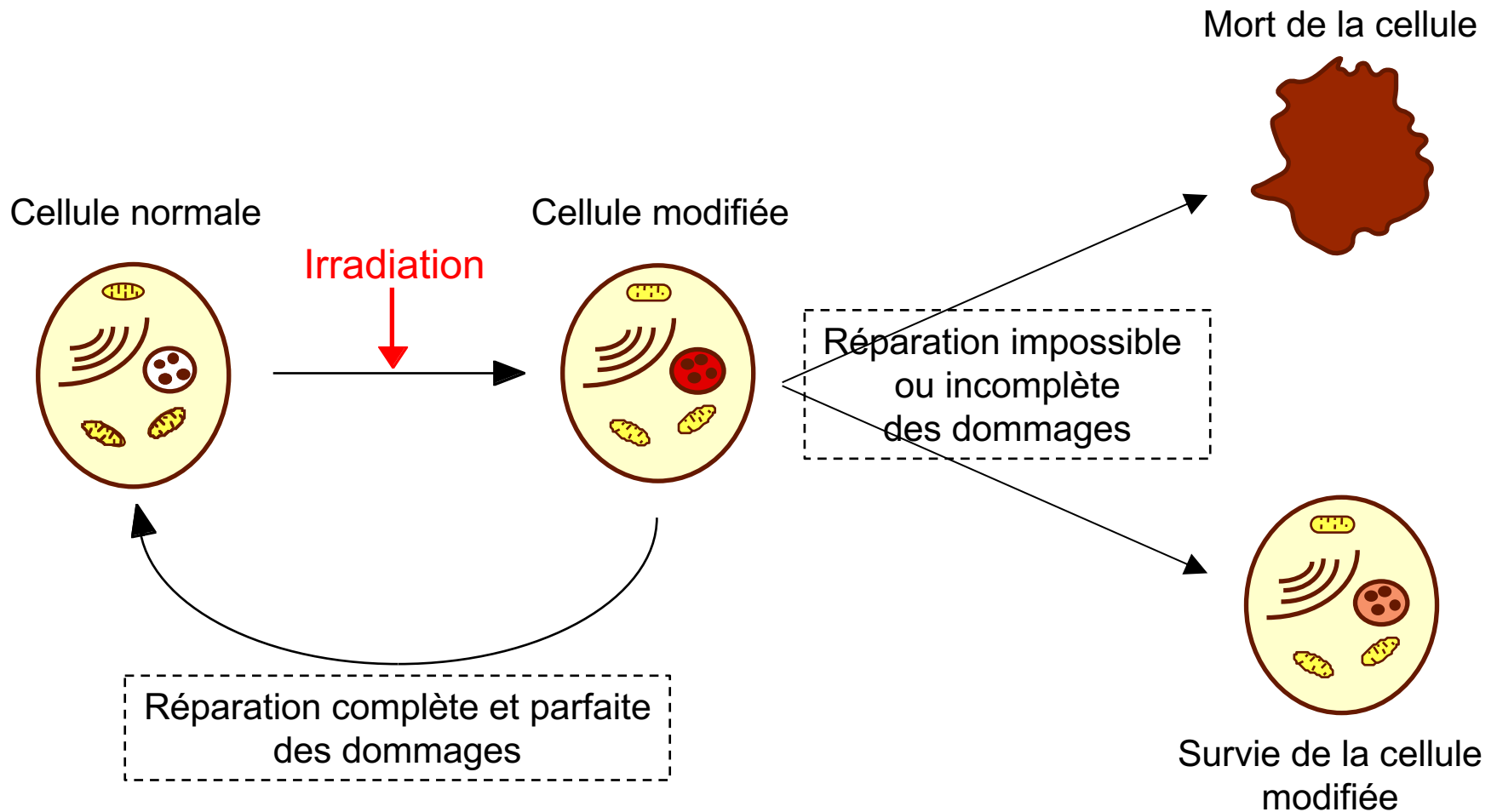
Dose neutrons (D_n) \approx 0,2 Gy

Dose gammas (D_x) \approx 2,2 Gy

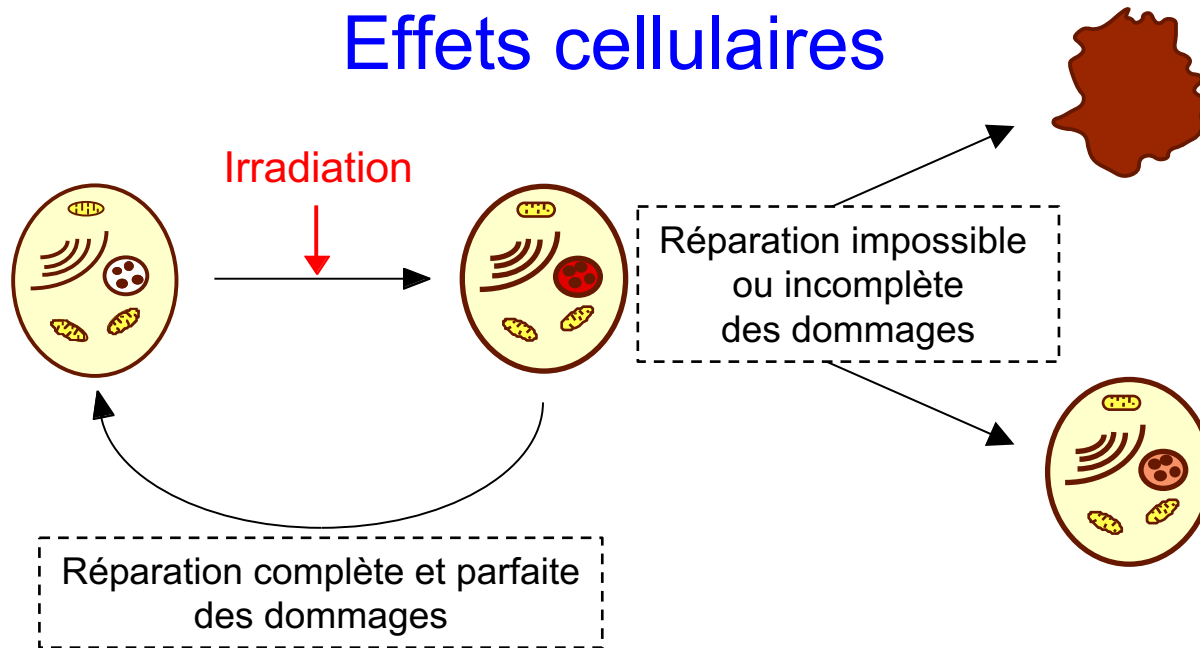
\Rightarrow les neutrons sont \approx 11 ($2,2 / 0,2$) fois plus nocifs que les rayons X

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

Effets cellulaires



Effets cellulaires



En fait c'est plus complexe :

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

Effets non ciblés sur l'ADN

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

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

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

Faibles doses

Moyennes doses

Fortes doses

Dommages directs de l'ADN

Effets non ciblés sur l'ADN

Conséquences au niveau du corps humain

Cellules germinales

(gonades)

Stérilité

Cellules somatiques

(thyroïde, poumons, tube digestif...)

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

Surexposition

- localisée → brûlures cutanées

- généralisée → syndrome aigu d'irradiation

Effets obligatoires (déterministes)

Effets héréditaires

Cancers, leucémies

Effets probabilistes (stochastiques)

Conséquences au niveau du corps humain

Effets déterministes

obligatoires

présence d'un seuil

fortes doses

gravité augmente avec la dose

Effets stochastiques

probabilistes

(fréquence augmente avec la dose)

pas de seuil

toutes doses

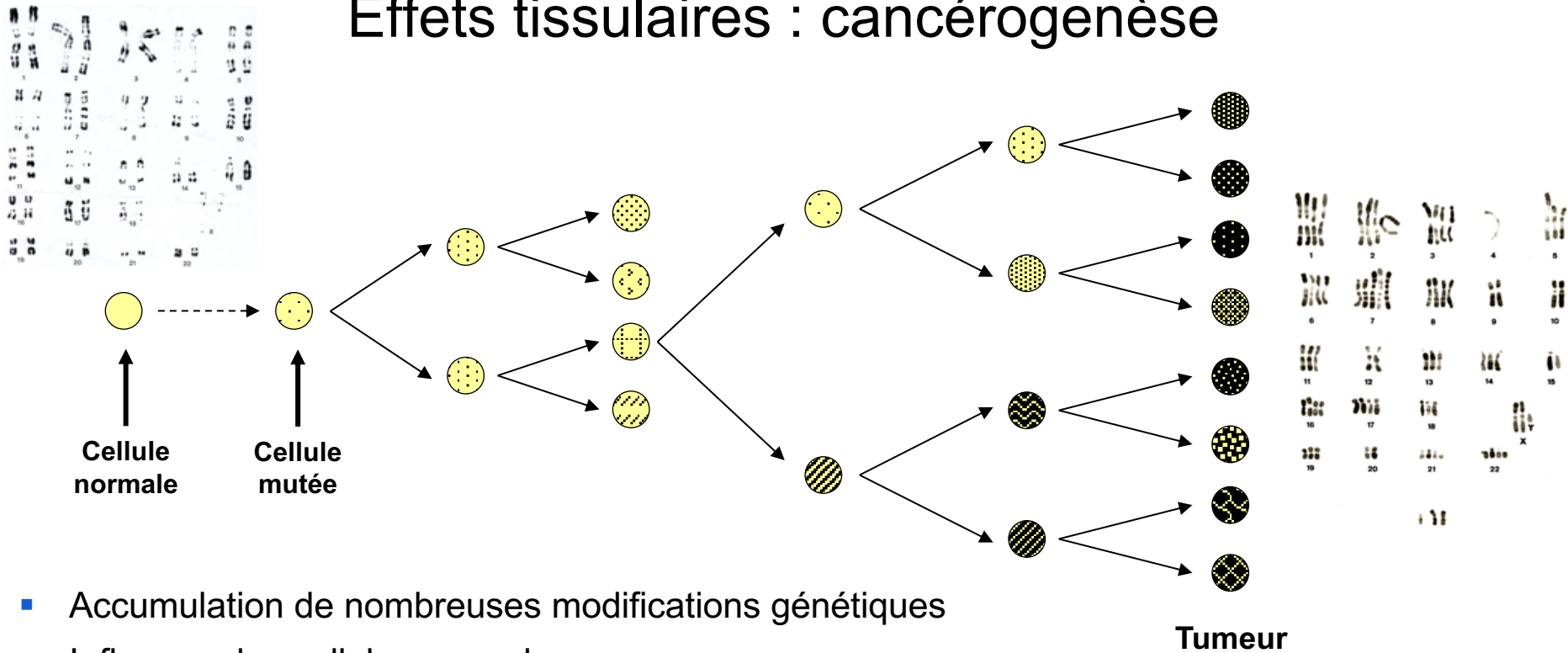
gravité indépendante de la dose

Hypothèse de gestion
relation linéaire
sans seuil

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

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

Effets tissulaires : cancérogenèse



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

L'estimation du risque est basé sur l'excès de cancers (épidémiologie)
Quelque soi(en)t le(s) mécanisme(s)

Merci pour votre attention