

Radiosensibilité individuelle : Un changement de paradigmes

Nicolas FORAY, PhD

nicolas.foray@inserm.fr



Instituts
thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Hôpitaux de Lyon

Université Claude Bernard



www.cnrs.fr

Le groupe de radiobiologie



Laurène Sonzogni Clément Devic Adeline Granzotto Laurence Mengue Manon Britel Mélanie Ferlazzo Karim Malek Lary Bodgi Anne-Fleur Perez Fabien Forcheron Catherine Colin Nicolas Foray

"Mieux connaître le facteur individuel pour mieux prédire le risque radioinduit"
"Faire de la cassure double-brin de l'ADN une unité de risque"

GROUPE DE RADIOBIOLOGIE
 (Gr2, Eq 2, UMR 1052) www.radiobiologie.fr Resp. N. Foray

FORTES DOSES

 Radiothérapie,
 Syndromes génétiques,
 Modèles de réparation
 Modèles biostatistiques
 Radioprotecteurs
 Modalités radiothérapiques

Resp. tech. : AI INSERM A. Granzotto

FAIBLES DOSES

 Radiologie,
 Radiodiagnostic
 Effets spécifiques
 Espace,
 Travailleurs de l'industrie,
 Armée

Resp. tech. : CDD AI CLB C. Devic

TOXICOLOGIE ENVIRONNEMENTALE

 Métaux lourds,
 Pesticides,
 Nanoparticules
 Eco-toxicologie

Resp. tech. : CDD AI L. Sonzogni

SCIENCES HUMAINES PSYCHOLOGIE SOCIALE

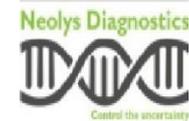
 Représentation sociale de
 la radiosensibilité
 Pionniers de la radiothérapie
 Conservation patrimoine

Resp. tech. : CDD IE M. Britel

VALORISATION

 Start-up NEOLYS
 Incubation
 Creation
 Brevets

Histoire : CR1 N. Foray



Radiopathologie : CDD IRBA F. Forcheron

 Transit ATM : Thèse M. Ferlazzo
 Radiothér.-Prostate : Thèse PU K. Malek
 Radiothér. HPV : M2 L. Mengue

 (Traitement math : Thèse L. Bodgi)



Prix Louis Fontaine 2008 – Rhone-Alpes Futur
Prix du Dr Peyré 2009 – Academie des Sciences
Labélisation du labo par l'AIEA

Nous ne sommes pas égaux face aux radiations



**Une vieille idée
Une évidence oubliée
Un impact économique
et sociétal fort**

100 Years of Individual Radiosensitivity: How We Have Forgotten the Evidence¹

Nicolas Foray, PhD
Catherine Colin, MD, PhD
Michel Bourguignon, MD, PhD

In 2011, we celebrated the 100th anniversary of the notion of individual radiosensitivity. The concept that we are not equal to our responses to Despeignes (3) applied one of the first radiation therapy treatments to a patient suffering from stomach cancer. While the number of patients treated

REVIEWS AND COMMENTARY ■ EDITORIAL

Foray et al., Radiology, 2012, 264 :627-31

Radiosensibilité

Histoire d'un mot
Histoire d'un concept

1906 : Lyon : les radiobiologistes votent ... sur la radiosensibilité



Jean Bergonié
(1857 – 1925)

“La Section d’Electricité Médicale du Congrès tenu à Lyon admet après discussion qu’avec des doses égales évaluées avec les indicateurs actuels, certains individus dans des conditions spéciales peuvent présenter des réactions quelque peu différentes.”



Léon Bouchacourt
(1865-1949)

1911 : Première publication sur la radiosensibilité individuelle



Dr. Léon Bouchacourt
(1865-1949)

M. L. BOUCHACOURT,
Chef du Service de Radiologie de l'Hôpital Dubois.

SUR LA DIFFÉRENCE DE SENSIBILITÉ AUX RAYONS DE RÖNTGEN DE LA PEAU
DES DIFFÉRENTS SUJETS, ET, SUR LE MÊME SUJET, DES DIFFÉRENTES
RÉGIONS DU CORPS.
QUE DOIT-ON PENSER DU TRAITEMENT RADIOTHÉRAPIQUE
DE L'HYPERTRICHOSE ET DE L'HYPERHIDROSE?



radiosensibilité = réactions tissulaires (brulûres)

En parallèle des 1ères observations de la radiosensibilité, les premiers cancers radio-induits

*1902 : 1er cancer radioinduit
décrit par Friebe*



1917-1926 : les radium girls

Dès 1930 : RADIOSENSIBILITE : Un simple mot et déjà un malentendu...



#



Toxicité
Mort cellulaire
Réactions tissulaires
Radiosensibilité
Fortes doses

Cancer
Mutations
Transformation
« Radioesthésie »
Fortes et faibles doses

Aujourd'hui, le grand fossé

Réactions Post-Radiothérapie

Fréquent (20%)

**Gènes non-identifiés
Mutations plutôt
hétérozygotes**



**Affecte morbidité
Réactions fatales rares**



Echecs pour des tests prédictifs

Syndromes génétiques

Très rare (< 1%)

**Gènes connus
Mutations
homozygotes**



Réactions fatales

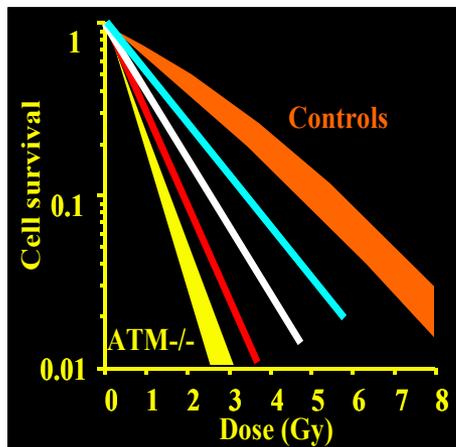
**Rencontrés en pédiatrie
Théories ultra-moléculaires**

1981 : 1ères correlations avec la radiosensibilité individuelle



Dr. EP Malaise
(1930-2013)

- Les courbes de survie ne se croisent jamais:
Radiosensibilité individuelle et intrinsèque
- **Continuum** dans les réponses
- **Corrélation quantitative** entre survie à 2 Gy et diminution du volume tumoral



Radiosensibilité clinique = survie cellulaire in vitro à 2 Gy

Radiosensibilité

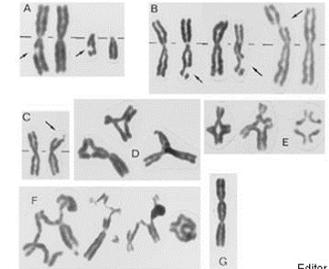
Une histoire de cassures de l'ADN



PROJET CELLINE



Radiobiologie des syndromes génétiques



Editor

SYNDROMES

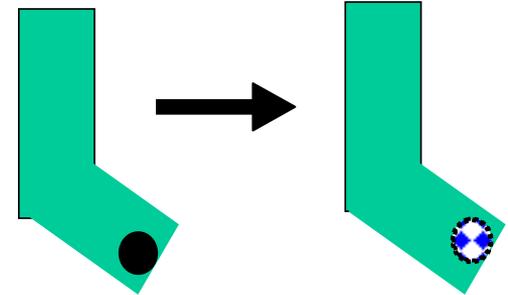
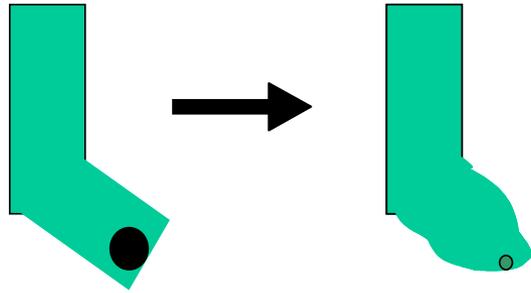
GENE MUTE

Survie à 2 Gy

Ataxie telangiectasie (homoz. classiques)	ATM	1-5
Syndrome Ligase IV	LIG4	2-6
Syndrome de Nimègue	NBS1	5-9
Progeria (Hutchinson-Gilford)	Lamin A	8-19
Ataxie telangiectasie (homoz. variantes)	ATM	10-15
Syndrome d'Usher	Gènes USH	15-20
Syndrome de Cockayne	Gènes CS	15-30
Xeroderma Pigmentosum	Gènes XP	15-30
Syndrome ATLD	MRE11	15-40
Chorée de Huntington	IT15	18-30
Syndrome de Gardner	APC	20-30

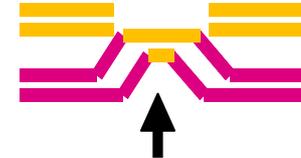
Les cassures double-brin de l'ADN, dommages-clés de la létalité cellulaire

Le modèle de la chaussette...



Réparation par suture

Réparation par recombinaison



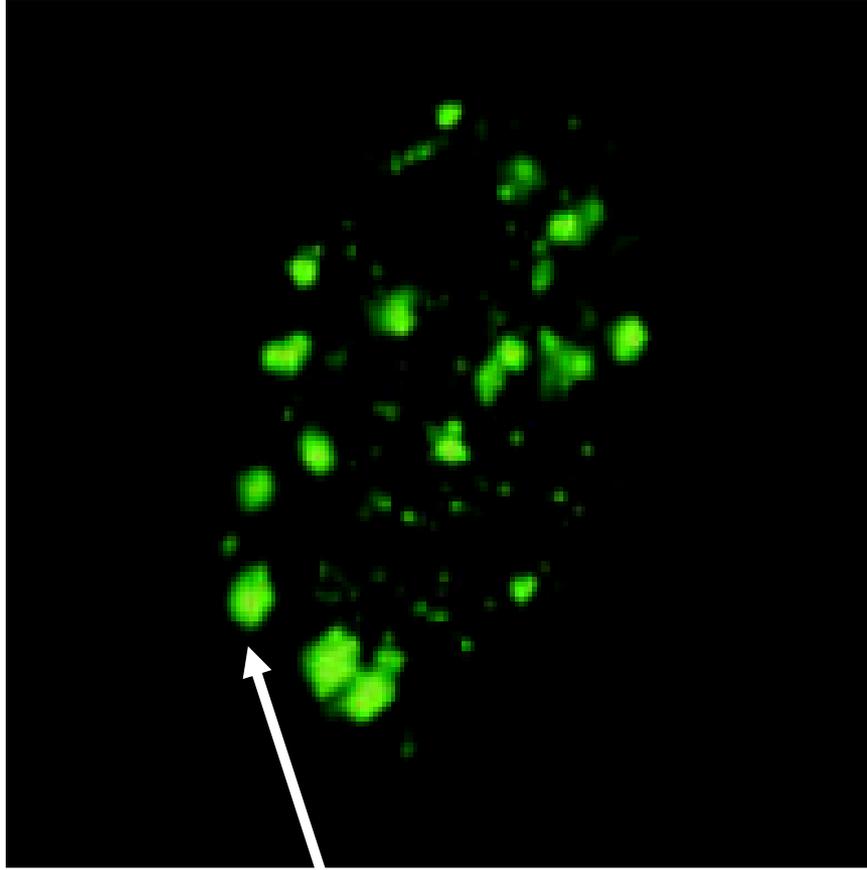
Non-réparation
Mort cellulaire

Mauvaise réparation
Mutations – Transformation
Cancer, Esthésie

Réactions tissulaires, Sensibilité

Cancer, Esthésie

Immunofluorescence : une révolution technologique depuis 2003



Une cassure de l'ADN

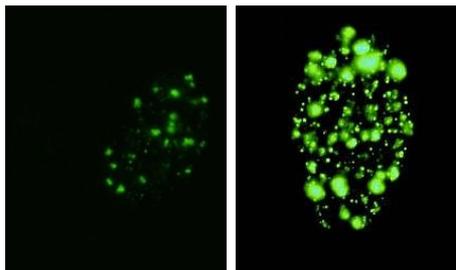
PROJET COPERNIC

Groupe de Radiobiologie
Centre de Recherche en
Cancérologie de Lyon

Prédiction de la radiosensibilité en routine depuis 2003

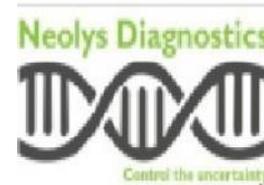


- 5000-20000 patients radiosensibles/an
- analyses par immunofluorescence pH2AX/MRE11/pATM
- algorithmes et rapports de diagnostic : aide à la décision
- une demande croissante, une question médico-légale
- soutien de l'Autorité de Sûreté Nucléaire

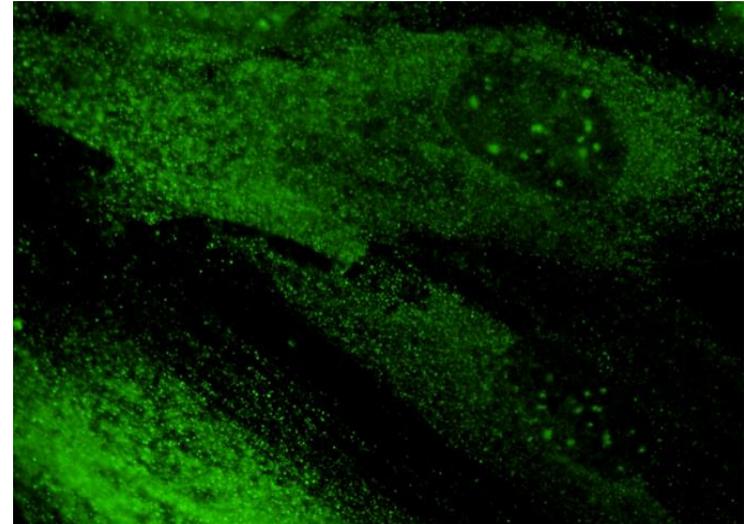
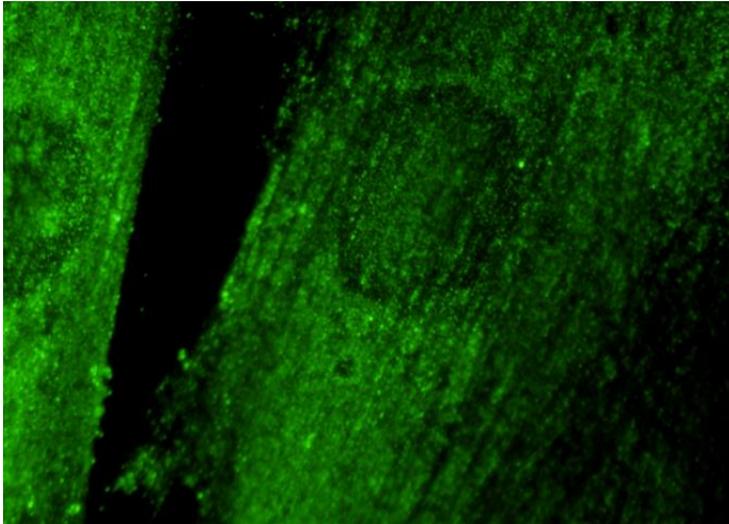


VALORISATION

- 2 brevets licenciés
- 1 enveloppe Soleau
- 1 base de données
- 1 start up



ATM, une protéine que l'on croyait seulement nucléaire ... depuis 1995 ...



ATM passe du cytoplasme au noyau après irradiation !!!

GROUPE I

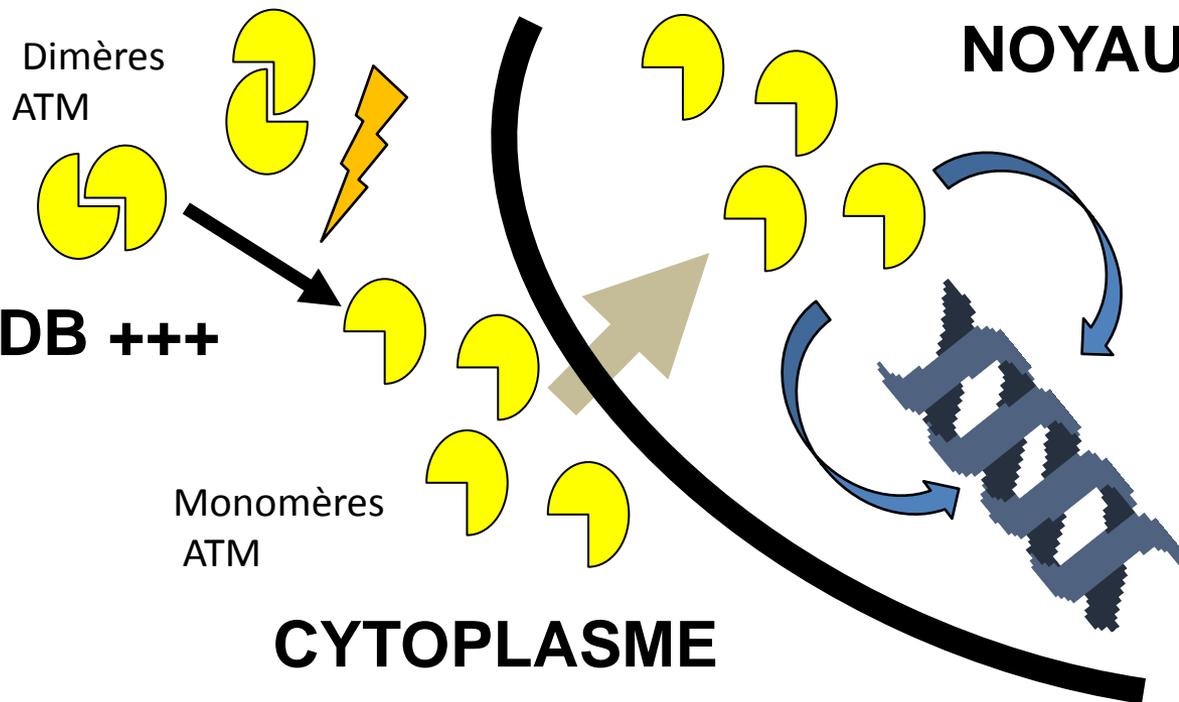
Transit d'ATM rapide

Reconnaissance des CDB +++

Réparation +++

Radiorésistance

Faible risque cancer



GROUPE III

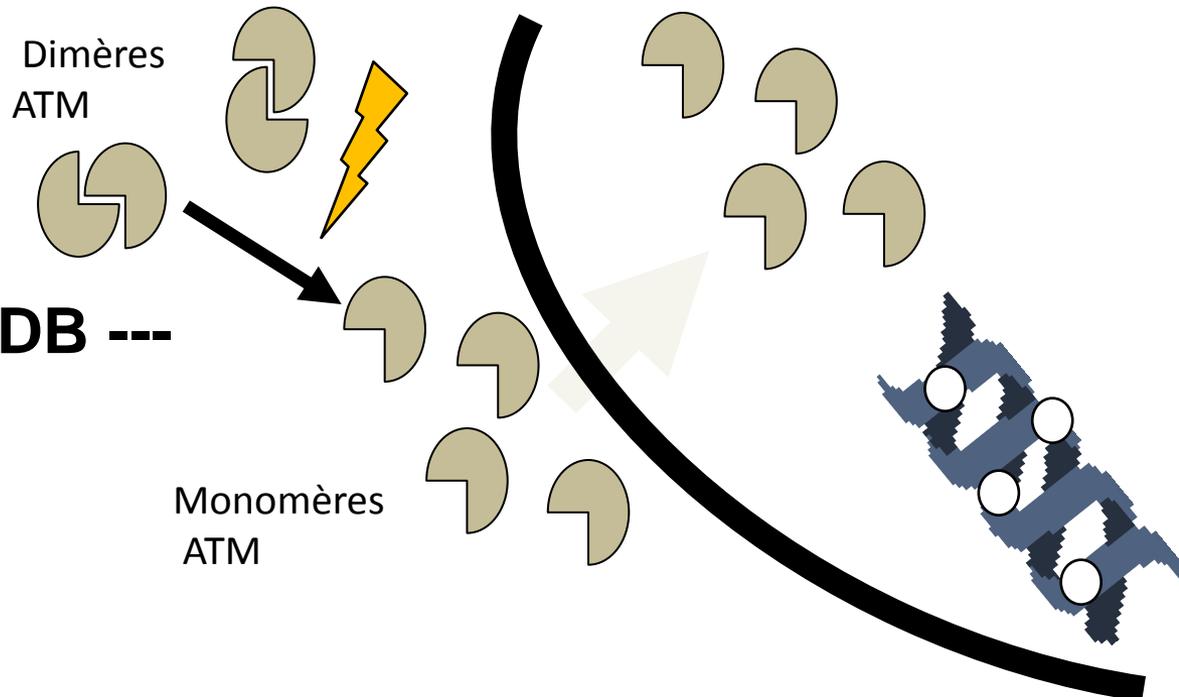
Mutations d'ATM

Reconnaissance des CDB ---

Réparation ---

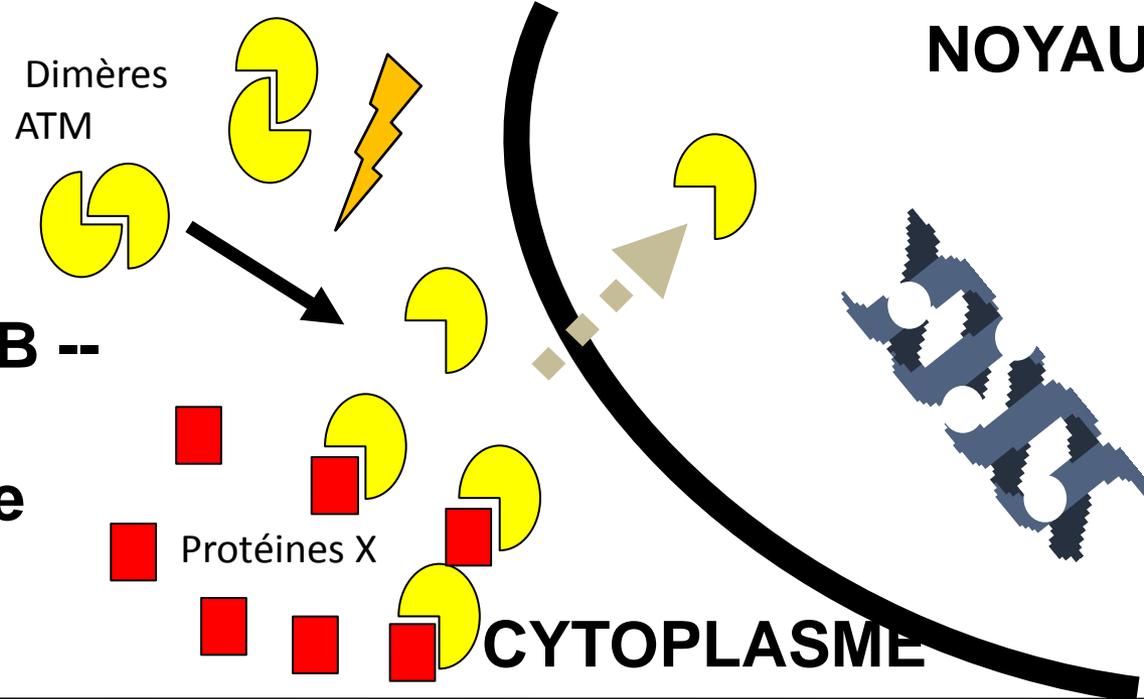
Hyper-radiorésensibilité

Haut risque cancer



GROUPE II

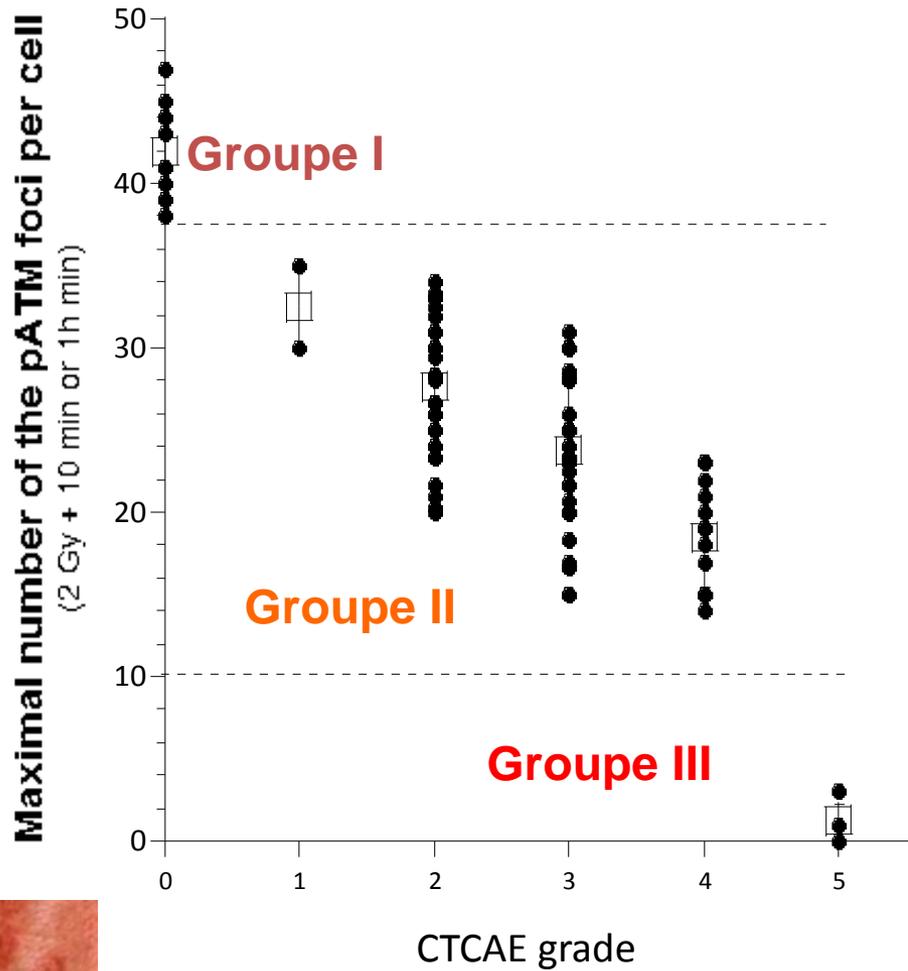
Transit d'ATM retardé
Reconnaissance des CDB --
Réparation --
Radiosensibilité modérée
Haut risque cancer



Bodgi et al. J Theor Biol 2013
Ferlazzo et al. Mol Neurobiol 2014
Bodgi & Foray, Int J Radiat Biol, 2016
Granzotto et al., IJROBP, 2016

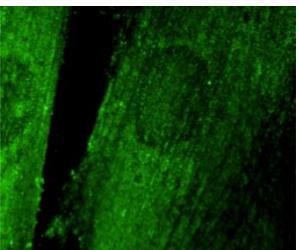
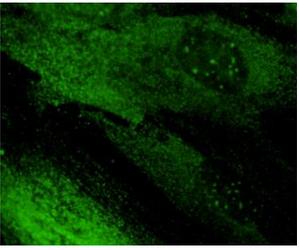
Tissus sains : Relation entre Cassures de l'ADN et réaction clinique

Radio-sensibilité moléculaire



Une relation significative valable :
- pour tout tissu
- réactions précoces ou tardives

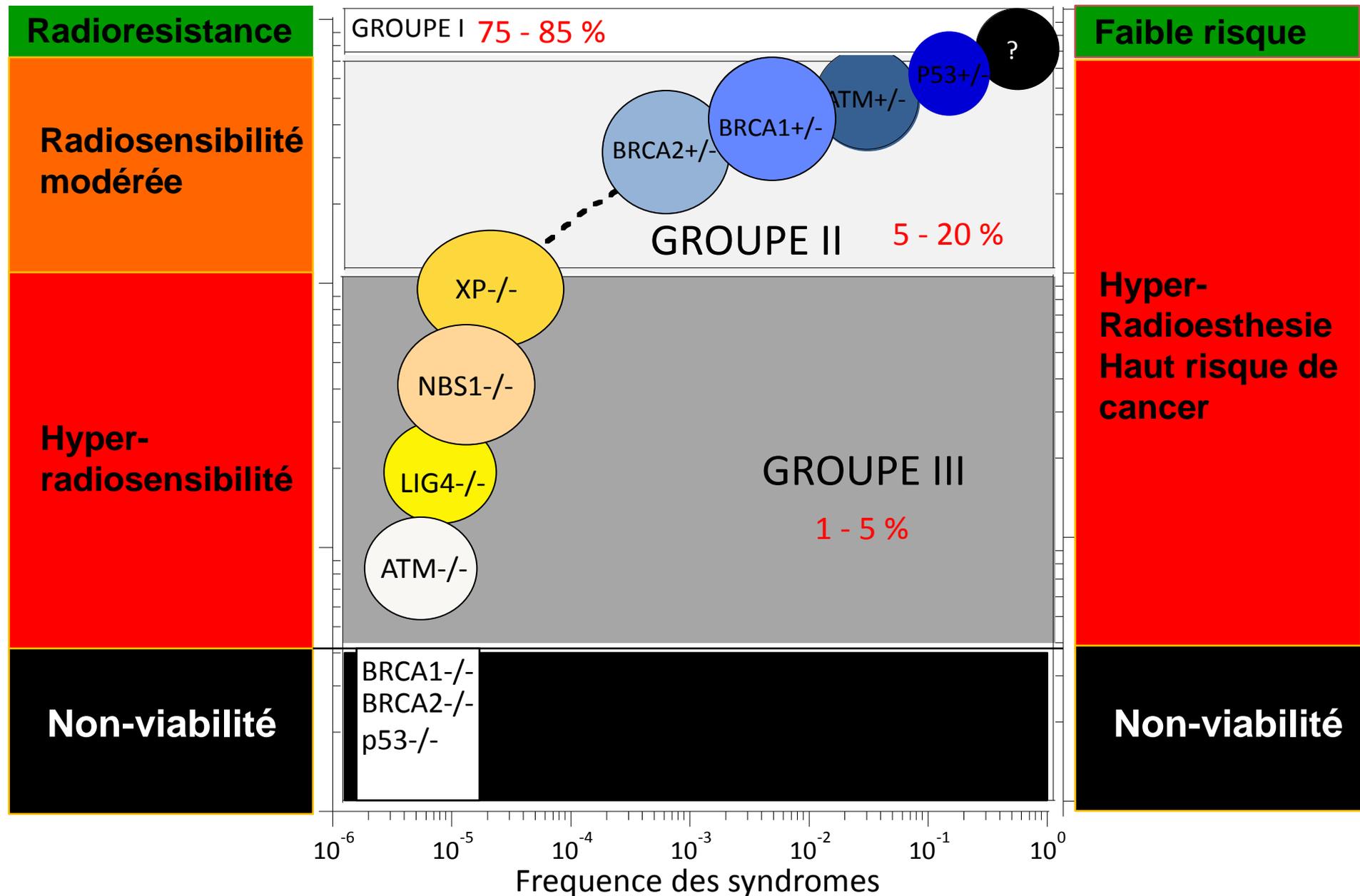
Radio-sensibilité



Impact of the nucleo-shuttling of the ATM protein in the response to radiotherapy: towards a molecular classification of human radiosensitivity

Adeline Granzotto^{1*}, Mohamed Amine Benadjaoud^{2*}, Guillaume Vogin^{1,3}, Clément Devic¹, Mélanie Ferlazzo¹, Larry Bodgi^{1,4}, Sandrine Pereira¹, Laurène Sonzogni¹, Fabien Forcheron⁵, Muriel Viau¹, Aurélie Etaix¹, Karim Malek¹, Laurence Mengue-Bindjeme¹, Clémence Escoffier⁶, Isabelle Rouvet⁶, Marie-Thérèse Zabet⁶, Aurélie Joubert⁷, Anne Vincent¹, Nicole Dalla Venezia¹, Michel Bourguignon⁷, Edme-Philippe Canat⁸, Anne d'Hombres⁹, Estelle Thébaud¹⁰, Daniel Orbach¹¹, Dominique Stoppa-Lyonnet¹¹, Raouf Radgi¹², Eric Doré¹³, Yoann Pointreau¹⁴, Céline Bourcier¹⁵, Pierre Leblond¹⁶, Anne-Sophie Defachelles¹⁶, Cyril Lervat¹⁶, Stéphanie Guey¹⁷, Loic Feuvret¹⁷, Françoise Gilsoul¹⁸, Claire Berger¹⁹, Coralie Moncharmont¹⁹, Guy de Laroche¹⁹, Marie-Virginie Moreau-Claeys², Nicole Chavaudra²⁰, Patrick Combemale²¹, Marie-Claude Biston²¹, Claude Malet²¹, Isabelle Martel-Lafay²¹, Cécile Laude²¹, Ngoc-Hanh Haudesbat^{21,22}, Amira Ziouéche²¹, Ronan Tanguy²¹, Marie-Pierre Sunyach²¹, Séverine Racadot²¹, Pascal Pommier²¹, Line Claude²¹, Frédéric Baleyrier²³, Bertrand Fleury²⁴, Renaud de Crevoisier²⁵, Jean-Marc Simon¹⁷, Pierre Verrelle^{11,26}, Didier Peiffert², Yazid Belkacemi²⁷, Jean Bourhis²⁸, Eric Lartigau¹⁶, Christian Carrie²¹, Florent De Vathaire³, François Eschwege²⁰, Alain Puisieux¹, Jean-Léon Lagrange²⁷, Jacques Balosso²⁹, Nicolas Foray^{1§}

¹INSERM, UMR1052, Cancer Research Centre of Lyon, Lyon, France; ²INSERM UMRS 1018, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France; ³Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-les-Nancy, France; ⁴Université Saint-Joseph, Beirut, Lebanon; ⁵Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Brétigny-sur-Orge, France; ⁶Centre de Biotechnologie Cellulaire et Biothèque, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, France; ⁷Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-Roses, France; ⁸Clinique Jean-Mermoz, Lyon, France; ⁹Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre-Bénite, France; ¹⁰Centre Hospitalier Universitaire, Nantes, France; ¹¹Institut Curie, Paris, France; ¹²Centre Joliot-Curie Rouen, France; ¹³Centre Hospitalier Universitaire, Clermont-Ferrand, France; ¹⁴Centre Hospitalier Régional Universitaire Bretonneau, Tours, France; ¹⁵Institut du Val d'Aurelle, Montpellier, France; ¹⁶Centre Oscar-Lambret, Lille, France; ¹⁷Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France; ¹⁸Hôpital Saint Joseph, Charleroi, Belgique; ¹⁹Centre Hospitalier Universitaire, Saint-Etienne, France; ²⁰Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France; ²¹Centre Léon-Bérard, Lyon, France; ²²Centre Hospitalier Métropole-Savoie, Chambéry, France; ²³Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; ²⁴Centre Marie Curie, Valence, France; ²⁵Centre Eugène-Marquis, Rennes, France; ²⁶Centre Jean-Perrin, Clermont-Ferrand, France; ²⁷Hôpital Henri-Mondor, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Créteil, France; ²⁸Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse; ²⁹Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble, France.

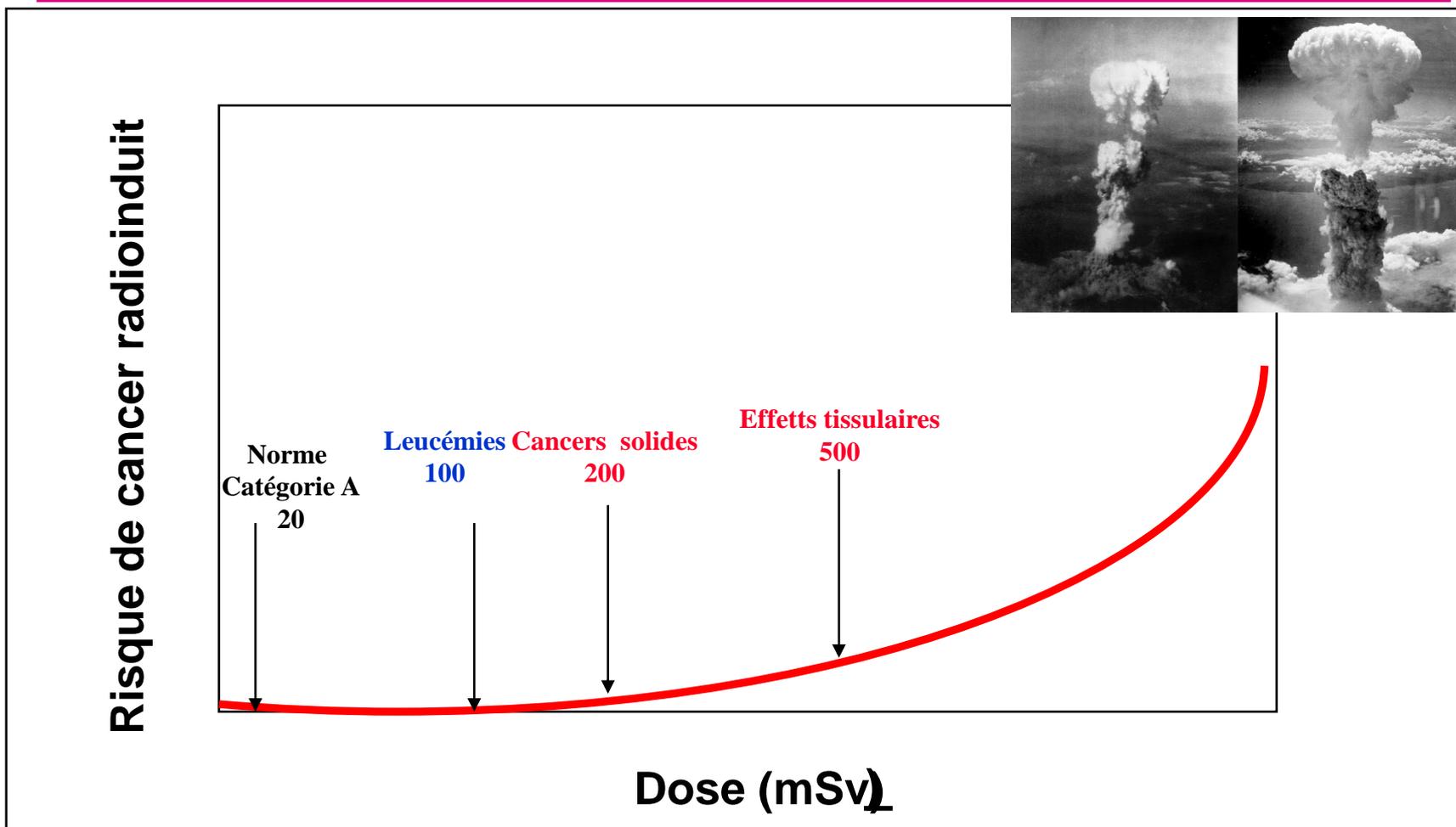


Radiosensibilité

Faibles doses, faibles risques

Risque de cancer radioinduit

Seuil de dose « en une seule fois »

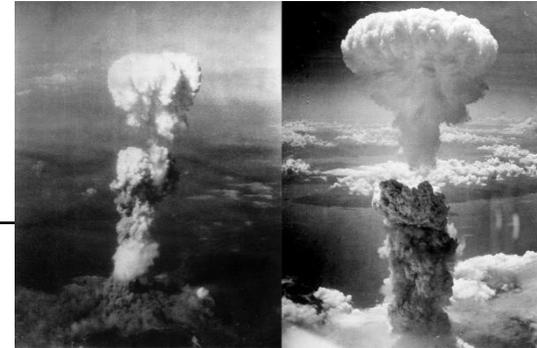
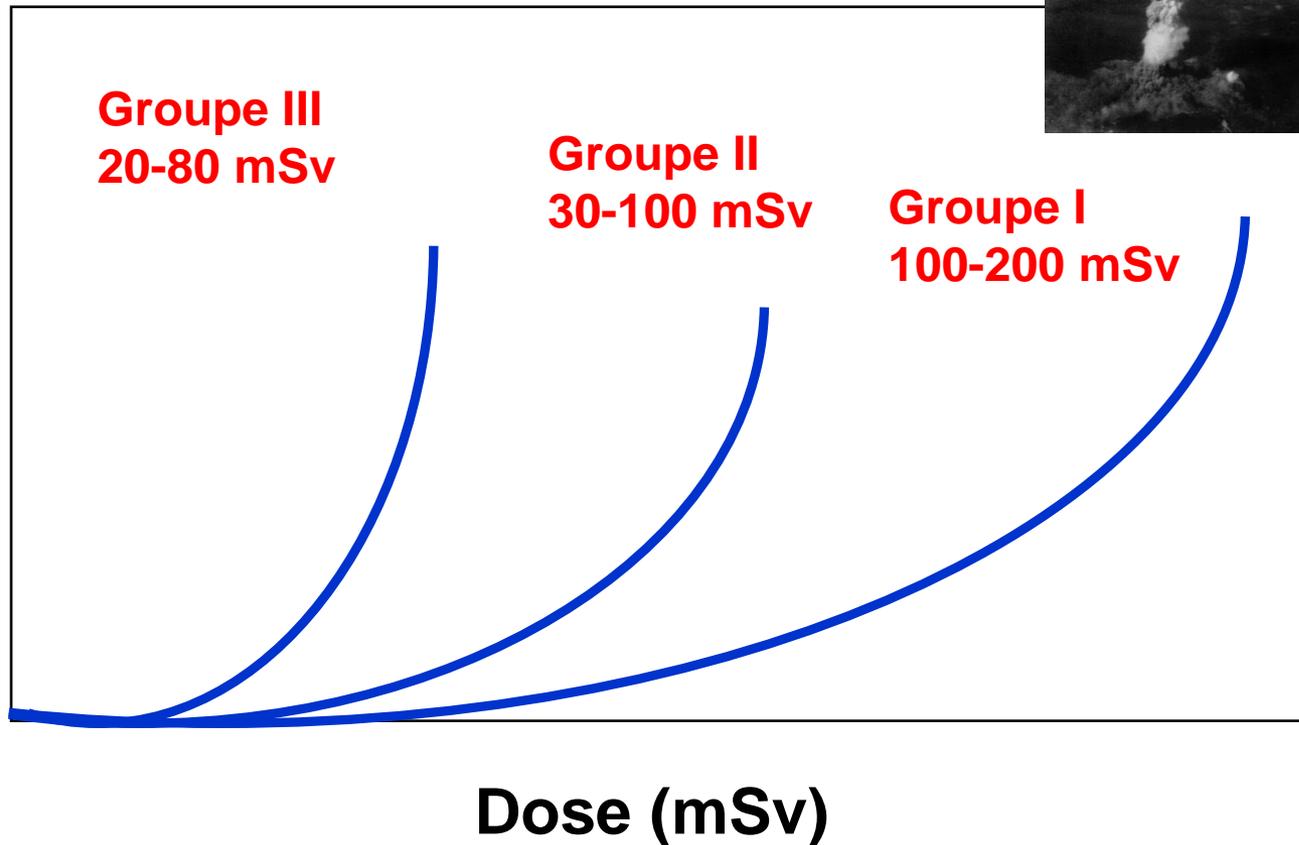


Rappel : seuil leucémies : 100 mSv « en une seule fois »
seuil cancers solides : 200 mSv « en une seule fois »
premiers effets tissulaires : 500 mSv « en une seule fois »

Risque de cancer radioinduit

Le seuil dépend du groupe !

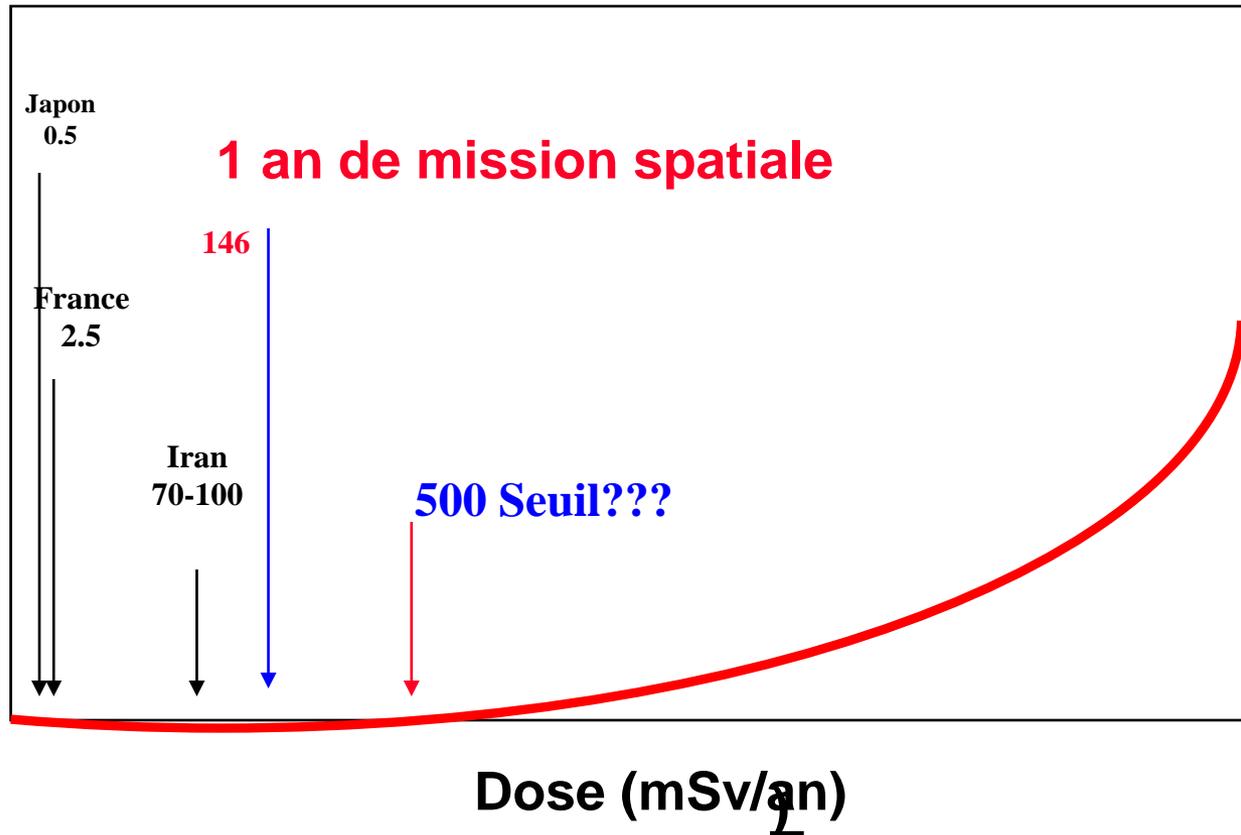
Risque de cancer radioinduit



Risque de cancer radioinduit

Seuil de dose « en mSv/an ?????

Risque de cancer radioinduit



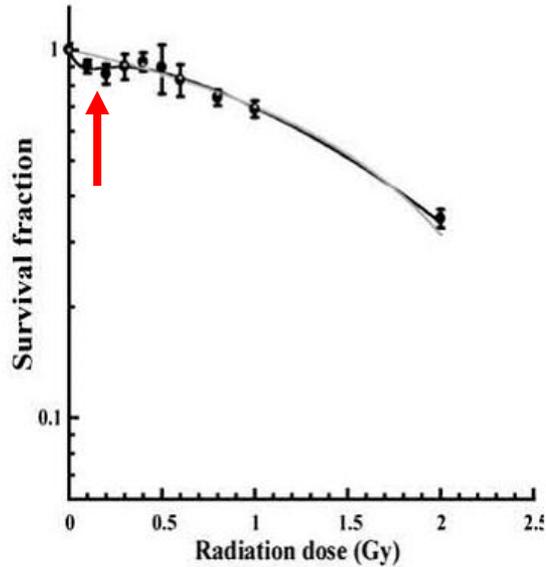
Rappel : radioactivité naturelle : 0.5-70 mSv/an

limite catégorie A: 20 mSv/an

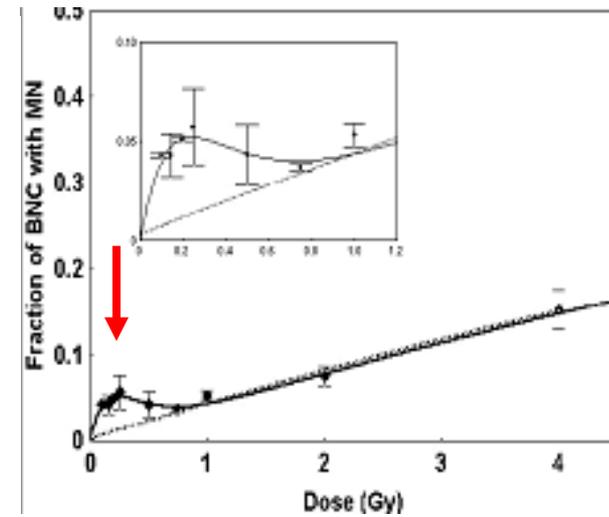
seuil leucémies/cancers solides???? : 500 mSv/an????

Hypersensibilité aux faibles doses

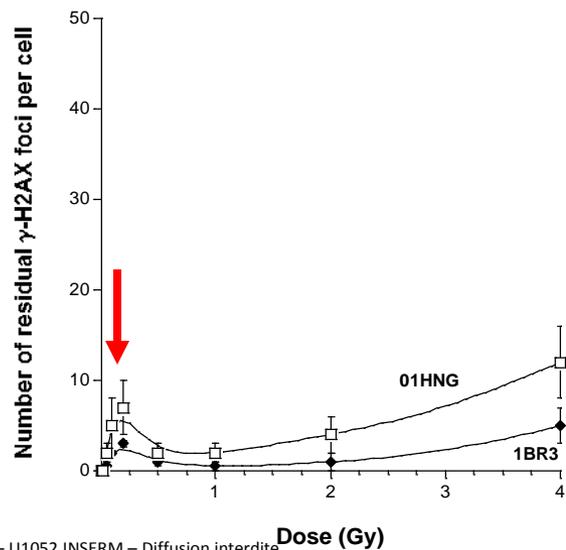
A : Survie cellulaire



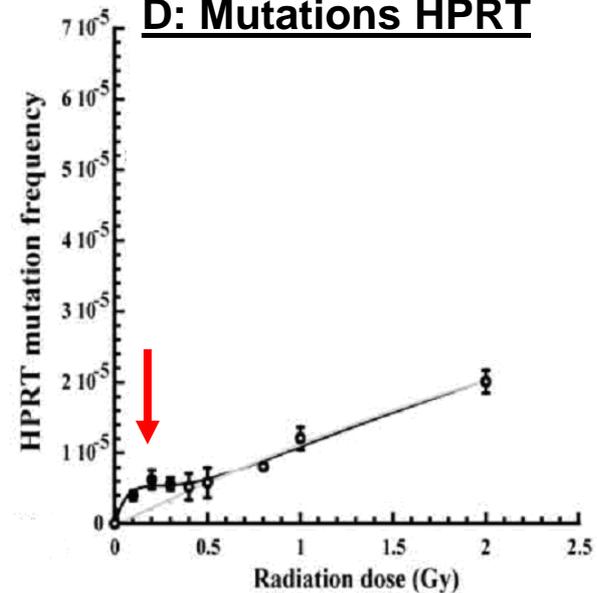
B : Micronoyaux



C : Cassures non réparées

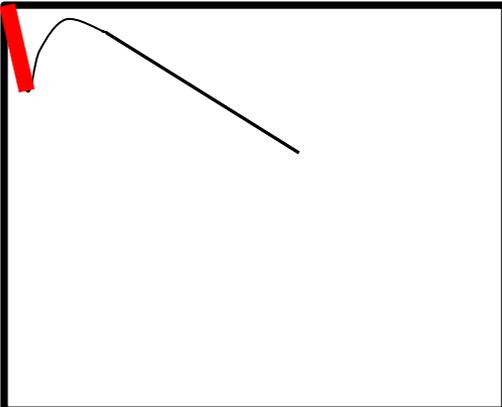


D : Mutations HPRT



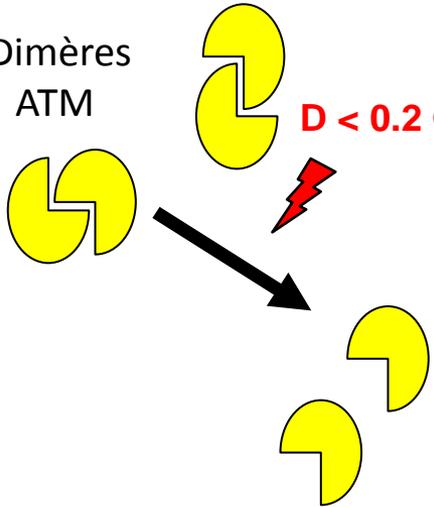
Hypersensibilité aux faibles doses

$D < 0.2 \text{ Gy}$



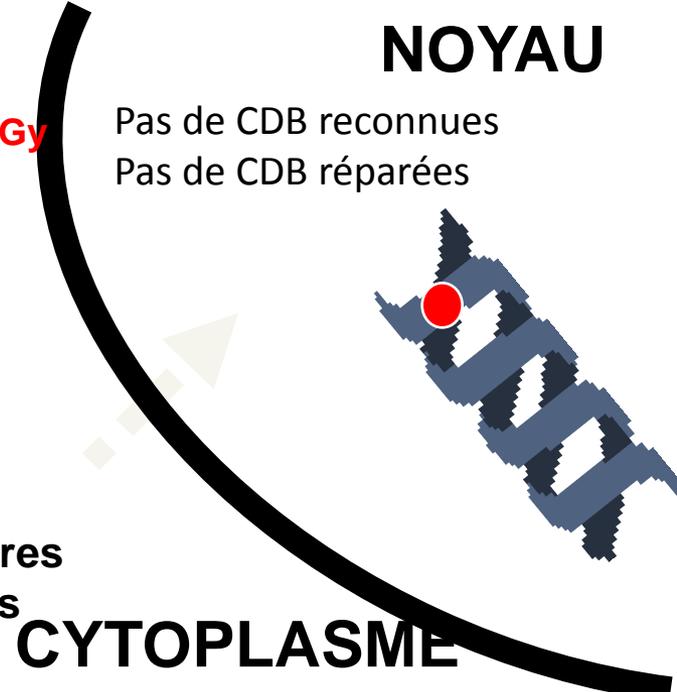
Dimères ATM

$D < 0.2 \text{ Gy}$



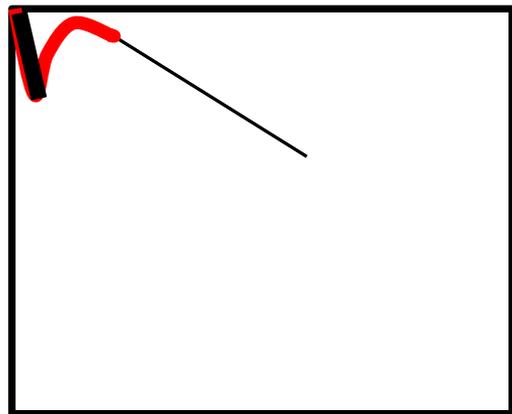
Pas de production de monomères

Pas de diffusion de monomères

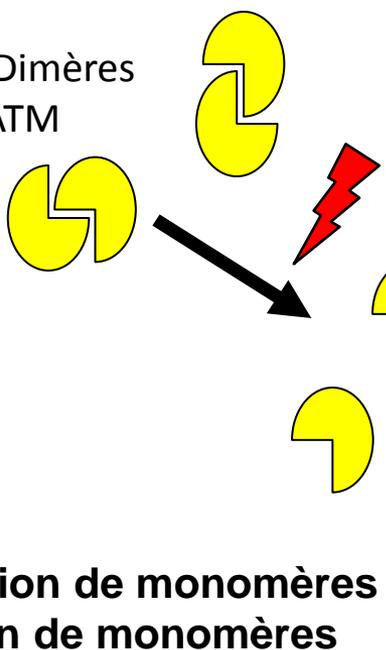


Résistance induite aux faibles doses

$0.2 \text{ Gy} < D < 1 \text{ Gy}$

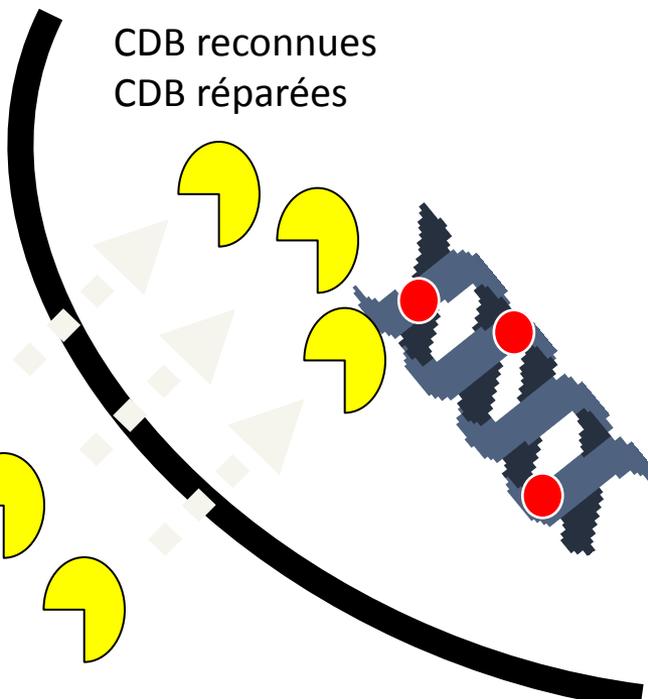


Dimères ATM



Production de monomères

Diffusion de monomères

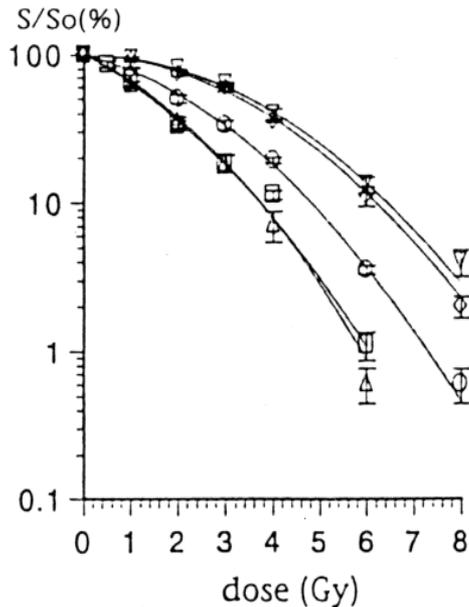


Radiosensibilité

Considérations théoriques

The linear-quadratic model: another enigma of radiobiology

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



Still an empirical model

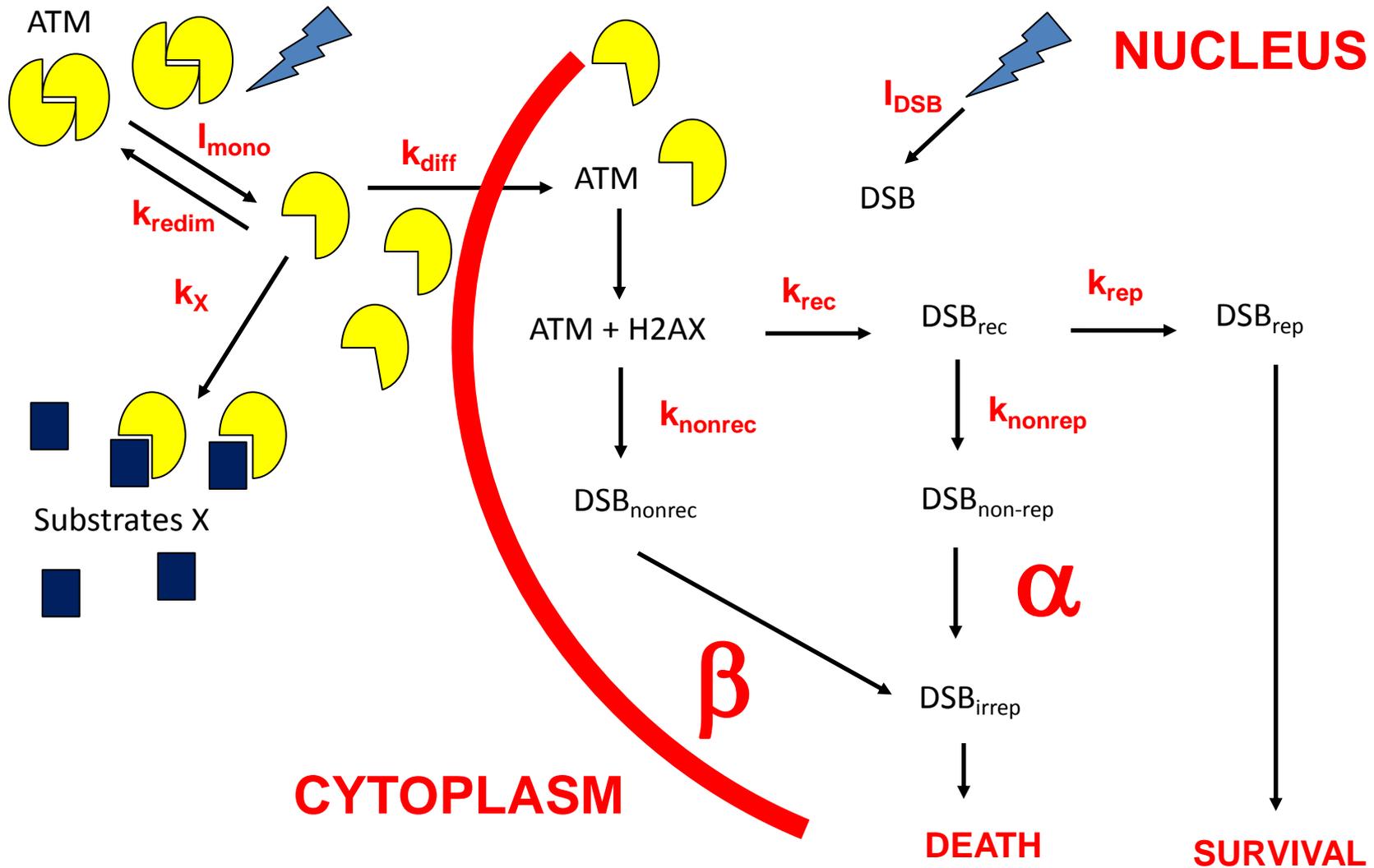
However used extensively by
radiation biologists and
oncologists (α/β ratio)

$0.5 < \alpha/\beta < 5$: late tissue reactions

$\alpha/\beta > 5$: early tissue reactions

What does mean α and β ?

A new interpretation of the linear-quadratic model



BIOCHIMIE

BIO MOL

BIO CELL

New interpretation of the linear-quadratic model

$$\text{Survival } S(D) = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$$

αD Represents Recognized but unrepaired DSB
Describes DSB REPAIR impairments

βD^2 Represents non-recognized and non-repaired DSB
Describes DSB SIGNALING impairments

α/β Reflects the capacity of a cell to mobilize ATM

Radiosensibilité

Conclusions

Aujourd'hui, le grand fossé est comblé?

Réactions
Post-Radiothérapie

Syndromes
génétiques

Fréquent (20%)

Gènes non-identifiés
Mutations plutôt
hétérozygotes



Affecte morbidité
Réactions fatales rares



Echecs pour des tests prédictifs

Très rare (< 1%)

Gènes connus
Mutations
homozygotes



Réactions fatales

Rencontrés en pédiatrie
Théories ultra-moléculaires

Transit d'ATM
Groupe I, II and III
Tests prédictifs