

# WRPR 2002

# Compléments de radioprotection

Dr Michaël Dupont

# **EFFETS DES BASSES DOSES**

# Plan

- Introduction
- Principaux effets en question :
  - Cancer
  - Effets héréditaires
  - Exposition in utero
  - Cataracte
  - Pathologies cardio-vasculaires

# **EFFETS DES BASSES DOSES**

## **Introduction**

# Basse dose ?

- En règle générale, par « basses doses », on entend les doses à faible transfert linéaire d'énergie comprises entre des doses presque nulles et 100 mSv
- Ces « basses doses » sont à comparer au fond d'irradiation naturelle qui est, en Belgique de 2,8 mSv/habitant/an

# Sources potentielles

- Examens médicaux impliquant des rayonnements ionisants
- Travailleurs en contact avec des rayonnements ionisants
- Incidents nucléaires

# Conséquences

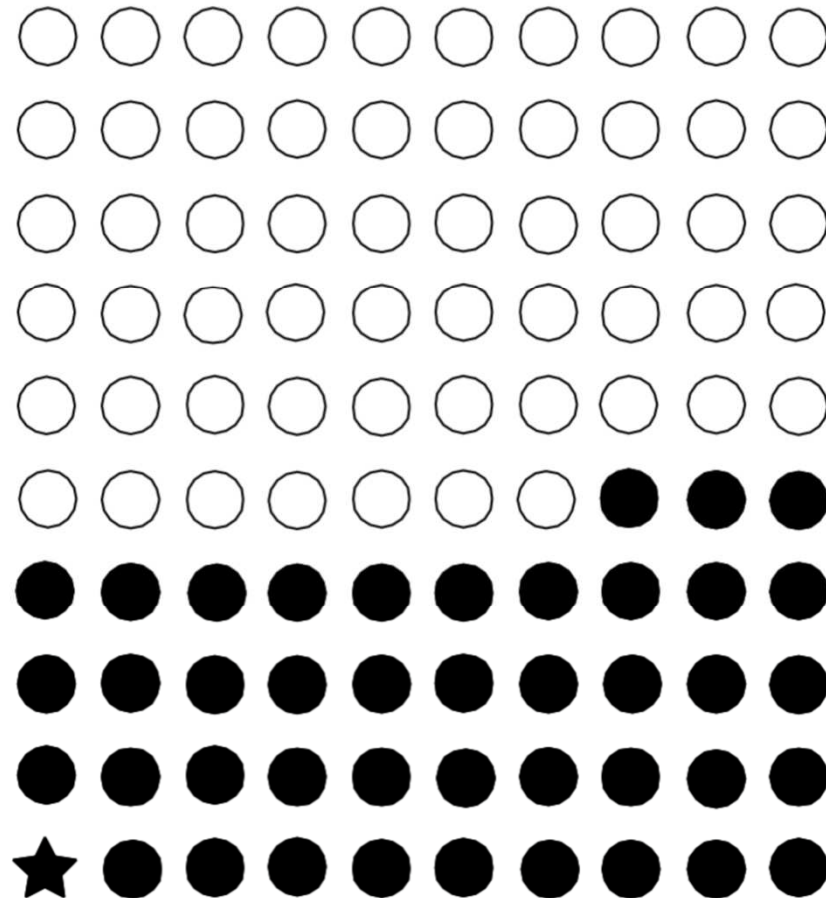
- Risques déterministes a priori exclus pour les basses doses (en-dessous du seuil minimal pour ce type d'effets)
- Risque principal = risque stochastique
  - Cancer
  - Anomalies génétiques transmissibles

# Difficultés d'analyse

- Etudes sur l'effet des basses doses très difficiles car fréquence spontanée des anomalies étudiées importantes, et impact des basses doses difficile à mettre en évidence sans étudier d'importantes cohortes



# Difficulté d'analyse



Pour 100 personnes, environ 42 développeront un cancer au cours de leur vie, et on estime que pour une dose de 100 mSv, une personne sur 100 (étoile) développera un cancer radio-induit

# **EFFETS DES BASSES DOSES**

**Cancers radio-induits**

# **Généralités**

# Cancers radio-induits

- Risque stochastique (aléatoire)
- Sans seuil (cfr infra pour discussion détaillée)
- Probabilité augmente avec la dose
- Risque est indépendant de la dose (effet présent ou non)

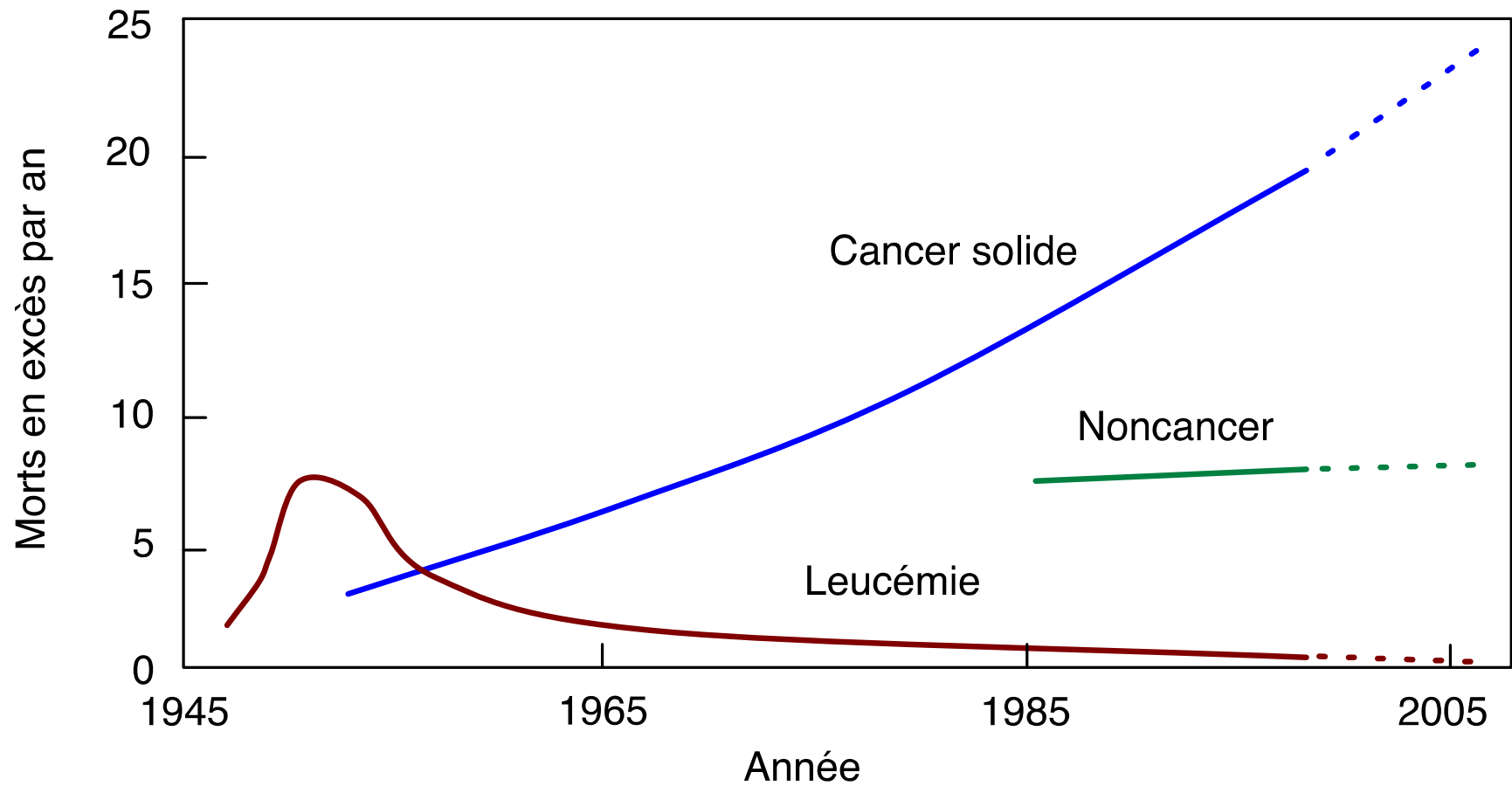
# Leucémies

- Leucémies radio-induites sont essentiellement leucémies myéloïdes aiguës et chroniques
- Pic de mortalité maximal 5 à 7 après irradiation, puis allant en diminuant

# Cancers solides

- Survenue des cancers solides après irradiation a un délai plus long (10 ans environ), mais augmente progressivement dans le temps
- Susceptibilité des enfants et jeunes adultes beaucoup plus importante que les personnes plus âgées
- Femmes plus radiosensibles que les hommes
- Vessie, sein, poumon, thyroïde et colon sont les plus radiosensibles

# Données survivants Hiroshima-Nagasaki



# Cancer radio-induit

- Le cancer radio-induit ne présente aucune spécificité
  - Dans sa présentation clinique
  - D'un point de vue histologique
  - Dans son diagnostic ni sa prise en charge et son traitement



# Cancer radio-induit

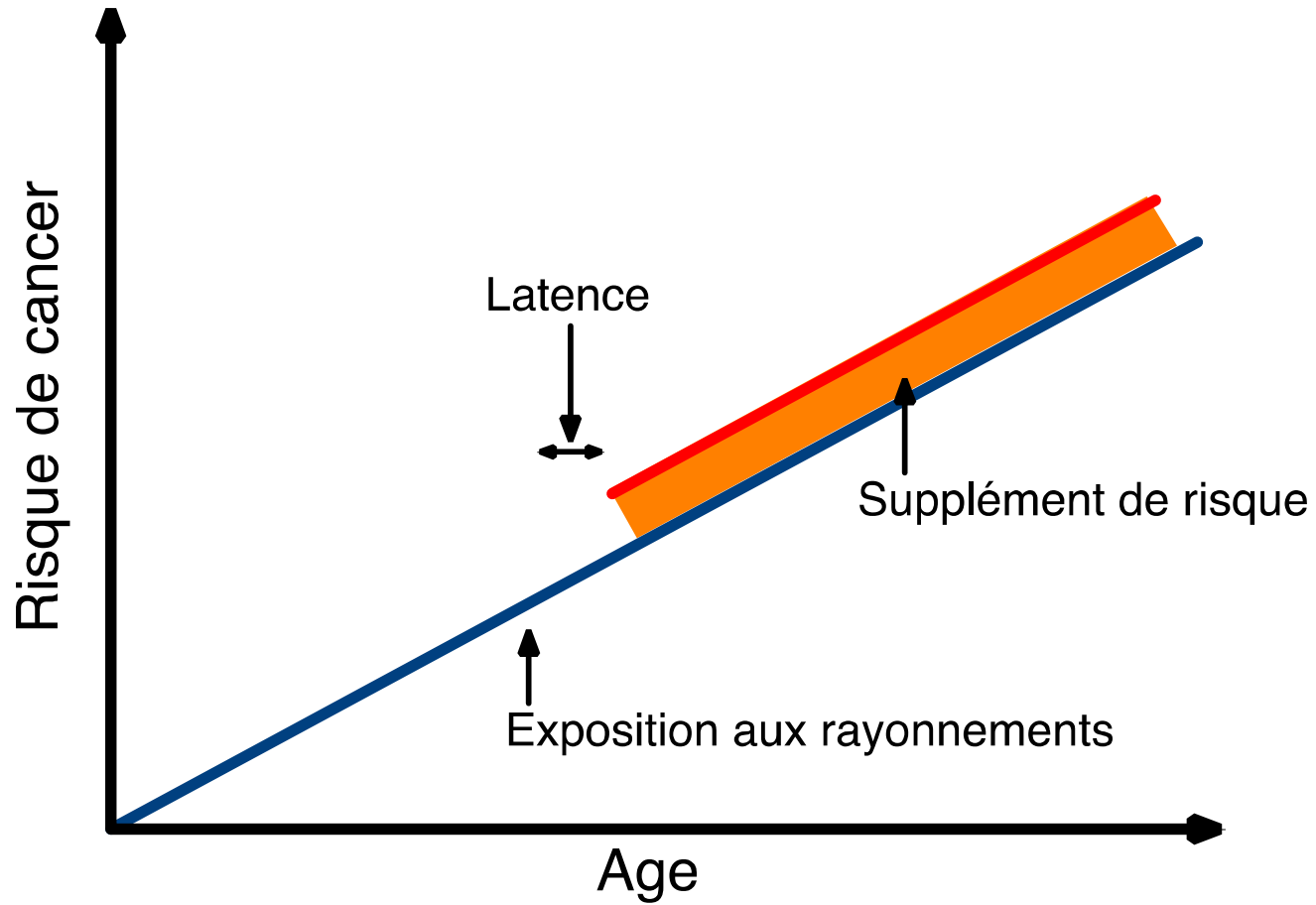
- Pourquoi une absence de spécificité ?
    - Absence de spécificité de l'action des rayonnements sur l'ADN, à l'inverse d'autres agents mutagènes
    - Effet essentiellement par la production de radicaux libres, comme ceux produits par le métabolisme oxydatif
- Pas d'élément permettant d'établir une relation entre un cancer particulier et une exposition à des rayonnements ionisants

# Cancer radio-induit

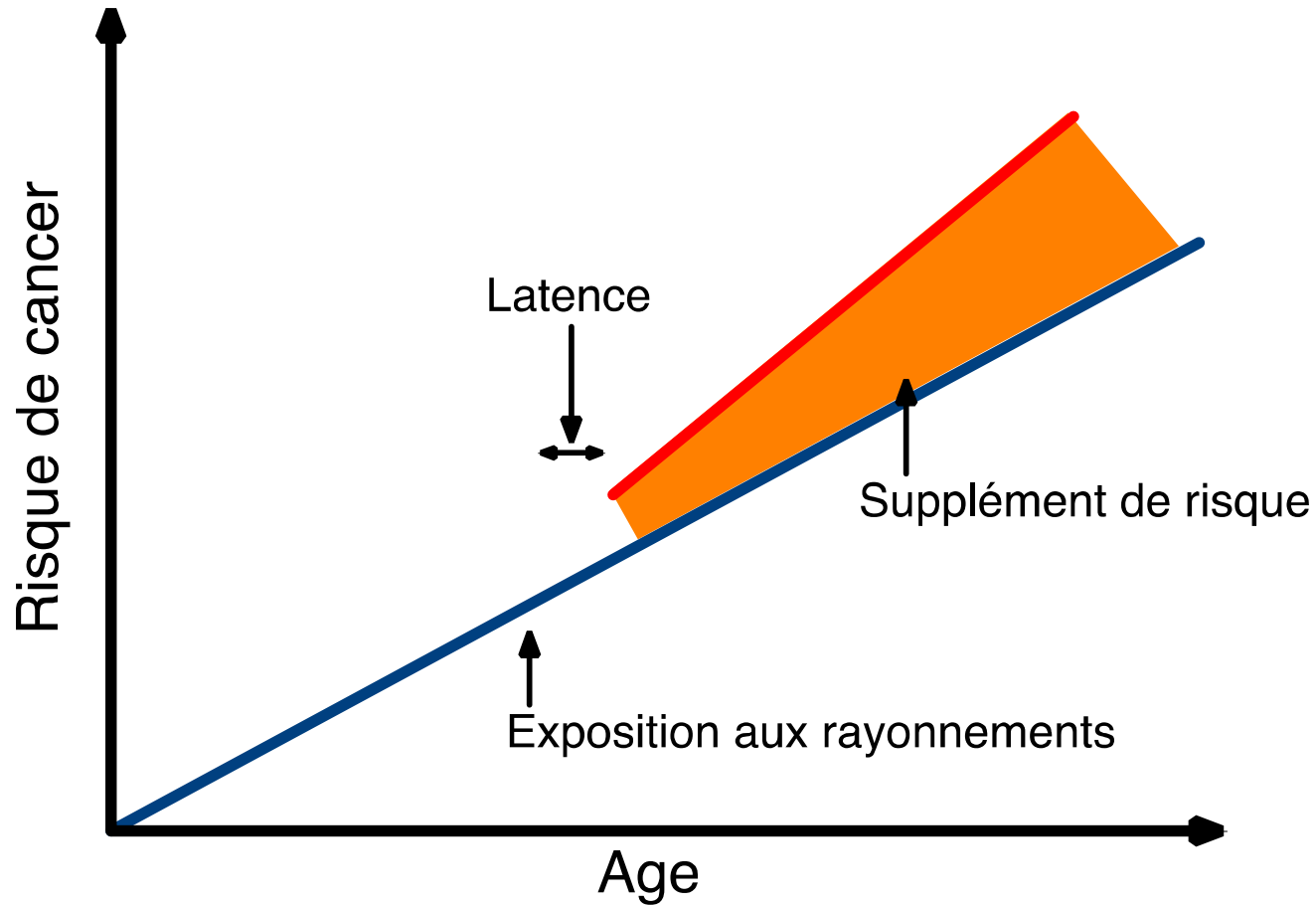
- Seule méthode d'étude possible = statistique
- Survenue spontanée d'un cancer est un évènement fréquent
  - Risque = 0,25 à 0,3 pour une vie entière
- Nécessité
  - Enregistrer une incidence de cancer accrue au sein d'une population exposée
  - En la comparant à celle dans une population identique non exposée
  - En prenant en compte tous les agents cancérigènes

# **Modèles de risque**

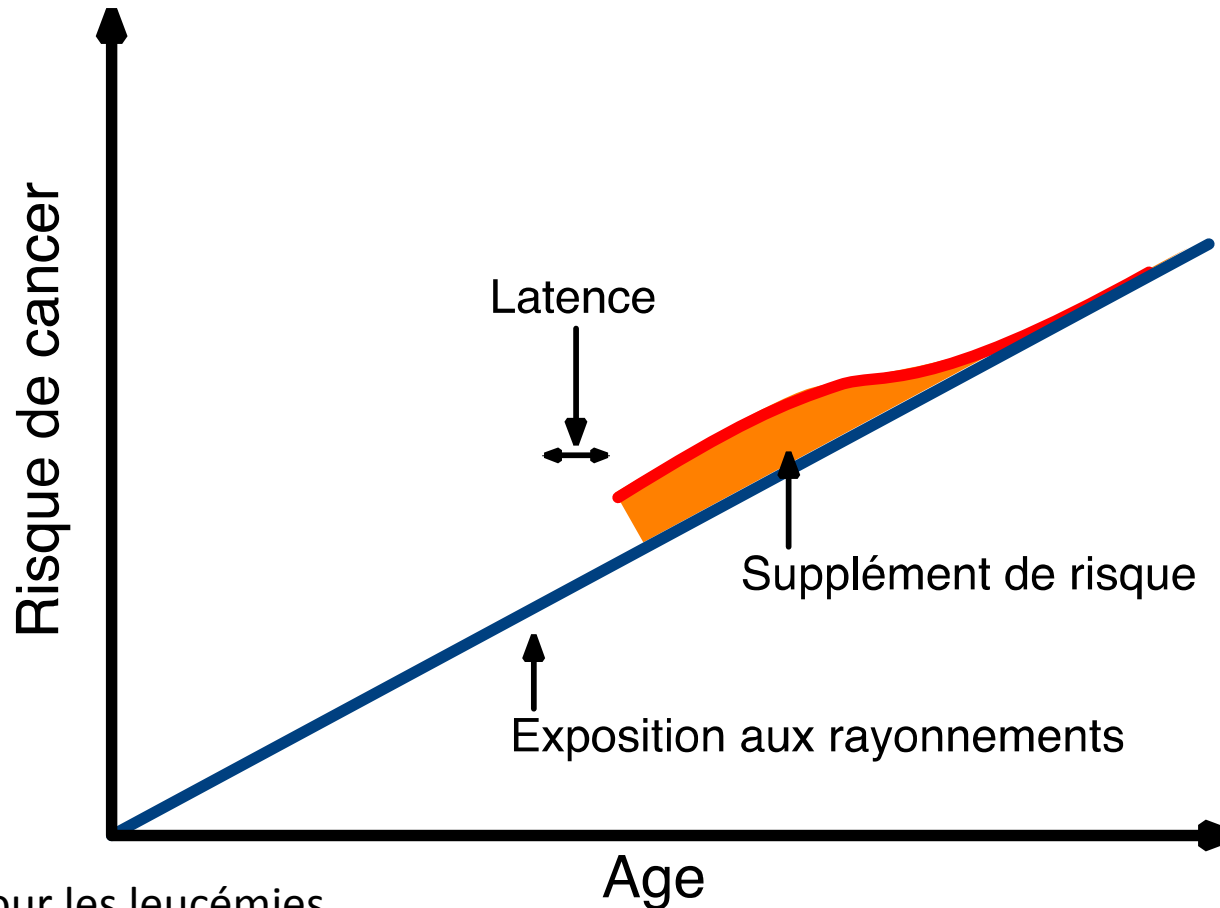
# Modèle de risque additif



# Modèle de risque multiplicatif/cumulatif



# Modèle de risque additif-régressif



Notamment pour les leucémies

Même cas de figure lors de l'arrêt du tabac (risque de cancer rejoint celui d'une population de non fumeurs 15 ans après l'arrêt du tabac)

# Risque de cancer radio-induit

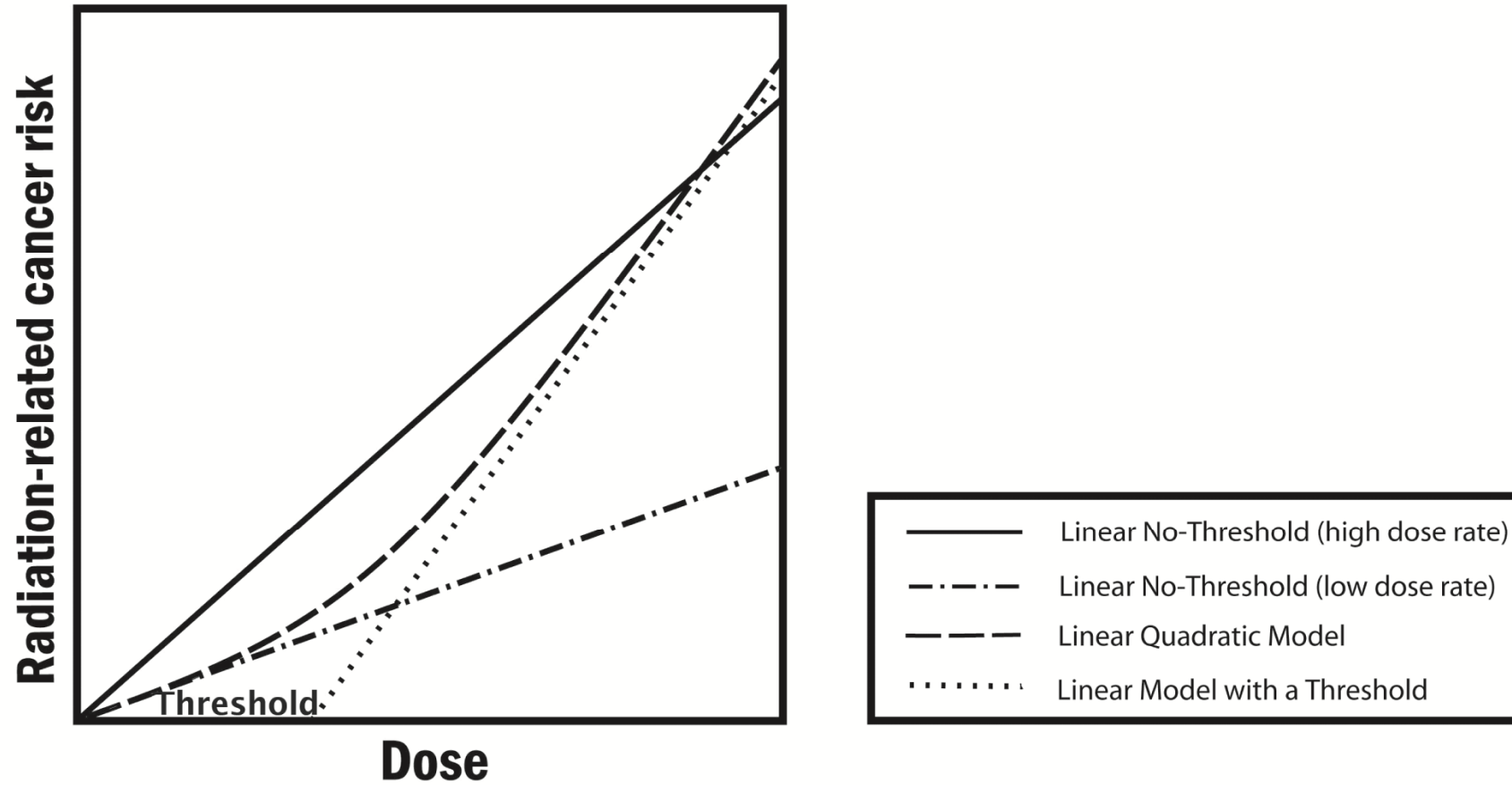
- Actuellement, on considère que la relation entre la dose et le risque de cancer suit une relation linéaire sans seuil pour la plupart des cancers solides, et une relation linéaire quadratique pour les leucémies
- Le risque de cancer est estimé à 5,5 par Sv (CIPR 103)

# Effet des débits de dose

- L'effet des rayonnements ionisants sur l'induction de cancers est plus marqué pour les hauts débits de dose que pour les bas débits  
→ facteur d'efficacité de dose et de débit de dose
- Le rapport entre les hauts et les bas débits est de l'ordre de 1,5 à 2



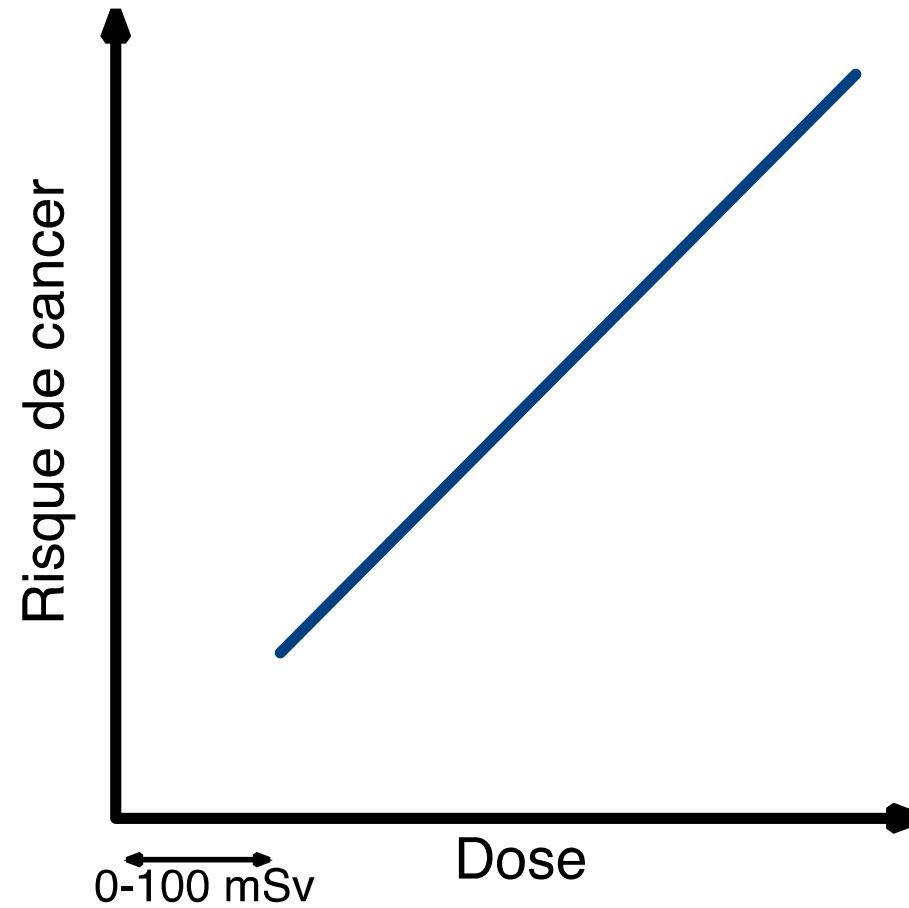
# Risque de cancer radio-induit, modèles



# Risque de cancer radio-induit et basses doses

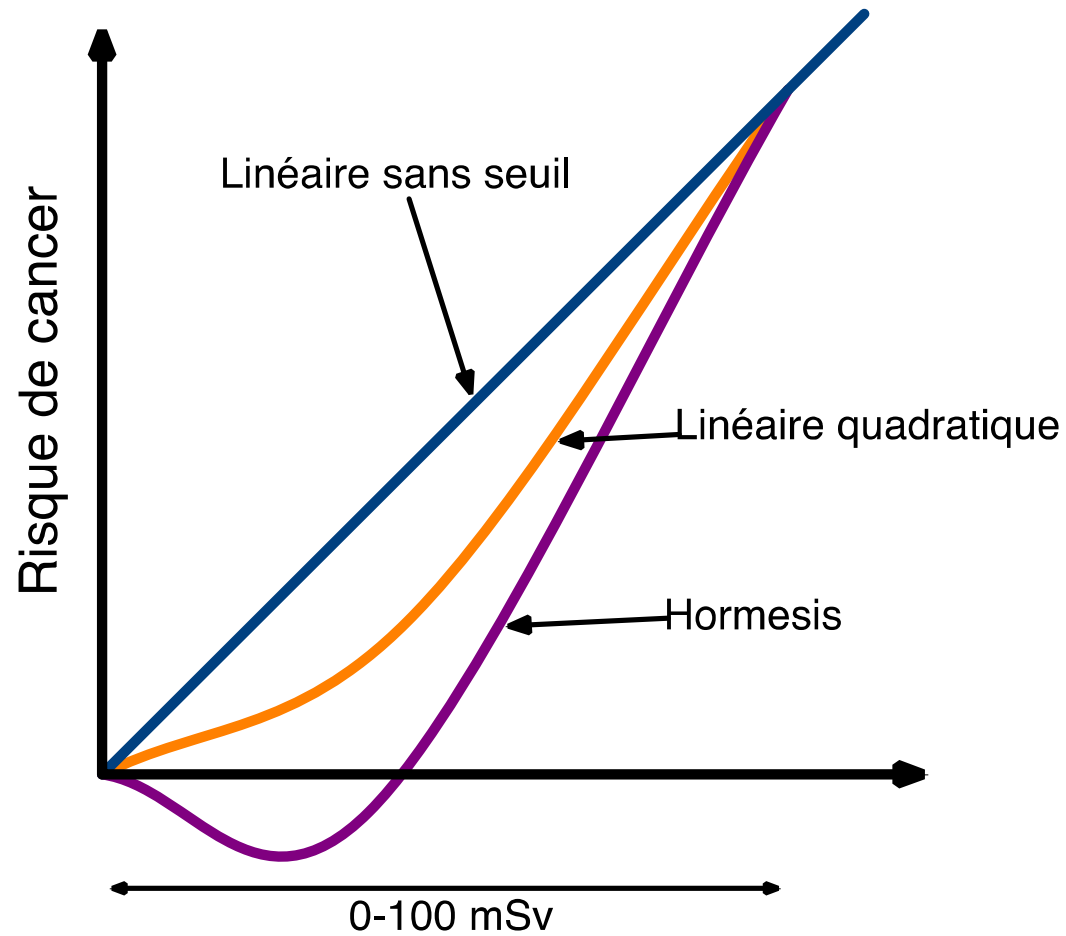
- Si ces éléments sont bien établis pour les « hautes doses », il n'est va pas de même pour les basses doses
- Par principe de précaution, le modèle des hautes doses est extrapolé aux basses doses, même si d'autres hypothèses existent  
= Position BEIR VII (2006), ICRP 103

# Risque en fonction de la dose



Risque de 5,5 par Sv (CIPR 103)

# Modèles pour les basses doses



# Théorie de l'hormésis

- Amélioration des mécanismes de réparation de l'ADN pour les faibles doses d'irradiation
- Supportée par certains (mais pas tous !) travaux qui démontrent notamment une survie accrue de cellules pour une irradiation donnée lorsqu'elles sont irradiées au préalable à plus petite dose

# **Effets des rayonnements sur l'ADN et mécanismes de protection**

# Effets des rayonnements sur l'ADN

- Altération des bases
  - Perte
  - Remplacement
- Pontages
  - Intrabrin
  - Interbrin
  - Externe
- Ruptures
  - Simple brin
  - Double brin

# Effets des rayonnements sur l'ADN

- Interaction des rayonnements ionisants avec l'ADN peut être
  - Direct
  - Indirect, par l'intermédiaire de radicaux libres (essentiellement par radiolyse de l'eau)
- Environ 35 % direct et 65 % indirect
- Dégâts similaires en cas d'action directe ou indirecte



# Effets des rayonnements sur l'ADN

- Deux grandes catégories de rayonnements ionisants :
  - A haut transfert d'énergie linéaire (high-LET)
  - A bas transfert d'énergie linéaire (low-LET)
- Au plus le transfert d'énergie linéaire est élevé, au plus un grand nombre d'ionisations rapprochées est produit par le rayonnement
  - Impact sur l'ADN des rayons à haut transfert d'énergie linéaire plus important car probabilité plus importante de dégâts focalisés multiples sur l'ADN que si le transfert d'énergie linéaire est moindre

# Effets des rayonnements sur l'ADN

- Mécanisme principal
  - Initiation de mutations dans les cellules-cibles critiques
  - Augmentation du pool de mutations pouvant favoriser ultérieurement des cancers, en association avec l'âge et l'environnement
  - Dégâts les plus mutagènes sont les lésions double brin de l'ADN

# Mécanismes de protection contre les rayonnements ionisants

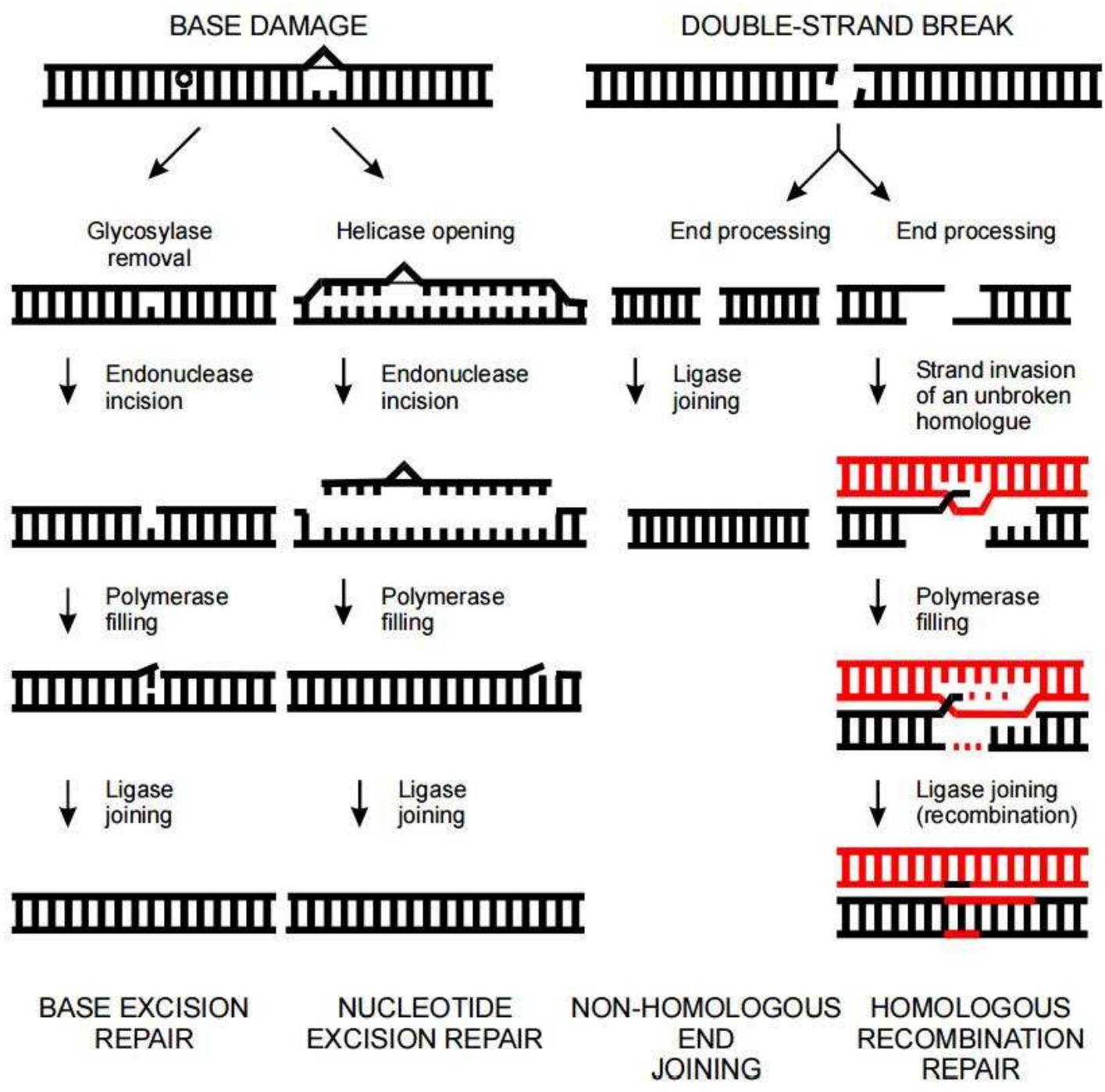
- Toute altération de l'ADN par les rayonnements ionisants n'aboutit pas à la genèse d'un cancer
- Mécanismes de protection au niveau
  - Moléculaire
  - Cellulaire
  - Tissulaire

# Mécanismes moléculaires

- Système de contrôle et de réparation de l'ADN
  - Important nombre de mutations au sein de l'ADN d'une cellule survenant hors rayonnements ionisants
  - Nécessité contrôle de l'intégrité de l'ADN cellulaire et mécanisme de réparation
  - Lésions les plus mutagènes sont les moins bien réparées
  - Système potentiellement inductible, notamment par les rayonnements ionisants
    - A la base de l'hypothèse d'hormesis

# Mécanismes moléculaires

- Gènes de contrôle d'intégrité du matériel génétique et gènes de réparation
- Très nombreux gènes (et protéines) impliqués
- Plusieurs voies de réparation en fonction du type de lésion
- Pour les lésions double brins, peuvent utiliser l'autre copie parentale comme modèle, mais peut mener à une perte de l'hétérozygotie



BASE EXCISION REPAIR

NUCLEOTIDE EXCISION REPAIR

NON-HOMOLOGOUS END JOINING

HOMOLOGOUS RECOMBINATION REPAIR

# Mécanismes moléculaires

- Certaines maladies génétiques impliquent les gènes impliqués dans le contrôle de l'intégrité du matériel génétique ou dans sa réparation
  - Sensibilité accrue au développement de cancers
  - Peuvent avoir une pénétrance élevée (PAF, HNPCC, etc.) ou plus faible (polymorphisme, mutations plus subtiles)

# Mécanismes cellulaires

- Quiescence
  - Arrêt en cycle cellulaire
  - Favorise la réparation de l'ADN
  - Médié par p53
- Mort cellulaire
  - Apoptose
  - Elimination des cellules non réparables



# Quiescence

- A forte dose
  - Morts cellulaires nombreuses dans un tissu
  - Prolifération stimulée des cellules restantes en vue de la restauration du tissu
  - Accumulation de lésions non réparées ou mal réparées
- A faible dose
  - Peu de morts cellulaires
  - Pas de prolifération stimulée
  - Quiescence possible et réparation

# Mécanismes tissulaires

- Deux autres mécanismes interviennent au niveau tissulaires
  - L'immunité
    - Cellules tumorales présentent des structures antigéniques modifiées, pouvant constituer la cible d'une réponse immunitaire
  - La signalisation intercellulaire
    - Les cellules liées dans un tissu sont moins sensibles que les cellules isolées (explique probablement en partie la plus grande vulnérabilité du système hématopoïétique)

# Oncogenèse

# Oncogenèse

- Induite par des mutations ou réarrangements induisant
  - Un gain de fonction, comme la conversion de proto-oncogènes en oncogènes
  - Une perte de fonction, comme pour les gènes suppresseurs de tumeurs

# Oncogenèse

- Développement d'un cancer implique plusieurs étapes séquentielles
- Cellule doit accumuler plusieurs altérations de l'ADN pour acquérir un phénotype cancéreux
- Explique le temps de latence pouvant être long entre une exposition aux rayonnements ionisants et le développement d'un cancer
- Explique la plus grande sensibilité de certaines personnes (mutations prédisposantes)

# Oncogenèse, séquence

- Dégâts à l'ADN
- Echech de réparation de l'ADN
- Initiation tumorale (perte de différenciation)
- Promotion tumorale (développement clonal)
- Conversion maligne (avec instabilité génomique)
- Progression maligne (invasion locale, métastases)

# Oncogénèse, caractéristiques des cellules tumorales

1. Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération
2. Insensibilité aux signaux antiprolifératifs
3. Résistance à l'apoptose
4. Prolifération illimitée (perte de la sénescence)
5. Capacité d'angiogenèse
6. Capacité d'invasion et de diffusion métastatique

# Influence du genre

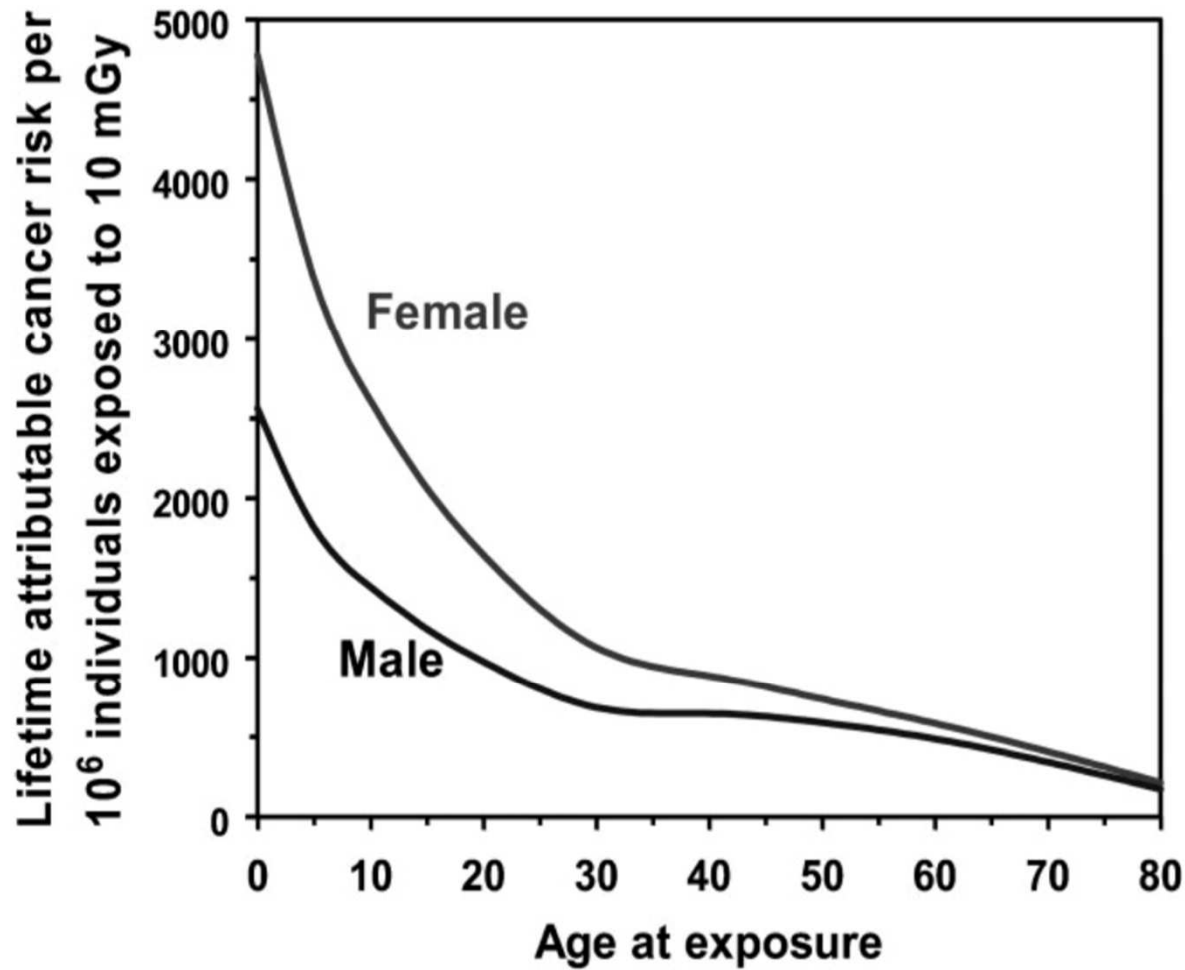
- Incidence de tous les types de cancers plus élevé chez la femme que chez l'homme, avec létalité globale environ 35 % plus grande que pour l'homme
- Notamment expliqué par sensibilité plus grande de la femme pour les cancers du sein et de la thyroïde radio-induits



# Influence de l'âge

- Enfants ne sont pas de petits adultes
  - Période de croissance chez l'enfant, avec développement plus marqué de certains organes à certaines périodes
  - Distribution différente de la moelle hématopoïétique
  - Tête et cerveau disproportionnellement grands par rapport à l'adulte
  - Doses proportionnellement plus élevées car moins épais que les adultes
  - Espérance de vie plus grande : temps plus élevé pour développer des conséquences des rayonnements
- Sensibilité plus marquée chez l'enfant des cancers de la thyroïde (+++), du cerveau, des leucémies, de la peau (hors mélanome) et du sein

# Influence de l'âge



**Figure 6.** Estimated attributable lifetime risk from a single small dose of radiation as a function of age at exposure [74]. Note the dramatic decrease in radiosensitivity with age. The higher risk for the younger age groups is not expressed until late in life.

# Influence de l'âge, thyroïde

- Le risque relatif de cancer de la thyroïde est le plus élevée pour les enfants qui ont été exposés le plus tôt dans leur vie
- Cancers induits souvent plus agressifs et invasifs
- Période de la latence entre l'exposition et le développement du cancer peut être courte
- Risque perdue

# Influence susceptibilité génétique

- Susceptibilité génétique peut augmenter l'effet des rayonnements ionisants, par exemple
  - Expositions patientes BRCA 1/2 à des rayonnements ionisants avant l'âge de 30 ans augmente le risque de cancer du sein
  - Excès de risque relatif de 1,9, variable en fonction de la dose reçue
  - Pijpe et al, BMJ 2012

# Influence environnement

- Exposition à des toxiques autres peut modifier l'effet des rayonnements ionisants, exemple du radon
  - Personnes exposées au radon et qui fument présentant un risque de cancer pulmonaire plus élevé que le cumul du risque du tabac et du radon
    - Effet synergique possible de certains toxiques avec les rayonnements ionisants

# **EFFETS DES BASSES DOSES**

**Effets héréditaires**

# Risques héréditaires

- Cfr autre cours
- Risque stochastique
- Rayonnements ionisants au niveau des gonades peuvent induire des mutations transmissibles à la descendance
- Mutations de même type que celles survenant spontanément
- Affections transgénérationnelles sans mutation possible

# **EFFETS DES BASSES DOSES**

**Exposition in utero**



# Exposition in utero

- Cfr cours complet (WRPR2001)
- A des doses inférieures à 100 mSv, effet principal = induction de cancer
  - RR estimé à 1,4 pour 10 mGy (risque spontané 3 pour mille)
- Retard mental surtout pour doses > 100-200 mGy
- Malformations surtout pour doses > 100 mGy (risque spontané de 3 %)

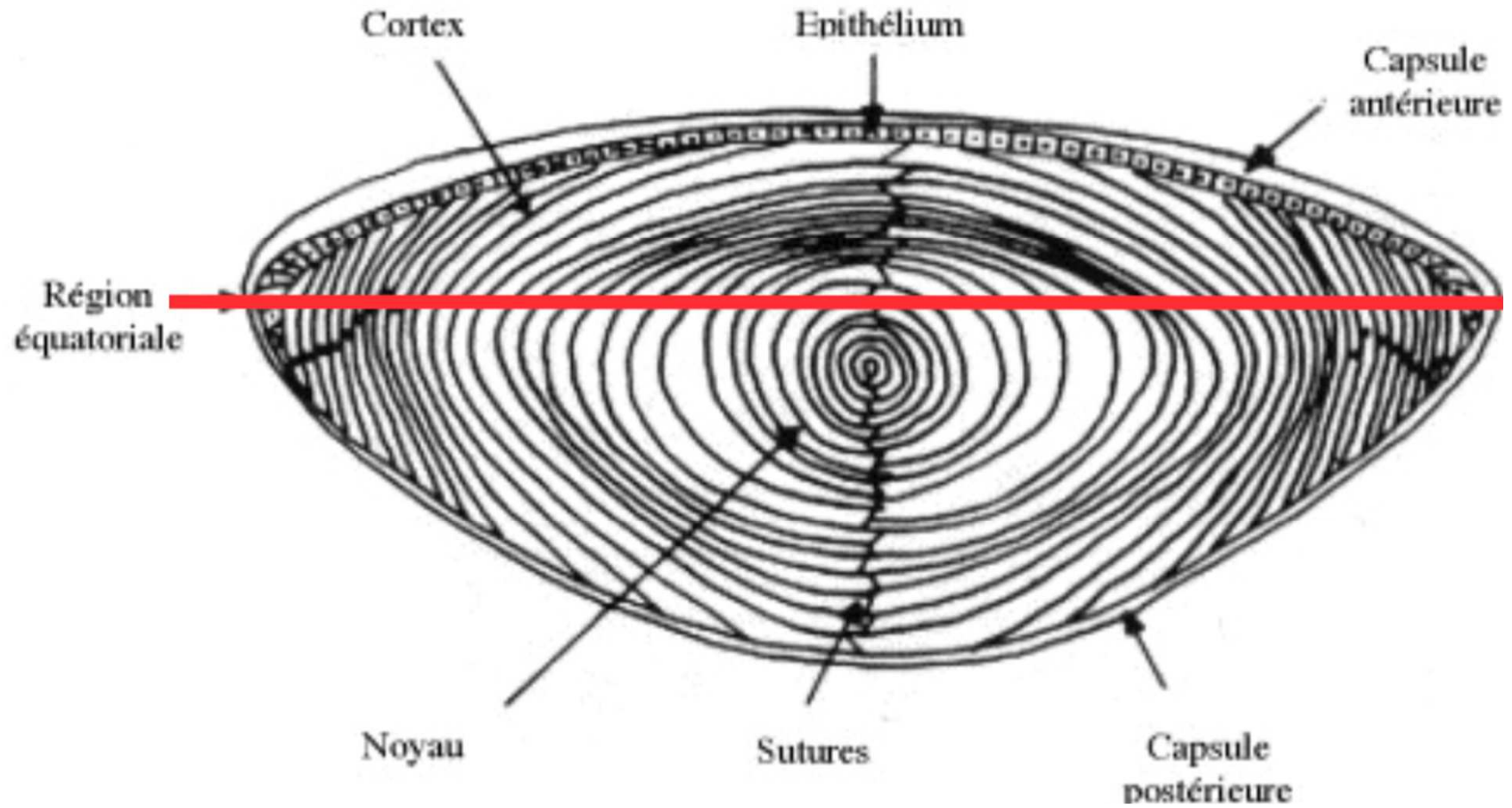
# **EFFETS DES BASSES DOSES**

**Cataracte**

# Cataracte - Cristallin

- Cristallin est avasculaire
  - Nourrit par imbibition
- Couche épithéliale antérieure transparente
  - Renouvellement permanent depuis la couche germinative
  - Couche germinative en position équatoriale
  - Toute lésion entraîne une opacité
  - Noyau contient les cellules matures, jamais éliminées

# Cataracte - Cristallin



# Cataracte radio-induite

- Atteinte cellulaire de la couche germinale des cellules de l'épithélium de recouvrement : mécanisme principal du développement de la cataracte radique
- Séquence :
  - Dégâts de l'ADN des cellules épithéliales non ou mal réparé
  - Différenciation et patterns de migrations anormaux des descendants (accumulation de noyaux non dégradés)
  - Coagulation des protéines cristalliniennes
  - Opacités cristalliniennes

# Cataracte radio-induite

- Cellules épithéliales lésées migrent préférentiellement vers les couches postérieures du cristallin
  - Cataractes radio-induite ont plutôt une tendance aux opacités postérieures
  - Cataractes séniles ont plutôt une tendance aux opacités centrales
- Facteurs de risque additionnels : tabagisme, diabète, corticoïdes
- Sensibilité diminue avec l'âge
  - Sensibilité plus marquée des enfants

# Cataracte radio-induite

- Historiquement :
  - Opacités cristalliniennes
    - > 1-2 Gy en exposition unique
    - > 5 Gy en exposition fractionnée
  - Cataracte
    - > 5 Gy en exposition unique
    - > 10 Gy en exposition fractionnée

# Cataracte radio-induite

- Données récentes remettent en question ces données
- Dose suffisante que pour induire la cataracte probablement beaucoup plus basse que ce qui est admis actuellement, probablement inférieure à 0,5 Gy



# Cataracte radio-induite

- Présence d'un seuil n'est pas certain (effet stochastique plutôt que déterministe ?)
- Effet de susceptibilités génétiques dans les études sur souris, probablement également chez l'homme

# Cataracte radio-induite

- Dose maximale admissible par an pour les professionnels = 150 mGy
  - Appelée à disparaître
  - 20 mSv (100 mSv/5 ans ; pas plus de 50 mSv en un an)
    - (directive 2013-59 EURATOM, transposée avant 2018)
- Etude de Chodick et al 2008 (Am J Epidemiol 2008)
  - Personnes ayant eu  $\geq 3$  radiographies de la face/du cou : Risque relatif de cataracte de 1,25

# **EFFETS DES BASSES DOSES**

**Pathologies cardio-vasculaires**

# Effets non cancéreux

- Rayonnements ionisants peuvent induire des effets non cancéreux, notamment
  - Pathologies cardio-vasculaires (infarctus, AVC, etc)
  - Pathologies respiratoires (pneumonies, etc)
  - Pathologies digestives (cirrhose, etc)

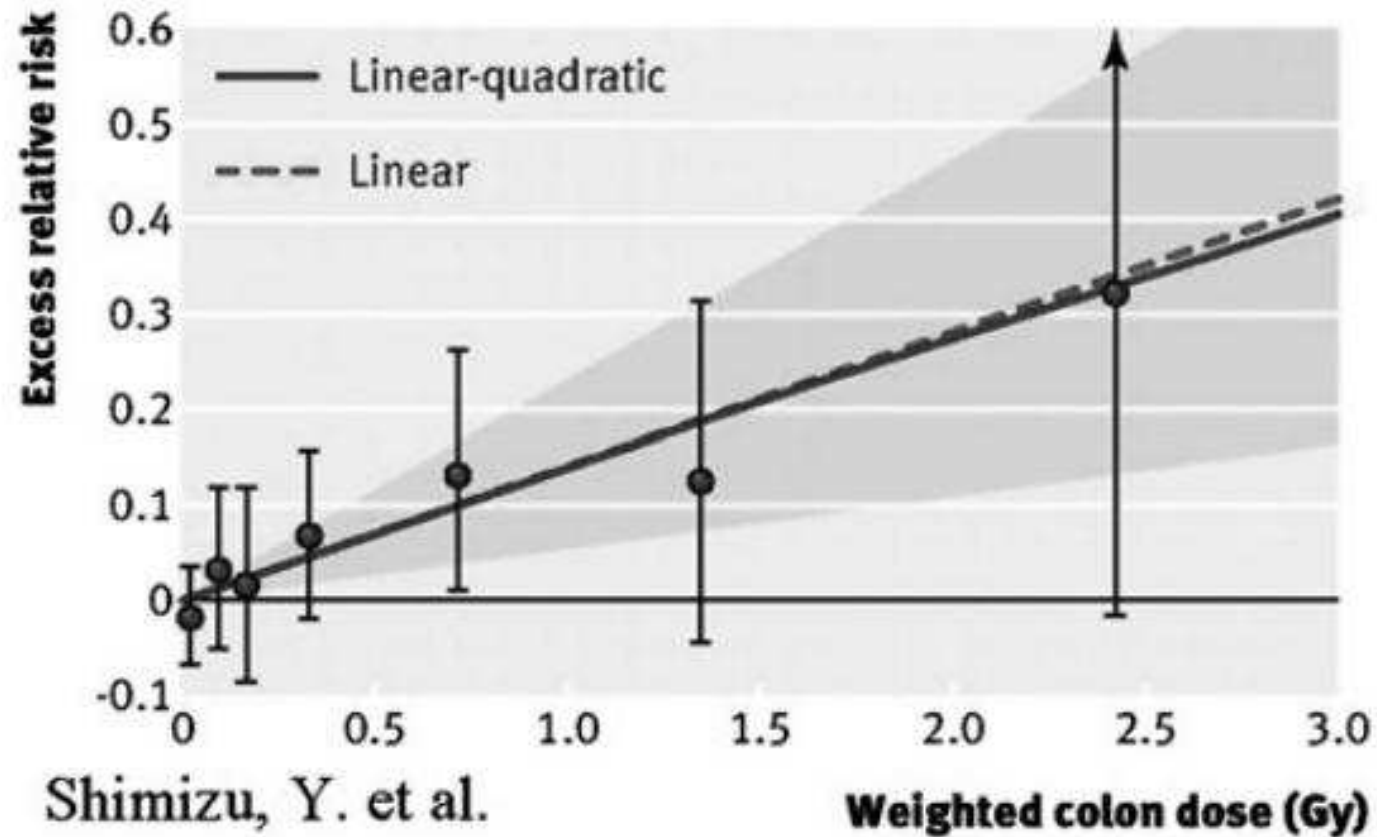
# Pathologies cardio-vasculaires

- A hautes doses, risque est d'environ 1/3 de celui du risque de cancer
- Nombreux facteurs confondants
- Peu de données comparées aux autres effets des rayonnements ionisants (biais d'analyse des études)
- Effets non-cancéreux les mieux étudiés sont ceux affectant le système cardio-vasculaire

# Pathologies cardio-vasculaires

- Effet surtout à partir de 0,5 Sv, mais pas d'argument contre une absence de seuil
- Amplitude du risque pour des doses inférieures à 0,5 Sv incertaines à l'heure actuelle
- Sensibilité plus importante pour des expositions à un âge plus jeune
- Persistance d'un excès de risque pendant plus de 30 à 40 ans après l'exposition

# Pathologies cardio-vasculaires



# Pathologies cardio-vasculaires

- Effet principaux des rayonnements ionisants sur les tissus cardio-vasculaires
  - Fibrose, surtout au niveau du péricarde et du myocarde
  - Inflammation



# Pathologies cardio-vasculaires

- Pour le cœur, atteintes possibles au niveau de
  - Myocarde
  - Péricarde
  - Valves
  - Tissu de conduction
  - Artères coronaires
- Pour le cerveau, essentiellement AVC ischémiques et hémorragiques