



Radiobiologie

Pr N ISMAILI ALAOUI

Université Sidi Mohamed Benabdellah

Faculté de médecine, de pharmacie et de médecine dentaire Fès

CHU Hassan II Fès

Introduction:

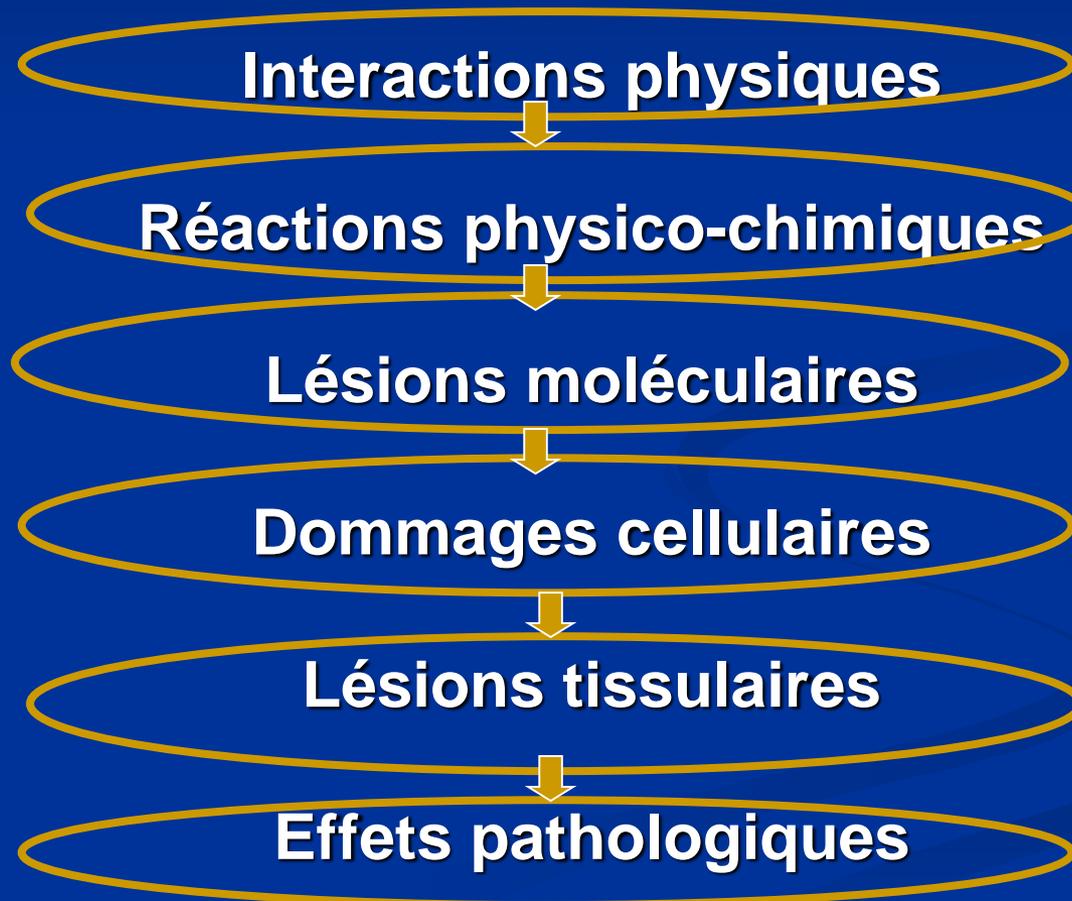
- Etude de l'action des RI sur les êtres vivants.
- Importance primordiale pour:
 - * la radioprotection individuelle, du public et de l'environnement
 - * comprendre et prévoir les effets des RI en radiothérapie
- Développement de l'utilisation des R.I. en :
 - milieu médical
 - énergie nucléaire

Les effets biologiques des RI résultent d'une chaîne de réactions déclenchées par leurs interactions avec les atomes constituant la matière vivante

Ils dépendent de divers facteurs liés:

- à la dose et au débit de dose
- aux caractéristiques du rayonnement
- au type cellulaire au tissu ou au sujet

L'interaction des RI avec les organismes vivants se fait selon une succession d'étapes

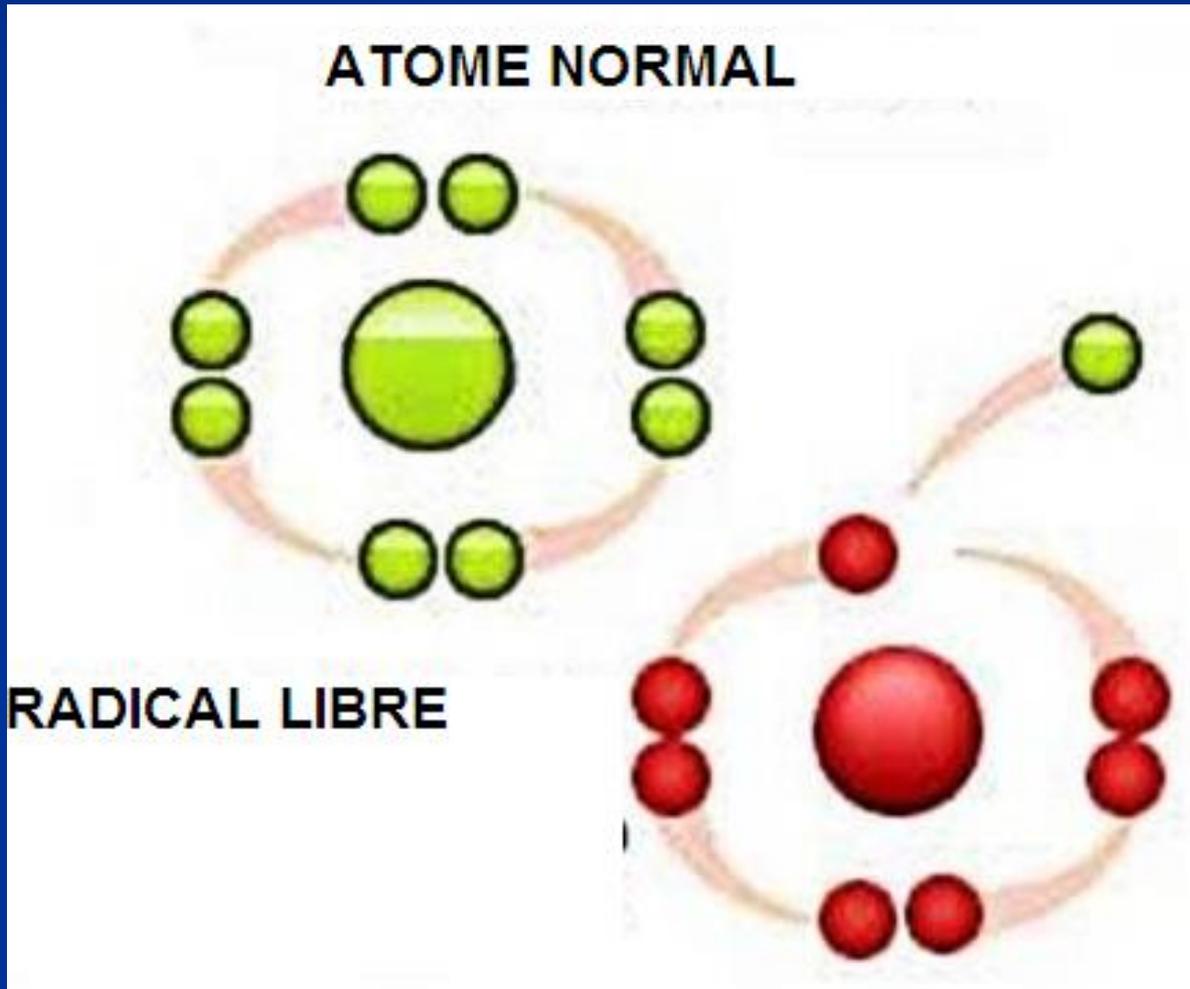


Les interactions physiques

- Les particules ionisantes: α ; β ; ou celles mises en mouvement par les RX; R_γ et neutrons
- Interagissent dans un temps très court: 10^{-16} - 10^{-17} s avec les e^- et noyaux des atomes du milieu:
 - Ionisations
 - Excitations
 - Transfert thermique
- RI à TLE faible: RX et R_γ : faiblement ionisants
- RI à TLE élevé : α ; β ; p; fortement ionisants

Les interactions physicochimiques

- interactions radiochimiques en 10^{-12} s
- formations de radicaux libres (RL)



RL : - haute réactivité chimique +++

- un état très instable

- capturer un é pour réapparier leur(s) é

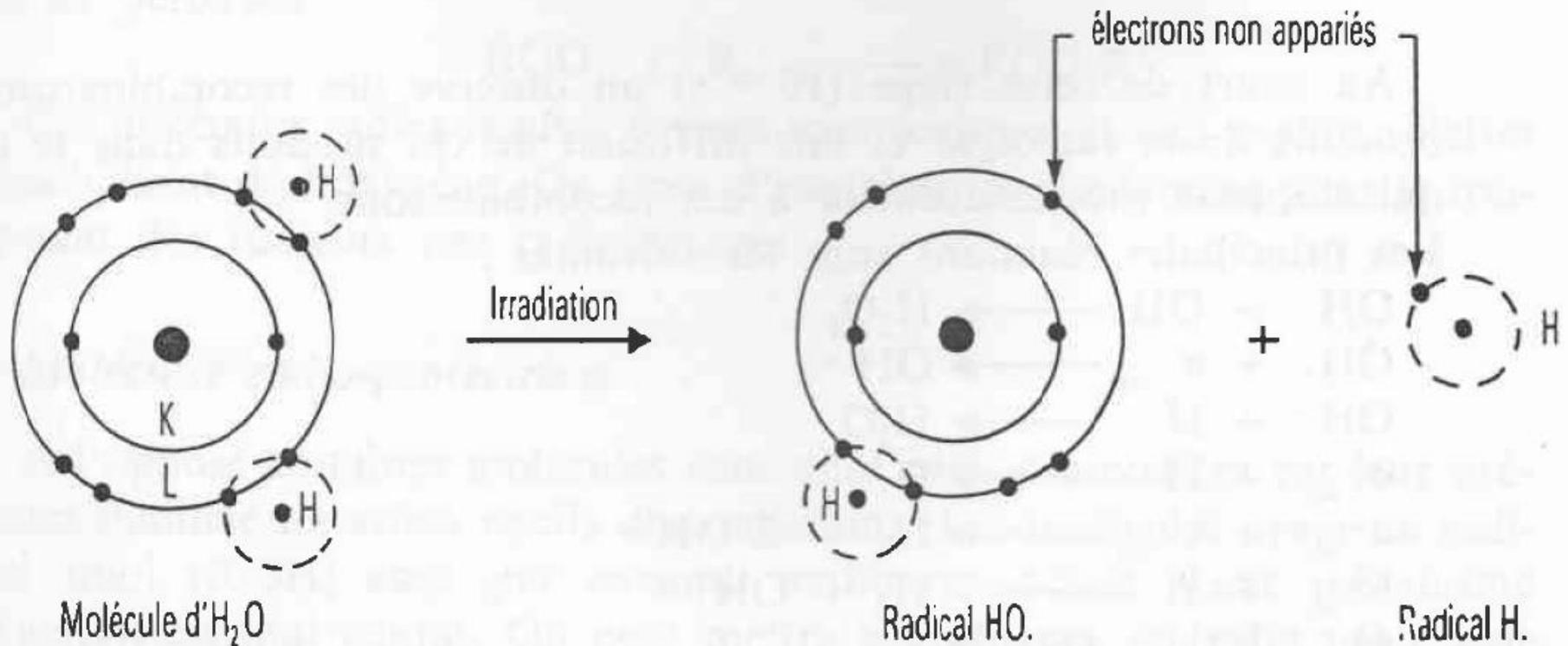
solitaire(s)

← l'interaction des RI avec les é des

molécules d'eau: richesse en eau des

organismes vivants

a- Radiolyse de l'eau: sous l'influence des ri
la molécule d'eau est décomposée en deux radicaux HO° et H° ,
chacun porteur d'un électron non apparié.



b- Rôle du TLE

- 1^{er} cas :

- Le TLE est élevé DLI est grande

La rencontre entre les RL formés est élevée



- 2^{ème} cas :

- Le TLE est faible: réaction de recombinaison est la plus probable :



C-L'influence de la présence d'oxygène :

- 1^{er} cas : En absence d'O₂



- 2^{ème} cas : En présence d'O₂:



L'effet de l'oxygène augmente la radiosensibilité et explique la radiorésistance des tumeurs et des tissus hypoxiques

d- Influence des substances organiques:

Formation d'oxydants puissants très toxiques:
mort cellulaire par:

- Destruction des lipides membranaires :

⇒ trouble de la perméabilité

- Atteinte des protéines :

- Altération enzymatique

- Inactivation et blocage du métabolisme cellulaire

- Désorganisation de la synthèse : protéines et de L'ADN

⇒ désorganisation des fonctions cellulaires

e- L'inactivation des RL

Les systèmes enzymatiques cellulaires de réparation nucléique sont nombreux (>80), variés et très efficaces

- Ils seraient même susceptibles de s'adapter
- La plupart des lésions seront complètement et parfaitement réparées

Lésions moléculaires

a-Effet direct:

- L'énergie du rayonnement est transférée directement à la molécule ionisée ou excitée.
- L'excédent d'énergie acquis par la molécule est perdu par :
 - rayonnement de fluorescence
 - rupture de liaisons chimiques.

Lésions moléculaires

b- Effet indirect

- Résulte de l'action des RL formés lors de la radiolyse de l'eau
- Eau: principale cible initiale des RI : 65% de la masse corporelle ; on a longtemps pensé que cet effet était prédominant
- Actuellement, on privilégie l'effet direct

C- Les cibles des lésions radio-induites:

Toutes les molécules biologiques sont des cibles:

- L'eau : 65 à 70% dans les organismes vivants**
- L'ADN : fonction centrale dans la cellule**

Les mécanismes biochimiques des lésions cellulaires :

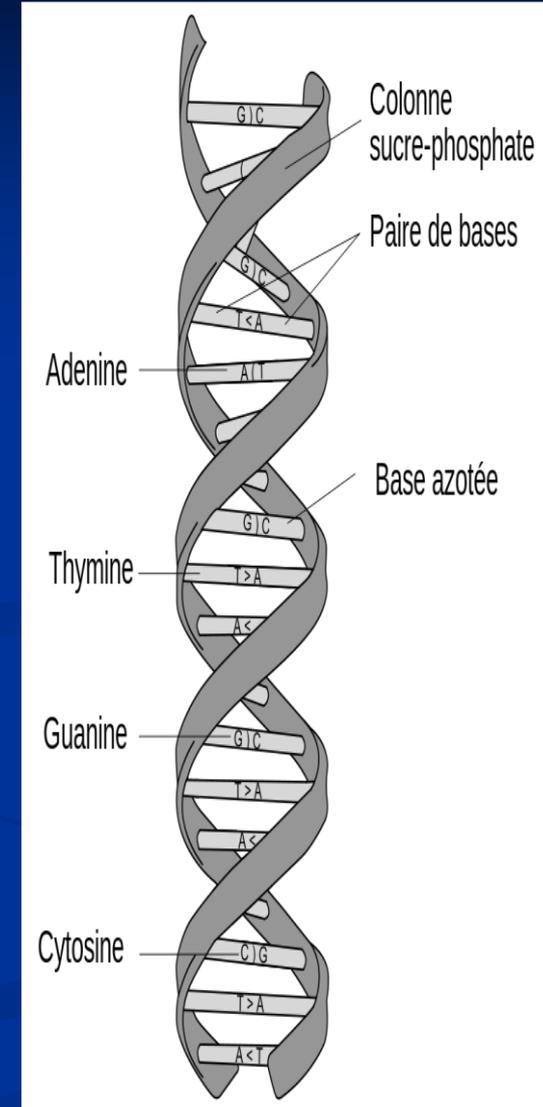
a- Les systèmes enzymatiques :

peuvent intervenir dans la genèse des lésions cellulaires, directement ou indirectement par:

- ▶ désorganisation de la synthèse protéique et de l'ADN
- ▶ altération membranaire

b-L'acide désoxyribonucléique ADN :

- Rôle capital: division cellulaire & synthèse protéique
- Constituant essentiel de la chromatine du noyau \Rightarrow chromosomes: mitose ou méiose
- Présent dans les mitochondries
- Formé de 2 chaînes en double hélice
- L'unité structurale: le nucléotide fait d':
 - * une base (purique ou pyrimidique),
 - *une molécule de désoxyribose,
 - *et une molécule d'acide phosphorique

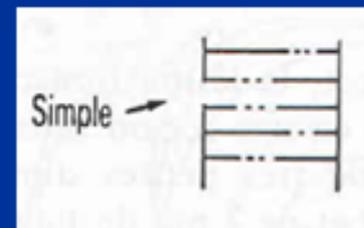


L'ADN : cible sensible des R.I

Les ruptures de chaînes:+++

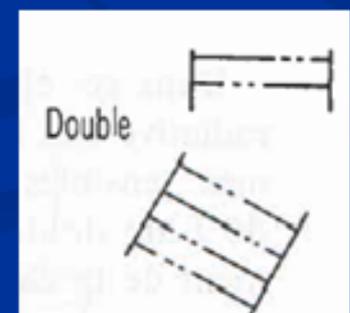
▶ *Ruptures simples* : $E = 30$ à 40 eV

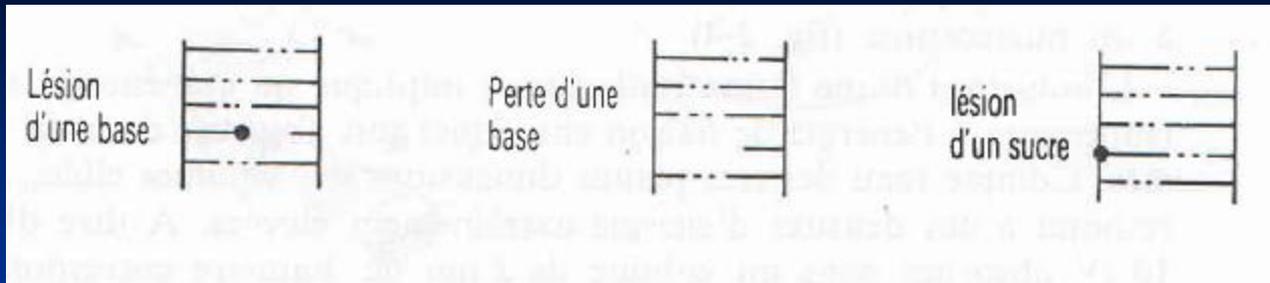
souvent réparables - parfois mortelle si les lésions s'accumulent



▶ *Ruptures de la double chaîne:*

- *Cassure simultanée des 2 brins*
- mort cellulaire d'emblée par perte de l'intégrité structurale ADN lésion irréparable





L'altération des bases :

- détruites ou modifiées;
- hydroxylation avec:
- formation d'oxydants
 - incorporation de bases inadéquates
 - désorganisation double hélice

L'altération des sucres :

Oxydés et hydrolysés avec libération des bases

La modification de la structure ADN

➤ Pontages (cross-links) par formation liaison covalente:

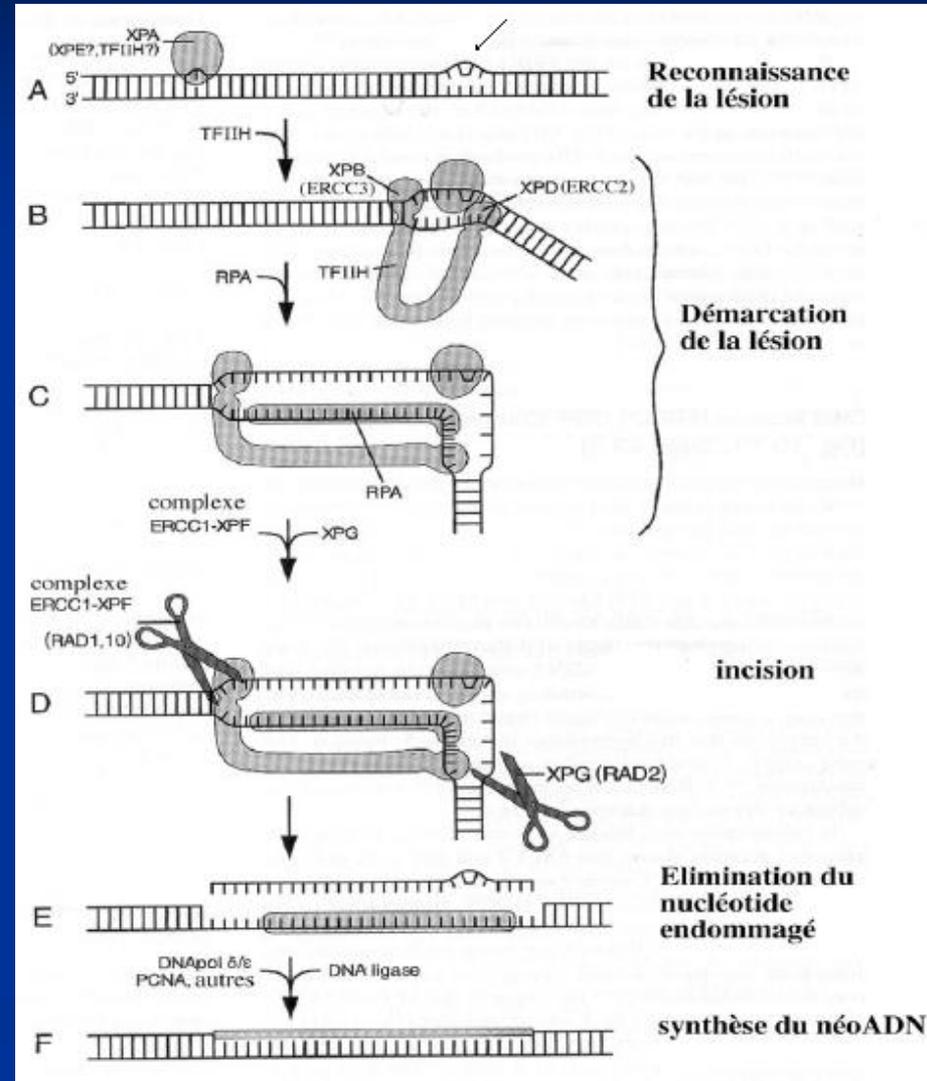


➤ Le nombre de lésions d'ADN dépend de D_a

Les systèmes de réparation de l'ADN:

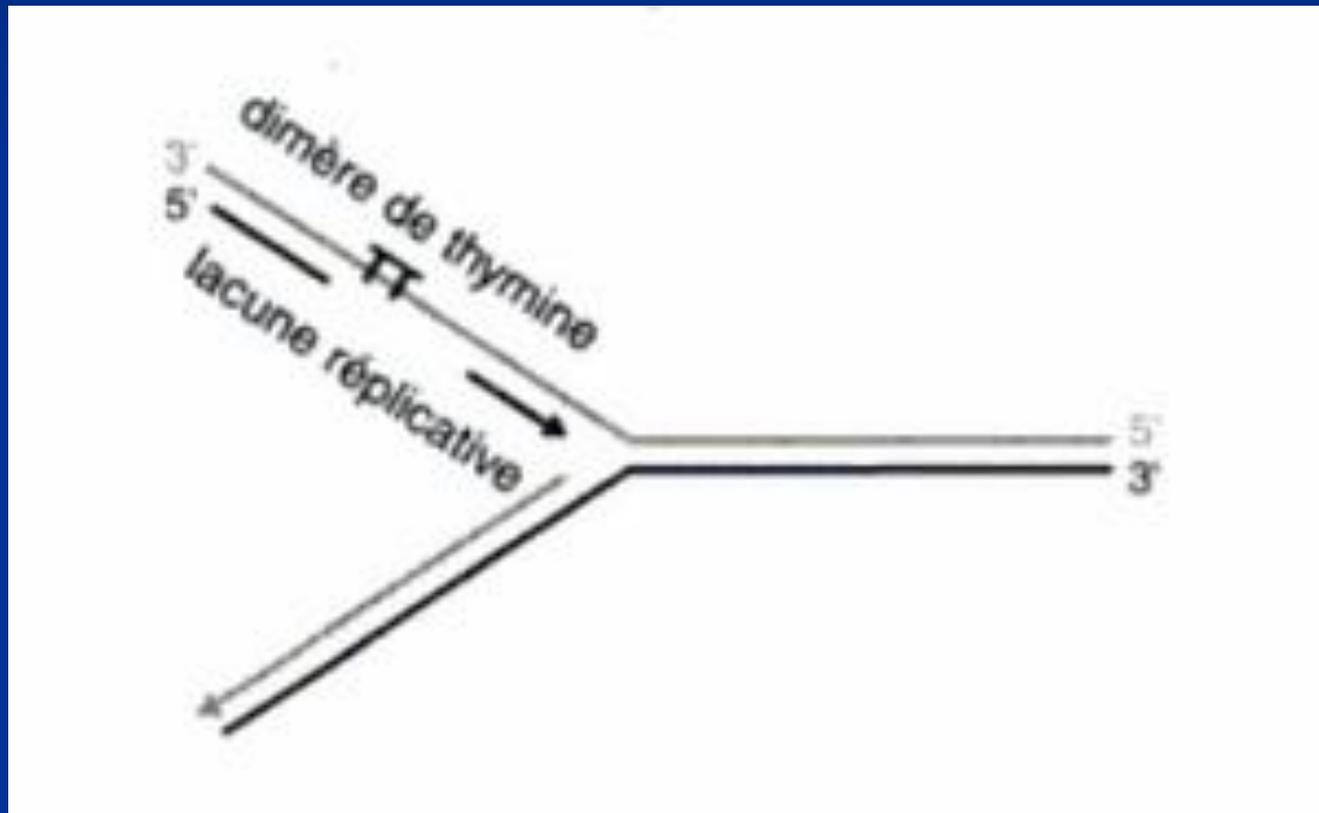
Excision-resynthèse : dure 3 à 6 h; 3 étapes

- Reconnaissance de la lésion et son élimination
- Synthèse fidèle de la portion manquante du brin d'ADN
- Soudure de la portion synthétisée au brin lésé



Recombinaison post-replicative

au cours de la phase de réplication où existent 2 paires de 2 brins d'ADN



Réparation des ruptures doubles chaînes

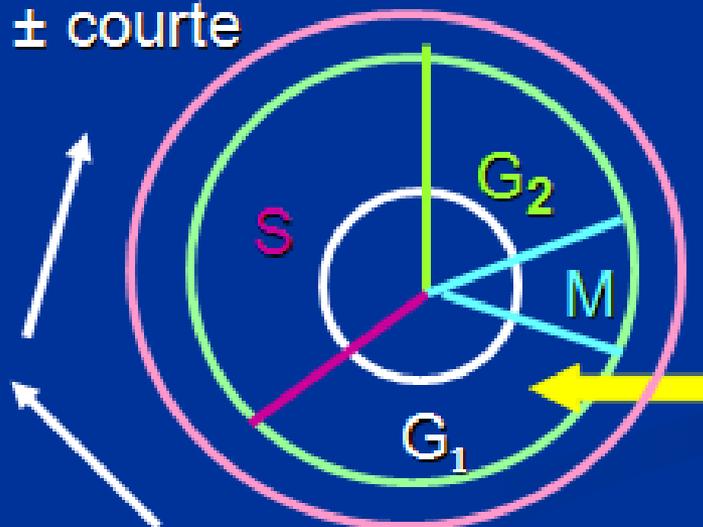
Les conséquences chromosomiques des lésions de l'ADN :

- Les lésions chromosomiques :
 - altération de la structure d'un ou plusieurs chromosomes :
 - cassure unique sur un seul chromosome
 - double cassure sur un même chromosome
 - cassure de plusieurs chromosomes
 - changement du nombre de chromosomes
- Altération des gènes

Les dommages cellulaires

Rappel: 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: ± courte



G_0 : cellule au repos

La mort cellulaire

Lésions irréparables touchant les structures cellulaires vitales: chromosomes

- **Mort immédiate**: doses élevées: qq Gy \Rightarrow arrêt de toute fonction cellulaire et cytololyse
- **Mort différée**: doses moindres: qq cGy: les cellules :
 - non tuées immédiatement mais gardent des fonctions normales jusqu'à la mitose ou une génération ultérieure
- **Mort indirecte** : pour les cellules différenciées (SN - Foie..) lésées indirectement par atteinte des cellules interstitielles

Altération des fonctions cellulaires

Pour des doses plus faibles :

- Troubles de la perméabilité de la cellule
- Troubles de la mobilité de la cellule
- Diminution de la synthèse de l'ARN et des protéines.
- Arrêt ou retard de mitose
- Retard de la croissance cellulaire

Les facteurs de radiosensibilité d'une cellule:

La radiosensibilité des cellules dépend des:

- conditions de radio-exposition
- facteurs liés à l'environnement cellulaire
- facteurs cellulaires proprement dits.

Radiosensibilité des cellules

Les conditions de radio-exposition :

- *Dose en Gy*: fractionnée ou non
- *Débit de dose* : (Gy. h⁻¹): notion de temps +++
- *Nature du rayonnement et son énergie*:
 - E.B.R : Efficacité biologique relative : coefficient qui compare les effets biologiques provoqués par 2 Rayonnements \neq

Facteurs liés à l'environnement cellulaire :

Présence de radiosensibilisateurs :

- l'oxygène,
- la température augmente l'effet O₂
- Certaines substances : imidazolés, anesthésiques

Les facteurs cellulaires

➤ Contenu en ADN:

La radio sensibilité varie selon la quantité d'ADN:

- augmentée pour les cellules à n chromosomes.
- diminuée pour les cellules à $2n$ chromosomes

➤ Equipement enzymatique:

Plus il est important, mieux la cellule pourra réaliser la restauration des lésions radio induites.

➤ Phase du cycle cellulaire:

la radiosensibilité est :

- Max en phase M (mitose)
- Min à la fin de la phase S

Nature des cellules :

- La radiosensibilité est variable d'un tissu à l'autre
- L'ordre de radiosensibilité décroissante :
 - Le tissu embryonnaire
 - Les organes hématopoïétiques
 - Les gonades
 - L'épiderme
 - La muqueuse intestinale
 - Le tissu conjonctif
 - Le tissu musculaire
 - Le tissu nerveux

RADIOPATHOLOGIE

A l'échelle tissulaire, les rayonnements ionisants ont deux effets très différents :

précoces :

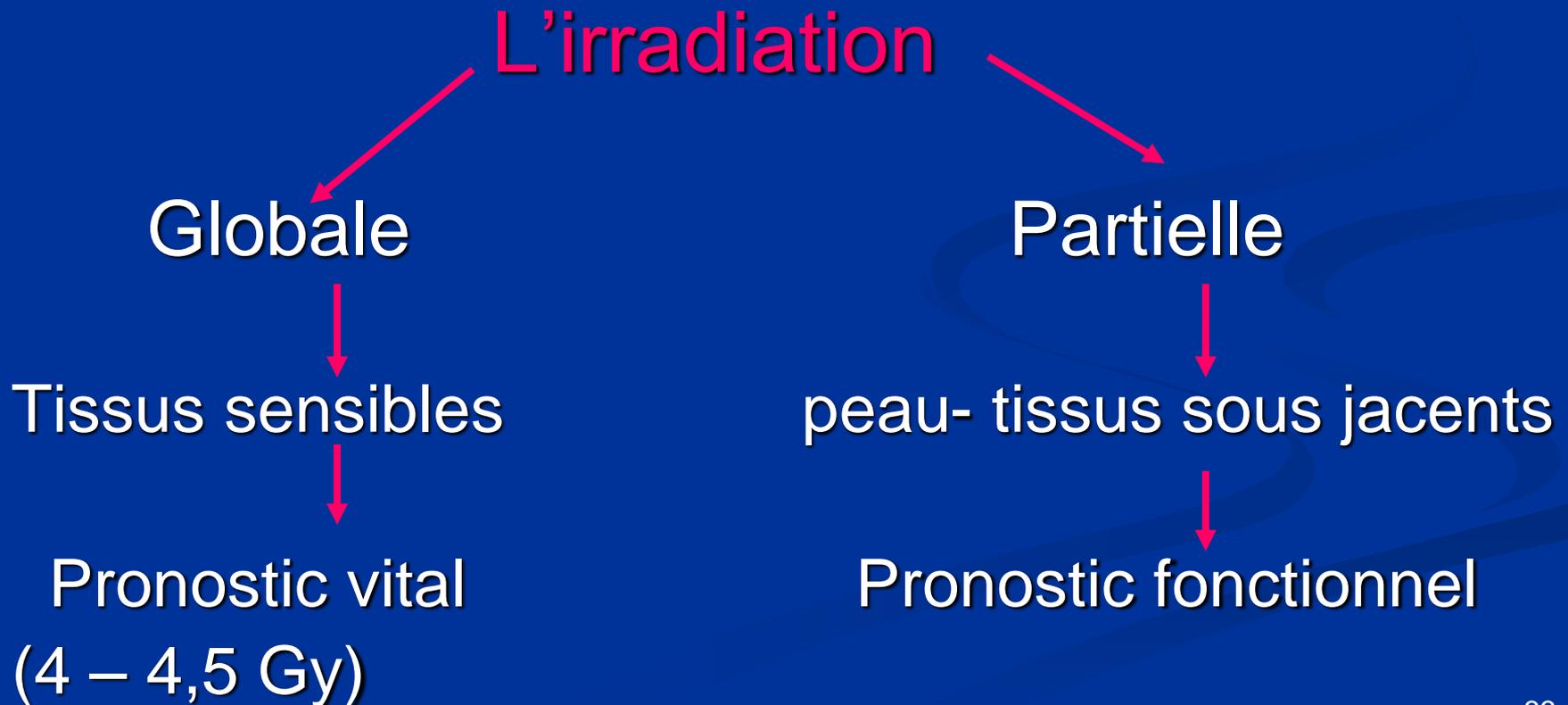
- déterministes
- aigus
- à court terme
- jours / semaines
- fortes doses
- seuil
- relation dose / effets
- obligatoires
- réversibles

tardifs :

- stochastiques
- chroniques
- à long terme
- années
- faibles doses
- pas de seuil
- pas de relation
- aléatoires

Effets précoces ou déterministes:

On distingue :



Irradiation globale

Dose < 0,2 – 0,3 Gy : aucun effet

D > 1 Gy, syndrome de radioexposition aiguë:

- le tissu critique est la moëlle osseuse,
- La mort survient chez 50% des sujets pour une dose létale D_{50} (DL50) de 4 à 4,5 Gy en une seule fois.

- L'évolution est stéréotypée en 4 phases:
 - **phase prodromique**: quelques heures
 - **phase de latence**: silencieuse 5 à 14 jours
 - **période d'état** (phase critique): signes généraux, hémorragiques et infectieux. Mise en jeu du pronostic vital
 - **période de convalescence**, à partir du 3^o mois..

Principales manifestations cliniques observées en fonction de la dose

Da :Gy	Forme	Symptomatologie
< 0,3	Infra clinique	Rien
0,3 - 1	Infra clinique	Diminution temporaire spontanément réversible des lymphocytes. Aucun traitement n'est nécessaire
1 - 2	Réaction générale légère	Malaise - asthénie – nausées vomissements en 3-6h- Hospitalisation nécessaire, mais guérison spontanée.
2 – 4	Hématopoïétique modérée	Diminution des : globules blancs, hématies et plaquettes en 3 semaines. Traitement dans un centre spécialisé. Retour à la normale en 4-6 mois.

4 – 6	Hématopoïétique grave	Hémorragie, aplasie médullaire. DL50 : 4 - 4,5 Gy
6 – 7	Gastro-intestinale	Diarrhées - vomissements – hémorragies- Mort certaine en dehors d'une greffe.
8 -10	Pulmonaire	Hémoptysie – insuffisance respiratoire aiguë - lésions gravissimes : intestinales et hématopoïétiques.
> 10	Cérébrale	Signes neurologiques avec coma – Pas de traitement efficace, la mort survient en 14-36h.

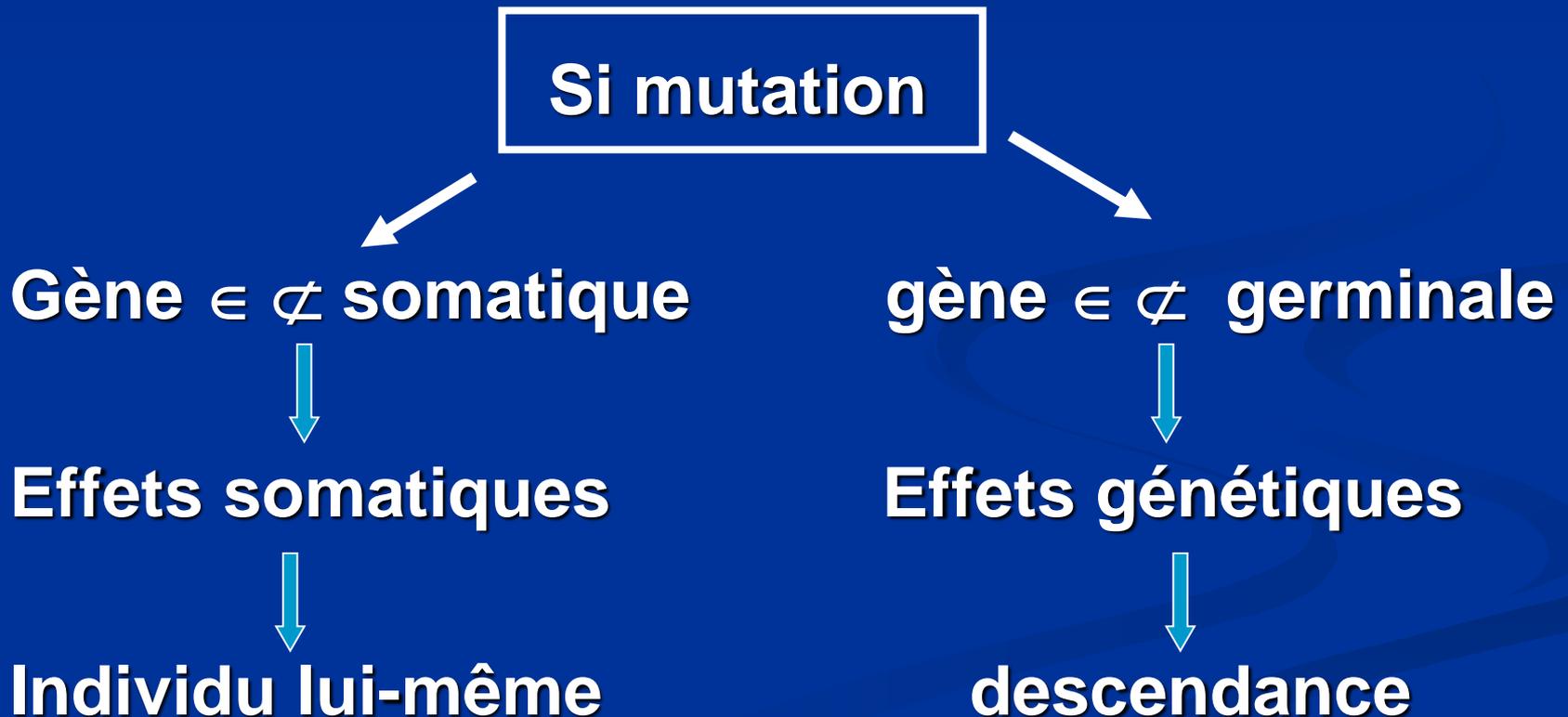
Irradiation partielle

Organes	Nature des lésions	Doses (Gy)
Peau	Erythème	3
	Epidermite sèche	5
	Nécrose	25
Testicules	Stérilité transitoire	2
	Stérilité définitive	7
Ovaires	Troubles du cycle + stérilité	7 (à 40 ans)
		12 – 15 (à 25 ans)
Œil/cristallin	Cataracte	
	Neutrons	5 à 8
	RX	10
Embryon	Avant implantation	Tout ou rien
	Organogenèse	> 0,1

Effets tardifs ou stochastiques

Cause:

mutation due à des lésions non ou mal réparées de l'ADN :



FIN