

# Le Monde

Cahier du « Monde » N° 20131 - Jeudi 15 octobre 2009

Prix de la recherche universitaire III

## Définir des règles de protection adaptées en radiothérapie «Irradiation par microfaisceau de particules alpha: impact des espèces réactives de l'oxygène dans l'effet de voisinage»

Maité Hanot - 27 ans. Thèse soutenue le 24 novembre 2008 - Université Paris-XI

Science basée sur l'étude des effets des rayonnements sur les êtres vivants, la radiobiologie s'étend à l'étude des moyens de s'en préserver, des traitements à suivre en cas d'irradiation accidentelle et est appliquée pour les investigations dans le corps humain (radiographie) et le traitement des cancers. Depuis la découverte de la radioactivité, des progrès considérables ont été réalisés sur l'évaluation des risques liés aux rayonnements ionisants. Nous avons actuellement une bonne connaissance des effets à fortes et moyennes doses.

Cependant, comprendre les effets à faible dose reste un enjeu majeur, particulièrement dans le cadre d'expositions environnementales. Les faibles doses d'irradiation induisent l'apparition d'effets non ciblés, le plus spectaculaire et intrigant étant nommé effet de voisinage : les cellules irradiées communiquent avec leurs voisines, induisant l'apparition de lésions dans les cellules non exposées.

Appréhender ce concept passe par des études de radiobiologie à l'échelle cellulaire. C'est dans ce cadre que les microfaisceaux d'ions, d'abord développés comme moyen de caractérisation élémentaire en physique, se sont récemment avérés être des outils efficaces avec un fort potentiel pour l'investigation des mécanismes de réparation et de signalisation à l'échelle de la cellule. Ces faisceaux de taille micrométrique présentent une résolution spatiale inférieure à la taille d'une cellule, ce qui permet une irradiation ciblée. L'intérêt d'un tel dispositif pour mener des études de radiobiologie à l'échelle cellulaire est double. Tout d'abord, chaque cellule peut être irradiée individuellement, parfois en ciblant uniquement certains compartiments (noyau/cytoplasme). Ensuite, un nombre prédéterminé de particules peut être délivré. On contrôle ainsi le lieu de l'irradiation, la dose délivrée et la chronologie.

### **Radicaux libres**

A ce jour, il existe une quinzaine d'installations opérationnelles de ce type à travers le monde. La particularité des travaux développés au CEA-Saclay a été d'adapter une ligne d'irradiation entièrement consacrée à l'étude de l'effet de voisinage. Au sein de cette installation, la difficulté première consistait à disposer d'un faisceau à la verticale pour irradier les cellules dans un plan horizontal (plan d'entretien des cellules) puis à implanter les éléments nécessaires au maintien de cultures biologiques.

Ces développements font de la micro-sonde nucléaire du CEA-Saclay le premier microfaisceau en Europe présentant ce niveau d'adaptation pour la biologie. Travailler sur des matériaux biologiques est ainsi réalisable dans des conditions mimant à l'échelle d'une culture cellulaire ce qui se produit au niveau d'un tissu ou d'un organe.

La réponse des cellules est analysée cellule par cellule. De ce fait, les populations ciblées et voisines sont étudiées indépendamment. L'effet de voisinage a été ainsi mis en évidence expérimentalement dans le modèle cellulaire utilisé. L'irradiation d'une cellule avec dix ions induit l'apparition de cassures délétères de l'ADN dans les cellules voisines non irradiées. Cette induction dépend d'une signalisation impliquant la production de radicaux libres dont l'origine est double dans l'espace et le temps. Ces radicaux sont produits et propagés dans un premier temps par la membrane plasmique jouant un rôle majeur dans l'apparition de lésions. La seconde source est représentée par les mitochondries, impliquées à plus long terme dans la signalisation.

Fait important, les conséquences de l'effet de voisinage sur les cellules irradiées sont aussi étudiées. Nous avons montré que ces cellules sont capables de recevoir ces signaux et y répondent. Cela se caractérise par une augmentation des lésions en relation avec le taux de cellules irradiées présentes dans le voisinage. Cet effet d'amplification par effet de voisinage entre cellules irradiées accroît les signaux envoyés aux cellules voisines non irradiées ; l'ampleur de la réponse serait donc initialement sous-estimée.

En définitive, en plus d'apporter un outil novateur et performant pour la radiobiologie, ces travaux montrent donc un impact des faibles doses d'irradiation dans l'évaluation des conséquences biologiques. Comprendre les mécanismes de l'effet de voisinage permettrait de mieux évaluer les risques liés à ces expositions, de mieux s'en protéger et surtout de mieux maîtriser les conséquences des irradiations de tissus sains en radiothérapie.

La difficulté majeure aujourd'hui consiste à comparer les différentes données obtenues dans le monde considérant la variété de techniques et de matériels biologiques utilisés, couplée au fait que ces effets relèvent généralement des niveaux d'expositions environnementales. Le développement de programmes internationaux encadrant l'ensemble des facteurs mis en jeu semble aujourd'hui la clef permettant de définir des règles de protections adaptées.