

# Prise en compte de la radiosensibilité individuelle ?

Michel Bourguignon

Professeur de Biophysique et médecine nucléaire

Faculté de médecine Simone Veil

Université Paris Saclay / UVSQ

pr.michel.bourguignon@gmail.com

« LES DÉFIS DE RADIOPROTECTION EN RADIOTHÉRAPIE EXTERNE »

Journée Technique SFRP – 26 septembre 2019 – Paris (Espace Van Gogh)

# La réponse individuelle aux rayonnements ionisants

## Une évidence historique (oubliée): nous ne sommes pas égaux vis-à-vis des RI

- Décembre 1895 Roentgen découvre les Rayons X
- Février 1896 Becquerel découvre la radioactivité
- 1896 : première radiothérapie par Victor Despeignes
- 1901 : première description d'effets délétères cutanés des rayons du radium par Pierre Curie
- 1902 : premier cancer radio-induit décrit par Frieben
- 1911 : première description d'une différence de sensibilité aux RX par Léon Bouchacourt

# La réponse individuelle aux rayonnements ionisants

## 1- Radiosensibilité individuelle

- Réactions tissulaires significatives (précoces ou tardives qui affectent la qualité de vie) après de fortes doses de RI (p.ex. radiothérapie sans erreurs dans la délivrance de la dose)
- Liée à des morts cellulaires et la perte de clonogénicité

## 2- Radiosusceptibilité individuelle

- Prédisposition au cancer radio-induit
- Associée à la survie de cellules transformées, à une instabilité génomique et une carcinogénicité

## 3- Radiodégénérescence individuelle

- Effets dégénératifs (cataracte, effets cardiovasculaires...) liés à une sénescence cellulaire et tissulaire

# La réponse individuelle aux rayonnements ionisants

- 1- Radiosensibilité individuelle**
- 2- Radiosusceptibilité individuelle**
- 3- Radiodégénérescence individuelle**

**La séparation des mots et des concepts a été rendue nécessaire du fait de la confusion sémantique grave dans la littérature internationale à propos de la radiosensibilité (radiosensitivity, strahlenempfindlichkeit).**

Les personnes radiosensibles sont aussi radiosusceptibles mais on peut être radiosusceptible (et prédisposé au cancer) sans être radiosensible (p.ex. Li Fraumeni p53)

# La radiosensibilité individuelle

## De grandes revues de littérature

- Human radiosensitivity, HPA 2003
- Foray, Bourguignon, Hamada. Individual response to ionizing radiation. *Mutation Research* 770 (2016)
- Seibold, Auvinen, Averbeck, Bourguignon et al., Clinical and epidemiological observations on individual radiation sensitivity and susceptibility. *International Journal of Radiation Biology* 2019
- Gomolka, Blyth, Bourguignon et al. Potential screening assays for individual radiation sensitivity and susceptibility and their current validation state. *International Journal of Radiation Biology* 2019

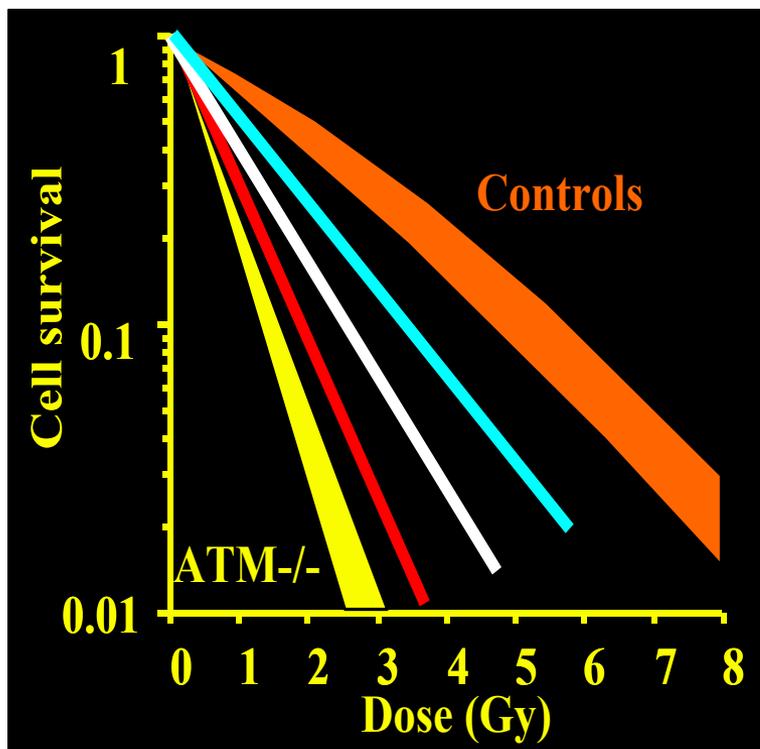
**La création d'un groupe de travail de la CIPR (Nov 2018) –TG111 : Factors Governing the Individual Response of Humans to Ionising Radiation**



# Radiosensibilité individuelle et radiothérapie

1981 : premières corrélations avec la radiosensibilité individuelle

**La radiosensibilité humaine clinique =  
fraction de survie à 2Gy in vitro**



- Les courbes de survie ne se croisent jamais
- Il y a un continuum dans les réponses aux RI
- Il y a une corrélation quantitative entre la fraction de survie à 2Gy et le contrôle tumoral local

# Radiosensibilité individuelle et radiothérapie

The genetic syndromes associated with radiosensitivity :  
an obvious link to DSB repair (70%)

but there are exceptions (30%)

SYNDROMES	MUTATED GENE	SF2
<b>Ataxia telangiectasia (classical homoz.)</b>	<b>ATM</b>	<b>1-5</b>
<b>Syndrome Ligase IV</b>	<b>LIG IV</b>	<b>2-6</b>
<b>Nijmegen syndrome</b>	<b>NBS1</b>	<b>5-9</b>
➔ <b>Progeria</b>	<b>Lamin A</b>	<b>8-19</b>
<b>Ataxia telangiectasia (variant homoz.)</b>	<b>ATM</b>	<b>10-15</b>
➔ <b>Usher's syndrome</b>	<b>USH</b>	<b>15-20</b>
<b>Cockayne's syndrome</b>	<b>CS</b>	<b>15-30</b>
<b>Xeroderma Pigmentosum</b>	<b>XP</b>	<b>15-30</b>
<b>AT-Like Disorder</b>	<b>MRE11</b>	<b>15-40</b>
➔ <b>Huntington Chorea</b>	<b>IT15</b>	<b>18-30</b>
➔ <b>Gardner's syndrome</b>	<b>APC</b>	<b>20-30</b>
<b>Turcot's syndrome</b>	<b>hMSH2</b>	<b>20-30</b>
<b>Fanconi anemia and BRCA2 mutations</b>	<b>FANC</b>	<b>20-40</b>
<b>BRCA1 mutations</b>	<b>BRCA1</b>	<b>20-40</b>
<b>Artemis mutations</b>	<b>Artemis</b>	<b>20-40</b>

1  
to  
40 x



# Radiosensibilité individuelle et radiothérapie

**Table 1**

The major human syndromes associated with radiosensitivity and/or radiosusceptibility<sup>a</sup>.

Syndromes	Mutated Genes	Major defective mechanism	Cancer predisposition	Clinical sensitivity to IR <sup>b</sup>	SF2 of fibroblastic and normal cell strains <sup>a,c</sup>
Ataxia telangiectasia	ATM homozygous mutations	DSB signaling and repair	Leukemia, Lymphoma	+++	1-5
Ligase IV	Lig IV homozygous mutations	NHEJ	Leukemia, Lymphoma	+++	2-6
Nijmegen	NBS1 homozygous mutations	DSB signaling and repair	Leukemia, Lymphoma	+++	5-9
Hutchinson-Gilford (progeria infantum)	Lamin A homozygous mutations	Nuclear membrane	No	+++	8-19
Bruton's disease (agammaglobulinemia)	BTk homozygous mutations	V(D)J recombination	No	+++	30
Hypo-gammaglobulinemia	Lig I	NER	No	+++	11
Glutathione synthetase deficiency	GSS	Glutathione cycle	No	+++	14
ICF syndrome	DNMT3B	DNA methylation DSB signaling and repair	No	+++	14
Huntington's disease	HTT	DNA methylation DSB signaling and repair	No	++	19
Neurofibromatosis type I (Von Recklinghausen)	NF1	DSB signaling and repair	Central and peripheral nervous system tumors	++	15-20
Tuberous sclerosis	TSC genes	DSB signaling and repair	Central and peripheral nervous system tumors	++	24
Cockayne syndrome	CS genes	NER/TCR	Skin cancers but not for all mutations genes	0/++	15-30
Xeroderma pigmentosum	XP genes	NER/TCR	Skin cancer	0/++	15-30
AT like disorders	MRE11	DSB signaling and repair	?	0/++	15-40
Fanconi anemia	FANCA gene	HR	Leukemia, squamous cell carcinoma, breast cancer	0/++	15-40
AT <sup>-/-</sup>	ATM heterozygous mutations	DSB signaling and repair	High risk of breast cancer	0/++	20-30
Li-Fraumeni syndrome	p53	DSB signaling and repair Cell cycle regulation Apoptosis regulation	Different types of cancer: breast, brain, leukemia, sarcoma	0/+	20-30
Turcot and Gardner syndromes	APC genes	Cell adhesion	Mainly colorectal cancer	0/+	20-30
Severe combined immunodeficiency	Artemis	V(D)J recombination	Lymphoma	0/+	20-40
Hereditary breast/ovary cancer	Cernunos/XLF	NHEJ			
Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome	BRCA2	HR	Breast/ovary cancer	0/+	20-40
	PtCH1	Embryonic structures Proliferation regulation	Non-melanoma skin cancer	0/+	20-50
Hereditary retinoblastoma cancer	RB1	Membrane trafficking DSB signaling and repair Cell cycle regulation Apoptosis regulation	Retinoblastoma, sarcoma, melanoma, lung cancer, breast cancer	0/+	30-50
Hereditary breast/ovary cancer	BRCA1	HR	Breast/ovary cancer	0/+	30-50
Bloom's syndrome	BLM RecQ	HR/TLS	leukemia, lymphoma	0/+	30-50
Rothmund-Thomson syndrome	RecQ4	HR/TL5	osteosarcoma	0/+	30-50
Werner syndrome	WRN RecQ	HR/TL5		0/+	30-50
Hereditary non polyposid colorectal cancer (Lynch syndrome)	MMLH1, MSH2/6, hPMS2	MMR	Colorectal cancer	0/+	30-50
Radioreistance	-	-	No	0	50-70 <sup>d</sup>

Foray N, Bourguignon M and Hamada N. Individual response to ionizing radiation. Mutation Research 770 (2016) : 369–386

- 27 syndromes with a genetic trait in this list
- All together > 5% of the population (ATM+/- = 1.5 %)

- Many other patients without known genetic trait exhibit clinical radiosensitivity
- Up to 20% of the population ?

# Radiosensibilité individuelle et radiothérapie

## Des cohortes et des bio-banques pour étudier la radiosensibilité individuelle

**Cohortes dédiées à la radiosensibilité composées de patients adressés pour des études de radiobiologie du fait d'une radiosensibilité clinique**

- COPERNIC (France)
- RILA (France + autres pays)
- RTOG/EORTC trials (nombreux pays)

### **Autres cohortes en oncologie**

- REQUITE (EU)

### **Autres cohortes et biobanques**

- Biobank of Eastern Finland
- CONSTANCES (France)
- EPIC (IARC)
- NAKO (Germany)
- UK Biobank

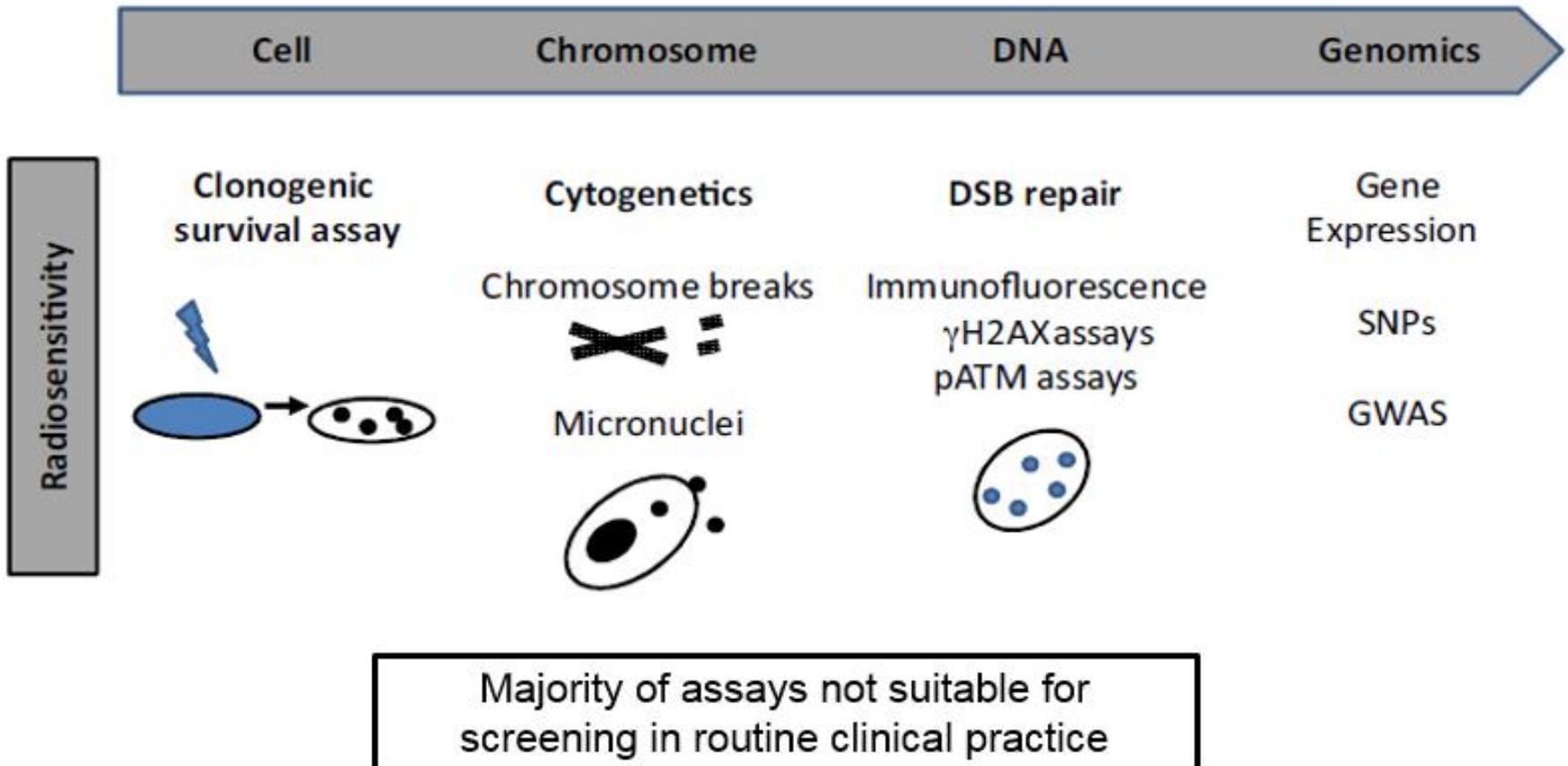
# Radiosensibilité individuelle et radiothérapie

## Quelles techniques pour l'étude de la radiosensibilité individuelle ?

- Réactions tissulaires significatives (précoces ou tardives qui affectent la qualité de vie) après de fortes doses de RI (radiothérapie sans erreurs dans la délivrance de la dose)
- Liée à des morts cellulaires et la perte de clonogénicité
- L'ADN est la cible principale

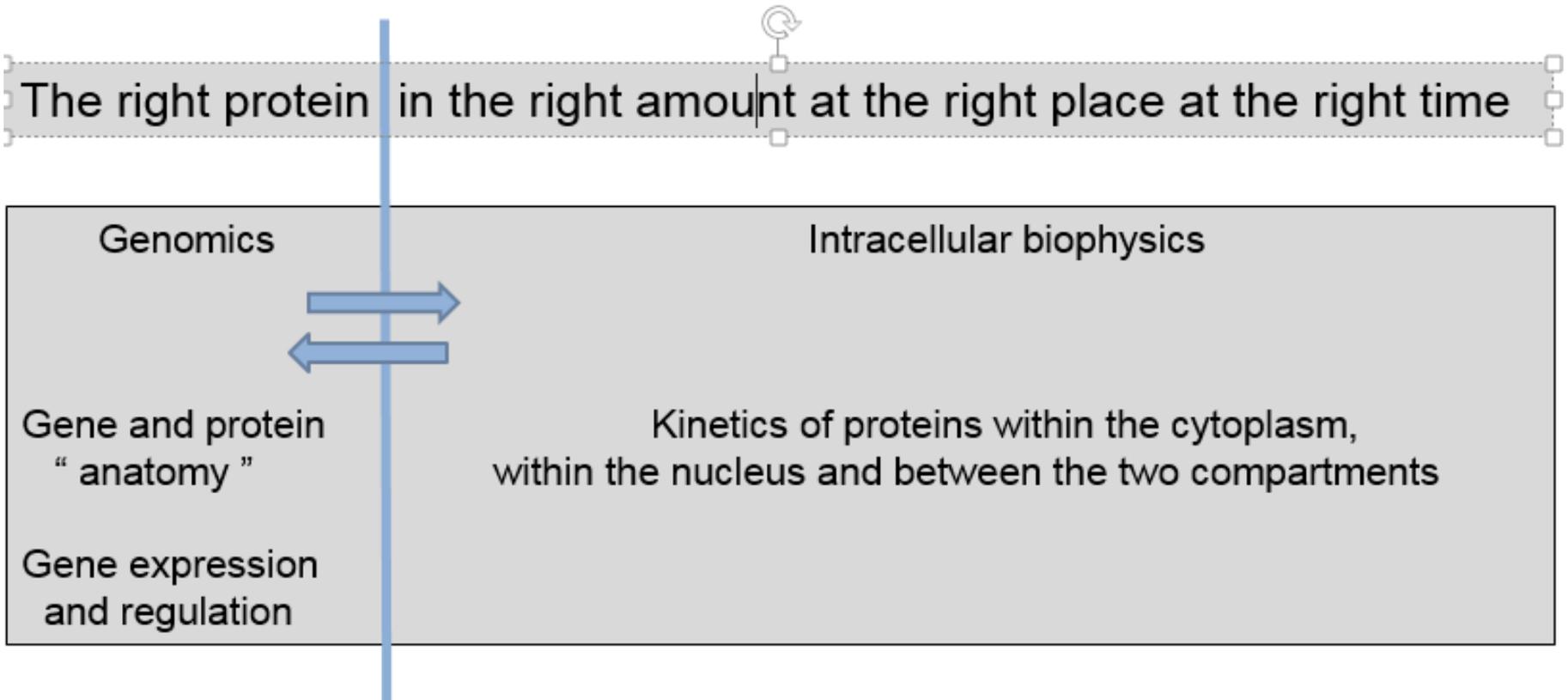
# Radiosensibilité individuelle et radiothérapie

## Les principales techniques pour l'étude de la radiosensibilité individuelle



# Radiosensibilité individuelle et radiothérapie

## Nouvelle approche : l'étude de cinétiques protéiques au niveau de la cellule





# Radiosensibilité individuelle et radiothérapie

## Résultats de trois approches différentes

- Test pATM nucléaire assay (ELISA sur lymphocytes pour le dépistage + évaluation extensive sur fibroblastes cutanés)

Granzotto, Benadjaoud, Vogin et al 2016. Int J Radiat Oncol Biology Phys. 94: 450–460.

Pereira, Bodgi, Duclos et al. 2018.. Int J Radiat Oncol Biology Phys. 100:353–360.

- Apoptose radio-induite des lymphocytes T CD8

Azria, Riou, Castan et al. 2015. EBioMedicine. 2:1965–1973.

- Expression du gene CDKN1A/p21

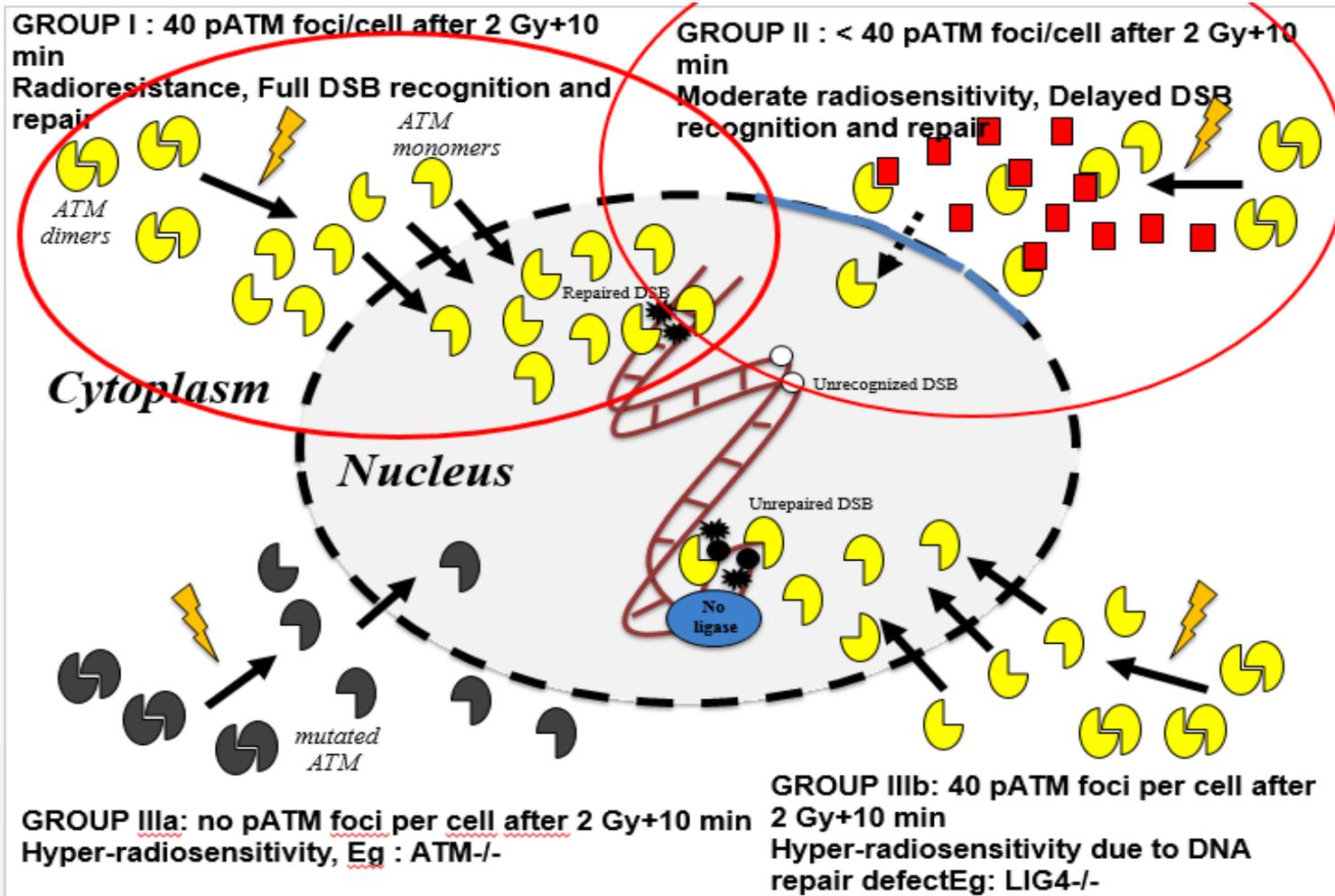
Badie et al 2008. Br J Cancer 98: 1845-51

Finnon et al. 2012. Radiother Oncol 105:329-336



# Radiosensibilité individuelle et radiothérapie

## La translocation d'ATM (N.Foray et al)



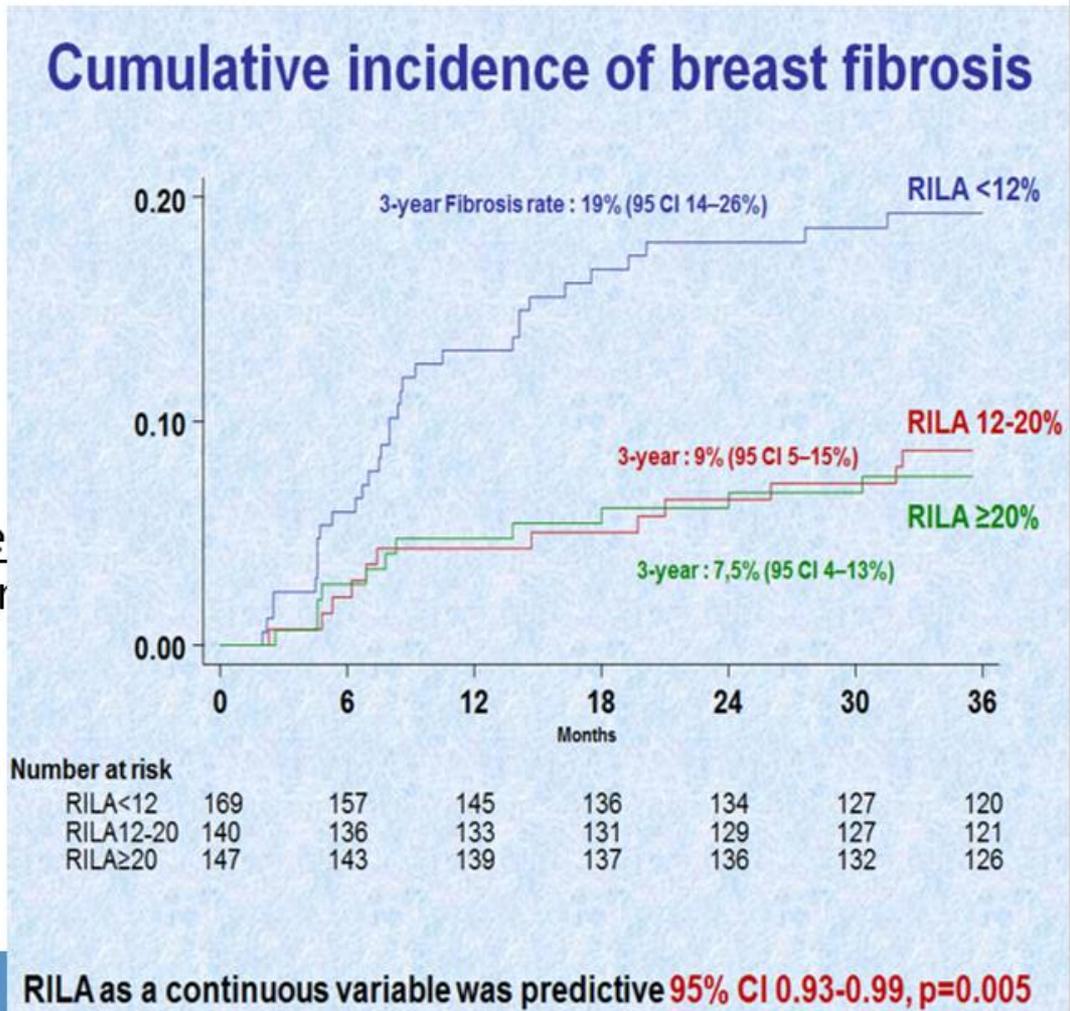
Présenté  
par  
P.Jeggo  
à ERPW  
2018  
Rovinj  
Croatie  
pour le GT  
Melodi

# Radiosensibilité individuelle et radiothérapie

## Radio-induced apoptosis of CD8 T-lymphocytes

### RILA test

- Lymphocytes irradiated at 8 Gy
- Inverse correlation :  
The smaller the rate of apoptosis, the greater the radiosensitivity
- Test predictive of late complications only after radiotherapy, e.g., breast fibrosis  
≥ grade 2  
for a level of apoptotic lymphocytes <12 %

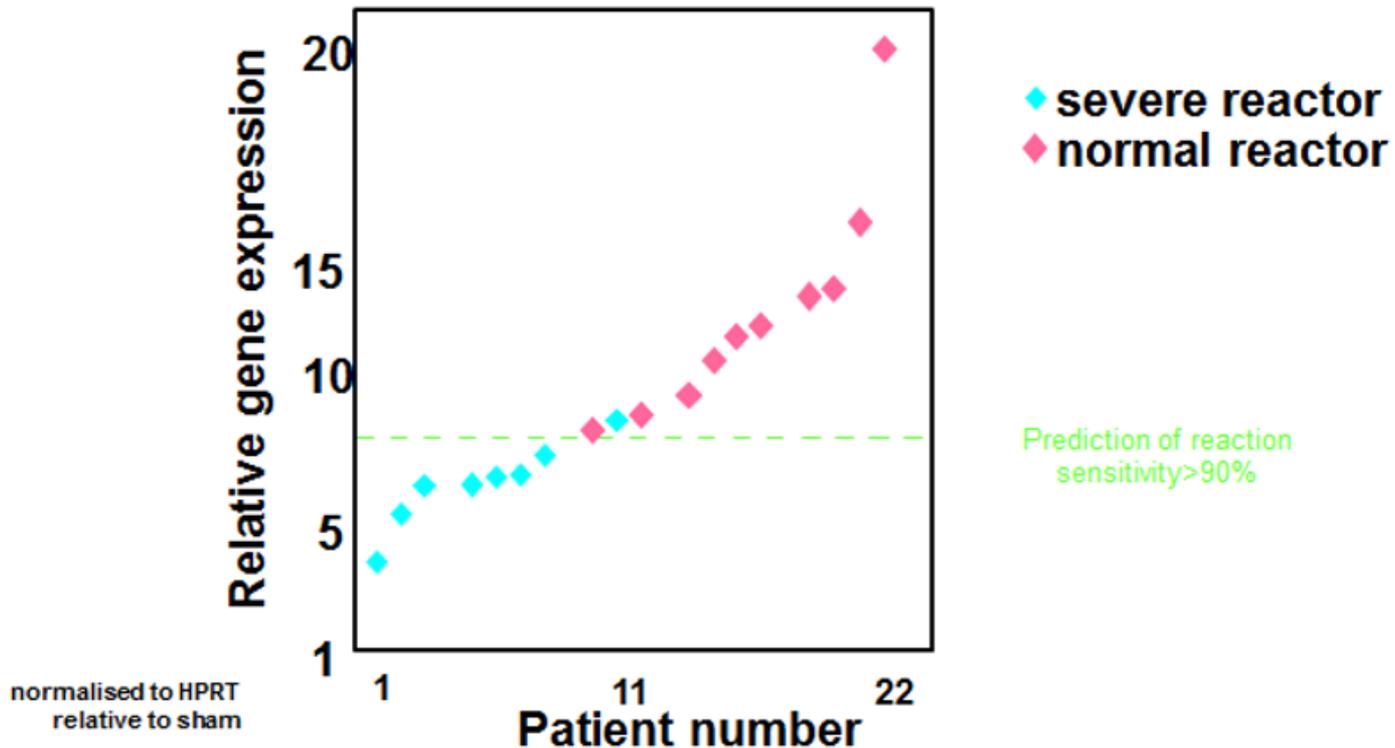


# Radiosensibilité individuelle et radiothérapie



Public Health  
England

## CDKN1A as a marker of severe early radiation toxicity



Badie et al 2008, Br. J. Cancer 98: 1845-51  
But also see [Finnon et al 2012](#), [Radiother Oncol](#). 105: 329-36



# Radiosensibilité individuelle et radiothérapie

## Les patients radiosensibles peuvent être radiosusceptibles

- Environ 8% des patients traités pour cancer par radiothérapie ont un second cancer : cancer secondaire ou second cancer primaire ?
- Ces patients peuvent être radiosusceptibles, c'est-à-dire plus susceptibles de faire un cancer avec une susceptibilité particulière aux RI



C'est une autre histoire !



# Radiosensibilité individuelle et radiothérapie

## Conclusion

- La radiothérapie contribue de façon très efficace à la guérison de 80% environ des cancers qu'elle traite, un peu plus de la moitié de tous les cancers
- La radiosensibilité individuelle est une question de santé publique puisque plus de 5% de la population est concernée : 500.000 des 10 millions de patients qui bénéficient de la radiothérapie
- Le dépistage de ces patients radiosensibles est nécessaire pour anticiper, adapter les traitements et prévenir les réactions tissulaires qui altèrent la qualité de la vie
- Des tests sont disponibles pour une utilisation en routine
- Des comparaisons croisées sont nécessaires sur les différentes cohortes pour assurer leur validation
- Les résultats sont à transférer aux radiothérapeutes pour la décision et la mise en œuvre éventuelle en pratique