

Dosimétrie et Radiobiologie

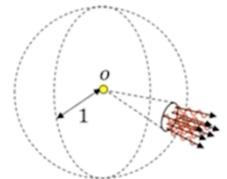
I - DOSIMETRIE



A - Energie d'un rayonnement et effet de la distance

Une source (radioactive) produit des photons ou particules qui ont **individuellement** une certaine **énergie E** mesurée en J ou eV. Cette énergie rayonnée possède une certaine **fluence**, c'est-à-dire un certain nombre de particules (ou photons) qui traversent une **section** (qui va les recevoir) :

$$\varphi = \frac{dN}{ds} \quad [m^{-2}]$$



Avec N le nombre de particules, s la section et la fluence en m^{-2}

Sans considérer leur nombre, mais plutôt **l'énergie** de ces particules, on parle de **fluence énergétique**, donc de l'énergie totale portée par le rayonnement qui frappe la section qui nous intéresse :

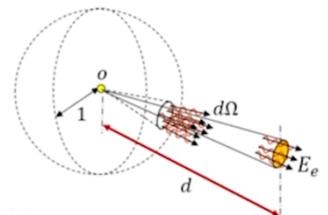
$$\Psi = \frac{E \times dN}{ds} = E \times \varphi \quad [J \cdot m^{-2}]$$

Avec E l'énergie (en J) et Ψ en $J \cdot m^{-2}$

Cette énergie reçue par une surface S irradiée est liée à la distance et à la surface qu'elle représente.

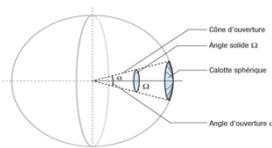
L'**énergie reçue** par une **surface irradiée** en fonction d'une distance :

$$E_e = \frac{d\Psi}{dS} = \frac{d\Psi}{d\Omega \cdot d^2}$$



Avec $d\Omega$ un angle solide et d^2 la distance au carré

Cette relation permet de faire apparaître un phénomène très important : l'énergie d'irradiation reçue par une surface **décroit** comme le **carré de la distance à la source** ++



Explication + schéma supplémentaire : un angle solide correspond à une portion de l'espace délimitée par un cône.

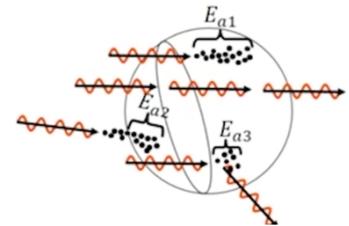
B - Dose absorbée

Une partie du rayonnement va se déposer dans la matière traversée via les **ionisations** qu'il y produit. La **dose absorbée D** mesure alors l'énergie déposée dans un échantillon de matière :

$$D = \frac{E_a}{dm}$$

Avec E_a l'énergie rayonnée absorbée en J et dm une unité de masse (ex : kg)

Par exemple, sur cette sphère on voit que le premier photon dépose toute son énergie dans une série d'ionisations (E_{a1}). Le deuxième photon traverse sans déposer d'énergie et le troisième photon va interagir à l'extérieur du volume mais une partie des ionisations va se produire dans le volume qui nous intéresse (E_{a2}). Le quatrième photon va diffuser par effet Compton et ne va déposer qu'une partie de son énergie dans le volume d'intérêt (E_{a3}).



Au niveau du volume d'intérêt (la sphère) :

$$E_a = \sum E_{ai} = E_{a1} + E_{a2} + E_{a3}$$

L'énergie peut venir de plusieurs ionisations mais aussi de plusieurs rayonnements et la dose déposée est la **somme des énergies individuelles** déposées.

L'énergie déposée devrait s'exprimer en Joules, voire en **J/kg** puisque la masse rentre en compte, mais en réalité on l'exprime en **Grays (Gy)**. Il n'y a pas de raisons physiques à cette unité, c'est juste pour marquer qu'il s'agit d'un dépôt d'énergie qui provient de l'effet des **radiations ionisantes**.

C - Facteur de qualité d'un rayonnement

Pour un **même nombre** de grays déposé dans une unité de volume, les rayonnements selon leur nature n'auront **pas la même efficacité biologique**, c'est-à-dire les mêmes **effets**.

Cela dépend du **transfert d'énergie linéique TEL**, c'est-à-dire du **pouvoir d'ionisation** d'un rayonnement sur sa trajectoire, donc de la quantité d'énergie déposée par unité de longueur : TEL qui s'exprime en énergie sur une distance (par exemple keV/ μm) :

$$\text{Ex : } \alpha \text{ TEL} = 150 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}; e^- \text{ 1MeV TEL} = 0,25 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$$

$$\text{TEL}\alpha > \text{TEL}\beta^- > \text{TELY et X}$$

Pour prendre un exemple concret : Le TEL d'un rayonnement alpha est de 150keV/ μm alors que pour une particule B^- de 1MeV, son TEL est beaucoup plus



faible à $0,25 \text{ keV}/\mu\text{m}$. Cette différence est liée au devenir de ces particules dans la matière : un électron va provoquer beaucoup d'ionisations sur une grande longueur (distribution de son énergie sur une grande profondeur) alors qu'une particule chargée va distribuer ses ionisations de manière très concentrée autour de sa trajectoire, notamment en fin de parcours.

Globalement, les TEL sont très différents selon la **nature du rayonnement** : ils sont élevés pour les particules alpha et les particules **chargées positivement**, puis viennent les **électrons** et enfin les **REM** (gamma ou X) ayant le TEL le plus faible.

Cela aboutit à définir le **facteur de qualité ou de dangerosité** W_R lié à chacun des **rayonnements**, qui correspond à la traduction réglementaire de l'efficacité biologique tenant compte du TEL.

Ce sont des nombres sans dimensions donnés dans le tableau (*pas à retenir par cœur*). Ce qu'il faut comprendre est que, les REM possèdent un W_R de **1**. Pour la même énergie fournie, les neutrons rapides (avec un W_R fixé à 5) produiront **5x plus d'effets** que des REM. Pour cette même énergie encore une fois, les protons, particules alpha et neutrons thermiques produiront, eux, **20x plus de dégâts** que des rayons X, γ ou des e^- .

	X, γ, e^-	<i>n rapides</i>	<i>n thermiques</i>	α et <i>p</i>
W_R	1	5	20	20

D - Doses en radioprotection

Comment tenir compte de la dose absorbée, de la dangerosité du rayonnement et de la sensibilité des tissus ?

Premièrement, en ne tenant compte que de la **dose absorbée** et de la **dangerosité** du rayonnement, on peut définir la **dose équivalente** H :

$$H = D \times W_R$$

Avec D la dose en Grays et W_R la dangerosité sans unité

Théoriquement (puisque W_R est un nombre sans dimension) l'unité devrait pouvoir être le Grays mais pour montrer qu'il s'agit de doses de **radioprotection** on utilise une unité qui s'appelle le **Sievert Sv**.

Afin de prendre en compte la sensibilité des tissus W_T^* (nombre sans dimension/unité), on définit la **dose efficace** E exprimée en Sv :

$$E = (\sum W_T) \times H \quad E = \left(\sum W_T \right) \times W_R \times D$$

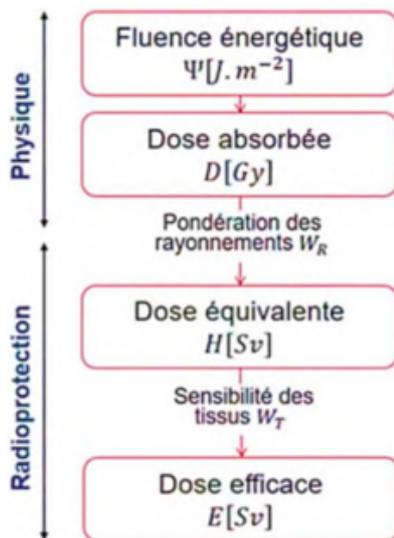
Avec $\sum W_T$ la somme des facteurs de sensibilités des tissus traversés

Dans ce tableau qu'il ne faut pas retenir, il y a un certain nombre de tissus (gonades, seins, poumons, vessie, ...) et 2 colonnes, une avec des valeurs de 1990 et une avec des valeurs de 2007. Ces facteurs de sensibilité des tissus ont évolué et **ne sont pas gravés dans le marbre** car ils ne sont pas

Organe	W_{T1}	W_{T2}
	CIPR 1990	CIPR 2007
Gonades	0,20	0,08
Sein	0,05	0,12
Moelle osseuse - Colon	0,12	0,12
Poumons - Estomac	0,12	0,12
Vessie - Foie	0,05	0,04
Œsophage - Thyroïde	0,05	0,04
Peau, surface des os	0,01	0,01

parfaitement maîtrisés. Par exemple les gonades qui étaient considérées comme relativement radiosensibles mais que finalement cette radiosensibilité n'est pas si élevée et inversement pour le sein.

Pour conclure, ce schéma permet de résumer l'ensemble ++++:



Ψ Fluence énergétique [$J \cdot m^{-2}$]
 D dose délivrée [Gy]
 E dose efficace [Sv]
 (conséquences)

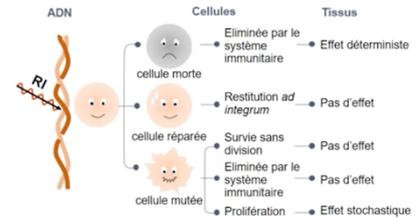


Il y a une partie purement **physique** avec la fluence énergétique (=énergie rayonnée) exprimée en $J \cdot m^{-2}$ qui va donner la dose absorbée en Grays (=une partie de l'énergie qui se dépose dans l'organisme). Ça a le mérite d'être objectif mais ne permet pas de préjuger des **effets biologiques**.

Afin de passer de la physique à la **radioprotection**, il faut prendre en compte la **dangerosité** (=pondération) des rayonnements W_R , ce qui va donner la dose équivalente s'exprimant en Sv. Pour finir, afin d'avoir une idée de l'efficacité biologique il faut aussi tenir compte de la **sensibilité** des tissus W_T afin d'obtenir la dose efficace exprimée en Sv.

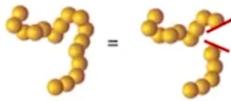
Le professeur compare tout cela à un pommier contenant des pommes qui tomberont lorsqu'elles seront à maturité, avec un homme qui va les recevoir. Le nombre de pommes qui va tomber correspondant à l'intensité du flux de particules du rayonnement sera la fluence énergétique. La dose absorbée sera la partie de la fluence énergétique qui va heurter l'individu. La dose efficace sera les conséquences sur l'individu (une bosse sur le crâne par exemple)

II – Radiobiologie



A – Effets moléculaires des rayonnements ionisants

Le dépôt d'énergie des RI au niveau de la matière se fait par des ionisations, qui sont les effets physiques initiaux.



A.1 – Mécanismes généraux directs

A notre échelle, les ions créés sont des ions **moléculaires** : c'est-à-dire que l'électron est expulsé d'une molécule et non d'un atome, lui laissant alors un électron célibataire. La molécule ionisée est très **instable et très oxydante** à la recherche d'un électron, c'est ce qu'on appelle un **radical libre A***.

Les **effets** des ionisations induites par les RI vont être selon la situation de l'ionisation :

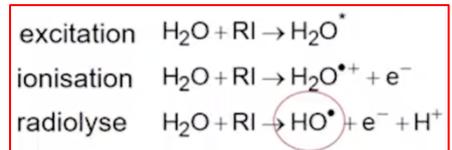
- une destruction (=rupture) fonctionnelle de la molécule par rupture de liaison moléculaire
- le création et diffusion de **radicaux libres**, particulièrement **réactifs et toxiques**

A.2 – Radiolyse de l'eau

On va observer ce phénomène au niveau de la **molécule d'eau**. C'est ce que l'on appelle la **radiolyse de l'eau**. C'est logique de s'intéresser à l'impact des RI sur les molécules d'eau puisque celles-ci représentent 60 à 90 % de la masse corporelle.

L'absorption de l'énergie va se faire sous forme d'effets au niveau des molécules d'eau :

- La molécule peut être simplement **excitée**
- La molécule peut être **ionisée** donc transformée en $\text{H}_2\text{O}^{\bullet+}$ sous forme de radical libre avec un électron expulsé
- La molécule peut être **lysée** (=coupée en deux) avec la création d'un radical hydroxyle HO^{\bullet} , d'un H^+ avec un électron expulsé, il s'agit de la **radiolyse de l'eau**. Le radical hydroxyle est très oxydant et donc agressif, il veut récupérer son électron à tout prix



Radical hydroxyle (très oxydant)

et va ainsi provoquer de nombreux effets chimiques.

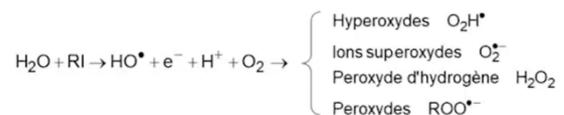
A propos du devenir des produits de la radiolyse de l'eau : dans le meilleur des cas, ils se **recombinent** mais le plus souvent, ils vont diffuser et provoquer d'autres **oxydations moléculaires**. Ils peuvent même produire des radicaux libres **H₂O₂[•]** encore plus puissants voire des **peroxydes**. L'ensemble constitue des oxydants qui, bien que de durée très brève, sont très puissants et permettent de **prolonger** les effets des RI au niveau d'autres molécules de l'organisme.

A.3 – L'effet oxygène

L'**oxygène** a un effet **radiosensibilisant** : en présence d'oxygène, les radicaux libres issus de la radiolyse de l'eau se transforment en une autre sorte de radicaux libres avec une durée de vie beaucoup plus longue. Ces radicaux sont appelés **les Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO)**.

Par exemple : Une molécule d'eau sous l'effet de RI va donner un radical peroxyde, un e⁻, un H⁺. Dans le cas où de l'oxygène est présent, l'ensemble pourra donner lieu à différentes espèces réactives de l'oxygène :

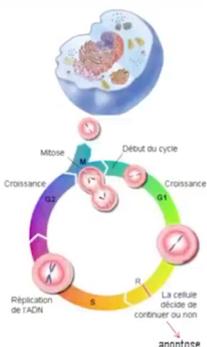
- Des radicaux **hyperoxydes** O₂H[•]
- Des ions **superoxydes** O₂^{•-}
- Des **peroxydes d'hydrogène** H₂O₂
- Des **peroxydes** ROO^{•-}



Alors, l'effet oxygène **potentialise** l'effet **moléculaire** des RI, notamment en prolongeant l'effet des radicaux libres créés initialement. Cet effet est très important en radiothérapie puisque l'on cherche à avoir un **effet maximal** des RI. Lorsque cela s'adresse à des tumeurs cancéreuses, l'absence d'oxygène va réduire l'effet thérapeutique des RI utilisées.

B – Effets cellulaires des RI

B.1 – Cibles cellulaires



Les différents éléments de la cellule ne vont **pas avoir la même sensibilité**. Le cytoplasme est peu sensible. Les membranes le sont aussi sauf à **forte dose** où des effets membranaires peuvent induire de l'apoptose.

La radiosensibilité d'une cellule dépend majoritairement du **cycle** dans lequel elle va se trouver :

- Elle est **maximale** dans les cycles G₂ et M (lors d'une duplication de l'ADN)
- **Importante** dans certains points de contrôle (vers l'apoptose)

La cellule est d'autant **plus sensible** qu'elle est en **division**. Cela a permis de donner lieu à la **loi de Bergonié et Tribondeau** (1906) :

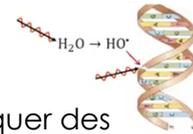
La radiosensibilité est d'autant plus importante que les capacités de division de la cellule est **élevée** et que la différenciation est **faible**

Il est important de retenir que les **effets sur l'ADN** vont être la cible déterminante des RI **dès les faibles doses**.

B.2 – Effets sur l'ADN

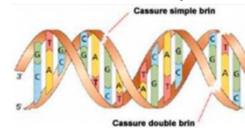
Les effets sur l'ADN sont de deux types :

- Effets **indirects** via des radicaux libres (**70%**)
- Effets **directs**, c'est-à-dire que la radiation ionisante va provoquer des ionisations au niveau des **molécules** constituant la double hélice d'ADN (**30%**)



Ces effets directs peuvent créer plusieurs types de lésions :

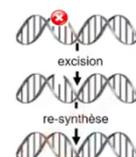
- **Altération d'une base**, c'est-à-dire qu'une base déficiente va provoquer une erreur de lecture lors de la transcription de l'ADN
- Une **cassure simple brin**
- Une **cassure double brin**
- Dans le cas de lésions plus importantes, il peut y avoir des **dommages chromosomiques** plus vastes



Lésions	1 Gy 1s	Spontanées/h
Bases	2000	3000
ADN simple brin	1000	5000
ADN double brin	50	<1

Ce tableau (*pas à retenir*) illustre la fréquence de survenue de ces lésions d'ADN, soit sous l'effet d'un RI (1 Gray pendant 1 seconde), soit spontanément (donc sans intervention d'un RI) pendant 1 heure. On constate des **lésions des bases** de l'ADN à peu près à nombre égal que ce soit avec une irradiation radioactive ou spontanément. Les lésions de **l'ADN simple brin** sont aussi du même ordre de grandeur, voir plus fréquentes spontanément. La **différence significative** que l'on remarque sont les lésions **double brin de l'ADN** qui sont très rares spontanément mais qui surviennent plus fréquemment sous l'effet de radiations ionisantes.

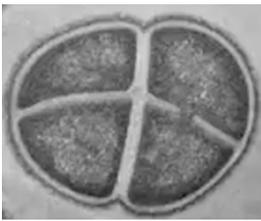
Ces effets peuvent donner lieu à des **phénomènes de réparation** puisque la cellule est dotée d'un système de réparation à la fois **rapide** et **efficace**. Par exemple, dans le cas de lésion d'une base, étant donné qu'il y a un système de bases en miroir, le système de réparation peut réparer cette lésion en excisant la base anormale puis en resynthétisant cette base en miroir à partir de l'autre brin.



Cette réparation peut produire une erreur appelée « **réparation fautive** » (qui surviennent plus fréquemment lors des lésions **double brin**). Ces mauvaises réparations peuvent produire des **mutations**, et dans ce cas, elles vont engendrer soit la mort cellulaire, soit des mutations donnant lieu à des phénomènes de cancérogenèse voire être transmise à la descendance.

Ces **mauvaises réparations** sont l'**élément clé** des effets des RI.

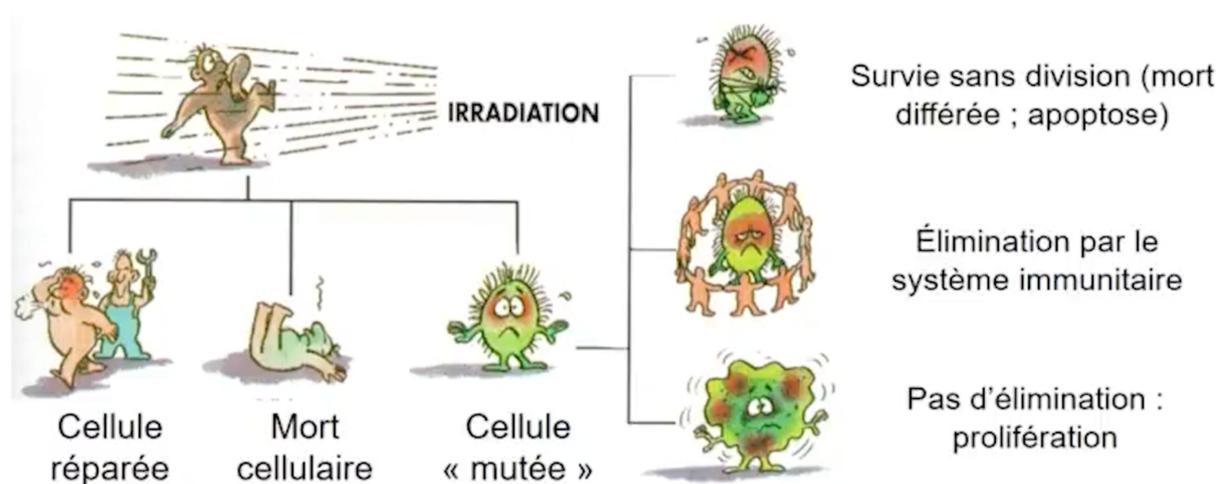
Ces phénomènes de réparation de l'ADN sont physiologiques et sont efficaces chez l'Homme ainsi que chez tous les être vivants. Parfois, certains être vivants ont même ces systèmes **hyper développés**.



Exemple de la bactérie nommée *Deinococcus Radiodurans* qui est capable de résister à des doses d'irradiations de 50 000 Gy. Cette bactérie a développé des systèmes de réparation très efficace afin d'éliminer tous les radicaux libres créés (ou en tout cas la plupart). Le système de réparation des lésions de l'ADN est extrêmement efficace également.

B.3 – Conséquences des effets cellulaires

Ce schéma permet de résumer ce qu'il se passe dans une cellule :



La cellule va avoir différentes stratégies, elle choisit le plus souvent celle du **moindre risque**.

Une cellule subit une irradiation, donc son ADN va être endommagé et par la suite la cellule à plusieurs options :

- La cellule est **totalemtent réparée** avec une restitution dite « **ad integrum** », la cellule redevient normale

- La cellule **meurt** à cause de **dégâts trop importants** afin d'éviter de transmettre trop d'anomalies
- La cellule est **mutée** à la suite d'une **réparation fautive**

Cette cellule avec mutation va devoir franchir un certain nombre de barrière avant de pouvoir se développer :

- Dans un premier temps, la mutation induit souvent une **survie sans division**, c'est-à-dire une mort différée, une **apoptose** (la cellule va vivre mais va finir par mourir)
- Une autre possibilité est que cette cellule soit reconnue, contrôlée et **détruite par le système immunitaire**
- Si toutes ces protections sont franchies, cette cellule mutée pourrait ne pas être éliminée et **proliférer** de manière autonome et peut potentiellement être à l'origine de **maladie** (notamment de cancer)

C- Mêmes effets en physiologie

Ces mêmes effets se produisent même en **l'absence de radiations ionisantes**.

C.1 – Effets moléculaires

La production d'Espèces Réactives de l'Oxygène est **normale, physiologique et constante** chez tous les organismes vivants en aérobie puisque nous vivons de l'oxygène donc nous produisons sans arrêt des ERO. C'est pour cette raison que nos cellules disposent d'un **système de détoxification** très efficace et complexe avec différents niveaux qui permettent de réduire et contrôler leurs **effets**.

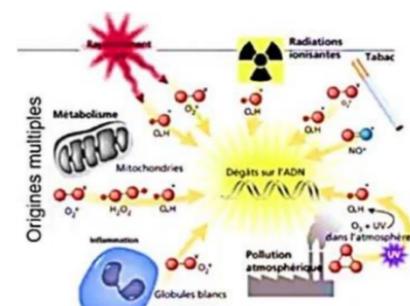
Si ces ERO deviennent trop efficaces avec trop d'effets néfastes, c'est ce qu'on appelle le **stress oxydant**, cela peut être soit qu'ils sont en **excès**, soit que les mécanismes de protection sont **insuffisamment efficaces**.

Ce stress oxydant (en dehors des RI++) peut survenir dans de nombreuses situations pathologiques : cancers, athéromes, maladie d'Alzheimer et même le vieillissement.

C.2 – Effets sur l'ADN

Ce schéma résume tout ce qui est susceptible d'altérer l'ADN :

- Les RI



- Le tabac
- La pollution atmosphérique
- L'inflammation qui va produire des radicaux libres agressant l'ADN
- La respiration produisant aussi des radicaux libres
- Les ultraviolets (l'exposition au soleil)

Source	Types de lésions	Nombre de lésions par jour
Métabolisme normal	Bases Ruptures simples	10 000 20 000 à 40 000
Pollution	Bases Ruptures simples ou doubles	10 000 ?
Bronzage au soleil (1h)	Bases	60 000 à 80 000/h
Tabac (20 cigarettes/j)	ADN	100 à 2000
Radioactivité naturelle	Ruptures simples	2/an

Ce tableau (pas à retenir) donne une idée du nombre de lésions d'ADN par jour en fonction des différentes sources et du type de lésion.

Le **métabolisme normal** génère des lésions de l'ADN qui sont de 10 000 par jour en ce qui concerne les lésions des bases et de 20 000 à 40 000 cassures simple brin d'ADN. La **pollution** aussi va donner des dizaines de milliers de lésions de bases par jour. Mais c'est finalement le **bronzage** qui provoque des dizaines de milliers de lésions **par heure** (là ça fait vraiment beaucoup). Les effets du soleil produisent beaucoup **d'anomalies** au niveau de l'ADN. Le **tabac** provoque également des lésions de l'ADN (quelques centaines à milliers par jour). La **radioactivité naturelle** provoque des lésions d'ADN quasiment négligeables : 2 par **an**.

Tous ces effets, qu'ils soient moléculaires ou liés à l'effet des RI, ne sont **pas du tout spécifiques** puisqu'ils sont produits par d'autres sources d'agressions dans la cellule. C'est pour cette raison que les mécanismes de protection sont aussi **développés**.

D – Effets tissulaires des RI

Un tissu est un **ensemble de cellules** donc les effets tissulaires vont dépendre des effets individuels constatés au niveau des cellules.

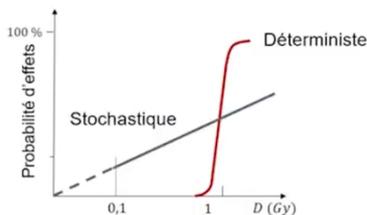
Il existe plusieurs cas de figures :

- Si l'essentiel des cellules à fait l'objet d'une réparation alors on n'observe **aucun effet tissulaire**
- Si l'essentiel des cellules du tissu à fait l'objet d'une mort cellulaire sous l'effet des RI, on a un effet **obligatoire** (puisque le tissu a perdu un certain nombre de cellules), c'est ce qu'on appelle les **effets déterministes** comme des brûlures cutanées pouvant être induites par des RI importantes, ces effets sont possibles seulement à **fortes doses**



- Si l'essentiel des cellules à fait l'objet de mutations (donc de réparations fautives de l'ADN échappant à tous les mécanismes de protection), ces effets sont **aléatoires** et sont nommés des **effets stochastiques** qui ne sont pas démontrés en dessous d'une irradiation de **100 mSv**. Si ces effets appartiennent à des cellules appartenant à du tissu somatique, cela va pouvoir provoquer un cancer mais si ces celles mutées appartiennent à un tissu gonadique, on peut, en théorie, considérer qu'il y a un risque de transmission à la descendance mais cela n'a jamais été constaté chez l'Homme

E - Relation dose-effets

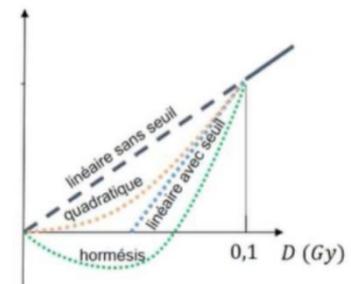


Les effets déterministes, qui se réalisent sous l'effet de la mort cellulaire, sont automatiques lorsque l'irradiation est suffisante. La relation dose-effet opère avec un **effet seuil**, c'est-à-dire que ces effets ne peuvent survenir qu'à partir d'une dose déposée relativement élevée de l'ordre de **1 Gy** puisqu'il faut avoir suffisamment de

morts cellulaires pour provoquer un effet tissulaire : il s'agit d'un effet « **tout ou rien** ».

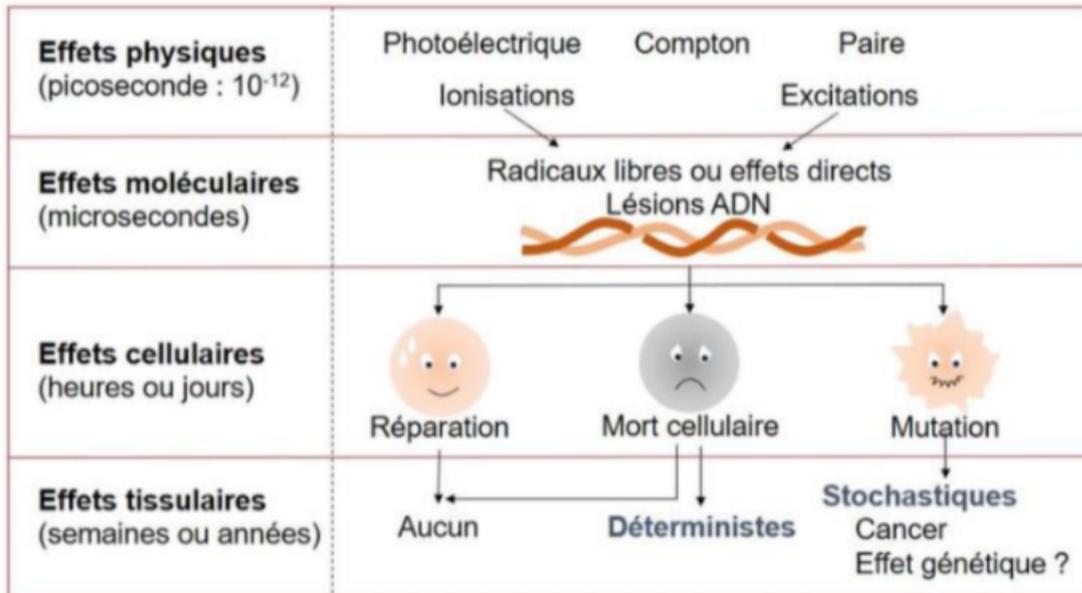
Les effets stochastiques (sous l'effet de mutations) sont aléatoires. A partir de **100 mGy et au-delà**, la relation dose-effet est **linéaire** : plus la dose augmente et plus la probabilité d'avoir un effet stochastique aléatoire est importante.

Le problème est en dessous de cette borne de 100 mGy : la relation dose-effet n'est pas connue pour les faibles doses. Pour certains elle est **linéaire avec seuil** (c'est-à-dire qu'elle n'est linéaire qu'à partir d'un certain niveau), pour d'autres elle est **quadratique** (c'est-à-dire qu'elle n'est pas linéaire mais qu'elle augmente avec la dose reçue), voir pour d'autres encore elle suit **l'hormésis** (c'est-à-dire que l'irradiation serait bénéfique à faible dose puisqu'elle stimulerait les phénomènes de réparation). Alors, la réalité de ce qui se passe est contestée de manière scientifique puisque l'on n'a pas de preuves suffisantes d'effets à ce niveau de dose. La relation **linéaire sans seuil** prévaut par **principe de précaution** puisqu'il s'agit de l'hypothèse la plus défavorable.



Conclusion

Ce tableau permet de résumer ce chapitre :



On a au départ **des effets physiques** qui sont extrêmement **rapides** (picoseconde) qui sont les effets photoélectriques, Compton ou de paire qui vont provoquer des ionisations ou des excitations des atomes ou des molécules.

Ces **effets moléculaires** vont atteindre l'ADN soit directement soit via des radicaux libres, ceci se passe dans un temps **rapide** (microseconde).

Ces effets de l'ADN vont se faire sentir au niveau **cellulaire**, ces effets sont **plus longs** (plusieurs heures ou plusieurs jours). Il peut y avoir soit des mécanismes de réparation, soit de mort cellulaire, soit des mutations fautives qui vont échapper aux différents systèmes de protection.

Au niveau **tissulaire**, soit il n'y a aucun effet tissulaire (si les phénomènes de réparation dominant ou dans le cas de morts cellulaires non déterminants), soit des effets déterministes (si les morts cellulaires sont importantes), soit des effets aléatoires stochastiques (dans le cas de mutations) qui peuvent éventuellement donner des cancers et théoriquement des effets génétiques.