

Revue générale

Radiosensibilité individuelle et risque aux faibles doses médicales[☆]

Individual radiosensitivity and health risks from exposure to low levels of medical ionizing radiation

M. Bourguignon^{a,*}, N. Foray^b, C. Colin^c, E. Pauwels^d

^a *Autorité de sûreté nucléaire, 6, place Colonel-Bourgoin, 75572 Paris, France*

^b *Inserm, CR-U1052, service de radiobiologie, 28, rue Laennec, 69008 Lyon, France*

^c *Service de radiologie, CHU de Lyon-Sud, 69490 Pierre-Bénite, France*

^d *Leiden University Medical Center, Department of Radiology, Leiden, The Netherlands and Pisa University Medical School, University of Pisa, Pisa, Italie*

Reçu le 11 mai 2012 ; accepté le 14 mai 2012

Disponible sur Internet le 29 juin 2012

Résumé

Le phénomène de radiosensibilité individuelle aux fortes doses de rayonnements ionisants (RI) est connu des radiothérapeutes depuis bien longtemps et est responsable des effets secondaires et complications de la radiothérapie en l'absence d'erreur de dose. Les techniques récentes d'immunofluorescence ont abaissé à 1 mGy (soit un facteur 100) le seuil de détection des cassures double-brin (CDB) de l'ADN. Les effets d'une simple radio, par exemple une mammographie, deviennent mesurables. Avec ces techniques, il a été montré avec des expositions de cellules d'épithélium mammaire humain en culture que le phénomène d'hyper-radiosensibilité individuelle existe également aux faibles doses de la mammographie. Les mécanismes de la radiosensibilité individuelle sont liés à des anomalies de la détection et de la réparation des lésions de l'ADN. Cela suggère un lien entre radiosensibilité individuelle et susceptibilité au cancer. Le phénomène de radiosensibilité individuelle touche probablement de 5 à 15 % de la population. Il constitue donc un phénomène important à prendre en compte tant en termes de santé publique que dans le système international de radioprotection.

© 2012 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Radiosensibilité ; Faibles doses ; Susceptibilité au cancer ; Mammographie ; ADN ; Cassure double-brin

Abstract

Individual radiosensitivity to high doses of ionizing radiations has been known for a long time by radiation oncologists. It is responsible for the side effects and complications of radiation therapy in the absence of errors in dose delivery. Immunofluorescence techniques have lowered by a factor 100 the threshold of detection of DNA double-strand breaks, to the level of 1 mGy. The effects of a simple radiography, e.g. a mammography, can be measured. Thus the phenomenon of individual radiosensitivity at low-doses has been assessed in mammary epithelium cell cultures exposed in the conditions of mammography. The mechanisms of individual radiosensitivity are linked to abnormalities of DNA damage signalling and repair. This suggests a link between cancer proneness and radiosensitivity. Individual radiosensitivity has a prevalence of 5 to 15% in the population. Thus, it is a key phenomenon to take into account in public health and in future recommendations of the radioprotection system.

© 2012 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Radiosensitivity; Low-doses; Cancer susceptibility; Mammography; DNA; Double-strand break

1. Introduction

De nombreux facteurs de variations de la réponse aux rayonnements ionisants (RI) comme le type cellulaire, le type

de rayonnement, l'oxygénation cellulaire et le fractionnement de la dose sont connus depuis bien longtemps. Ces facteurs ont été pris en compte pour mettre au point et optimiser la radiothérapie des cancers [1].

La réponse individuelle aux RI ou radiosensibilité est un autre facteur, décrit au début du xx^e siècle par Bouchacourt [2]. Une prédisposition héréditaire ou acquise est rapidement suspectée [3], on parle alors de radiosensibilité individuelle. Ce

[☆] Rencontre Apramen du 8 novembre 2011.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Michel.bourguignon@asn.fr (M. Bourguignon).

concept a été quelque peu oublié depuis parce que la radiosensibilité individuelle a été jusqu'ici difficile à mettre en évidence et plus encore à quantifier malgré de nombreux travaux sur la survie clonogénique *in vitro* [4,5].

Des techniques récentes d'immunofluorescence permettent la détection de cibles nucléaires spécifiques de la signalisation et de la réparation des lésions de l'ADN. Rothkamm et Löbrich ont montré en 2003 [6] que les foci nucléaires formés par la phosphorylation de l'histone H2AX (foci γ H2AX) et marquant la reconnaissance d'une cassure double-brin (CDB) de l'ADN par le mode majoritaire de réparation est un moyen fiable de quantifier les CDB radio-induites. Cette technique est en train de renouveler complètement l'évaluation de la radiosensibilité individuelle. Ce phénomène de radiosensibilité individuelle existe aux faibles doses comme aux fortes doses et toucherait environ 5 à 15 % de la population. Comme il fait intervenir des mécanismes cellulaires fondamentaux, au carrefour du contrôle du cycle cellulaire et de la signalisation, et la réparation des lésions de l'ADN, il est probablement témoin d'une certaine susceptibilité au cancer.

Le but de cet article est de faire le point sur la radiosensibilité individuelle et de montrer son importance pour la radioprotection, en particulier vis-à-vis des expositions aux faibles doses médicales.

2. L'hypersensibilité aux fortes doses de rayonnements ionisants (RI)

Les radiothérapeutes savent depuis longtemps que certains patients présentent une sensibilité particulière aux RI en cours de traitement et développent des effets secondaires indésirables touchant les tissus normaux après la radiothérapie, alors même qu'il n'y a eu aucune erreur dans la délivrance de la dose [7]. Puisque le taux de ces effets secondaires est estimé entre 5 et 15 % [8,9], il apparaît justifié de considérer un facteur individuel dans cette hypersensibilité aux RI. La radiosensibilité individuelle mesurée *in vitro* a été corrélée avec la curabilité *in vivo* des cancers en 1981 [5]. Dès lors, l'identification des patients porteurs de cancer et sensibles aux RI et la quantification du degré de leur radiosensibilité devraient permettre la mise au point d'un traitement personnalisé qui pourrait remplacer le traitement avec une dose standard. Cela devrait également permettre d'éviter ou de minimiser les effets secondaires tout en améliorant la curabilité des tumeurs [10–12].

Comme évoqué ci-dessus, la radiosensibilité est liée à des désordres génétiques concernant les voies de signalisation et de réparation de l'ADN et du contrôle du cycle cellulaire [13]. De nombreuses maladies génétiques, par exemple l'ataxie télangiectasie (mutation ATM), la déficience en ligase IV (mutation LIG4) ou le syndrome de Nimègue (mutation NBS1), ont été bien identifiées et le statut homozygote du patient est associé avec une hyper-radiosensibilité [14]. Le taux de survie des cellules des patients après exposition *ex vivo* à une seule dose de 2 Gy de RI est habituellement inférieure à 50 % et peut être aussi basse que 5 %. Ces patients ont un haut degré de radiosensibilité. Les radiothérapeutes sont très prudents et

vigilants afin de ne pas manquer le diagnostic de ces patients, pour ne pas les irradier ou pour limiter la dose délivrée lorsque la radiothérapie est nécessaire.

Les patients avec des mutations hétérozygotes pour ces mêmes gènes ont un degré de radiosensibilité plus faible [15]. Les patients hétérozygotes pour ces gènes représentent environ 10 % de la population, les porteurs ATM hétérozygotes représentant déjà à eux tout seuls 1 % de la population [16].

Pour prédire la radiosensibilité intrinsèque de patients présentant des syndromes associés avec une réponse aiguë aux rayonnements, Joubert et al. [17] ont utilisé différents tests d'immunofluorescence sur des fibroblastes cutanés humains exposés à 2 Gy de rayonnements. Ils ont exploré les CDB de l'ADN avec les foci γ H2AX et l'instabilité génomique avec les foci MRE11. Ces auteurs ont aussi proposé une classification de la radiosensibilité individuelle sur la base des résultats obtenus sur 40 lignées cellulaires représentant 89 syndromes génétiques différents et une série de 50 patients (Granzotto et al., soumis pour publication). Cette approche combinée des CDB et de l'instabilité génomique permet de porter un regard nouveau sur la radiosensibilité individuelle et les effets secondaires de la radiothérapie.

3. Des phénomènes propres aux faibles doses de rayonnements ionisants (RI)

Le phénomène de radiosensibilité aux faibles doses (HRS) en comparaison des fortes doses a été décrit pour la première fois par Joiner et al. en 1996 via la quantification de la fraction survivante de cellules gliales humaines exposées aux rayons X de 240 kV [18]. Ce phénomène était suivi d'une phase de radorésistance d'où la dénomination HRS-IRR.

Un phénomène du même type et dans la même gamme de doses a été observé par Slonina et al. [19] dans des fibroblastes et des kératinocytes humains exposés à des rayons γ par une augmentation aux faibles doses de la fraction de micronoyaux dans des cellules binucléées.

À la recherche de phénomènes propres aux faibles doses, Vaganay-Juéry et al. [20] ont montré une diminution de l'activité DNA-PK dans des cellules cancéreuses humaines exposées à 200 mGy, suggérant l'implication du complexe de réparation DNA-PK dans ce phénomène. Krueger et al. [21] ont confirmé que le phénomène HRS dans des cellules MR4 est lié au checkpoint G2/M via les réponses aux dommages des cellules en phase G2.

En termes de quantification de dommages de l'ADN et d'étude de la cinétique de réparation à faibles doses, Grudzenski et al. [22] ont montré chez la souris un défaut de réparation tardif (24 à 72 heures) de lésions de l'ADN après exposition à 10 mGy de RI à faible TEL via la persistance de foci 53 BP1 tandis que ces défauts n'existent pas avec des doses plus élevées (100 mGy et 1 Gy). Les auteurs ont aussi montré dans des fibroblastes humains que l'absence de réparation des CDB de l'ADN après 2,5 mGy disparaissait après l'induction de la réparation par un prétraitement avec H₂O₂.

Des travaux récents ont conforté cette double notion de dommages aux très faibles doses associés à un défaut de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4244397>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4244397>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)