



LA RÉPONSE INDIVIDUELLE AUX RAYONNEMENTS IONISANTS : DE 1996 À NOS JOURS ...

- ➔ Quand je suis « tombé dans la radioprotection » en 1996 à l'OPRI, c'est le Pr Jean Marc Cosset, chef du service de radiothérapie de l'Institut Curie, qui m'a indiqué le problème majeur qu'il rencontrait : celui de l'observation d'effets tissulaires significatifs, invalidants et durables chez bon nombre de patients traités pour cancer sans qu'il y ait eu d'erreur ni dans la valeur de la dose délivrée ni dans sa géométrie. Ces effets sont quantifiés par les radiothérapeutes grâce aux échelles CTCAE ou EORTC. On parle alors de radiosensibilité individuelle. Nous avons publié ensemble et avec Claire Alapetite en 2000 un article de revue à ce sujet.
- ➔ Cette question ne m'a plus quitté, à la DGSNR à partir de 2002, à l'ASN de 2006 à 2014 puis à l'IRSN jusqu'en 2020 et encore aujourd'hui: les règles de la radioprotection sur la base des principes de la CIPR ont produits de très bons résultats et la prochaine étape est bien celle de ces personnes qui présentent une réponse individuelle anormale aux rayonnements ionisants – et ce, d'autant plus que la relation linéaire sans seuil reste un bon modèle d'évaluation du risque, faible aux faibles doses, comme le rappelait récemment Dominique Laurier.
- ➔ Nos collègues radiobiologistes Pablo Gisone et Maria Perez du CEA argentin, rencontrés dans le cadre de l'UNSCEAR, avaient également identifié ce sujet, mais ce groupe n'a pas survécu au décès prématuré de notre ami Pablo en 2004. Il n'a pas vu les deux articles de revue que nous avons publiés ensemble en 2005. Maria Perez a poursuivi sa carrière à l'OMS.
- ➔ De son côté, Nicolas Foray soutenait sa thèse en 1997 sur ce sujet de la réponse individuelle aux RI au sein du groupe de radiobiologie de l'Institut Gustave Roussy dirigé par le Pr Edmond Malaise. Le sujet nous a évidemment rapprochés.
- ➔ Jeune retraité actif, j'ai été coopté en 2020 au sein de l'unité Inserm dirigée par Nicolas Foray et devenue en 2021 l'UMR 1296. La radiobiologie est une thématique centrale de l'unité qui vise à comprendre les mécanismes fondamentaux d'action des rayonnements ionisants (RI), et par transitivité à consolider la radioprotection. La voie suivie est celle de la réponse individuelle aux RI chez l'homme (avec ses trois aspects de radiosensibilité aux fortes doses, de radiosusceptibilité au cancer et de radiodégénérescence), thématique du groupe de travail 111 de la CIPR que j'ai ardemment souhaité et auquel je participe.
- ➔ Les travaux de l'UMR 1296 ont conduit à mettre en évidence, notamment par immunofluorescence, le transit de la protéine ATM (protéine clé de la réparation de l'ADN) du cytoplasme vers le noyau en quelques minutes à la suite d'une exposition au RI, mais aussi son rôle majeur lors de tout stress oxydatif : pesticides, métaux lourds, ... Et il apparaît qu'environ 20% de la population présente un retard voire une absence de transit d'ATM sous irradiation, qui explique fort bien la question posée par JM Cosset, les lésions de l'ADN à doses de la radiothérapie (2Gy / séance) conduisant à la mort cellulaire. La corrélation avec les grades CTCAE/EORTC est très bonne. Mais cela explique aussi très bien la susceptibilité au cancer à des doses plus faibles, le retard d'arrivée d'ATM dans le noyau conduisant à des mauvaises réparations et à de l'instabilité génomique. Ce retard du transit d'ATM est dû à la présence d'une protéine anormale dans le cytoplasme qui scotche ATM et l'empêche de se déplacer. Cette protéine anormale qui porte des motifs SQ/TQ est différente pour chaque maladie : 27 syndromes génétiques ont été étudiés, parmi lesquels un tiers de maladies dégénératives. Cela nous a conduits à étudier la maladie d'Alzheimer pour voir si la protéine tau y joue ce rôle : non, c'est la protéine APOE qui dessine spontanément (avant irradiation) en combinaison avec ATM une couronne autour du noyau. Cela ouvre des perspectives tant pour le diagnostic que pour le traitement.
- ➔ Par ailleurs, Catherine Colin a montré au sein du laboratoire que les femmes à risque familial de cancer du sein présentent des anomalies de signalisation/réparation de l'ADN aux faibles doses de la mammographie (environ 2 mGy par cliché) mises en évidence par les foci γ H2AX.
- ➔ L'ensemble de ces travaux sur le transit d'ATM nous ramène à la radioprotection. Oui il y a environ 20% de la population qui présente une réponse anormale lors d'expositions aux RI. Il convient d'identifier ces personnes, qu'elles soient des patients ou des travailleurs. Comme le mécanisme en cause implique la signalisation et la réparation de l'ADN via ATM, il n'est pas étonnant que des résultats anormaux soient également observés avec d'autres génotoxiques que les RI. Cela invite toutes les personnes impliquées en radioprotection à considérer dans sa globalité l'exposome de tous les génotoxiques et agents oxydatifs dont les effets se combinent à faibles doses, chaque faible dose ne devant plus être considérée séparément des autres.