

# Expositions mammographiques

## Effets radiobiologiques

## Dommmages radio-induits de l'ADN



Hôpitaux de Lyon

Catherine Colin  
Centre Hospitalo-Universitaire Lyon Sud

# Mammographies

## Un risque de cancer radio-induit ?

- **Deux domaines de réponse :**

- L'épidémiologie

- La radiobiologie : effets des rayonnements sur ADN

# Mammographie et risque de cancer radio-induit

## Epidémiologie : difficultés et limites



1. Pas de dosimétrie patiente
2. Effectifs nécessaires considérables
3. Pas de prise en compte des effets faibles doses

Uniquement des calculs de risque

*Deck 2009, Hendrick 2010, Yaffe 2011*

# Le cancer du sein radio-induit en général

## Epidémiologie : 4 notions importantes

**1. Les Rayons X sont un carcinogène**

**2. Sein : un organe radiosensible**

*Wt x 2 CIRP, 2007*

**3. Risque avec expositions médicales à répétition**

*Preston 2002, De Vathaire 2008*

**4. Rôle majeur de l'âge à l'irradiation**

Avant 40 ans +++

40-50 ans ?

*Beir VII, Tokunaga 1994, Land 2003, De Vathaire 2008*

# Mammographie < 50 ans

2 populations en dépistage

**Hauts risques dès 30 ans :  
Recommandations internationales**

**IRM  
+ mammo  
1x / an**

**Population générale 40 – 49 :  
Dépistage non préconisé  
sauf cas particuliers**

*Baromètre Santé 2005, INPES 2007*

30 ans

40 ans

50 ans

➤ **Impact mortalité ?**

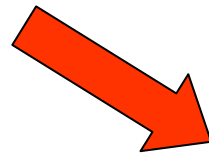
# Hauts risques familiaux de cancer du sein

*BRCA1, BRCA2*  
*PTEN, CHK2,*  
*ATM*

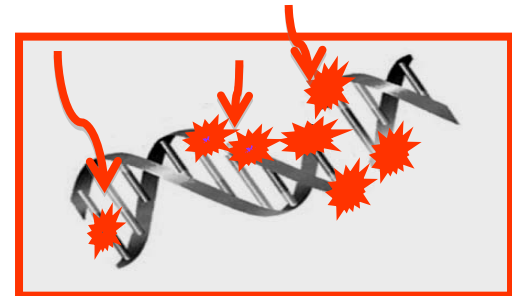
*p53*



Gènes de  
prédisposition  
aux cancers du  
sein



Gènes de  
signalisation,  
arrêt du cycle, réparation  
Lésions Radio-induites

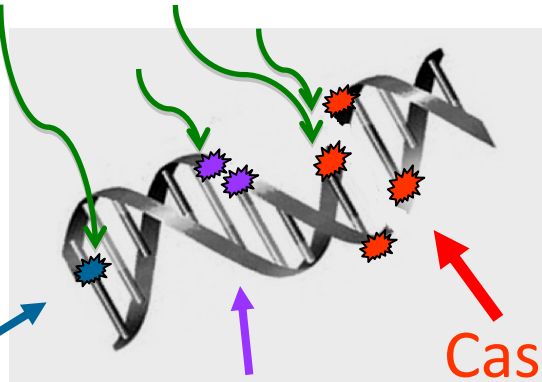


# Mammographie et radiobiologie

## Dommmages radio-induits de l'ADN ?

### Réparation ?

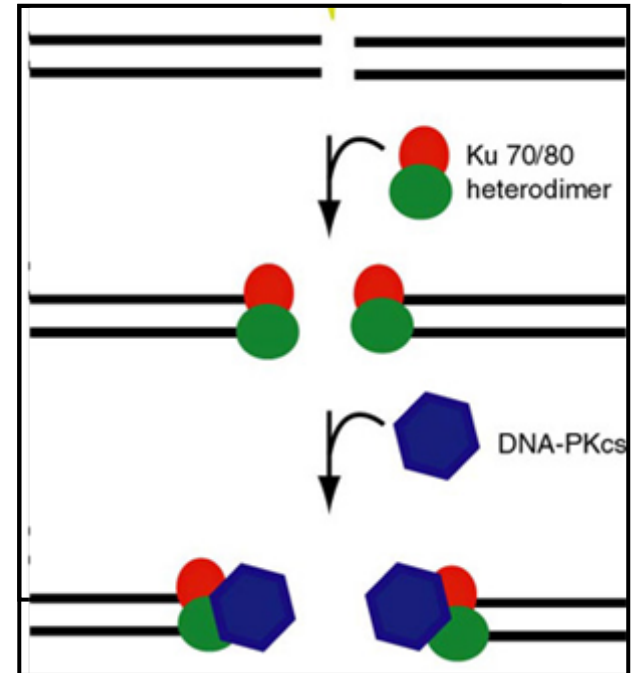
PHOTONS



Dommmages  
de base

Cassures  
simple-brin

Cassures  
double-brin  
Lésions  
complexes



# Radiobiologie

## Particularités des faibles doses

2 phénomènes préoccupants :

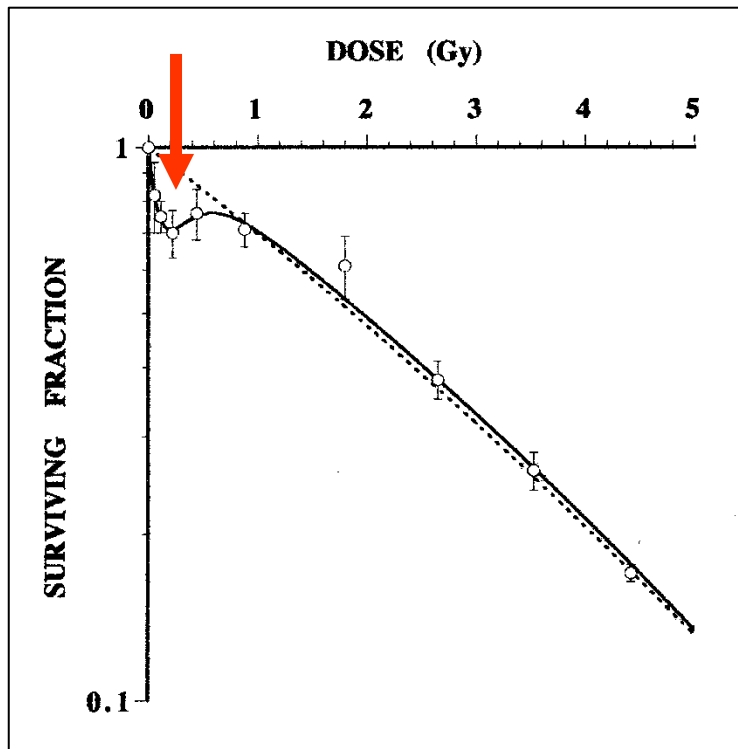
- Hyper « radiosensibilité » aux faibles doses
- Le défaut (retard ?) de réparation



# Radiobiologie

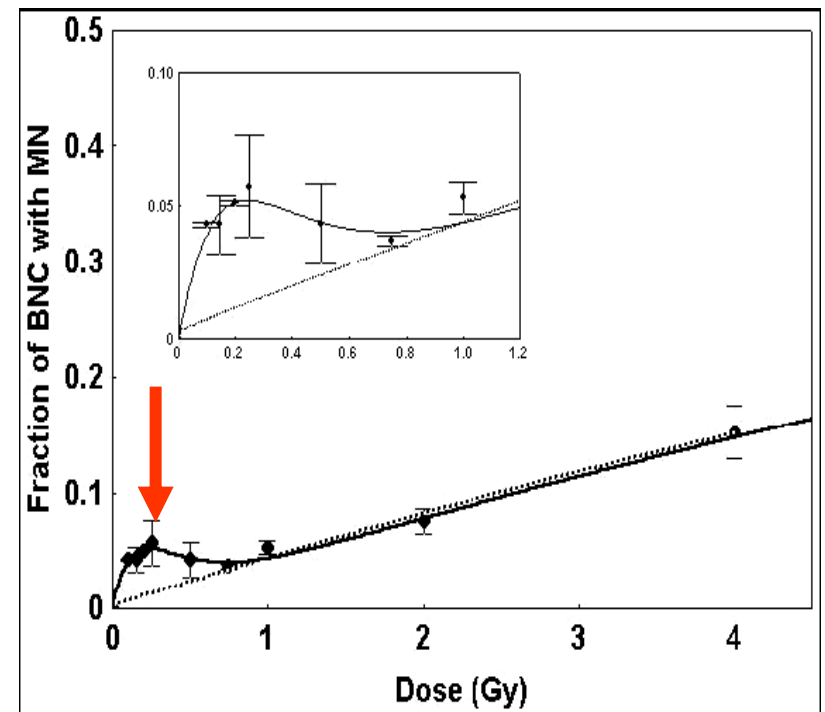
## Phénomènes d'hyper-radiosusceptibilité faibles doses

Effets 1 et 200 mGy  $\sim$  effets dose  $\times$  100



*Joiner et Marples, 2001*

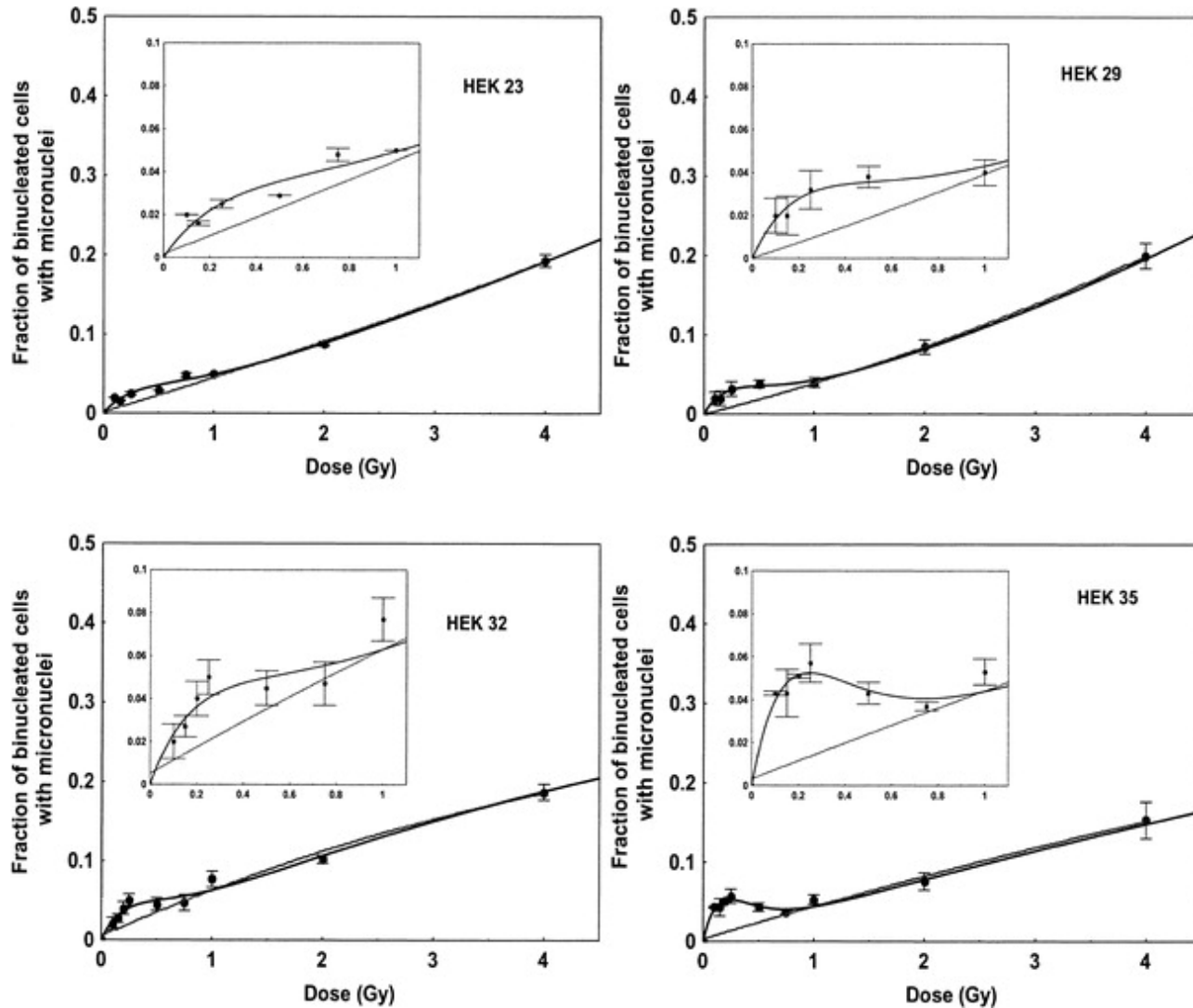
Survie cellulaire et HRS/IRR



*Slonina, 2006, 2007*

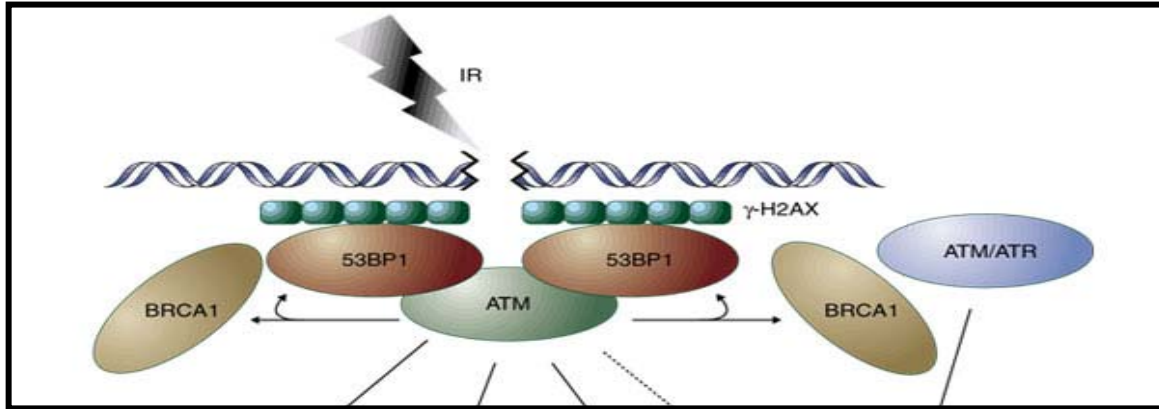
Micronoyaux

# Une radiosensibilité individuelle aux faibles doses



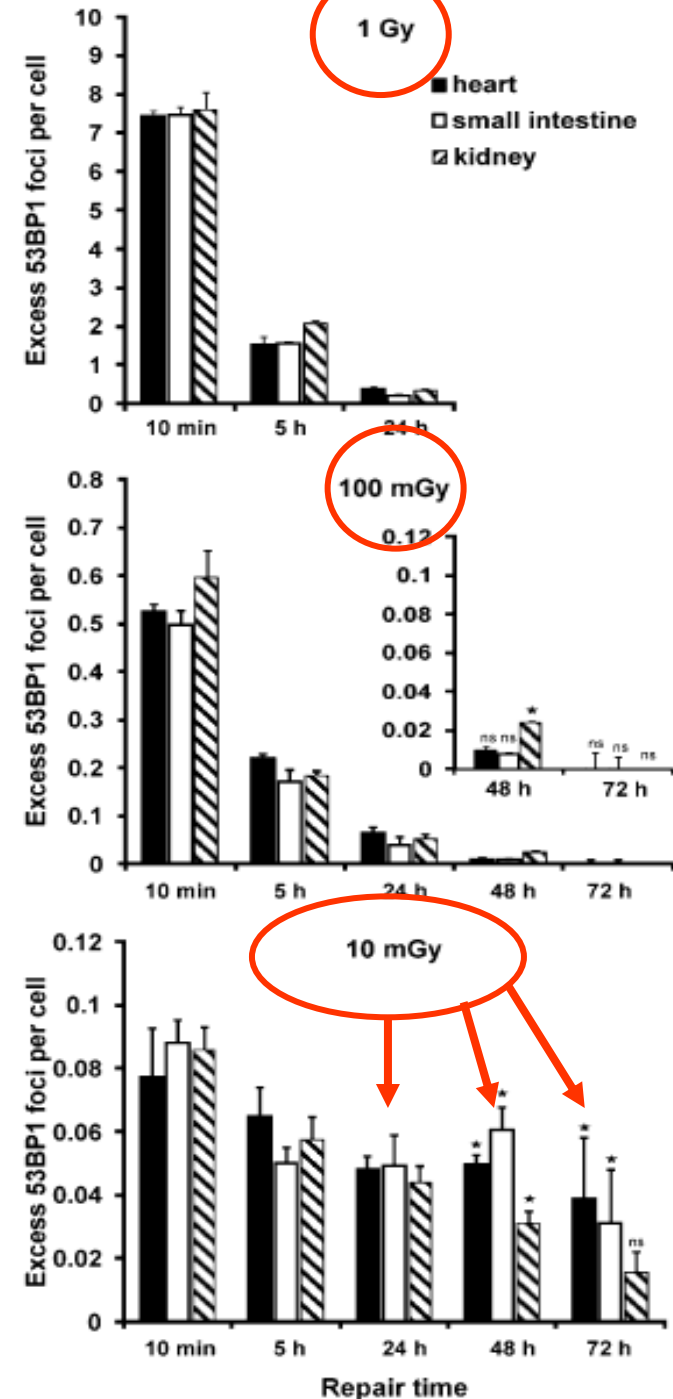
# Radiobiologie

## Défaut de réparation aux faibles doses



A 10 mGy :  
Défaut de réparation  
des dommages à 24h, 48h, 72h

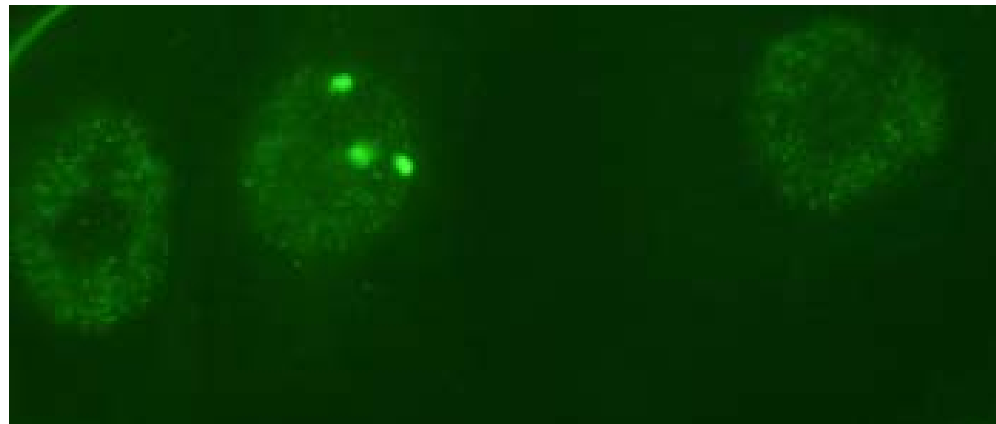
Grudzenski, PNAS 2010

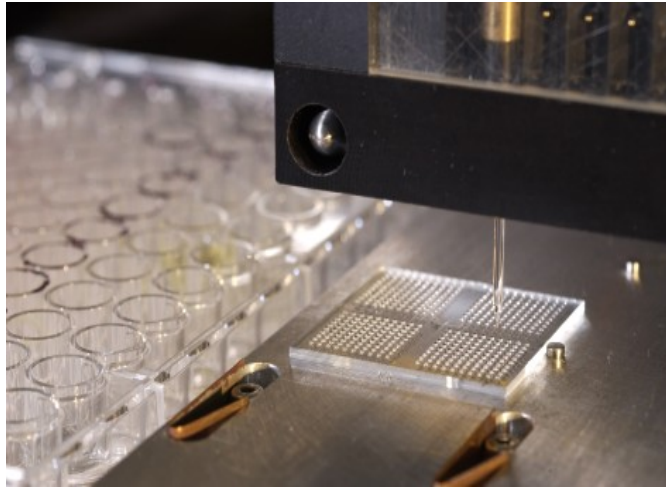




## DNA double-strand breaks induced by mammographic screening procedures in human mammary epithelial cells

Catherine Colin<sup>1,2</sup>, Clément Devic<sup>3</sup>, Alain Noël<sup>4</sup>, Muriel Rabilloud<sup>5,6</sup>, Marie-Thérèse Zobot<sup>7</sup>, Sylvie Pinet-Isaac<sup>8</sup>, Sophie Giraud<sup>9</sup>, Benjamin Riche<sup>5,6</sup>, Pierre-Jean Valette<sup>1</sup>, Claire Rodriguez-Lafrasse<sup>2,10</sup>, & Nicolas Foray<sup>3</sup>





## **1. Le bon modèle cellulaire !**

Epithélium mammaire  
30 patientes (19 FR+11 HR)

**21 500 cellules analysées**



**2 mGy**

**4 mGy**

**2+2 mGy**

**28 kV**

## **2. L'irradiateur adéquat !**

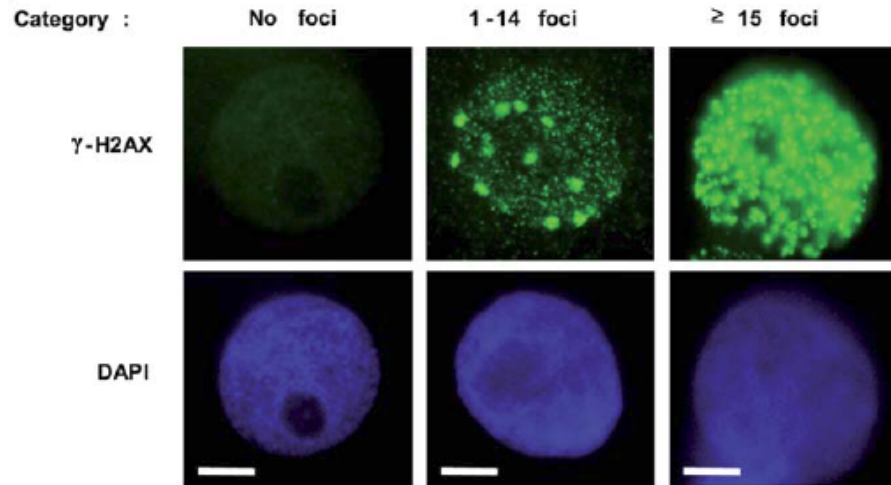
Mammographe

## **3. Marqueurs cassures d'ADN double brin**

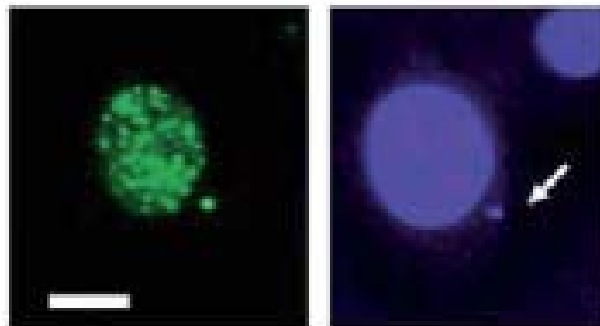
pH2A (immunofluorescence)

à 0 Gy, 10 min et 24 h

# Matériels et méthodes



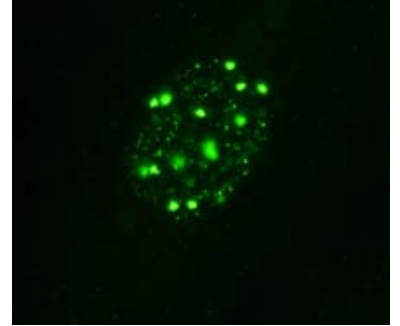
Cassures double-brin



Micronoyaux

# Résultats

## Cassures double-brin $\gamma$ H2AX

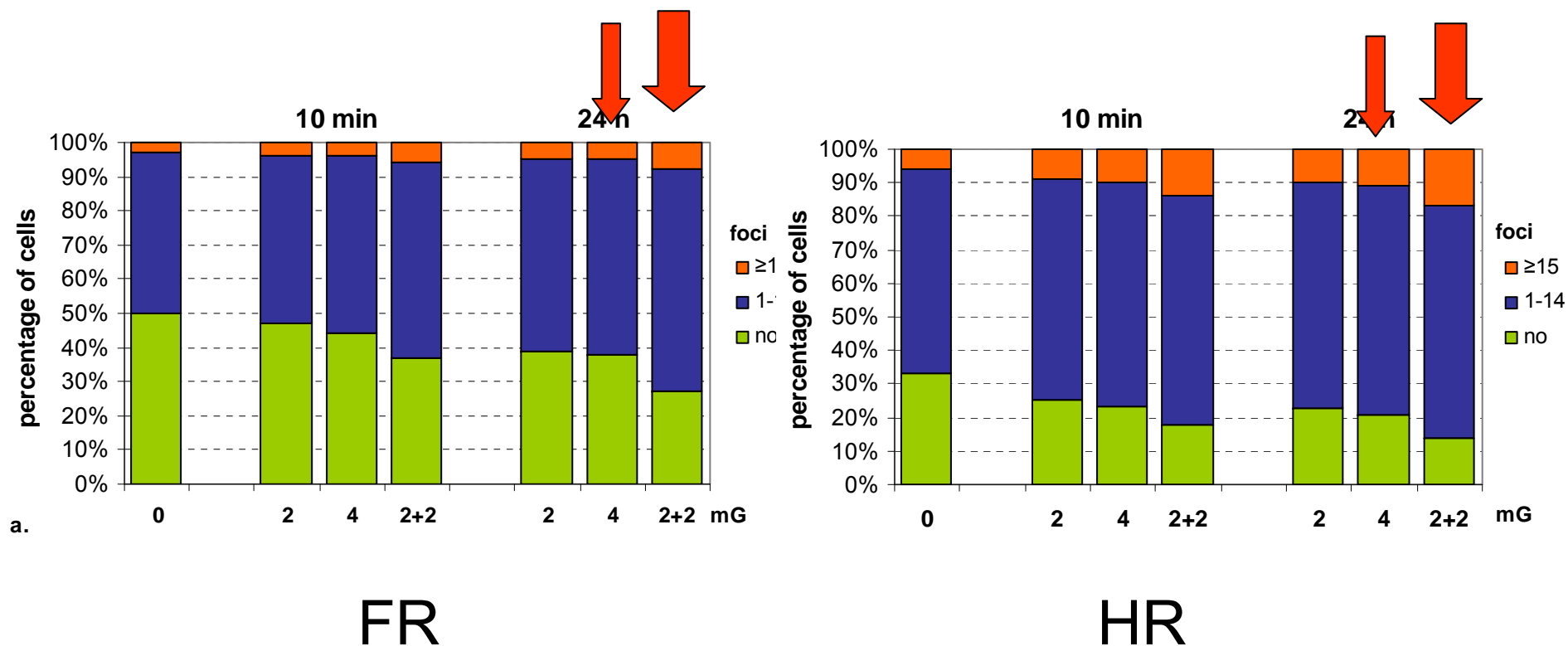


- **Effet dose**  
**Dès 2 mGy (~ une incidence)**
- **Effet répétition de doses en qq min**  
*Effet LORD (LOw-dose and Repeated Dose)*  
**Effet 2+2 mGy > effet 4 mGy**
- **Effets majorés statuts haut risque familial**

# Résultats

## Effet LORD LOw-dose and Repeated Dose 2 incidences mammo

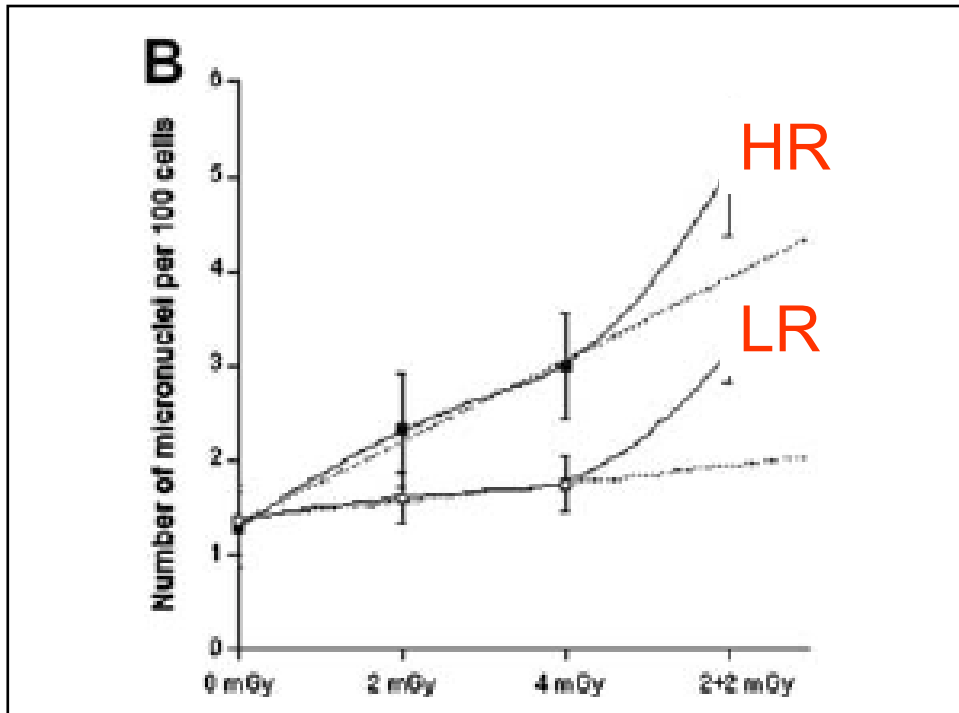
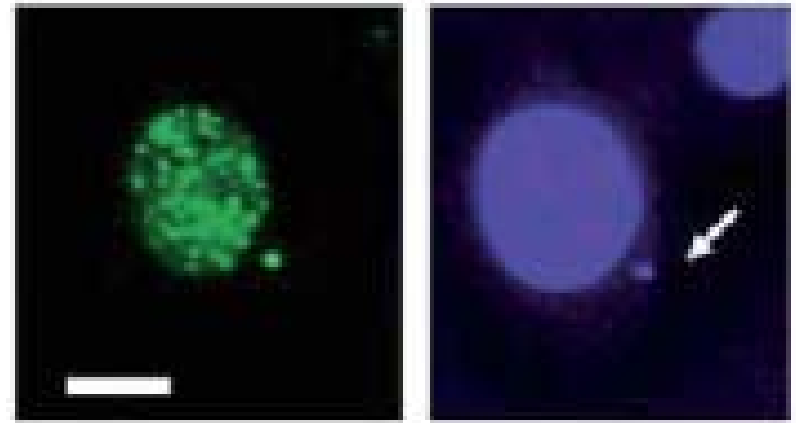
2 mGy + 3 min + 2 mGy (FR  $p < 0,001$ ; HR  $p < 0,12$ )





# Résultats

## Les micronoyaux



➤ Effet répétition de dose

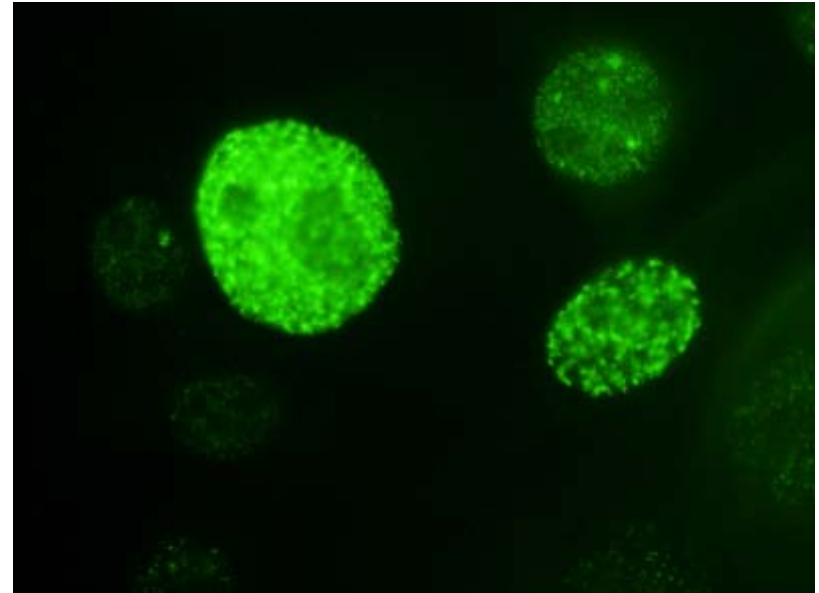
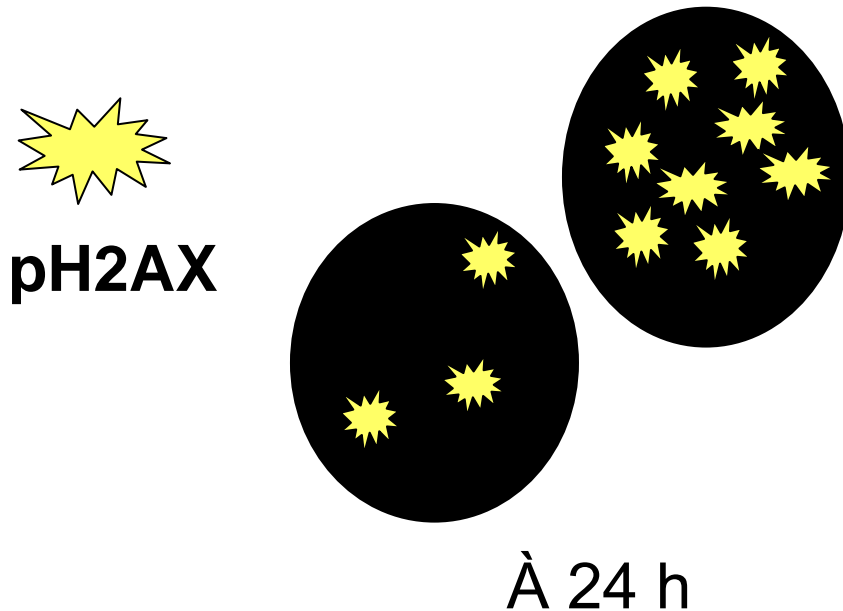
➤ Effet statut familial  
HR= haut risque  
FR = faible risque

Effet répétition de dose en qq min (*LORD effect*)

Interactions syst. enzymatiques de signalisation et réparation

# Résultats

## Des cellules multilésées radio-induites



*C. Colin et al., IJRB 2011*

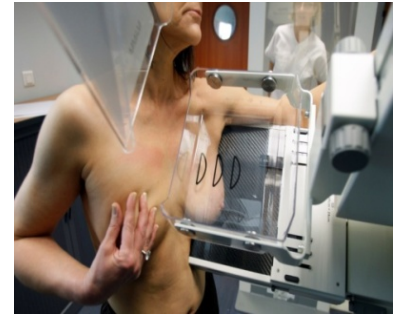
- Vers la mort cellulaire ?
- Viable et tolérance aux cassures double-brin ?

*Chow et Rubin, 1999*

# Conclusions

Dommages radio-induits

Quel transfert vers la clinique ?



## ➤ Femmes à haut risque familial

Modalités de dépistage ? Un seul cliché par sein (+ IRM)

*High familial risk of breast cancer:*

*Only one single view in screening*

*C. Colin & N. Foray, The Breast in press*

## ➤ Mammographie systématique avant 50 ans ?

Epidémiologie + radiobiologie

Si justification d'un bénéfice (DGS Septembre 2011)

Mise à jour des recommandations hors D.O. (HAS)

Tomosynthèse ? Angiomammographie ?

# Conclusions

## Des enjeux majeurs de santé publique

### ➤ **Nécessité de données radiobiologiques**

- **Population générale faible risque**
- **Risque intermédiaire**
- **Hauts risques**
  - Génétique**
  - Post-radiothérapie**



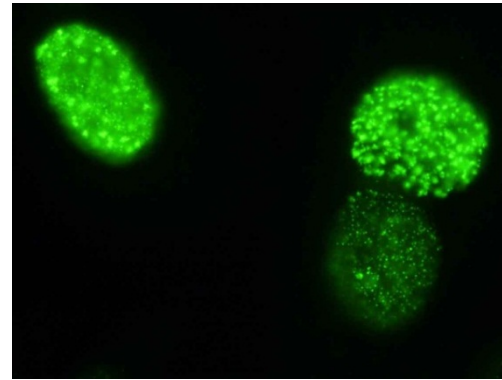
# Perspectives

## Etude multicentrique nationale

Coordonnateur C. Colin

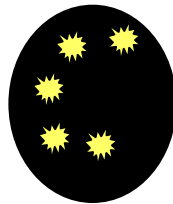
Etude financement INCa en cours

## Epithélium mammaire



Colin, Devic & Foray

Radiobiologie  
Dommages  
Réparation



Cancers ?

- Mutagénicité
- Transformation cellulaire
- Interaction avec microenvironnement

*Eccles, Mutation Research 2011*

*Ansieau, Cancer cell 2008*

*Nguyen, Cancer cell 2011*

*Merci*

- *Aux patientes....*
- *Projet financé par :*  
*Les Hospices Civils de Lyon*  
*Le comité radioprotection EDF*
- *Le service de radiologie CHU Lyon Sud du Pr PJ Valette*
- *Equipe Radiobiologie Nicolas Foray*
- *Biotechnologie cellulaire, génétique, biostatistiques HCL*
- *Service de Physique Nancy 2*
- *Equipe 4 de l'EA 3738 Université Lyon 1*

