

Interaction des rayonnements avec la matière vivante

Étudier l'interaction des rayonnements avec la matière c'est mettre en évidence les effets biologiques de ces rayonnements ionisants qui sont la conséquence d'interactions de ces rayonnements avec la matière vivante. C'est la domaine de la radiobiologie.

Nous allons étudier ce domaine de radiobiologie en décrivant un ensemble de mécanismes qui se vont se produire.

Domaine de la radiobiologie : étude des effets biologiques des rayonnements ionisants tout dépend de la quantité d'énergie déposée par ces rayonnements, il y a une nécessité de pouvoir mesurer ces quantités déposées, mesurer les doses reçues par le tissu et établir un parallèle entre ces doses et l'apparition d'éventuels effets conséquences.

Dosimétrie: mesure et évaluation des doses délivrées pour le patient et pour le manipulateur.

Nous mettons en évidence le fait que l'irradiation, par de fortes doses peut avoir des effets néfastes pour l'organisme.

La radioprotection: moyens utilisés pour se prévenir des effets néfastes des rayonnements ionisants.

Les grandeurs dosimétriques utilisées en radiobiologie et en radioprotection pour apprécier un danger et mesurer le détriment:

La dose absorbée D :

C'est la grandeur qui permet de quantifier l'interaction d'un rayonnement avec la matière. On quantifie la quantité d'énergie déposée sur un matériau qui a été irradié par unité de masse.

Quelque soit la nature du rayonnement l'interaction avec la matière se fait de façon différente, mais il y a toujours un dépôt d'énergie, par des mécanismes différents. Si il s'agit d'une énergie de 1MeV, si elle est déposée un matériau de masse 1g ou 1Kg, au niveau de la radiobiologie, le résultat ne sera pas le même, il faut savoir sur quelle masse le dépôt d'énergie va être déposé.

$$D = dE_a / dm$$

E en joules

m en Kg

D en J/Kg

Dans l'unité SI: gray (Gy)

$$1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/Kg}$$

EX:

radiographie dentaire : 0,2 mGy (0,2mJ/Kg)

cliché thoracique : 1mGy

séance de radiothérapie 2Gy à l'organe ciblé (la dose est plus forte car il faut soigner).

ionisation de denrées alimentaire kGy

La dose équivalente H.

Les mécanismes d'interactions ne se font pas de la même façon et pas sur la même distance. Les particules chargées lourdes sont très vite arrêtées par exemple. On peut associer à chaque type de rayonnement un paramètre qui est un facteur radiobiologique qui reflète la dangerosité d'un rayonnement lors de l'interaction avec la matière vivante. On peut comparer à dose équivalente, l'effet biologique d'une même dose délivrée par des rayonnements de nature différente. On a créé en radiobiologie une unité d'équivalence de dose qui compare les effets biologiques d'une même dose, et on veut s'intéresser la nocivité à travers cette dose équivalente qui va refléter la nature du rayonnement: la façon dont il a été déposé.

$$H = D \cdot W_r$$

W_r = facteur de pondération du rayonnement (sans unité)

Logiquement on obtient des Gy, mais on exprime cette dose équivalente en sievert (Sv) mais cette unité n'est pas satisfaisante, du fait de la troisième grandeur que nous allons voir, nouvelle unité: le « gray pondéré » (et on a pas besoin de préciser que c'est la dose équivalente).

Dose en « gray pondéré » ou Dose équivalente en Sv.
dans les deux cas on tient compte de la nature du rayonnement (degrés de nocivité de la radiobiologie)

rayonnement	W_r
Photons de toutes énergie	1
Électrons de toutes énergie (bêta-)	1
neutrons	5 à 20
Particules alpha, protons	20

(se rappeler des deux premiers)

Plus W_r est important, plus la nocivité du rayonnement est important

On utilise dans le domaine médicaux, le plus souvent les photons et les électrons (bêta -) on utilise très peu les neutrons et les particules alpha. Les neutrons ont une nocivité plus importante (mise en mouvement des noyaux en leur cédant une partie de leur énergie).

En radioprotection, il est important d'introduire une troisième grandeur:

La dose efficace E

Elle reflète les risques tardifs d'induction de cancer et de conséquences génétiques, variables selon les tissus. Elle traduit une irradiation locale en terme d'exposition globale du corps entier.

Selon les tissus, la même dose ne va pas avoir les mêmes conséquences.

Les limites de doses sont souvent exprimées pour le corps entier alors que souvent les irradiations sont localisées. On veut comparer une irradiation localisée à une globale.

On peut considérer les effets tardifs qui peuvent apparaître suite à une irradiation.

C'est une unité de risque conçu pour la radioprotection, on ne peut pas la mesurer mais on peut la calculer à partir des mesures précédentes.

Cette grandeur a été introduite pour refléter les risques tardifs d'induction de cancers et de conséquence génétiques, variables selon les tissus.

L'organisme peut réagir et développer des effets nocifs.

Il peut apparaître d'autres pathologies qui surviennent tardivement après les irradiations (cancer). Les effets tardifs sont des cancers et des problèmes génétiques. Il y a un risque différent pour une même énergie d'irradiation suivant les tissus.

Il faut tenir compte surtout en irradiation localisée, des tissus irradiés et de leur radiosensibilité, de leur fragilité par rapport à l'irradiation. (les tissus sont plus ou moins radiosensibles)

On traduit une irradiation locale en terme d'exposition globale, corps entier de façon à pouvoir comparer différentes irradiations.

$$E(Sv) = \sum W_t \cdot H_t$$

W_t = facteur de pondération tissulaire qui tient compte de la radiosensibilité du tissu. Plus le tissu est radiosensible, plus le coefficient de pondération sera important.

Si plusieurs organes ont été irradiés, on fait ce calcul pour chacun des tissus, et on fait la somme.

Ce facteur de pondération c'est aussi la probabilité de cancérisation du tissu ou de l'organe par rapport au corps entier.

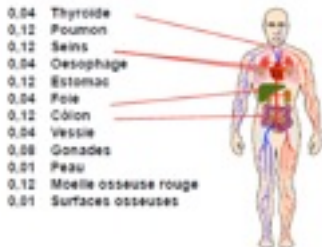
W_t	
Moelle osseuse	0,12
Colon	0,12
Poumons	0,12
Estomac	0,12
Seins	0,12
Ovaires	0,08
Vessie	0,04
Foie	0,04
Oesophage	0,04
Thyroïde	0,04
Peau	0,01
Cerveau	0,01
Glandes salivaires	0,01
Surface des os	0,01
Autres tissus	0,12

Facteurs
de pondération
tissulaire W_t

Ex: irradiation localisée au niveau du thorax, on fait le calcul pour chacun des organes de la zone (cœur, poumon...) et on fait la somme.

Plus le coefficient est important, plus le tissu est radiosensible.

Par ce calcul on fait une comparaison corps entier.



Ex: irradiation au niveau de l'abdomen. (flèches rouges)

La somme de tout les Wt = 1

EX: calcul de dose efficace

dose de 100mGy

dose équivalente de 100mSv

Si cette dose est délivrée aux poumons uniquement:

$100 \cdot 0,12 = 12\text{mSv}$

Dose efficace = 12mSv

Si on délivre ceci au poumon, c'est comme si on avait irradié le corps entier avec 12mSv (au niveau de la répercutions tardive)

Délivrée au niveau des gonades:

$100 \cdot 0,08 = 8\text{mSv}$

Si l'irradiation est réalisée au niveau du foie

La dose efficace serait de 4mSv

Délivrée au cerveau

1mSv

Irradiation globale (corps entier) dose efficace = 100mSV

si on a délivré une dose équivalente de 100mSV, au niveau des répercutions, cela est équivalent à 12mSV si seul le poumon est irradié, de 4mSv si c'est le foie... et 100mSv si tout le corps a été irradié.

cette dose efficace tient compte de la radiosensibilité des tissus, pour cadrer les éventuelles apparitions de pathologies.

Elle tient compte de comparaisons par rapport aux irradiations corps entier entre les différents types d'irradiation en fonction de la partie du corps humain

Dosimétrie: les éléments de comparaisons

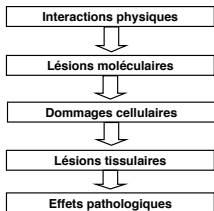
Nous sommes consentements exposés a des rayonnement (air, sol...)

- radioactivité naturelle: on considère que nous sommes irradiés par 2,4mSv/an en terme de dose efficace (de 1 à 7mSv suivant les régions, le sol, l'altitude)
- travailleurs: limites à ne pas dépasser : 20mSv/an
- limites des faibles doses: 200mSv(doses < 200mSv)
- examens utilisant des rayonnements ionisants: 0,5 à 40mSv (examen le plus irradiant = scanner).

La radiobiologie

Elle étudie les effets des rayonnements ionisants sur les êtres vivants.

On s'intéresse à une séquence d'évènements qui vont s'enchaîner depuis une interaction physique avec dépôt d'énergie jusqu'à des lésions tissulaires qui peuvent se traduire par des manifestations pathologiques plus ou moins tardives.



L'organisme compense et répare les dommages subis, à différents niveaux.

I- Interactions physiques

Ce sont les dépôts d'énergie. Le dépôt d'énergie est un phénomène qui se produit dans un temps très faible: 10^{-16} s. Ce dépôt se produit sur les molécules.

Lorsqu'une molécule reçoit une énergie, il y a trois réactions différentes en fonction de l'énergie reçue:

- si l'énergie est suffisante, arrachement d'un électron: ionisation (ce rayonnement produit des lésions)
- pour des énergies moindres, la molécule peut être excitée (passage à un niveau d'énergie supérieur, instable).
- agitation thermique en cas de très faible énergie (l'atome n'est pas affecté)

Doses seuils à partir desquelles les réactions vont pouvoir se produire:

- ionisation: $E > 13,6$ eV

L'atome n'est pas obligé d'être ionisé, il peut aussi être excité, même si il a assez d'énergie pour l'ionisation.

En général, quand il y a une ionisation il y a aussi une excitation (car assez d'énergie pour les deux réactions)

Il n'y a jamais une ionisation toute seule le plus souvent. Donc l'énergie moyenne est en moyenne de 35eV.

- excitation: $6,6 < E(\text{eV}) < 13,6$
- transfert thermique: insuffisant pour produire des lésions moléculaires.

L'énergie, n'est pas déposée de la même façon suivant les rayonnements il faut tenir compte de la distribution spatiale de l'énergie

Si l'énergie est déposée sur une seule cible, ou sur un groupe de cellules → les répercussions ne seront pas les mêmes.

En fonction de la nature des rayonnement, les rayonnements ne déposent pas leur énergie de la même façon.

Rappel de l'importance des mécanismes d'interaction des différents rayonnements:

- rayonnement électromagnétique
- rayonnement particulaires

On les classe en rayonnements directement ionisant ou indirectement ionisants

- les particules chargés (légères ou lourdes) : électrons, positons, particules alpha, protons sont des particules directement ionisantes. Elles ont une trajectoire erratique, déviée.

- les rayonnements électromagnétiques (RX et R gamma):

Quand ce rayonnement dépose son énergie, soit il le dépose complètement à un électrons, soit il en donne une partie, soit il fait apparaître deux particules chargées. (effet photoélectrique, effet Compton, création de paires).

Il y a chaque fois un intermédiaires, mise en mouvement d'une particules qui fait le plus grand nombre d'ionisations sur une distance plus ou moins importante en fonction de l'énergie, ces rayonnements sont indirectement ionisants.

- Les particules neutres (neutrons) il n'y a des interactions qu'avec le noyau: choc élastique, et ils déposent leur énergie avec des noyaux qui ont une masse similaire de la particules. Mise en mouvement de protons (protons de recul) qui réalisent un grand nombre d'ionisations. Ils sont indirectement ionisants

ex: un neutron qui rencontre un proton de même masse va lui céder une grande partie de son énergie, le proton est mis en mouvement et va provoquer des ionisations.

A énergie égale, les ionisations se réalisent différemment suivant la nature des rayonnements (longueur, durée, distance...).

Il faut tenir compte de la distribution spatiale de l'énergie:

- densité linéique d'énergie (DLE)
- transfert linéique d'énergie (TLE)

Le TLE: quantité d'énergie déposée par un rayonnement par unité de longueur de sa trajectoire dans un milieu

$$TEL = dE_t/dl \quad (\text{en } \text{KeV} \cdot \mu\text{m}^{-1})$$

Energie transférée / distance parcourue lors du transfert d'énergie : les rayonnements à TLE faibles, sont des rayonnements à longues distance:

(cèdent leur énergie sur une distance importante)

- rayonnements électromagnétiques

- e⁻, B⁺, positon

Rayonnement à trajectoire erratique, ils sont faiblement ionisants

Les rayonnements à TEL élevé, sont des rayonnements à courte distance: (dépose la même énergie sur une plus courte distance)

- particules chargées lourdes tel que les protons, les alphas

- les neutrons

- les ions lourds

Trajectoire rectiligne, linéaire, régulière, ils sont fortement ionisants.

Ordres de grandeur:

Rayonnement	TLE (keV μ m ⁻¹) dans l'eau
Photons de 1 MeV environ	$\leq 3,5$
Particules bêta émises par le tritium	5,5
Protons de 7 MeV	10
Noyaux de recul produits par des neutrons de fission	45
Particules alpha de 5,2 MeV	150
Fragments de fission	4 000 – 9 000

II- Lésions moléculaires

Les molécules rencontrés sont d'une grande diversité.

Il y a une molécule, qui si elle est atteinte, aura le plus de répercussions au niveau de la cellule et de l'organisme: l'ADN.

ADN = cible la plus importante des cellules qui peut être altérée.

1- Mécanismes d'action

Les énergies déposées peuvent produire des effets néfastes selon deux voies: la molécule d'ADN peut être touchée soit directement, soit indirectement.

La molécule d'ADN est touchée directement dans 40% des cas quand elle est touchée.

Le rayonnement ionisant ionise directement la molécule d'ADN:

- ionisations

- rupture de chaînes

- formation de radicaux libres

Mais, le rayonnement ionisant peut détruire des molécules à côté de l'ADN, les produits de radiolyse vont venir interagir avec l'ADN. Cette atteinte indirecte se produit dans 60% des cas, car moins ciblée. Cette attaque est secondaire à des réactions chimiques dont l'élément principal est l'eau. (radiolyse de l'eau).

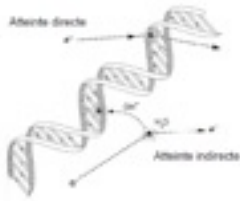
Lorsque l'eau est atteinte elle est détruite: radiolyse de l'eau. Il apparaît de nouveaux éléments.

Attention atteinte directe et indirecte différente de l'ionisation directe indirecte

RAYONNEMENT INDIRECTEMENT IONISANTS :

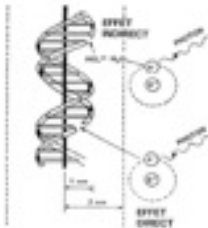
Effet direct ou indirect au niveau de la molécule d'ADN.

Le rayonnement atteint la molécule directement ou l'électron commence par interagir avec une molécule d'eau, faire apparaître un radical OH très oxydant, qui va interagir avec l'ADN.



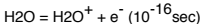
Atteinte directe et indirecte de l'ADN par un rayonnement particulaire e^-

Le photon est indirectement ionisant.



a- Radiolyse de l'eau : formation de radicaux libres.

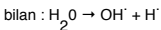
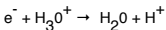
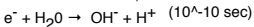
Lorsque l'eau subit une ionisation, il se forme H_2O^+ et un électrons



Le cation H_2O^+ est instable et se dissocie sur place très rapidement, il va apparaître un radical OH, groupement d'atome où il y a un électrons seul très réactif, préalablement engagé dans une liaison covalent, et une proton.

H_2O^+ évolue vers la formation de radical OH.

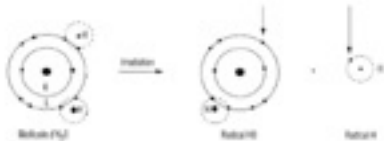
L'électron est arraché de H_2O et on le retrouve plus loin, il est rapidement entouré par des molécules d'eau qui sont polaires, « électron aqueux » qui devient un réducteur puissant. Électron très réactif, il cherche à devenir beaucoup plus stable.



Excitation de l'eau: $E + H_2O \rightarrow H_2O^*$

Cette eau excitée revient à l'état stable en donnant un proton, un radical OH et un électron.

Au final, ces radicaux H et OH sont à l'origine de nombreuses réactions comme l'atteinte directe sur l'ADN par la molécule de OH provoquant des réactions radicalaires. H est un réducteur qui va moins atteindre la molécule d'ADN.



b- Les radicaux H^\bullet et OH^\bullet

1) Rôle du transfert linéique d'énergie (TEL)

En fonction du transfert linéique d'énergie, le devenir des radicaux est différent:

- TEL faible: on a là où il y eu le dépôt des radicaux OH et plus loin le radical H mais si il n'y a pas eu beaucoup d'énergie, il n'y a pas eu beaucoup de radicaux formés et donc $H^\bullet + OH^\bullet = H_2O$, on revient à l'état initial.
- TEL élevée: à l'endroit du dépôt, beaucoup de radicaux OH, et plus loin beaucoup de radicaux H. Les radicaux OH sont ensemble entre eux, ils réagissent entre eux. $OH^\bullet + OH^\bullet = H_2O_2$ (eau oxygénée) très oxydant et toxique

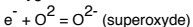
Dans le devenir de H et OH, il faut tenir compte de l'environnement.

2) Influence de la présence d'oxygène :

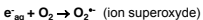
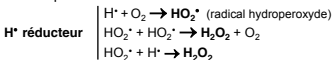
Quel que soit le TLE, si il y a de l'oxygène présent, le radical H réducteur, qui a une nocivité moindre, réagit avec O_2 , et forme un radical hydroperoxyde HO_2^\bullet

Ce radical peut réagir avec un radical de même nature pour former de $H_2O_2 + O_2$ ou réagir avec un H, pour former de H_2O_2 .

L'électron aqueux, avant de donner naissance au radical H, peut aussi réagir avec l'oxygène et ainsi donner naissance à un radical superoxyde (ion superoxyde très réactif)



Quelle que soit le TLE



Cet ion $O_2^{\bullet -}$ est instable et peut réagir avec H_2O_2 pour donner naissance à de nouveaux radicaux OH.

En aérobie, on rajoute au bilan de la radiolyse des nouvelles espèces:

- des espèces radicalaires: OH^\bullet , O_2^\bullet , HO_2^\bullet (très réactif)

- des espèces non radicalaires (moléculaire): H_2O_2 (très oxydé)

L'oxygène est un radiosensibilisateur de l'action des rayonnements sur les tissus.

3) En présence de molécules organique:

Lors de ces réactions, il y a des chaînes de réaction radicalaires

formation de peroxydes (ROOH) et de tétroxyde (ROOOH) (molécules instables et toxiques)

Ces molécules très lourdes peuvent engendrer:

- la destruction de la membrane cellulaire

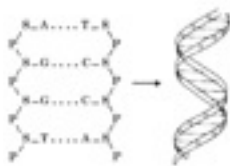
- l'ADN peut être atteint

→ la mort cellulaire

Il existe des molécules qui font apparaître des radicaux qui ne sont pas très toxiques.

les molécules qui ont les thiols (SH) sont des radicaux radioprotecteurs, et peuvent stopper l'enchaînement des réactions moléculaires

La molécule d'ADN



Molécule qui à une structure en double hélice, avec deux brins.

Chaque brin est constitué d'un enchaînement de nucléotides (chaque nucléotides = base + sucre + phosphate)

liaison phosphodiester entre deux nucléotides (entre un phosphate et un sucre)

2- Les lésions de l'ADN

Par atteinte directe ou indirecte, il y a 5 grandes catégories de lésions

Différentes lésions:

- coupure simple brin: entre un sucre et un phosphate

- coupure double brin : sur un brin et sur l'autre brin, presque en face

- atteinte de base (élimination...)

- comptage intrabrin: entre les bases

- comptage interbrins

a- Cassure simple brin ou double brin

Rupture au niveau de la liaison phosphodiester entre un groupement phosphate et un sucre.

Cassure simple brin (CSB)

Évènement fréquent, car il suffit d'un dépôt d'énergie de 10 à 20 eV pour détruire les liaisons désoxyribose-phosphate.

Il n'y a pas que les rayonnement ionisant qui altèrent l'ADN

Dans notre vie de tout les jours, la respiration oxydative de la cellule produit de radicaux libre, l'ADN est constamment agressé par ces radicaux libres.

Ces atteintes sont connues et réparées.

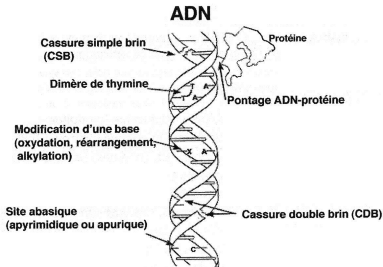
Évènement fréquent hors rayonnement ionisant.

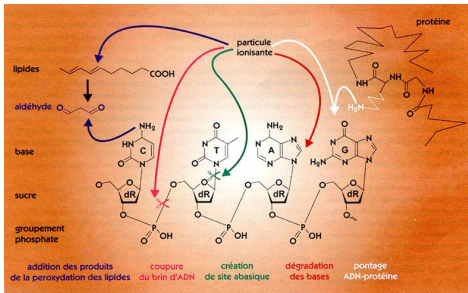
Lorsque on à deux cassure sur le même brin on peut voir apparaître une délétion

Cassure double brin: (CDB)

Altération sur les deux brins, presque face à face. Résultats de dommages multiples localisés. Dommages spécifiques des rayonnements ionisants et principalement des radiation à TLE élevé et débit de dose important (beaucoup d'énergie sous toute petite distance).

Dommages radio-induits de l'ADN





Les 5 grands types de dégradation de l'ADN

Atteintes au niveau des bases

deux possibilités:

- soit une base est atteinte directement, elle va être modifiée directement.
- soit la liaison de la base est rompue

b- Dégradation des bases pyruviques et pyrimidiques:

ordre de sensibilité: T>C>A>G

oxydation de la guanine: atteinte la plus connue

mutation: G-C remplacé par T-A

c- Création de sites abasiques

- élimination d'une base normale
- départ spontané d'une base modifiée

Phénomène fréquent

Absence de base = mutagène.

d- Addition à des bases de l'ADN de produits de peroxydation des lipides

Lipides membranaires réagissent par réaction d'oxydation, se fragmentent et donnent naissance à des aldéhydes.

e- Pontages ADN-protéine ou ADN-ADN

Addition: aldéhyde (base) + protéine (NH₂)

Réactions qui peuvent être produites lors de rayonnements ionisants. Ils augmentent lors de l'atteinte de rayonnements ionisants quand la TLE est élevée.

Autre catégorie d'atteinte de l'ADN: dommages multiples localisés (LMDS):

Ensemble de ruptures multiples très rapprochées: dommages à des distances de 10 à 12 nucléotides

Dégâts plus difficiles à réparer.

Cas surtout des ions lourds (TLE élevée)

On ne voit pas ces dégâts dans la vie normale des cellules non irradiées.

Les CBD et LMDS semblent être les principaux responsables des effets biologiques délétères des rayonnements ionisants.

Nombre de lésions de l'ADN radio-induites et d'origine naturelle (par noyau).

Nature des lésions	Nombre pour 1Gy d'irradiation à faible TLE	Naturelles en 24h de vie
Rupture double chaîne	40	Très peu (moins de 10)
Ruptures liaisons simples	500-1000	20000-40000
Lésions de bases	800-2000	20000
pontage ADN-ADN	30	Autres lésions
Pontage ADN-Protéine	150	5000

3- Réparation des lésions de l'ADN

La molécule d'ADN doit être réparée régulièrement.

Mécanismes de réparation de l'ADN efficaces et fidèles.

Ces systèmes de réparation ont été étudiés et démontrés par l'étude de certaines maladies génétiques: (autosomales récessives)

- Xeroderma pigmentosum (hypersensibilité aux UV, déficience dans la réparation de l'ADN → cancer précoces) la molécule d'ADN est mal réparée.

Mise en évidence à travers cette maladie qu'il existait des systèmes de réparations

- Ataxie telangiectasie (cellules hyper sensibles aux Rayonnements ionisants)

Hypersensibilité aux IR : déficit immunitaire

Gène ATM muté => Défaut de réparation des ruptures de l'ADN double brin.

Les lésions doivent être éliminées avant qu'elles ne soient engagées dans des processus vitaux comme la réplication ou la transcription.

Phase 1 :

Il y a une cascade de signalisation avec une phase qui commence par une détection des lésions de l'ADN par des protéines sensorielles. La réparation de l'ADN met en œuvre de nombreuses enzymes complexes.

Ces protéines transmettent le signal, puis des protéines appelées transmetteurs qui sont des kinases, qui permettent au système d'être réparé.

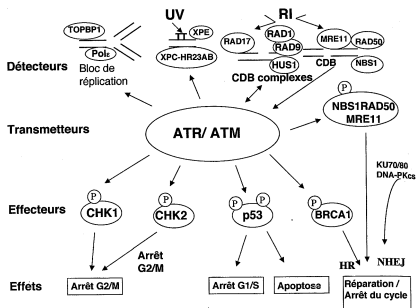
Protéines transmetteuses :

- ATM (rayonnements ionisants en particulier pour CDB)

- ATR (UV)

Ce système est complexe, il y a un grand nombre de protéines impliquées dans le système de réparation.

Schéma global des cascades de signalisation après atteinte de l'ADN



2^{ème} phase:

Les transmetteurs transmettent l'information à des effecteurs.

Activation de protéines effectrices par ATM et/ou ATR:

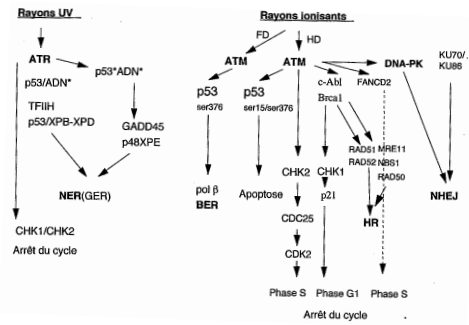
- il faut que le cycle cellulaire soit arrêté, ces protéines agissent sur la contrôle du cycle cellulaire.

- Réparation de la protéine d'ADN

- Reprise du cycle cellulaire ou apoptose (si la réparation n'est pas possible)

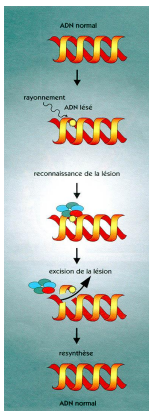
La protéine P53 est dite « gardienne du génome » (role pivot dans la réparation de l'ADN)

Signalisation des atteintes de l'ADN par les RI



Si on veut analyser ce phénomène de façon global

- la molécule d'ADN est atteinte de façon directe ou indirecte
- première phase de la réparation de l'ADN (signalisation et transmission)
- les effecteurs commencent la réparation: excision de la lésion
- re-synthèse par une ADN polymérase de l'ADN



Réparation par excision et resynthèse

Atteinte plus ou moins importantes,

Elle ne concerne pas les atteintes doubles brins.

En fonction la nature de la lésion: excision de base BER ou de nucléotides: NER (plus long) les étapes sont les mêmes mais les enzymes sont différentes

4 étapes :

1- Reconnaissance de la lésion

Des protéines la détecte et la signalent, pour les atteintes de base, il s'agit d'une glycosylase si les bases sont altérés. Pour les nucléotides, il s'agit d'une AP endonucléase + hélicase si lésion complexe

2- Réparations : une endonucléase sectionne le brin endommagé

Élimination de la partie lésée par une endonucléase.

Nécessité de nettoyer la brèche de façon à présenter une amorce 3'OH pour que l'ADN polymérase puisse œuvrer normalement. Elle enlève un nombre entier de nucléotide.

Élimination des sucres-phosphates dans le cas des nucléotides

3- Synthèse d'ADN

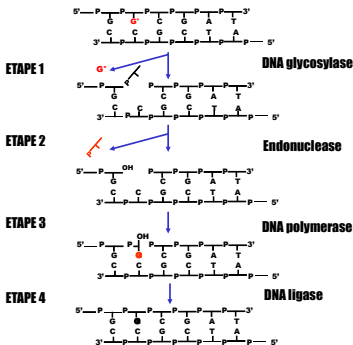
Une ADN polymérase vient reconstruire la chaîne lésée en utilisant le brin complémentaire comme modèle pour reconstruire les nucléotides.

4- Soudure

Soudure de la portion synthétisé au brin lésé avec une ligase.

Ex de réparation: atteinte de la guanine.

Réparation des lésions endogènes et induites par les radiations ionisantes dans l'ADN



Elle est repérée et éloignée par une DNA glycosidase puis une endonucléase vient nettoyer la brèche en éliminant le sucre et le phosphate de façon à enlever un nucléotide entier, pour servir d'amorce à l'ADN polymérase pour resynthétiser la guanine. Puis soudure avec une ligase.

Cette réparation se fait dans un temps très court.

Toutes les catégories d'atteintes peuvent être réalisées par cette méthode d'excision re synthèse avec des enzymes et protéines différentes.

mais cette réparation ne peut pas réparer une atteinte double brin (car pas étape 3)

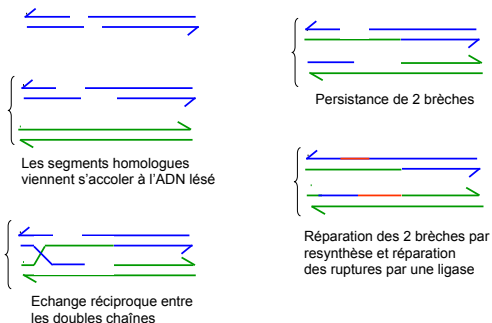
Recombinaisons homologues

Plus longue et plus complexe et permet de retrouver une molécule intacte.

Processus fidèle de réparation des cassures doubles chaînes.

Intervention de nombreux complexes enzymatique et nécessité d'échange de brins avec des séquences homologues.

Religation directe : Perte de quelques nucléotides => processus infidèle



Cassure double brin:

- reconnaissance et recherche de séquences homologues Soit sur la même molécule d'ADN soit sur l'autre copie de l'ADN. Et présentation de ces segments en face de la séquence d'ADN qui a été altéré.

- Étape d'échange réciproque entre les doubles chaînes

La brèche passe de l'autre côté, on se retrouve avec une persistance des deux brèches, un des brins a été réparé mais la séquence homologue se retrouve avec une atteinte. Puis par des mécanismes d'excision et resynthèse on peut réparer l'ADN.

Religation directe

On a une perte de quelques nucléotides. C'est une réparation infidèle.

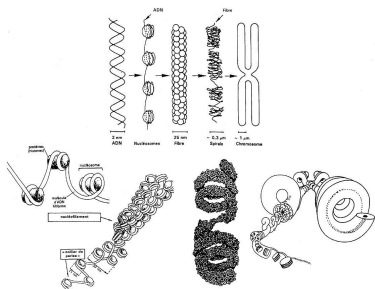
Soudure simple.

Les deux extrémités propres sont soudées directement, les atteintes sont nettoyé mais il n'y a pas resynthèse des nucléotides. Il y a un manque de nucléotide.

La répercution peut être négligeable ou non.

Peut se produire dans une réparation simple comme double brin.

L'ADN: la molécule d'ADN s'entoure autour d'histones pour donner des nucléosomes, qui se compact pour faire apparaître une fibre qui s'enroule et donne la forme du chromosome L'ADN quand il est sous forme de chromosome, peut aussi être atteint.



Relation entre molécule d'ADN et chromosome (d'après Savage 1983)

4- Lésions chromosomiques

Répercussions des atteintes de l'ADN lorsque il est sous forme de chromosome.

Les chromosomes peuvent être atteint de différentes façons:

- altération du nombre de chromosome (atteinte que l'on ne retrouve pas lors d'irradiation)
 - les cellules meurent plus ou moins rapidement.
- altérations de structures : abérations chromosomiques
 - stables (translocation) → traduction cliniquement observable
 - instables: résultat de cassures d'une chromatides et fusion des morceaux éliminés (jonction fautive réalisée)
- apparition de chromosomes dicentriques (résultat de deux coupures de deux chromosomes et de jonctions fautives entre ces deux chromosomes)

Anomalies des chromatides	Intrachanges	Normal	Lacune		Fragment		
	Interchanges	Normal		Échange			
Anomalies des chromosomes	Intrachanges	Normal	Délétion terminale	Délétion interstitielle	Anneau centrique et fragment	Anneau centrique	Inversion péricentrique
	Interchanges	Normal		Dicentrique et fragment		Interchange symétrique	

Chromosomes dicentriques :

- L'apparition des chromosomes dicentriques est spécifique de l'atteinte par rayonnements ionisants.

Fréquence spontanée dans la population: 2/3000 cellules

0,5 Gy (R_T) \Rightarrow 2 dicentriques pour 100 cellules

2 Gy (R_T) \Rightarrow 20 dicentriques pour 100 cellules

Mais, plus on augmente la fréquence du rayonnement (débit de dose toujours important) plus l'apparition de dicentrique est élevée.

- Ces aberrations seraient la conséquence de mauvaise réparation des cassures doubles ou simple brin.

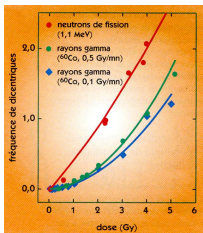
- Les chromosomes peuvent être visibles (en métaphase de la mitose) au microscope, on peut ainsi les compter.

On peut faire un prélèvement sanguin, récupérer les lymphocytes et réaliser le caryotype, on va pouvoir compter les chromosomes dicentriques et les comparer avec les résultats d'une étude, on va pouvoir évaluer la dose absorbée: c'est la dosimétrie

Cette étude doit être rapide car les cellules avec des chromosomes dicentriques peuvent être éliminées.

Courbe d'étalonnage.

Cultures cellulaires que l'on irradie.



Relations dose-effet établies en dénombant les dicentriques induits dans les lymphocytes de sang après irradiation in vitro par des rayonnements ionisants

Les courbes sont différentes en fonction du débit de dose et du rayonnement ionisant. Ces lésions cellulaires, si elles ne sont pas réparées à 100% ou non réparables sont à l'origine de dommages au niveau des cellules.

Voir QCM : A FAUX, B VRAI, C VRAI, D FAUX, E FAUX a partir de Q 26

III- Atteintes cellulaires

1- Le cycle cellulaire

Il comporte 4 phases

- G1 la cellule entre dans le cycle cellulaire (avant G0 ou elle est quiescente)
- phase S de synthèse de l'ADN (duplication de l'ADN)
- G2 phase de latence, la cellule grossit
- phase M mitose, division cellulaire

Entre 2 cycles => phase G0

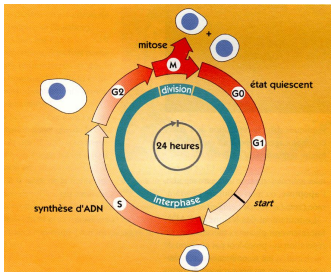
Ce cycle à un temps de réalisation plus ou moins long en fonction de la nature de la cellule.

Ce cycle cellulaire est toujours contrôlé par des kinases liées à des cyclines spécifiques de chaque phase du cycle :

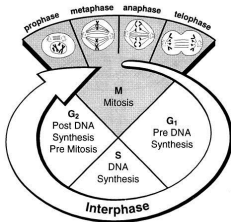
2 points de controle :

- Contrôle entre G1 et S, avant de la synthèse d'ADN, contrôle des réparations de l'ADN
- Contrôle entre G2 et M, contrôle de l'intégrité des chromosomes.

Si on a une atteinte le cycle cellulaire est arrêté.



**Cycle cellulaire
d'une cellule eucaryote standard**



Phases du cycle cellulaire

Gènes impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire (division, prolifération cellulaire)

Ce sont ceux qui vont intervenir au niveau des points de contrôles et dans l'augmentation du nombre de mitose ou une inhibition.

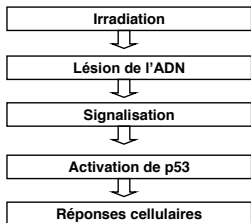
Deux catégories de gènes:

- oncogènes, ils augmentent le rythme de la division cellulaire quand ils sont activés. Il est important pour compenser les atteintes tissulaires et garder une intégrité du tissu. Ce rôle peut être contrôlé et altéré si cette augmentation surviendrait en cas de non mort cellulaire, il va se produire une altération du génome, et les cellules se divisent de façon incontrôlée
- les anti-oncogènes (suppresseurs de tumeurs) ils vont freiner le cycle cellulaire, la cellule peut s'arrêter pour être réparée.

Gène P53, on le retrouve porteur d'une mutation

- dans 80% des tumeurs l'expression de P53 est bloquée

- dans 50% des cancers humains (plus suivant les cancer). Si il est muté, il est inactivé, son rôle de contrôle et de frein est donc altéré.
- Ce gène code pour la protéine P53 qui contrôle le cycle cellulaire.



Arrêt du cycle cellulaire
 Réparation de l'ADN
 Apoptose

Suite à une irradiation, lésion de l'ADN, signalisation, activation de P53 qui provoque des réponses cellulaires de 3 catégories

Arrêt du cycle cellulaire (envoi de signaux par P53), il faut réparer l'ADN

Si l'ADN est mal ou pas réparé, apoptose de façon à ne pas laisser passer une mutation.

Protéine P53

Rôle pivot au niveau de la réparation, on la retrouve dans plusieurs étapes mais elle n'est pas seule.

- Fonction principale: protéger l'organisme contre la prolifération de cellules potentiellement tumorigènes

- Elle se trouve dans le noyau de la cellule, lorsque elle ne fait rien, elle est inactivé sous forme de complexe liée à Mdm2. si il n'y a eu aucun signal de l'arrêt de la mitose, elle est éliminer et passe du noyau dans le cytoplasme ou elle sera dégradée.

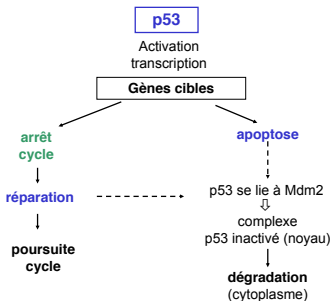
- Si il y à une signalisation de l'atteinte de l'ADN, elle se sépare de Mdm2, elle est activé et reste dans le noyau pour réaliser la réparation, elle active la transcription de gènes: gènes qui codent pour des protéines qui codent pour l'arrêt du cycle cellulaire gènes qui codent pour des protéines dont le rôle sera de réparer l'ADN

Suite à un contrôle l'ADN est défini comme réparé, mal réparé ou pas réparé

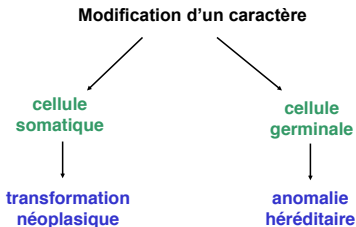
si il est bien réparé, la cellule reprend le cycle cellulaire.

si il est mal réparé, P53 active la transcription d'autre gènes qui vont amener la cellule en apoptose.

Une fois l'apoptose ou la réparation sont réalisé, P53 se relie à Mdm2, le complexe repasse dans le cytoplasme où il va être dégradé.



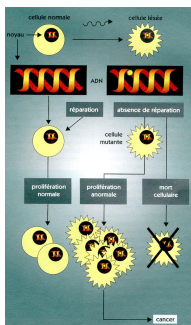
2- Les mutations, altérations du génome



La cellule mutée peut passer à travers les points de contrôles :

- Modification d'un caractère qui lorsque ils atteignent une partie de l'ADN des cellules somatiques entraîne une transformation néoplasique. Si la modification perdue, ça peut être un élément de départ d'une pathologie comme un cancer.
- Si l'ADN des cellules germinales est atteint, on peut aussi voir un cancer, mais de plus, l'altération du génome peut être transmise et héréditaire.

Cellule normale irradiée et correctement réparée, continue d'avoir une prolifération normale, si la cellule est mutée, elle peut être induite en apoptose si elle est reconnue comme mutée, mais si elle ne l'est pas elle va proliférer...



La réparation de l'ADN contribue à prévenir l'apparition des cancers en éliminant les lésions induites par les rayonnements ou les agents chimiques

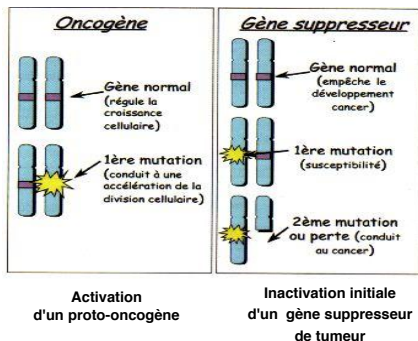
Mutations impliquées dans la cancérogenèse

Atteinte des gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire

- Activation d'un proto-oncogène : mutation qui entraîne une activation d'oncogène = stimulation de la prolifération cellulaire. Mutation de type dominant.
- Anti-oncogène : mutation qui entraîne une inactivation, on a pas de contrôle de la prolifération cellulaire (multiplication sans corrections) : mutation de type récessif

Gènes codant pour les systèmes de réparation : instabilité de l'ADN

Il est plus facile d'activer un gène que de l'inactiver.



Remplacer gène suppresseur de tumeur par anti oncogène.

3- La mort cellulaire

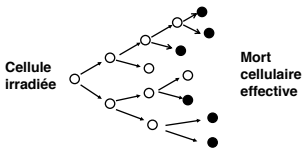
Si la cellule est atteinte et que l'ADN est mal réparé ou pas du tout réparé la cellule peut mourir. Dans les différents comportements de mort cellulaire la cellule peut mourir de plusieurs façons.

Cette mort survient selon des modalités qui dépendent des doses

- Doses élevées (>2Gy) : la mort de la cellule est immédiate. Elle se rapproche de la mort par nécrose : mort rapide, violente et apparition d'un processus inflammatoire.
- Doses faible (<0,2Gy) : on peut avoir mort cellulaire par apoptose : suicide cellulaire. Elle peut apparaître si la cellule est trop atteinte et les systèmes de reconnaissance amène la mort cellulaire.

Dans ce type de mort cellulaire, la cellule dégénère par apoptose on a pas de processus inflammatoire ; L'ADN a été reconnu comme étant non réparable. C'est une mort prématurée de la cellule.

Perte de la faculté d'accomplir avec succès une mitose symétrique



Processus de mort cellulaire différé (après une ou plusieurs mitoses)

On peut aussi avoir la mort mitotique : elle apparaît au cours des divisions de la cellule. La cellule a été touchée et peut avoir été sensibilisée pour perdre sa faculté d'accomplir une mitose symétrique : elle ne réussit pas à réaliser la mitose et va donc mourir.

On peut l'avoir lors de la première tentative de mitose ou suite à plusieurs mitoses (la cellule rencontre les difficultés plus tard).

Ça se traduit par la mort mitotique différée : la cellule est incapable de se diviser on a donc une mort cellulaire. Elle peut se produire après une ou plusieurs mitoses : mort différé. Ça dépend de l'activité de la cellule.

Si les cellules se divisent rapidement la mort arrivera plus rapidement. Cette mort mitotique apparaît plus ou moins rapidement en fonction de la nature des cellules irradiées.

4- Les courbes de survie cellulaire

Modèle pour la mort mitotique uniquement.

Mort cellulaire induite par radiations: perte de capacité de reproduction

La survie cellulaire est la capacité de la cellule à former un clone après irradiation si la cellule est atteinte par la mort mitotique, elle ne donne pas de clone.

Technique d'étude:

- in vitro (la plus utilisée): technique de clonage.

On compte le nombre de clones proportionnels aux nombres de cellules présentes.
 Comparaison des clones de cellules irradiées et non irradiées.
 Considération de la mort cellulaire en tant que perte de la capacité de reproduction.
 - In vivo: greffe de cellules. C'est plus long.

Courbes de survie cellulaire:

Survie cellulaire S:

$$S = \frac{N}{N_0}$$

N_0 = nombre de cellules avant irradiation

N = nombre de cellules intactes après irradiation

On représente la survie cellulaire en fonction de la dose
 Survie cellulaire = nombre de cellules survivantes (N) sur le nombre de cellules avant irradiation (N_0)

C'est l'étude de la fonction N en fonction de la dose ou de S (taux de survie cellulaire) en fonction de la dose.

Variation de la survie cellulaire en fonction de la dose:

→ $N = f(D)$ ou $S = f(D)$.

En fonction des cellules, de leur nature, des rayonnements on a deux formes de courbes:

- courbe de survie exponentielle
- courbe de survie avec épaulement

- Courbe de survie exponentielle :

$$S = e^{-\alpha D}$$

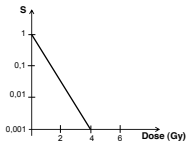
$$\ln S = -\alpha D$$

La radiosensibilité des cellules est exprimée par D_0 :

$$D_0 = \frac{1}{\alpha}$$

↓

$$S = e^{-D/D_0}$$



Rayonnements à TLE élevé

Rayonnements à faible TLE → { - cellules virales et bactériennes
 - cellules souches de la moelle osseuse

Cette courbe de survie est de la forme exponentielle
 on peut aussi mettre $\log S$ en ordonné pour linéariser la courbe de survie.

Paramètres:

Alpha est la pente de la droite. En fonction du type cellulaire, on a des pentes différentes, une pente importante correspond à des cellules très radiosensibles

S est une fonction linéaire.

Plus alpha est important plus la courbe est pentue, plus on a affaire à une population de cellules radiosensibles.

La radiosensibilité des cellules est exprimée par D_0 , (lié à la pente)

Il nous permet d'exprimer le taux de survie de façon plus simplifiée.

D_0 = dose létale moyenne

On retrouve ces courbes avec des rayonnements à faible TLE

- cellules virales et bactériennes

- cellules souches de la moelle osseuse

Pour les rayonnements à fort TLE: grande variété de cellules de mammifères

Ce modèle n'est pas valable avec des rayonnements à faible TLE sur des cellules de l'homme.

Dose létale moyenne D_0 : $S = e^{-D/D_0}$

→ si $D = D_0$, $S = e^{-1} = 0,37$ (37% de cellules vivantes)

La dose D_0 (dose létale moyenne) est la dose pour laquelle le taux de survie cellulaire est de 37%. il y a 63% des cellules qui sont mortes avec cette dose.

Pour chaque type de cellule on peut déduire D_0 , plus D_0 est faible, plus la cellule est radiosensible, plus la pente est importante.

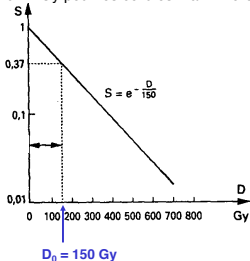
D_0 est d'autant plus faible que les cellules sont plus radiosensibles

ex:

$D_0 = 1000\text{Gy}$ pour les virus

$D_0 = 100\text{Gy}$ pour les bactéries

$D_0 = 1\text{Gy}$ pour les cellules mammifères.



Dose létale 50 (DL_{50} ou $D_{1/2}$)

Dose pour laquelle 50% des cellules sont tuées.

$$DL_{50} \Rightarrow S = 0,5$$

$$= e^{-DL_{50}/D_0} = \frac{1}{2}$$

$$\Rightarrow -\frac{DL_{50}}{D_0} = \ln 1 - \ln 2 = -\ln 2$$

$$\Rightarrow \boxed{DL_{50} = D_0 \cdot \ln 2}$$

D_0 peut être déterminé graphiquement et DL est déduit de D_0 .

- Courbe de survie avec épaulement

Rayonnements à faibles TLE : cellules de mammifères

épaulement qui est le résultat de réparations possibles pour les faibles doses.

On a une partie linéaire et un épaulement en semi logarithmique.

L'épaulement correspond à un système de réparation, le nombre de cellules qui meurent est faible, puis après des doses importantes, les réparations sont saturées.

La survie cellulaire reste constante.

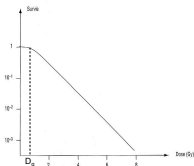
Les cellules réparent pour de faibles doses, d'où l'épaulement.

Un épaulement qui peut être horizontal ou non.

Épaulement → système de réparation pour $D < D_q$

Fin monoexponentielle → les réparations sont saturées

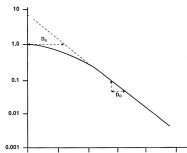
toute irradiation supplémentaire est létale



Épaulement horizontal:

Pour $D < D_q$

Les cellules sont réparées



Épaulement non horizontal:

Pour $D < D_q$, les systèmes de réparation

limitent les effets des irradiations

Lorsque l'épaulement est horizontal :

Le taux de survie reste stable = 1, aucune mort cellulaire.

On peut donc considérer que pour une dose $D < D_q$, les réparations sont efficaces et totales, la dose d'irradiation n'est pas létale et toutes les réparations sont effectuées de façon fidèle.

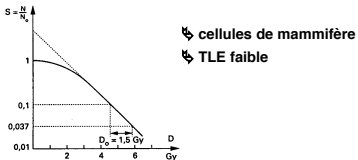
À partir de D_q , pas de réparation possibles, toute dose rajoutée comme conséquence la mort cellulaire.

Lorsque on a un épaulement non horizontal:

La réparation paraît être moins efficace. pour les doses $D < D_0$, les lésions produites par l'irradiation sont peu fréquemment létales, elles sont réparables, mais la réparation n'est pas total (doses sub- létales).

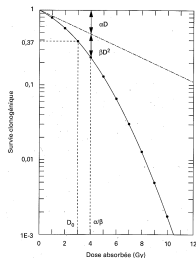
Courbe de survie à épaulement non horizontal pour les TLE faible et les cellules de mammifères.

La plupart des cellules de mammifères ont une courbe de survie avec un épaulement non horizontal.



Pour déterminer D_0 , on ne part pas de 1. On descend dans la courbe de survie et on s'intéresse à la partie linéaire, on prend la dose qu'il a fallu rajouter pour passer du taux de survie 0,1 au taux de survie 0,037.

Les cellules de l'homme



Courbe de survie linéaire quadratique (homme)

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$$

ici : $D_0 = 3 \text{ Gy}$

Pour les irradiation réalisées par des rayonnements à TLE faibles sur l'Homme, les courbes de survie cellulaire suivent se comportement, courbe de survie dite linéaire quadratique (une partie linéaire et une partie quadratique).

Courbe utilisée en radiothérapie.

Courbe qui tend vers le linéaire mais qui ne l'ai pas.

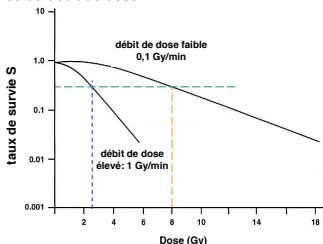
Pour les cellules humaines $D_0 = 3 \text{ Gy}$

Coefficient alpha correspond à la courbe linéaire, on effectue la tangente à l'origine de la courbe, c'est aussi la probabilité pour que la cellule soit atteinte par une atteinte létale suite à une irradiation, elle exprime la contribution des lésions létales d'emblée non réparables.

Coefficient bêta, probabilité pour que la cellule soit atteinte par une atteinte sub létale, qui correspond à des dommages accumulés réparables. Il faut plusieurs atteinte sub létales pour la cellule meurt.

Il est difficile de déterminer directement D_0 car il n'y a pas de partie linéaire.

Influence du débit de dose



Une même dose délivrée avec des débits de dose différents ont des impacts différents sur les cellules.

2 types de courbes de survie cellulaire

- pour des débits de dose faibles (0,1 Gy /min) on voit bien l'épaulement. $D_0 = 7\text{Gy}$
- débit de dose plus élevé (1 Gy/min) la survie cellulaire chute rapidement. $D_0 = 2\text{Gy}$

Pour un taux de survie de 10%, si les doses ont été délivrées avec un débit de dose élevée, on a un taux de survie de 10% avec une dose de 4Gy.

Pour une même cellule, avec un débit de dose plus faible, pour une survie de 10%, la dose est de 13Gy.

Les cellules résistent mieux avec une dose délivrée avec un débit de dose faible, que si le débit de dose est fort.

Plus le débit de dose est important plus l'irradiation est nocive.

5- Autres réponses cellulaires

Mécanismes mal connus, mais on a constaté ces mécanismes.

2 types de comportements par rapport à une irradiation.

- La réponse adaptative

Les cellules exposées à de faibles doses (< 50mGy) développent une résistance aux mutations et aberrations chromosomiques générées par une dose élevée (2Gy) délivrée ultérieurement.

Si on expose deux populations de cellules à une même dose forte, la population préalablement irradiée avec de faibles doses résiste mieux. Il y a une sorte de résistance qui est apparue dans les cellules préalablement irradiées avec une faible dose.

- Effet « bystander »

Réponse due à un effet de proximité.

On constate que dans une culture cellulaire, quand on irradie quelques cellules, les cellules voisines non irradiées se comportent comme celles irradiées. Il y a des communications avec les cellules voisines non irradiées.

Cet effet a été observé lors d'irradiation de cultures cellulaires par des faisceaux de particules étroits.

Modification des cellules voisines:

- abération chromosomique
- mort cellulaire

Effet supposé induit par un échange de transmetteurs entre les cellules irradiées et les cellules voisines.

Observé in vivo chez l'animal (effet abscopal)

Dans les brûlures dues à des radio-expositions, il est mis en évidence que les brûlures se propagent, contrairement aux brûlures thermiques.

6- Radiosensibilité cellulaire

Facteurs de radiosensibilité des cellules.

- type de cellules : les cellules en fonction de leur nature ont un comportement différents face à l'irradiation. (loi de Bergonié et Tribondeau en 1906)
- phase du cycle cellulaire
- nature du rayonnement, le rayonnement TLE élevés sont plus nocifs
- environnement cellulaire: O₂ est radiosensibilisateur (aggrave), ou des enzymes qui sont radio-restaurateurs (fonction thiol par exemple)

Loi de Bergonié et Tribondeau

Les cellules sont d'autant plus sensibles que:

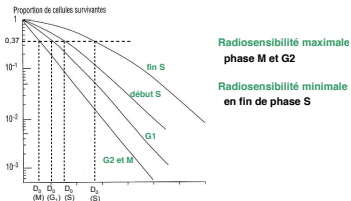
- leur activité mitotique est importante
- leur devenir karyocinétique est long (descendance longue) on a dans certains tissus plusieurs compartiments. Quand on a des cellules qui ont une descendance longue, les cellules sont plus radiosensibles. Les cellules différenciées sont plus radioresistantes, contrairement aux cellules souches
- leur différenciation reste faible (cellules souches sont plus radiosensibles que les cellules différenciées)

On peut s'attendre à ce que les cellules souches hématopoïétiques et embryonnaires soient très radiosensibles (taux de division cellulaire très important)

Exceptions:

- la radiosensibilité très importante des lymphocytes (très radiosensibles alors qu'ils sont différenciés)
- les cellules du cristallin (taux de renouvellement faible) les cellules lorsque elles sont atteintes, ne sont pas remplacées, on a une opacité du cristallin (cataracte).

Suivant la phase du cycle cellulaire
**Influence de la phase
 du cycle cellulaire**

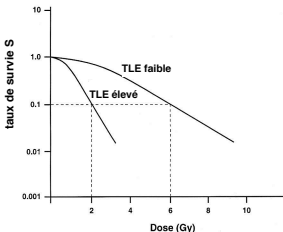


Pour un même type de cellules irradiée dans les mêmes conditions, la radiosensibilité varie suivant le cycle cellulaire dans laquelle elle se trouve très radio-sensible en phase M/G2 > G1 > S.

Etat le plus radiosensible quand D₀ faible: cellules en phase M/G2. (radiosensibilité maximale).

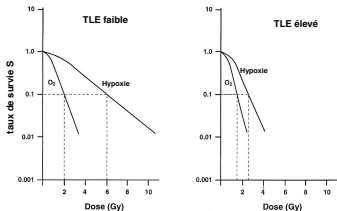
La cellule est plus radio-résistante en fin de phase S (radiosensibilité minimale).

Influence de la nature de rayonnement



Pour une même population cellulaire, le taux de survie chute beaucoup plus vite quand le rayonnement provient de TLE élevé que pour un TLE faible. Les cellules résistent mieux aux rayonnements à faible TLE

Influence de la présence d'oxygène



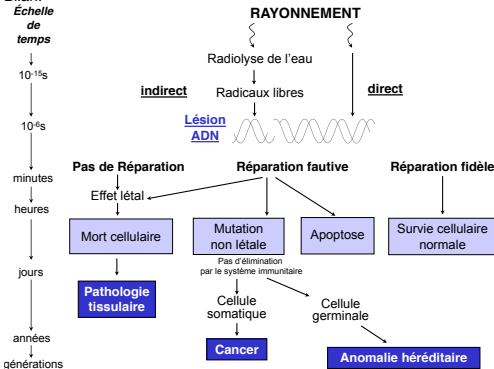
Il augmente l'effet néfaste des rayonnements ionisants.

Les cellules sont plus radioresistantes en absence d'oxygène (hypoxie).

Une tumeur sera plus radiosensible si elle est bien oxygénée.

TLE faible: ici, pour un taux de survie de 10%, en hypoxie il a fallu 6Gy pour tuer 90% des cellules, et avec de l'oxygène, il a fallu 2Gy.

Bilan:



Des rayonnements ionisants peuvent soit directement soit de façon indirecte, atteindre la molécule d'ADN.

Ces effets sont produits par des mécanismes différents suivant qu'il soit direct ou indirect. C'est un mécanisme très rapide.

Plusieurs réponse :

- pas de réparations possibles, mort cellulaire
- réparation possible et fidèle (arrêt dans le cycle pendant la réparation) puis suivie cellulaire normale

- réparation fautive, mort cellulaire, ou apoptose ou mutation non létale

Réparation: quelques minutes ou quelques heures

Si il s'agit de la mort cellulaire, et si cela affecte beaucoup de cellules, on peut voir apparaître une pathologie tissulaire

Si la cellule est mutée et viable, et si elle passe le point de contrôle, si c'est une cellule somatique, apparition de pathologies cancéreuses. Si c'est une cellule germinale, apparition de pathologies héréditaires.

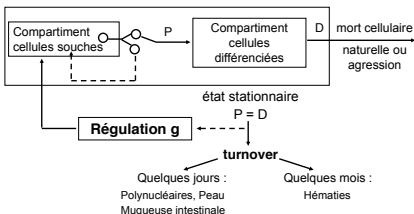
IV- Lésions tissulaires

Fruit de la mort d'un grand nombre de cellule, pathologie concernant l'organisme entier.

1- Organisation schématique des tissus

▪ Tissus sains

- Tissus hiérarchisés → compartimentaux



Tissus sains :

Tissus flexibles : constitués de cellules fonctionnelles :

- à longue durée de vie

- se renouvellent à la demande

⇒ La mort cellulaire se manifeste +/- rapidement selon la vitesse de renouvellement cellulaire.

Les atteintes du tissu conjonctif et des petits vaisseaux jouent un rôle important.

⇒ Phase critique de vascularité 6 mois après la radioexposition

Organisation tissulaire : exemples

Tissus hiérarchisés, qui comportent des compartiments. Dans un tissu on a plusieurs compartiments.

Tissus qui comporte trois compartiments:

- cellules souches, non différenciées

- cellules différenciées

- entre les deux: compartiment de cellules en cours de différenciation.

Les cellules différenciées meurt de façon naturelle ou suite à une agression.

Elles sont remplacés par des cellules du compartiment des cellules souches.

Des signaux sont envoyés aux cellules souches de la mort de cellules, pour qu'elles se divisent (division asymétrique: une cellule souche et une cellule fille qui va se différencier).
État stationnaire: la taux de cellules qui sont morte(D) = nombre de cellules qui viennent ré-alimenter le compartiment de cellules différenciées (P)

$$P = D$$

On définit un Turn over caractérisé par un facteur de régulation G.

G = nombre de cellules en mitose / nombre de cellules totales de l'organe

Dans un tissu sain, le facteur G est constant.

Quand le taux cellulaire augmente, le facteur G augmente et le nombre de cellules en mitose augmente.

Facteur G différent suivant la nature du tissu (rapide dans les tissus hématopoïétiques mais lent dans les hématies).

Turn over = taux de renouvellement

Les tissus sains flexibles, ils n'ont pas de compartiment: ils sont composés uniquement de cellules différenciées fonctionnelles. C'est une division cellulaire à la demande qui sera réalisée.

Les cellules ont une durée de vie longue, elles se divisent elle même pour remplacer les cellules mortes.

Pas de compartiments de cellules souches qui se divisent, les cellules différenciées se divisent elles mêmes à la demande.

Le renouvellement est beaucoup plus long. Il est différent suivant la vitesse de renouvellement cellulaire.

La mort cellulaire se manifeste plus ou moins rapidement selon la vitesse de renouvellement cellulaire.

Dans tout les tissus et les organes, on a des tissus conjonctifs et des vaisseaux.

Les tissus conjonctifs et les petits vaisseaux ont une radiosensibilité identique dans tout les organes.

Suite a des irradiations, phase critique de vascularité, 6 mois après la radioexposition.

Dans les tissus qui ont un taux de renouvellement rapide, et donc une radiosensibilité importante, le tissu exprime une souffrance rapidement, avant la souffrance vasculaire.

Dans les tissus plus radioresistants, taux de renouvellement plus lent, on voit apparaître une phase critique de vascularité qui va s'exprimer avant que la souffrance du tissu ne s'exprime (foie, muscles)

Tissus compartimentaux

- épiderme
- muqueuses
- moelle hématopoïétique
- épithélium des tractus intestinal et urinaire

Tissus flexibles

- foie
- muscle
- derme

Tissus statiques

Système nerveux central (radio résistant)

2- Les effets tissulaires

- Effets précoces

Effets précoces dans les tissus à renouvellement rapide, organisés selon un mode « hiérarchique ».

L'intensité de ces réactions va dépendre de la dose reçue.

L'intensité de ces réactions va être modulée par une restauration tissulaire.

Si la dose reçue n'est pas trop importante, renouvellement cellulaire → réaction transitoire et récupération du tissu.

Si la dose est importante, apparition de lésions chroniques (ulcérations, atrophies).

- Effets tissulaires à long terme

Résultat d'une fragilisation du tissu irradié.

Les conséquences tissulaires apparaissent des mois ou des années après l'irradiation.

On voit apparaître une fibrose ou une nécrose tissulaire.

Le tissu a été fragilisé, et en vieillissant le tissu exprime une certaine souffrance.

Ces complications sont plus marquées dans les tissus ayant un faible taux de renouvellement cellulaire (SN, rein, os..)

Etude d'une irradiation sur un tissu « hiérarchisé ». avec 3 compartiments.

Irradiation: les cellules souches sont affectées le plus rapidement alors que les cellules différenciées sont plus radiorésistantes et sont moins affectées.

Avec le temps, la priorité va être la reconstruction du compartiment des cellules souches.

Pour voir apparaître une souffrance tissulaire, il va falloir attendre que l'expression se face au niveau des cellules différenciées.

Le délai d'apparition des lésions est déterminé par la durée de vie des cellules différenciées.

Tant que les cellules différenciées sont vivantes, pas de lésion. Il faut attendre que les cellules différenciées meurent naturellement pour s'apercevoir qu'elles ne sont pas renouvelées.

Le renouvellement cellulaire est d'autant plus rapide que la durée de vie des cellules différenciées est courte.

3- Radiosensibilité tissulaire

On peut établir un ordre de radiosensibilité des tissus

Les tissus ont une radiosensibilité due à la radiosensibilité des cellules qui les composent et se renouvellent.

Il faut tenir compte de l'état et de l'atteinte des capillaires.

Par ordre de sensibilité décroissante:

- les tissus embryonnaires
- les tissus hématopoïétiques
- les organes génitaux
- la peau
- muqueuse intestinale
- tissu conjonctif
- tissus musculaires
- système nerveux adulte

Le tissu lymphocytaire est très radiosensible.

Radiosensibilité des tissus hématopoïétiques:

Cellules de la moelle lymphocytes	Très radiosensibles
Plaquette	Peu radiosensibles
Hématies	Très peu radiosensibles

4- Restauration tissulaire

Suite à des irradiation, on met en évidence que en fonction de la nature des tissus, ils ont une radiosensibilité différente.

Facteur de restauration tissulaire G, qui laisse supposer des signaux qui vont permettre au tissu d'augmenter la division cellulaire et de réparer le tissu.

Le repeuplement dépend

- du nombre de cellules souches intactes
- de la vitesse
- de division des cellules

Voir QCM 28 ABD : $S = e(-2)$

V- Effets pathologiques

Quelles sont les pathologies qui vont s'exprimer ? Les radiopathologies ?

2 catégories en fonction des lois et des critères qui régissent leur apparition

1- Effets déterministes

Origine

La mort d'un grand nombre de cellules

Effets mis en évidences les premiers car se sont les résultats de doses importantes.

Tout dépend de l'organe altéré.

On va voir s'exprimer en premier les organes les plus radiosensibles, avec des pathologies diverses.

Caractéristiques

Effet précoces: quelques heures à quelques mois. Apparaissent d'autant plus rapidement que la dose est forte.

Il peuvent être réversibles ou létales (selon la sévérité des lésions) les cellules repeuplent le tissu lésé. Si le repeuplement tissulaire ne peut pas de réaliser si le nombre de cellules morte est trop fort, on a un effet létale.

Il existe pour chaque tissu une dose seuil au delà de laquelle ils se manifestent tout le temps.

A partir de cette dose, la gravité va augmenter avec la dose, on à une proportionnalité.

Plus la dose est importante, plus la gravité est importante.

a- Exposition globale

Les pathologies seront les résultats d'atteintes de tissus les plus radiosensibles :
→ moelle hématopoïétique, muqueuse intestinale...

Doses	de l'ordre de	Effets
Répétées tous les jours	milligrays	Neutropénie
	centigrays	Neutro + Thrombopénie Sur l'embryon et le fœtus
Délivrées en peu de temps (quelques heures)	< 1 gray	Pas d'effets à court terme
	> 1 gray	Syndrome d'irradiation aiguë
	4 grays	D.L. 50

Pour des expositions répétée, globale de quelques milligray par jour, le premier effet premier est une neutropénie. (chute des polynucléaires neutrophile).

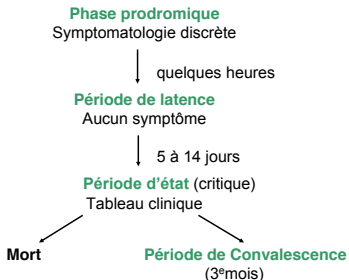
Si irradiation plus importante : se rajoute une thrombopénie (chute des plaquettes). Ceci est aussi néfaste pour l'embryon.

Pour une exposition globale réalisée en peu de temps et en une seule fois ou a qq heures d'intervalle. Pour une dose < 1Gy: peu d'effets a cours terme.

A partir de 1Gy/ Syndrome d'irradiation aiguë.

À 4Gy, DL50: dose pour laquelle la moitié de la population va mourir.

Syndrome d'irradiation aiguë



Quelque soit la dose au delà de 1Gy corps entier, il y a 4 phases quelque soit la dose: ces phases sont plus ou moins critiques en façon de la dose. Les phases seront d'autant plus courtes que la dose est importante.

Plus la dose est forte, plus ça va vite.

- phase prodromique: symptomatologie discrète, elle dure quelques heures (fatigue, nausées)

- phase de latence: pas de symptômes même si la dose reçue était très forte. (entre 5 et 14J)

- période d'état: (elle peut être critique quand la dose est importante) le tableau clinique va s'exprimer en fonction de la dose, mort si dose très importante, ou convalescence (à partir du 3ème mois)
- 2 possibilités soit la dernière phase qui est une phase de convalescence pour des doses faibles, mais quand la dose est forte on a la mort de l'individu

Dose	Symptomatologie
1 à 2 Gy	Réaction générale légère : asthénie, nausées, vomissements Sédation complète en 24 h
2 à 6 Gy	Forme hématopoïétique : leucopénie, thrombopénie (10 j), anémie (3 sem). Forme modérée pour $2 < D \text{ (Gy)} < 4$. Hémorragies, aplasie médullaire = forme grave (4-6 Gy) DL 50 : 4,5 Gy
6 à 10 Gy	Forme gastro-intestinale Lésions muqueuse et capillaires intestinaux Diarrhées, vomissements \Rightarrow déshydratation Hémorragies (selles) > 8 Gy : signes pulmonaires (insuffisance respiratoire aiguë)
> 10 Gy	Forme nerveuse Convulsions, coma, mort en quelques heures

2 à 6 Gy : cellules souches et tissus hématopoïétique (les lymphocyte particulièrement radiosensibles).

Trombopénie 10 jours après, puis anémie (chute des GR aux bout de 3 semaines).

Même si mais doses plus importante pour 4-6 Gy.

6 à 10 Gy atteinte des cellules de la paroi intestinale. Les capillaires intestinaux et la muqueuse sont nécrosés.

< 10 Gy : aucune possibilité de réparation

Pour une dose de 1Gy, chute des neutrophile.

Les GR ne sont pas trop affecté

les plaquettes vont chuter à partir du 10ème jour et vont récupérer rapidement.

Pour une dose de 3Gy, petit pic de neutrophile, puis chute de façon caractéristique. Les lymphocytes chutent aussi et mettent plus de temps à récupérer.

Les plaquettes chutent puis récupèrent.

b- Irradiations externes localisées

Meilleure résistance à l'irradiation.

Effets variables en fonction de la dose et de la région exposée. (Si elle correspond à une zone radiosensible la dose sera plus faible que pour les zones radio résistantes).

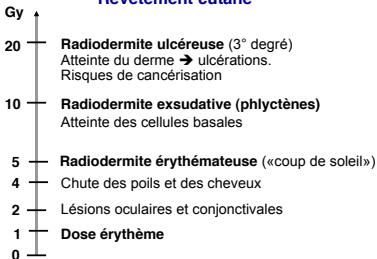
Il y a une dose seuil pour chaque organe.

Dose seuil plus élevées en irradiation locales que en irradiation globale.

- pronostic d'ordre fonctionnel

- dose seuil pour chaque organe et tissus.

Revêtement cutané



Le revêtement cutané est toujours exposé. Les effets sur la peau sont surtout mis en évidence.

L'épiderme est radiosensible. En exposition globale la peau est toujours exposée.

A partir de 1Gy, on voit apparaître un érythème = dose érythème (rougeurs)

A partir de 5Gy : radiodermite érythémateuse « coup de soleil » brulure. (memes effets que ceux suite à une brulure).

A partir de 2Gy, on peut voir des lésions oculaires et conjonctivales car l'oeil est radiosensible (Lorsque c'est fractionné les doses doivent être plus importantes pour avoir une cataracte).

A partir de 4Gy, chute des poils et des cheveux (réversible).

La rougeur augmente, on va avoir une desquamation sèche puis humide, on a une apparition d'ampoules (brulure de 2°)

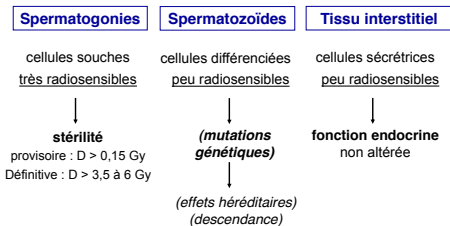
A partir de 10Gy: radiodermite exsudative (phlyctène = ampoules) atteinte des cellules basales de l'épiderme.

A partir de 20Gy: atteinte du derme (plus radiorésistant), apparition d'ulcérisation, risque de cancérisations (ils ne font pas partis des risques déterministes). (3°)

Les brulures radiologique peuvent se propager de façon significative même si la zone brulée a été enlevée.

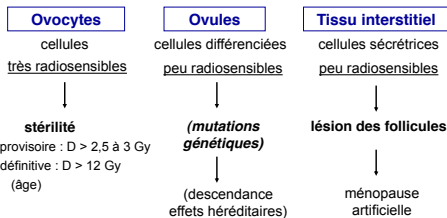
Les gonades sont des tissus radiosensibles.

Irradiation du testicule



Si il y a des mutations génétiques au niveau de l'ADN des spermatozoïde (pas un effet déterministe). Les spermatozoïde sont radiorésistants, il y aura peu d'effets déterministes mais il peut y avoir des mutations si l'ADN est muté ce qui produira des effets héréditaires. On a une stérilité si on a un épuisement des cellules souches.

Irradiation de l'ovaire



Plusieurs compartiments de cellules.

Ovocytes cellules en voie de différenciation donc très radiosensibles. Leur atteinte peut induire une stérilité qui sera provisoire ou définitive si le nombre d'ovocytes est altéré. La dose est plus importante que pour les spermatogonies.

Avec l'âge, la femme est plus radiosensible, donc la stérilité apparaît pour des doses plus faibles.

Les ovules sont peu radiosensibles, il y aura peu d'effet déterministes, mais l'ADN peut être atteint, ce qui entraîne de mutations génétiques (effets héréditaires qui ne font pas parti des effets déterministes).

Il peut y avoir une ménopause transitoire.

Irradiation de l'embryon et du fœtus

Stade	Période	Effets
Pré-implantation	0 – 8 j	Mort intra-utérine ou développement normal
Organogénèse Période embryonnaire	9 – 60 j	Mort intra-utérine Risque de malformation majeure ($D > 200 \text{ mGy}$) Maldéveloppement du système nerveux central
Stade fœtal	60 – 270 j	$D > 500 \text{ mGy}$ Malformation du système nerveux central Retard mental, troubles de la croissance Cancers, leucémies de l'enfance

L'enfant est radiosensible car toutes ses cellules sont en voies de différenciation. Soit on peut assister à une mort intra-utérine (dans les 8j) ou on aura un risque de malformation majeure à partir de 200 mGy.

Cancers, leucémie seraient le résultats de mutations au niveau de l'ADN après la naissance de l'enfant (non déterministes).

Conséquences au niveau du comportement du médecin et des parents

Dose reçue à l'UTERUS	Avant 1 SPC (3 SA)	1 à 8 SPC (3 à 10 SA)	8 à 15 SPC (10 à 17 SA)	16 SPC et + (18 SA et +)
< 100 mSv	Rassurer - Aucune mesure particulière			
100 - 200 mSv	Rassurer et Attendre	IMG discutée ?		Rassurer sans arrière pensée
200 - 500 mSv		IMG proposée	IMG discutée	
> 500 mSv		IMG proposée		Rassurer (signaler augmentation risque de leucémie)

SPC : semaines postconceptionnelles

SA : semaines d'aménorrhée

On passe à la dose efficace, car on considère l'enfant avec tous ses organes. IMG décidée par le médecin en accord avec les parents, et peut être réalisée dans n'importe quelle période de la grossesse.

Pour une dose $D < 100 \text{ mSv}$, pas de risques, donc il faut rassurer les parents, mais il ne faut pas affirmer que l'enfant n'aura pas de malformations dues à d'autres facteurs autres que l'irradiation (tabac, drogue, alcool, médicament...). Le médecin ne prend aucune mesure particulière.

Entre 100 et 200 mSv

- première semaine: « tout ou rien » → rassurer et attendre
 - dans les premiers mois, on peut discuter d'une IMG.
 - Au delà du 4ème mois: rassurer sans arrière pensée
- Jusqu'à 100mSv, il n'y a aucun effet notable.

Doses délivrées aux gonades en Radiodiagnostic

Examens		Centigray
Thorax	Radiographie radioscopie	0,02/cliché (2 à 5)
Abdomen	Radiographie Radioscopie	0,1 à 0,2/cliché 0,5
Scintigraphie Tc-99m	Thyroïde	0,02
	Foie	0,06
	Os	0,06
Urographie intraveineuse		2 à 3
Scanner X (par coupe)	Tête	0,02
	Abdomen	3

pas a apprendre

2- Les effets stochastiques

Les effets stochastiques sont les conséquences probabilistes à long terme, chez l'individu ou sa descendance de la transformation d'une cellule. (pas forcément délétère).

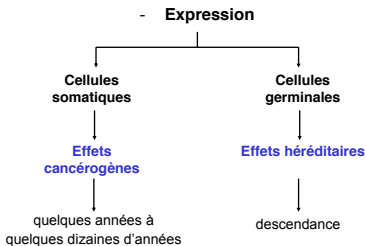
Nous somme face aux conséquences d'une éventuelle atteinte du génome, survie de la cellule, alors qu'elle a une mutation (pas de mort cellulaire, la cellule est viable).

Origine : mutation résultant d'une lésion non ou mal réparée de l'ADN

Caractéristiques :

- pas de dose seuil mais le risque 0 n'existe pas. Rien n'a été décelé pour l'H en dessous de 200mS, pour l'enfant rien en dessous de 100mS. On a noté une augmentation à partir de 500mS. Ces doses ne sont pas certaines.
- caractère probabiliste : a partir d'une certaine dose, il y a une probabilité d'apparition (caractère on certain).
- La probabilité d'occurrence augmente avec la dose.
- Effets non spécifiques de l'irradiation : principaux effets: apparition de cancers, non spécifiques de l'irradiation. Il va falloir déceler une augmentation du pourcentage.

Expression :



Manifestations tardives

Cellules somatiques irradiées par des fortes doses: effets cancérogènes qui sont long à s'exprimer, il ne suffit pas une mutation au départ, pour que un cancer se forme, il faut un certain nombre d'étapes.

ADN des cellules germinales irradiées: apparition d'un caractère nouveau qui apparaîtra chez la descendance, c'est un effet héréditaire, qui englobe toutes les pathologies possibles (cancers...). L'étape de la mutation n'est pas suffisante pour déterminer l'apparition d'un cancer.

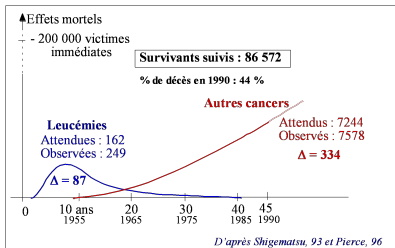
a- Les effets cancérogènes

Mis en évidence, pour des doses élevés. Mis en évidence lors d'enquêtes épidémiologiques :

Exposition militaires et accidentelles :

- survivants d'Hiroshima et Nagasaki + descendance.
- accident des îles Marshall (1954)
- Tchernobyl (1986) (enfants des tumeurs de la thyroïde) : suite à la fission de l'uranium, l'iodure 131 va se fixer sur la thyroïde

Données Hiroshima Nagasaki



Exposition médicales :

- spondylartrite ankylosante (pathologie inflammatoire des articulation, maladie auto immune). On a utilisé le ^{224}Ra (1933-1954) pour détruire le phénomène inflammatoire. Quelques années après, apparition de sarcomes cancers des os, et leucémies: augmentation significative.
 - cancer du col utérin : radiothérapie et curiethérapie (avec des doses trop importante): apparition de cancers secondaires.
 - utilisation de ^{131}I , pour des pathologies bénignes en particulier chez l'enfant on a observé l'apparition de cancers 40 ans plus tard. C'est la forme papillaire du cancer de la thyroïde qui apparaît, et qui est très bien traité.
 - utilisation du thorotrast en radiologie (agent de contraste) apparition de cancers du foie et du pancréas.
- On injectait des quantités très faibles mais la période de cet élément est énorme.

Autres expositions :

- peinture au ^{224}Ra et ^{226}Ra (éléments cosmétiques, utilisé en tant qu'élément fluorescent)
- mineurs d'uranium (Rn) (+poches de radons, émetteur alpha)

Cancers radio-induits mis en évidence

Cancers rares et d'apparition tardive.

- Cancer de la thyroïde chez l'enfant, le premier mis en évidence, forme papillaire.
- Risque de tumeurs importants chez l'enfant, et significatif pour une dose $D > 100\text{mGy}$ (en gray car délivré à la thyroïde).

Plus l'enfant est jeune, plus il est radiosensible.

Entre 0 et 5ans l'enfant est particulièrement radiosensible

Entre 5 et 10ans: diminution d'un facteur 2

Au delà de 15ans, le risque n'est plus significatif (car considérée comme adulte, donc non radiosensible).

Age (années)*	1974-1985	1986-1998	Augmentation (facteur)**
3-14	8	600	75.0
15-18	13	132	10.1
19-29	117	438	3.7
> 29	1 254	4 279	3.4
Total	1 392	5 449	3.9

*Age lors de la découverte du cancer

**L'augmentation est calculée par rapport au taux d'incidence avant l'accident

Cancers de la thyroïde en Biélorussie
avant et après l'accident de Tchernobyl

Population en carence alimentaire et en carence en iode.

Les enfants ont inhalés de l'iode. Ils ont fixé cet iode sur la thyroïde puisque la thyroïde fixe l'iode. Dans le cas d'une problème, il faut que la population prenne de l'iode non radioactif pour saturer la thyroïde et éviter la fixation d'iode radioactif.

- Leucémies

Leucémie myéloïde.

Temps de latence d'apparition le plus courts: 7-8 ans après l'exposition.

- Sarcomes

Cancers peu fréquents, incidence difficile à définir car le pourcentage d'apparition est faible.

- Carcinomes

90% des cancers (tout ages confondus)

incidence difficile à établir pour les faibles doses

- Cancers chez l'enfant irradié in utéro

Incidence spontanée d'apparition de cancer chez l'enfant : 2-3 pour mille.

Hiroshima et Nagasaki: pas d'augmentation significative de cancers chez l'enfant qui étaient in utéro lors de l'irradiation.

Radio cancérogénèse: 3 stades, processus multifactoriel

- Initiation: elle peut être une mutation génétique, la plus probable serai l'atteinte d'un gène suppresseur de tumeur (anti oncogène) , dont l'expression est de type récessive.

- Promotion: lors de cette étape, on assiste à l'immortalisation de la cellule, et stimulation de la prolifération de la cellule.

- Progression: les cellules mutées doivent former un clone (ensemble de cellules à caractère identique), elles doivent acquérir leur caractère malin, et former des métastases (amas cellulaires qui passent dans le sang et les autres tissus).
 Il faut un grand nombre de mutations et de gènes mutés pour que toutes ces étapes soient franchies. Il faut une rencontre de plusieurs événements rares.
 Moins probable d'activer que d'inactiver.

La radiocarcinogénèse est un mécanisme en deux temps :

1- Irradiation provoquant une forte mutagenèse: il y a une forte altération du génome qui n'a aucunes conséquences dans un délai court de quelques années car c'est un caractère récessif.

2- Accumulation de mutations liées au vieillissement, qui va faire que l'autre allèle va être muté, et la pathologie va pouvoir s'exprimer, on a une instabilité génomique sur un tissu déjà mutagénisé et un effet délétère.

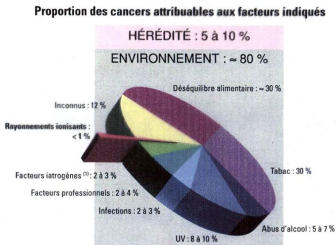
Ces effets stochastiques, sont des pathologies que l'on a vu s'exprimer pour des doses importantes.

La gravité n'augmente pas avec la dose.

Proportion des cancers attribuables aux facteurs, les effets stochastiques ne sont pas spécifiques des rayonnements. hérédité : 5 à 10 %, environnement environ 80%.

- Facteur iatrogène
- radiations
- facteurs professionnels
- infections
- UV
- abus d'alcool
- tabac (30%)
- déséquilibre alimentaire

...



b- Les effets héréditaires

Un ensemble de pathologies qui pourraient apparaître chez la descendance. Altération de la molécule d'ADN dans les bases germinales.

Il faut attendre une population d'enfant conçu après l'exposition,

- Etude sur l'animal

- Données épidémiologiques

Seule base: les descendants des irradiés lors des bombardements d'H et N

→ pas d'augmentation de pathologies dominantes (1ère génération)

→ il faut attendre le 5ème génération (2026-2046) pour conclure sur les pathologies à transmission récessive.

NB:effets suites à des faibles doses, car si les parents avaient été irradiés a forte dose, ils seraient devenus stériles

c- Autres effets à long terme

Raccourcissement de la durée de vie

Augmentation des affections non cancéreuses

- effets sur le système immunitaire

Pour les fortes doses: chute des lymphocytes → immuno dépression

Pour les faibles doses: baisse significative de l'ensemble des paramètres impliqués dans la fonction immunitaire → Augmentation possible du risque d'apparition de cancer.

Cette réponse dépend de la se totale et peu ou pas du débit de dose.

Ces perturbation du système immunitaire persistent plus de 50ans après l'irradiation.

- affections cardiovasculaires : cohortes de malades irradiés pour raisons médicales, survivants d'Hiroshima et de Nagasaki.

Le risque d'une maladie coronarienne augmente avec une dose au coeur entre 1,6 et 3,9 Gy.

Le risque varie avec l'age et le temps écoulé depuis l'exposition mais persiste jusqu'à 3 ou 4 décénies.

Existance d'un risque établie pour des doses

- de 30 à 35 Gy chez l'adulte

- de 15 à 25Gy chez l'enfant.

Voir QCM 32 : ABC (6Gy)

QCM 33 : (c: déterministes oui) D

