

11

Mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la réponse aux radiations ionisantes

Quelques mois après la découverte des rayons X par Roentgen, les pionniers des radiations étaient déjà conscients des conséquences cliniques qu'une irradiation trop forte ou trop longue pouvait causer. En effet, dans les 10 ans qui suivirent la découverte des rayons X, trois grands types d'effets radio-induits non exclusifs furent décrits (Foray et coll., 2016) :

- les réactions tissulaires (principalement des dermites) que les pionniers associèrent intuitivement à la mort cellulaire après irradiation et qu'ils dénommèrent « radiosensibilité » (Bouchacourt, 1911 ; Britel et coll., 2018) ;
- les cancers radio-induits, observés dans un premier temps sur les membres supérieurs des premiers radiologues et que l'on peut regrouper aujourd'hui sous le terme de « radiosusceptibilité » pour le distinguer du précédent (Friebe, 1902 ; Gunderman et Gonda, 2015) ;
- les effets du vieillissement accéléré causé par des expositions faibles et répétées aux radiations ionisantes dont les cataractes sont l'exemple le plus représentatif. Au cours des années suivantes jusqu'à aujourd'hui, d'autres effets non cancéreux furent décrits. C'est notamment le cas sur les systèmes cardiovasculaire ou osseux. On peut aujourd'hui regrouper tous ces effets sous le même terme de « radiodégénérescence » (Chalupecky, 1897 ; Rollins, 1903 ; Foray et coll., 2016).

Alors que la description clinique de ces trois types de réponses aux radiations s'est documentée progressivement depuis le début du XX^e siècle, la connaissance des mécanismes intrinsèques (moléculaires et cellulaires) expliquant l'intensité et la fréquence des réponses radio-induites a évolué beaucoup plus lentement, au gré des avancées technologiques et conceptuelles. Aujourd'hui, on commence seulement à identifier les *primum movens* de la radiosensibilité,

de la radiosusceptibilité et de la radiodégénérescence, notamment grâce à l'accumulation de données individuelles principalement issues des expositions liées à la bombe atomique (Hiroshima...), des expositions accidentelles (sur-irradiation industrielle ou environnementale) ou médicales (radiothérapie, radiodiagnostic). Notons que ces phénomènes radio-induits peuvent survenir dans des conditions d'irradiation très différentes, avec des seuils de doses et de débits de dose spécifiques ou bien survenir ensemble à des degrés et cinétiques divers, ce qui explique souvent la non-spécificité de certains biomarqueurs. La revue de la littérature scientifique récente nous suggère les cinq constats suivants :

- confusion sémantique : aujourd'hui, le terme radiosensibilité est utilisé indifféremment pour décrire les dermites (par ex. : « la peau est un tissu radiosensible »), les cancers radio-induits (par ex. : « le sein est un organe radiosensible ») ou les cataractes (par ex. : « les yeux sont radiosensibles ») alors que les pionniers les distinguaient par les termes « réactions tissulaires radio-induites » et « cancers radio-induits ». Une telle confusion a pu être à l'origine de nombreuses erreurs, fausses analogies ou mauvaises interprétations. La classification proposée ci-dessus permet de mieux préciser les phénomènes radio-induits observés à partir de l'observation clinique et non d'interprétations moléculaires ou cellulaires qui ne sont pas forcément consensuelles (Britel et coll., 2018) ;
- connaissance de la dose et de la relation dose-effet : pour décrire et prédire un effet radio-induit, la connaissance précise de la dose physique est indispensable. De plus, les paramètres cliniques et biologiques d'un événement radio-induit obéissant à des relations dose-effet très spécifiques, une conséquence clinique ou biologique ne peut être considérée comme directement causée par les radiations sans qu'une relation dose-effet existe (par ex. : l'effet s'atténue ou devient de plus en plus rare au fur et à mesure que la dose diminue). Cette considération reste valable quelle que soit la nature mathématique (linéaire ou non) de la relation dose-effet (Moustacchi, 2000 ; Shelke et Das, 2015) ;
- difficultés d'extrapolation des données animales à l'Homme. Les données précliniques issues des modèles animaux sont utiles dans la compréhension des phénomènes fondamentaux mais l'extrapolation à l'Homme est rendue difficile voire hasardeuse car les échelles de dose peuvent changer drastiquement pour des phénomènes équivalents. De plus, les différences inter-individuelles observées chez l'Homme sont souvent rendues inexistantes par l'effet du clonage chez certains modèles animaux (Preston et coll., 2013 ; Foray et coll., 2016 ; Little, 2018) ;

- importance du facteur individuel dans les phénomènes radio-induits. Il y a aujourd'hui de plus en plus de données qui indiquent que le statut individuel influence la réponse aux radiations pour tous les types de phénomènes radio-induits précités (radiosensibilité, radiosusceptibilité, radiodégénérescence) et ce, à des ordres de grandeur de risque qui peuvent aller de 1 à 10. Le facteur individuel est donc à intégrer dans toute évaluation du risque. Il faut noter que les règles de radioprotection actuelles ne tiennent pas encore compte du facteur individuel (Foray et coll., 2013 et 2016). Toutefois, récemment, le décret du 8 février 2019⁸¹ concernant la prise en charge des patients dans le cadre de l'imagerie médicale mentionne pour la première fois le terme « radiosensibilité individuelle » ;
- phénomènes spécifiques des faibles doses de radiation. Il existe des phénomènes biologiques observés aux faibles doses dans des conditions d'irradiation spécifiques et dont les effets sont comparables à ceux observés aux fortes doses. De telles observations suggèrent que les relations dose-effet ne sont pas forcément linéaires et que le facteur individuel influence beaucoup les conséquences d'une exposition aux radiations (Calabrese et Baldwin, 2000 ; Marples et Collis, 2008).

Afin de tenir compte de ces 5 constats, nous nous sommes focalisés sur les données humaines en soulignant les possibles différences inter-individuelles, la nature des relations dose-effet et les phénomènes spécifiques liés aux faibles doses.

Dans le cadre de ce chapitre, la démarche d'analyse des études a reposé sur la description la plus courante et la plus complète pour décrire les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la réponse aux radiations ionisantes à savoir la description qui explicite la cascade d'événements physiques, chimiques, biochimiques puis biologiques qui suivent une irradiation, en respectant l'ordre chronologique des phénomènes. Aujourd'hui, on peut considérer que la description et l'interprétation des événements radio-induits de nature physique et chimique sont assez consensuelles. En revanche, les mécanismes intrinsèques de la réponse moléculaire et cellulaire en distinguant ensuite les différentes voies qui mènent à la mort (radiosensibilité), la transformation (radiosusceptibilité) ou au vieillissement (radiodégénérescence) restent encore méconnus. Les connaissances sur la radiosensibilité sont les plus abondantes. Elles sont utiles pour mieux comprendre les différences inter-individuelles de la radiosusceptibilité et de la radiodégénérescence.

81. Arrêté du 8 février 2019 portant homologation de la décision n° 2019-DC-0660 de l'Autorité de sûreté nucléaire du 15 janvier 2019 fixant les obligations d'assurance de la qualité en imagerie médicale mettant en œuvre des rayonnements ionisants. JORF n° 0037 du 13 février 2019, texte n° 12.

Des événements physiques radio-induits aux conséquences cellulaires

Des microdépôts d'énergie aux dommages de l'ADN : phases physique et chimique

Un rayonnement ou une particule sont dits ionisants s'ils sont susceptibles d'ioniser une molécule d'air ou d'eau, c'est-à-dire s'ils possèdent une énergie supérieure à 13 eV, énergie nécessaire pour arracher un électron de l'atome d'hydrogène. Lors de la phase physique d'une exposition aux radiations ionisantes (entre 10^{-18} et 10^{-12} s post-irradiation), les radiations et particules incidentes interagissent avec les atomes des systèmes biologiques (principalement l'eau) en perturbant leurs orbitales électroniques. La réorganisation de ces orbitales aboutit à la formation de microdépôts d'énergie (ionisations) aléatoirement répartis le long du parcours de la particule incidente (Goodhead, 1989 ; Goodhead, 2006 ; Hall et Giacca, 2006 ; Incerti et coll., 2016). Ces microdépôts d'énergie sont responsables des dommages causés sur l'ADN, les membranes ou toute autre entité cellulaire. Les simulations de Monte-Carlo se sont imposées pour étudier les microdépôts d'énergie de façon quantifiée : les coordonnées spatiales et la densité en énergie de chaque microdépot d'énergie sont reconstituées à partir d'une particule dont l'énergie incidente et le parcours ont été générés au hasard. Les premières simulations ont montré que le passage d'un photon dans le milieu biologique produit une arborescence de microdépôts d'énergie aléatoirement espacés et de densités d'énergie différentes, lesquels sont probablement la cause de la grande hétérogénéité des dégâts créés dans le noyau (Incerti et coll., 2016). La probabilité de superposition de deux trajectoires est négligeable pour des doses inférieures aux mGy (ainsi, par exemple, une cassure double-brin de l'ADN [CDB] ne peut être le résultat de 2 cassures simple-brin [CSB] créées simultanément) (Goodhead, 1989). Les enjeux de recherche sur les événements radio-induits physiques résident principalement dans la précision des simulations, notamment celles concernant la prise en compte de microdépôts de moins en moins denses en énergie, c'est-à-dire à l'interface des ionisations, des excitations ou des effets thermiques. La revue de la littérature sur les aspects physiques radio-induits aboutit aux 3 conclusions suivantes :

- une dose de 10 Gy est létale pour plus de 90 % de fibroblastes humains. Pourtant l'élévation de température correspondante (environ 0,001 °C) ne produit aucun effet biologique mesurable. Les données de physique classique ne peuvent donc pas expliquer à elles seules les effets biologiques des radiations ionisantes (Goodhead et coll., 1993 ; Iliakis, 1991) ;

- les microdépôts d'énergie sont des phénomènes aléatoires et donc ne peuvent se focaliser sur des points particuliers de la cellule ou de l'ADN : la nature stochastique de la distribution spatiale de ces événements implique donc par exemple qu'une mutation particulière d'un gène donné ne peut être spécifique d'une irradiation. Cette assertion est d'autant plus vraie que la dose est faible. En d'autres termes, une maladie génétique donnée ne peut être spécifiquement causée par l'irradiation et qui plus est de façon reproductible. En revanche, comme on le verra plus loin, certains tissus irradiés sont plus ou moins susceptibles à la cancérisation du fait de leurs spécificités physiologiques (par ex. : thyroïde, tissus mous et os, sein) (Foray et coll., 2016) ;
- plus la cible est grande, plus les impacts y sont nombreux. Ainsi, les conséquences radio-induites au niveau cellulaire s'observeront à des doses plus faibles que pour les micro-organismes, les protéines ou les virus. D'ailleurs, l'inactivation radio-induite est généralement proportionnelle à la cible. De même, les premières réponses cellulaires seront naturellement issues des impacts reçus par le noyau, plutôt que par les mitochondries ou les membranes qui présentent un volume plus faible. Une fois encore, cette assertion est d'autant plus vraie que la dose est faible (Tubiana, 2008).

La phase chimique d'une irradiation dure de 10^{-12} à 1 s et, à travers la radiolyse de l'eau, les ions produits interagissent avec le milieu essentiellement constitué d'eau et produisent certaines espèces chimiques à fort pouvoir oxydant (par ex. : radicaux hydroxyles $\text{OH}^\bullet$, superoxydes $\text{O}_2^\bullet$) mais à durée de vie limitée. Ensuite, se forment des produits de radiolyse plus stables comme le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 capables de casser l'ADN par peroxydation⁸². C'est à partir de cette étape que les dommages de l'ADN sont induits. Leur nombre et leur nature sont liés à ceux des microdépôts d'énergie (Daniels et Wigg, 1966 ; Hall et Giacca, 2006 ; Incerti et coll., 2016 ; Teixeira et coll., 2018). Les principaux dommages radio-induits de l'ADN sont les dommages de bases (DB), les cassures simple-brin (CSB) et double-brin (CDB) :

- les DB regroupent toutes les formes d'altérations telles que l'oxydation, le pontage entre les bases voisines ou la perte d'une base de l'ADN. On estime à $1\text{-}10 \text{ eV} \cdot \text{nm}^{-3}$ l'énergie nécessaire pour créer un DB. Leur prévalence est de l'ordre de 10 000 DB par Gy par cellule humaine pour une irradiation X ou gamma. Leur réparation est rapide et est généralement exécutée en moins de quelques minutes. Elle s'effectue par le processus d'excision-resynthèse (Lindahl et Wood, 1999) ;

82. Les notions d'effets directs et indirects, basés sur l'hypothèse que les dommages sont formés en deux temps (impact direct sur l'ADN puis effet de voisinage des radicaux libres produits) ne sont plus pertinentes ni validées par l'expérience : il faut retenir que les dommages sont produits directement par peroxydation.

- les CSB représentent environ 1 000 dommages par Gy par cellule humaine pour une irradiation X ou gamma (Ward, 1988). On estime à $10\text{-}100\text{ eV}\cdot\text{nm}^{-3}$ l'énergie nécessaire pour créer une CSB. Leur réparation est généralement exécutée en quelques dizaines de minutes par des processus d'excision-resynthèse et de recombinaison (Lindahl et Wood, 1999) ;
- les CDB sont plus rares, environ 40 par Gy par cellule humaine pour une irradiation X ou gamma (Ward, 1988). On estime à plus de $100\text{ eV}\cdot\text{nm}^{-3}$ l'énergie nécessaire pour créer une CDB. Les CDB non réparées peuvent conduire, dans certains cas, à la perte définitive de l'information génétique contenue dans la zone altérée (Frankenberg-Schwager, 1989).

Sachant qu'il faut respectivement 1-10 min, 10-20 min et 50-60 min pour réparer 50 % de DB, CSB et CDB, la densité d'un microdépôt d'énergie détermine également la réparabilité de la lésion qu'il crée sur l'ADN. Ainsi, plus le dépôt d'énergie induisant le dommage de l'ADN est dense, plus la réparation de ce dommage nécessite du temps (Foray et coll., 1998 ; Goodhead et coll., 1993). Enfin, alors que les radiations ionisantes produisent un large spectre de dommages de l'ADN de réparabilité différente, d'autres dommages peuvent être créés après l'irradiation lors du processus de réparation. En particulier, les DB, excisés après reconnaissance par la voie d'excision-resynthèse, se transforment en CSB : quelques minutes après la fin de l'irradiation, un nombre non négligeable de CSB apparaît dans les cellules. Si un trop grand nombre de CSB sont produites et qu'elles soient opposées à moins de 40 paires de bases de distance, une CDB peut apparaître (Schneeweiss et coll., 1987). Ainsi, alors que la prévalence des dommages radio-induits de l'ADN est considérée comme directement proportionnelle à la dose de radiation, il est possible qu'à des faibles doses de l'ordre du mGy, des effets de seuils soient observés suivant les individus, avec des taux de dommages spontanés plus élevés pour les statuts génétiques liés à des défauts de réparation de l'ADN. Enfin, le taux de prévalence des dommages radio-induits de l'ADN dépend également d'autres facteurs comme la phase du cycle cellulaire des cellules lors de l'irradiation (qui conditionne la compaction de l'ADN) ou le transfert d'énergie linéique (TEL) (qui conditionne la densité d'énergie et la distribution spatiale des microdépôts d'énergie). Ainsi, par exemple, le nombre de CDB induites par Gy par cellule humaine peut être plus faible que 40 pour des particules plus énergétiques que les rayons X ou gamma, en causant des microdépôts d'énergie plus denses mais moins nombreux (Goodhead et coll., 1993 ; Foray et coll., 1998).

Des dommages de l'ADN à la létalité cellulaire : phases moléculaire et cellulaire

Les cinétiques de réparation des dommages radio-induits de l'ADN ont le plus souvent été décrites comme des courbes continuellement décroissantes, suggérant un rythme continu de réparation, quel que soit le type de dommage. Toutefois, l'analyse de la littérature montre que si un dommage n'est pas réparé en moins de 24 à 48 h, il peut être considéré comme définitivement non réparé. Il apparaît que, quand le nombre de dommages est exprimé en pourcentage du nombre initialement induits par les radiations, le choix de la technique pour mesurer le rythme de réparation a peu d'influence sur la forme courbe de réparation. Une fois encore, le rythme de réparation dépend de plusieurs facteurs comme la phase du cycle cellulaire, le transfert d'énergie linéique et surtout le type cellulaire et le facteur individuel. Ainsi, par exemple, alors qu'aucune corrélation n'a été observée entre la mort cellulaire et le taux de prévalence des CDB, leur rythme de réparation peut être prédictif de la réponse clinique (Foray et coll., 2005 et 2016).

En dépit du fait que les CDB sont les dommages radio-induits de l'ADN les plus rares, elles sont les événements-clés de la létalité cellulaire radio-induite. Ce lien privilégié entre CDB non-réparées et mort cellulaire peut être illustré par au moins 4 arguments :

- la plupart des revues générales montrent que seules les CDB évoluent comme la létalité lorsqu'on teste l'influence de paramètres tels que le transfert d'énergie linéique, l'hypoxie, l'hyperthermie, etc. (Steel, 1993) ;
- une déficience de réparation des CDB a été systématiquement observée pour plusieurs lignées cellulaires humaines. Ce fut le cas des lignées ATM^{-/-} (Badie et coll., 1995a ; Foray et coll., 1997), de la lignée fibroblastique 180BR qui provient d'un patient leucémique radiosensible muté pour LIG4^{-/-} (Badie et coll., 1995b), des lignées tumorales DNA-PK^{-/-} M059J (Allalunis-Turner et coll., 1993), BRCA1^{-/-} HCC1937 et BRCA2^{-/-} Capan-1 (Foray et coll., 1999) : les taux de CDB résiduelles à 24 h sont de l'ordre de 40 % alors qu'ils ne sont plus mesurables chez les témoins. Ces quatre lignées déficientes pour la réparation des CDB sont hyper-radiosensibles (survie cellulaire à 2 Gy de l'ordre de 1 à 5 %). Enfin, en 2008, une étude systématique de 8 syndromes humains radiosensibles majeurs a montré qu'il existe une relation entre le taux de CDB non réparées et la radiosensibilité (Joubert et coll., 2008) : les syndromes génétiques liés à un défaut de réparation des CDB étant systématiquement associés à une radiosensibilité (Foray et Verrelle, 2011) ;
- une CDB non réparée conduit à une cassure chromosomique puis à un micronoyau si cette dernière n'est pas réparable. Or, il existe une relation

quantitative entre les cassures chromosomiques et micronoyaux et la létalité cellulaire (Cornforth et Bedford, 1987) ;

- enfin, contrairement à une idée fausse très répandue, la cellule n'arrête pas son cycle ou sa prolifération pour réparer puisque la majorité des dommages de l'ADN sont tous réparés dans la première heure post-irradiation et que les arrêts du cycle sont significatifs après plusieurs heures suivant l'irradiation. À l'inverse, il faut considérer que les arrêts du cycle cellulaire causés par l'irradiation sont d'autant plus longs que la dose initiale est élevée et que le taux de dommages non encore réparés (notamment les CDB) est élevé. Dans le cadre de doses inférieures à 200 mGy, les arrêts du cycle cellulaire sont négligeables (Foray et coll., 2016).

Les cassures de l'ADN radio-induites non réparées peuvent persister en phase G0/G1 (état quiescent) ou se propager en mitose et peuvent engendrer des cassures chromosomiques. Ces dernières sont fréquemment à l'origine de micronoyaux, l'un des événements cytogénétiques les plus liés à la létalité cellulaire post-mitotique. Trois types de morts radio-induites définies fonctionnellement ont été répertoriés : la mort mitotique qui comme son nom l'indique est observable après la mitose (phase de division), d'une part, et d'autre part, la mort par sénescence et la mort apoptotique qui sont des morts observables à l'état quiescent. D'autres termes de mort cellulaire (comme par exemple l'oncose ou la pyknose) ont été définis après observation au microscope et correspondent plutôt à des états particuliers des morts précédentes, notamment au niveau des tissus plutôt qu'au niveau de cellules individuelles. L'autophagie (Chaurasia et coll., 2016) ainsi que l'entose (White, 2007) sont également citées mais leur fréquence pour des doses de radiations « raisonnables » semble bien inférieure aux trois types de mort précités. Nous n'aborderons ici que ces trois morts radio-induites :

- la mort mitotique : le fragment chromosomique issu d'une cassure de l'ADN est soumis aux mêmes phénomènes d'aspiration que les chromosomes entiers. Cependant, si le fragment ne porte pas de centromère (il est dit acentrique), il est expulsé du noyau sous la forme d'un micronoyau (c'est l'exonucléose). Il peut rester dans le cytoplasme un certain temps, voire pendant un ou deux cycles et subir, comme le noyau principal, les condensations/décondensations de la chromatine suivant les phases du cycle. L'exocytose du micronoyau est la dernière étape de ce phénomène appelé mort mitotique. La mort mitotique est considérée comme le type de mort radio-induite le plus répandu pour des cellules qui peuvent proliférer. Le nombre de micronoyaux augmente linéairement avec la dose. Il a été corrélé à l'effet létal des radiations ionisantes (Fenech, 2000 ; Granzotto et coll., 2011) ;

- l'apoptose : l'apoptose est une mort dite programmée déclenchée par une CDB non réparée (D'Amico et McKenna, 1994). Elle se traduit par une libération d'endonucléases qui digèrent massivement l'ADN (Bursch et coll., 1990 ; Walker et coll., 1993). L'apoptose requiert généralement une protéine p53 fonctionnelle (Lowe et coll., 1993). Contrairement à la mort mitotique, l'apoptose se produit le plus souvent en interphase (G1, G2). Depuis plusieurs années, l'apoptose, phénomène très spectaculaire car il conduit à la disparition physique de la cellule, a fait l'objet de très nombreuses publications à tel point qu'il est souvent considéré comme synonyme de mort cellulaire. L'idée très répandue que l'apoptose est une mort prépondérante est fausse. D'une part, l'apoptose est très spécifique des lymphocytes mais absente dans la plupart des tissus de soutien conjonctif comme les fibroblastes. D'autre part, du fait de sa dépendance vis-à-vis de la protéine p53, elle peut être absente également dans les tissus normaux ou tumoraux où cette protéine n'est pas fonctionnelle ;
- la sénescence : plus récemment encore, l'arrêt irréversible en G1, comparé à une sorte de vieillissement, a été décrit comme une cause de mort radiobiologique, la sénescence (Di Leonardo et coll., 1994). L'arrêt irréversible en G1 est également associé à une CDB non réparée et dépend de p53 mais surtout de p21 (Li et coll., 1995). À l'inverse de l'apoptose, la sénescence est abondante dans les fibroblastes normo-résistants (environ 70 % de cellules sont définitivement arrêtées avec une dose de 4 Gy). La sénescence est la mort la plus répandue sur des tissus denses à faible pouvoir de prolifération. Au-delà de 4 Gy, la mort mitotique ne peut plus s'effectuer car les cellules irradiées en G0/G1 sont bloquées dans leur cycle et n'alimentent plus le compartiment G2/M nécessaire à la mort mitotique. Ainsi, pour les fortes doses, la sénescence prend le pas sur la mort mitotique (Foray et coll., 2016).

La mort en radiobiologie est définie par convention comme la perte de clonogénicité (= stérilité) qui est le point commun des différents types de mort précités. Insistons encore sur le fait que la mort cellulaire ne signifie pas forcément « disparition physique de la cellule » et que chaque type de mort est généralement spécifique d'un tissu : l'apoptose est principalement observée sur les lymphocytes, la sénescence sur du tissu conjonctif de soutien. Basée directement sur la définition de la mort cellulaire après irradiation, la méthode des colonies est le test de référence en radiobiologie pour déterminer la radiosensibilité. En revanche, les tests de viabilité (ou d'exclusion) ne révélant que la perte de métabolisme sous-estiment les arrêts irréversibles en G0/G1 (Tubiana, 2008). Afin de décrire les courbes de survie obtenues par la méthode des colonies, de nombreux modèles biostatistiques ont été proposés. Parmi ceux-ci, le modèle linéaire-quadratique est considéré comme

l'un des meilleurs modèles de description de la survie cellulaire après irradiation (Kellerer et Rossi, 1972 ; Chadwick et Leenhouts, 1973 ; Bodgi et coll., 2016).

Hypersensibilité aux faibles doses

À la fin des années 1980, Joiner et Marples ont observé à travers les tests de clonogénicité un phénomène appelé « hypersensibilité aux faibles doses » qui conduit à un excès d'environ 25 % de létalité cellulaire entre 0,1 et 0,8 Gy sur des types cellulaires généralement à fort pouvoir prolifératif (Marples et Collis, 2008). Dans cette gamme de doses, le taux de survie est comparable à celui obtenu à des doses 10 fois plus fortes. Alors que certains auteurs ont considéré que ce phénomène peut être dû au changement de la conformation de la chromatine (Joiner et coll., 2001), à un défaut des arrêts du cycle G₂/M ATM-dépendants (Marples et coll., 2004), d'autres ont suggéré que le phénomène pourrait être issu des CDB (Vaganay-Juery et coll., 2000 ; Short et coll., 2003). Plus récemment, un modèle mécanistique, basé sur le transit radio-induit de la protéine kinase ATM du cytoplasme au noyau, a été proposé en cohérence avec le modèle linéaire-quadratique (Bodgi et Foray, 2016). Notons que le phénomène d'hypersensibilité aux faibles doses n'est pas limité à une diminution de survie cellulaire mais observé également avec les CDB non réparées, les micronoyaux mais surtout avec des mutations, montrant ainsi que ce phénomène concerne également la transformation cellulaire et donc pourrait avoir un impact dans la formation des cancers radio-induits pour des expositions faibles ou chroniques (Perez et coll., 2015 ; Devic et coll., 2016). Toutefois, concernant la létalité cellulaire, ce phénomène n'est observable que pour des doses supérieures à celles produisant les premières CDB c'est-à-dire en général supérieures à 25 mGy.

Des dommages de l'ADN à la radiosensibilité humaine

Les réparatoses

Pour des raisons didactiques, les différents modes de réparation des dommages de l'ADN n'ont pas été décrits dans la partie précédente car leur analyse permet de mieux comprendre les différences inter-individuelles au niveau clinique qui sont l'objet de cette partie. Les cellules sont dotées de modes de réparation spécifiques à chaque type biochimique de dommage radio-induit de l'ADN. Tout dysfonctionnement au niveau de la réparation conduit à des syndromes cliniques très spécifiques. Comme évoqué plus haut, aucun

des syndromes de dysfonctionnement de la réparation (réparatoses) n'est spécifiquement causé par une exposition aux radiations. À l'inverse, les individus souffrant de ces syndromes peuvent montrer une radiosensibilité, radiosusceptibilité et/ou radiodégénérescence plus précoces et plus intenses que la normale. On devra donc préciser la prévalence de ces syndromes et déterminer si, dans une population d'individus exposés aux radiations, il existe des sous-populations souffrant de ces syndromes.

Pour réparer les DB, la réparation par excision-resynthèse consiste, comme son nom l'indique, à exciser le nucléotide endommagé (ce qui le transforme en CSB) et à synthétiser le brin manquant en utilisant le brin opposé par recombinaison. Les mutations des gènes impliqués dans l'excision-resynthèse confèrent une très forte photosensibilité et des pathologies lourdes pouvant relier une forte prédisposition au cancer (mélanome) et des problèmes neurologiques suivant le génotype. C'est le cas notamment de Xeroderma pigmentosum, du syndrome de Cockayne et de la trichothidystrophie qui ont une prévalence moyenne de 1/100 000 à 1/10 000 (Lehmann, 2003). Notons que la radiosensibilité n'est associée à ces mutations qu'à titre exceptionnel (Arlett et coll., 2006 et 2008). Toutefois, à notre connaissance, aucune évidence d'un effet fondateur ou d'une prévalence anormalement élevée n'a été rapportée pour ce type de maladies en Polynésie en particulier et en Océanie en général. Rappelons que ces maladies sont associées à un tableau clinique très marqué, facilement détectable en pédiatrie.

Pour réparer les cassures de l'ADN, il existe 2 modes de réparation : la recombinaison (pour les CSB et CDB) et la suture (pour les CDB). On trouvera dans la littérature d'autres modèles ou modes alternatifs. Toutefois nous avons préféré nous inspirer d'abord des observations cliniques et des réparatoses existantes plutôt que de baser notre revue sur un modèle moléculaire particulier qui peut avoir un domaine de validation réduit et/ou non-consensuel. En effet, il faut retenir que tout défaut de suture (qui aboutit à des CDB non-réparées) est plutôt associé à une forte radiosensibilité et une immuno-déficience alors que le défaut de recombinaison aboutit à une non-viabilité. À l'inverse, une recombinaison fautive (qui aboutit à des CDB mal réparées) est associée à une forte prédisposition au cancer et radiosusceptibilité mais pas forcément à une forte radiosensibilité. En amont des deux modes de réparation précités se trouvent des kinases dont l'action favorisera l'un ou l'autre de ces modes. La protéine kinase ATM est l'une d'entre elles et joue un rôle majeur dans la réponse aux radiations ionisantes. C'est pourquoi nous aborderons avant la description de la recombinaison et de la suture (Pastwa et Blasiak, 2003 ; Dudas et Chovanec, 2004 ; Ouyang et coll., 2008 ; Foray et Verrelle, 2011 ; Foray et coll., 2016).

La kinase ATM est l'un des acteurs majeurs de la reconnaissance, la signalisation et la réparation des CDB. Les mutations homozygotes d'ATM causent l'ataxie télangiectasie (AT), associée à une ataxie cérébelleuse sévère avec une espérance de vie dépassant rarement les 30 ans (McKinnon, 1987), des télangiectasies oculo-cutanées (Bundey, 1994), une synthèse déficiente des immunoglobulines IgA, IgE et IgG2, une forte prédisposition aux cancers (leucémies et lymphomes) et un remaniement spontané des chromosomes (Aurias, 1994). De plus, l'AT est le syndrome associé à la plus forte radiosensibilité connue chez l'Homme, ce qui interdit toute radiothérapie (Taylor et coll., 1975). Sa prévalence est estimée à environ 1/100 000 (Jorgensen et Shiloh, 1996). Bien que la plupart des patients AT souffrent d'une inactivation totale de la protéine, 10-15 % de patients ataxiques variants (ATV) ont une pathologie moins sévère et des signes cliniques moins marqués. Les porteurs hétérozygotes (ATH) représenteraient environ 1 % de la population mondiale avec un risque plus élevé de cancer du sein que la normale (Swift et coll., 1991) mais avec une radiosensibilité peu marquée voire inexistante (Foray et coll., 1999). Ainsi parmi les populations de Polynésie et les individus exposés aux retombées des essais nucléaires, il est possible que certains soient porteurs d'une mutation hétérozygote d'ATM bien que la prévalence des ATH n'ait pas été vérifiée en Polynésie. En revanche, on peut très clairement omettre la possibilité qu'il y ait eu un individu souffrant d'AT et qui n'ait pas été diagnostiqué.

La réparation des CDB par recombinaison est majoritaire au cours des phases S et G2 du cycle cellulaire. La réparation par recombinaison consiste à remplacer la séquence endommagée par une séquence d'ADN prise « au hasard ». En fait, dans le cas de la mitose, au moment où des régions chromosomiques sont bien définies, ou dans le cas des petits génomes, cette séquence peut être identique et homologue (RH, recombinaison homologue) (Thyagarajan et coll., 1996). Dans le cas inverse (non-homologue), on parle alors de recombinaison illégitime ou non-homologue (Ehrlich et coll., 1993). La reconnaissance des CDB réparées par recombinaison homologue est assurée par les anneaux heptamériques Rad52 qui coulisent le long de l'ADN. Une fois l'anneau proche de la cassure, la protéine Rad51 est recrutée et forme un nucléofilament qui va rapprocher les brins près du site de réparation. La formation de ce nucléofilament met en jeu une multitude de protéines comme les protéines RPA (*Replication Protein A*), XRCC2 et XRCC3 ainsi que les protéines BRCA1 et BRCA2. Ce processus permet également la réparation des CSB. Cependant, les étapes exactes suivant la reconnaissance des CDB par Rad52-Rad51 sont encore méconnues chez l'Homme (Wu et coll., 2001). L'absence de toute recombinaison homologue est létale chez les mammifères : les syndromes liés à des mutations de Rad51, Rad52 n'existent

pas et les mutations homozygotes de *BRCA1*, *BRCA2*, *XRCC2*, *XRCC3* entraînent l'absence de viabilité à l'état embryonnaire. En revanche, il a été montré qu'un manque de contrôle de la recombinaison pouvait contribuer à une forte instabilité génétique : c'est le phénomène d'hyper-recombinaison (Lengauer et coll., 1998 ; Zhou et coll., 2001). On le rencontre le plus souvent en G0/G1 (phase où la notion d'homologie n'existe pas) et les protéines qui y sont impliquées restent encore à identifier. Seul le complexe trimérique NBS/Rad50/MRE11 est connu pour être impliqué précocement dans une activité nucléasique (coupure de brin). Certains complexes endonucléase-hélicase sont également impliqués dans les processus recombinatoires. Les conséquences immédiates de l'hyper-recombinaison sont généralement des cassures supplémentaires et mal réparées, aboutissant à des aberrations chromosomiques systématiquement associées à une forte prédisposition au cancer (Khanna et Jackson, 2001). C'est le cas notamment de certains syndromes associés à une forte prédisposition au cancer comme le syndrome de Bloom causé par une mutation homozygote de l'hélicase *BLM* ou les syndromes causés par une mutation hétérozygote des gènes *BRCA1*, *BRCA2*, *p53* et *Rb*. Les mutations hétérozygotes de *BRCA1* rendent compte de la majorité des cancers familiaux du sein et du sein + ovaire (Scully et Puget, 2002 ; Feunteun, 2004 ; Huen et coll., 2010). Les mutations hétérozygotes de *BRCA1* représentent la majorité des cancers familiaux de l'ovaire ou du sein mâle. Les mutations hétérozygotes de *p53* (syndrome de Li-fraumeni) sont associées à un risque très élevé de cancers divers comme par exemple celui des tissus mous. Enfin, les mutations hétérozygotes de *Rb* sont associées à un risque élevé de rétinoblastome. Pour tous ces cas, la radiosensibilité est peu marquée alors que la radiosusceptibilité est très forte. La prévalence de tous ces syndromes va de 1/500 (pour *BRCA1*) à 1/10 000 (pour *BLM*). L'anémie de Fanconi (FA) fait partie des syndromes héréditaires d'insuffisance médullaire. Elle est souvent associée à des malformations congénitales (notamment une microcéphalie), des défauts de croissance (petite taille), des affections cutanées, et évolue généralement vers une aplasie ou une leucémie. La prédisposition au cancer liée à FA concerne surtout les lymphocytes et le cancer du sein (Papadopoulo et Moustacchi, 2005). FA peut être causée par la mutation de 13 gènes (*FANCA* à *FANCN*) dont les protéines correspondantes ne montrent pas de fonctions particulières en soit mais sont associées à des complexes impliqués dans l'ubiquitination, la résistance aux agents alkylants et la réparation des CDB. Plutôt caractérisées par leur chimiosensibilité, les cellules provenant de patients FA montrent une radiosensibilité faible mais significative (Papadopoulo et Moustacchi, 2005 ; Joubert et coll., 2008). Notons que les protéines *BRCA2* et *FANCD1* sont identiques (Howlett et coll., 2002). Bien que l'on ne puisse pas négliger la présence

théorique de porteurs de ces mutations chez certains individus des populations exposées, les spécificités du tableau clinique et génétique associé sont si flagrantes qu'elles ne peuvent échapper à un simple examen clinique de routine. Enfin, aucun effet fondateur particulier n'a été révélé en Polynésie pour tous ces gènes.

Le complexe NBS/RAD50/MRE11 doit être considéré à part, probablement parce que les mutations des 3 protéines sont associées à la fois à une forte radiosensibilité et, à des degrés divers, à des prédispositions au cancer, suggérant ainsi que son action se trouve à l'interface de la recombinaison et de la suture. Les mutations homozygotes de NBS1 sont associées à une microcéphalie, une petite stature, un retard mental, une forte prédisposition aux lymphomes, une immunodéficiência sévère et une très forte radiosensibilité qui interdit généralement toute radiothérapie (Weemaes et coll., 1981 ; Taalman et coll., 1983 et 1989 ; Antoccia et coll., 1997). Des mutations de MRE11 ont déjà été identifiées chez trois patients (Stewart et coll., 1999 ; Joubert et coll., 2008) qui montraient des signes comparables à ceux de l'ataxie télangiectasie mais avec une intensité et une précocité des symptômes moins marquées. Le syndrome associé a donc été dénommé *Ataxia-Telangiectasia-Like Disorder* (ATLD) (Stewart et coll., 1999). ATLD est un syndrome d'ordre neurologique avec une radiosensibilité comparable au syndrome de Nimègue mais sans être associé à une immunodéficiência ni à une prédisposition au cancer (Fernet et coll., 2005 ; Alsbeih et coll., 2008). En 2009, une étude publiée par Waltes et coll. a décrit le cas d'une patiente montrant une mutation de Rad50. La patiente souffrait d'un retard mental et avait une petite stature ainsi qu'une microcéphalie et une « face d'oiseau » (Weemaes et coll., 1981 ; Waltes et coll., 2009). La patiente a développé un lymphome malin à l'âge de 23 ans sans présenter d'immunodéficiência sévère. Ses cellules ont montré une radiosensibilité comparable à un syndrome de Nimègue, c'est pourquoi le syndrome décrit a été dénommé *Nijmegen Breakage Syndrome-Like Disorder* (NBSLD) (Weemaes et coll., 1981). Tout comme pour les syndromes décrits plus haut, aucun effet fondateur n'a été décrit pour NBS, ATLD et NBSLD en Polynésie et les tableaux cliniques associés ne peuvent avoir été omis dans les examens cliniques des populations.

La suture (NHEJ : *non-homologous end-joining*) est prédominante en phase G1. Comme les cellules de mammifères sont en grande majorité dans la phase G0/G1, la suture est le mode de réparation prépondérant des CDB chez les mammifères. La protéine Ku80 s'associe à la protéine Ku70 (Walker et coll., 2001), et l'hétérodimère formé coulisse le long de l'ADN. Au niveau de la cassure, il recrute la protéine DNA-PKcs. Ces trois protéines forment

le complexe DNA-PK, qui a une fonction de kinase essentielle dans le processus de réparation NHEJ : elle phosphoryle certaines protéines histones. Les protéines de réparation (ligase IV et XRCC4) sont ensuite recrutées pour lier les 2 extrémités de l'ADN. Les conséquences chromosomiques typiques d'un défaut de suture NHEJ sont généralement des cassures non réparées qui peuvent être associées à une forte radiosensibilité et une immunodéficiência sévère (Dai et coll., 2003). Tout comme pour RAD51 et RAD52, il n'existe pas de syndrome connu associé à des mutations des composants du complexe DNA-PK, car les composants du complexe DNA-PK (Ku70, Ku80 et DNA-PKcs) sont essentiels à la viabilité cellulaire au stade embryonnaire. Soulignons toutefois que les lupus érythémateux peuvent être associés à une plus faible expression de la protéine Ku (Foray et Verrelle, 2011). En 2001, un syndrome humain associé à des mutations de la ligase IV a été identifié par O'Driscoll et coll. (Badie et coll., 1995b ; O'Driscoll et coll., 2001). Ce syndrome est caractérisé par une radiosensibilité et une immunodéficiência très marquées, une forte pancytopenie, un retard de croissance et des aspects faciaux dysmorphiques. Le seul cas qui a été décrit est décédé 2 semaines après son traitement de radio-chimiothérapie (Badie et coll., 1995b ; O'Driscoll et coll., 2001). En aval de l'action de la ligase IV, certains acteurs protéiques ont été identifiés : c'est le cas de la protéine Artémis dont les mutations sont responsables du syndrome du même nom, associé à une forte immunodéficiência et à une faible radiosensibilité. La radiosensibilité du syndrome Artémis est peu marquée, probablement en raison de l'action compensatrice d'une autre protéine qui aurait une fonction similaire (Moshous et coll., 2001). Artémis est une nucléase qui serait indispensable pour le clivage de séquence en épingle à cheveux mais pas pour la phase essentielle de ligation (Goodarzi et coll., 2006). Un autre facteur important mais non essentiel du NHEJ, XLF/Cernunnos, a été découvert. Il agirait en aval de la fonction de DNA-PK et de XRCC4-LIG4 (Ahnesorg et coll., 2006 ; Buck et coll., 2006). Les mutations de ce gène peuvent donner le syndrome Cernunnos qui rassemble retard mental, microcéphalie, lymphopénie, immunodéficiência sévère et ligation fautive *in vitro* causant une radiosensibilité comparable au syndrome Artémis. Cinq patients ont été identifiés à ce jour dans le monde (Ahnesorg et coll., 2006 ; Buck et coll., 2006).

Le syndrome progéroïde de Hutchinson-Gilford (HGPS), causé par les mutations de la lamine A, protéine de la membrane nucléaire, fait également partie de la grande famille des laminopathies avec un vieillissement accéléré exceptionnel (Ramirez et coll., 2007 ; Varela et coll., 2008). Associé à quelques rares cas de sarcomes, ce syndrome montre une radiosensibilité qui peut être considérée comme la troisième plus élevée chez l'Homme (après les syndromes AT et ligase IV). Une telle radiosensibilité liée seulement aux

mutations de la lamine A suggère qu'un défaut de réparation des CDB n'est pas forcément la seule cause de radiosensibilité (Varela et coll., 2008). La farnésylation de la lamine A dont souffrent les patients HGPS contribuerait en effet à séquestrer dans le cytoplasme un grand nombre de protéines de réparation et de signalisation (Varela et coll., 2008). La lamine A ne peut, *stricto sensu*, être considérée comme une protéine de réparation ou de signalisation des dommages alors que ses mutations sont associées à des désordres évidents de la réponse radio-induite. L'ensemble de ces observations remet donc en cause le paradigme qui lie directement la radiosensibilité aux défauts de réparation de l'ADN.

Prédiction de la radiosensibilité individuelle

Bien que la recherche sur les biomarqueurs de la radiosensibilité soit un pilier majeur de la radiobiologie et en dépit des efforts considérables fournis par les radiobiologistes, les approches de développement de tests prédictifs de la radiosensibilité ne sont pas encore consensuelles. En fait, chaque étape moléculaire, cellulaire et tissulaire de la réponse aux radiations a été investiguée et il apparaît que les tests fonctionnels basés sur la mesure de la réparation des CDB ou des cassures chromosomiques non réparées ou de leur signalisation sont les seuls qui montrent des corrélations quantitatives avec la radiosensibilité (Cornforth et Bedford, 1987 ; Iliakis, 1991 ; Fernet et Hall, 2008 ; Bodgi et Foray, 2016 ; Foray et coll., 2016 ; Granzotto et coll., 2016). D'autres tests, basés sur la mesure de mort cellulaire spécifique, ont été développés mais la relation dose-effet ou l'existence de nombreux faux-positifs ou négatifs suggèrent que plus le phénomène observé est en amont, plus la prédictibilité sera indépendante des gènes ou modèles cellulaires particuliers. Au-delà des tests fonctionnels, des approches génomiques ont également été développées, notamment à travers la recherche de polymorphismes de nucléotides simples (SNP). Toutefois, on compte 1 polymorphisme tout les 300 paires de bases et la très grande majorité des SNP ne conduisent à aucun changement de structure protéique car ils codent pour le même acide aminé que la séquence majoritaire : à ce jour, aucun consensus sur le SNP ou le groupe de SNP n'a été obtenu pour fournir une corrélation quantitative significative avec la radiosensibilité clinique (Barnett et coll., 2012). En plus de la difficulté à prédire la radiosensibilité, les techniques actuelles sont peu sensibles pour des doses faibles. Il apparaît cependant que, une fois encore, seules la cytogénétique et les techniques de mesure de CDB aient un seuil de détectabilité de l'ordre du mGy (Rothkamm et Lobrich, 2003 ; Foray et coll., 2016).

Essais nucléaires en Polynésie française et radiosensibilité individuelle

Les recherches sur la radiosensibilité individuelle constituent l'un des domaines les plus documentés de la radiobiologie et les conséquences potentiellement les plus tragiques. Dans le cadre de la problématique des essais nucléaires en Polynésie française, les questions concernant la radiosensibilité étaient de deux ordres :

- les essais ont-ils pu engendrer des réactions tissulaires dites de radiosensibilité, entraînant une mortalité cellulaire telle que l'intégrité ou la fonctionnalité d'un organe soient définitivement compromises ?
- existe-t-il des individus radiosensibles à risque en Polynésie ou dans la cohorte des personnels militaires ou civils issus de la métropole et exposés aux radiations pour lesquels les doses reçues auraient des effets amplifiés ?

La réponse à la première question est très simplement liée à la valeur de la dose : les effets de radiosensibilité ne sont observés qu'à partir de 0,5 Gy en général et éventuellement à des doses supérieures à 0,2 Gy pour des personnes souffrant de radiosensibilité élevée. Il existe un très large consensus dans la littérature sur ce point. Concernant la réponse à la seconde question, la rareté des pathologies liées à la radiosensibilité et le fait que les tableaux cliniques spécifiques associés soient visibles dès les premiers âges de la vie font qu'il ne peut être scientifiquement envisagé que les individus exposés souffrent de syndromes génétiques liés à une radiosensibilité significative. Rappelons d'ailleurs que plus le syndrome génétique est fréquent, moins la radiosensibilité est marquée (tableau 11.I).

Des dommages de l'ADN à la radiosusceptibilité

Prérequis moléculaires et cellulaires pour la radiosusceptibilité

Le premier cancer radio-induit fut décrit en 1902 (Frieben, 1902). Les ouvrières de l'industrie horlogère qui peignaient les aiguilles des réveils avec une peinture au radium en lissant les pinceaux à la bouche et qui furent atteintes d'un cancer de la bouche constituèrent la première cohorte de cancers radio-induits 10 à 20 ans avant Hiroshima (Gunderman et Gonda, 2015). En 1946, Hermann J. Muller reçut le prix Nobel de Médecine pour ces travaux sur les mutations radio-induites. Il fit l'hypothèse d'une relation linéaire sans seuil entre le risque de cancer radio-induit et la dose de radiation. Toutefois, la relation entre la dose et la prévalence de cancer radio-induit fait toujours l'objet de controverses et les modèles linéaires sans seuil

Tableau 11.1 : Niveau de connaissance des trois grands types de réponses individuelles aux radiations ionisantes et pertinence dans la problématique des essais nucléaires en Polynésie française

Types de réponses individuelles aux radiations ionisantes	Exemples	Mécanismes intrinsèques	Biomarqueurs identifiés	Facteurs amplifiant la réponse	Pertinence avec les essais nucléaires de Polynésie
Radiosensibilité	Brûlures cutanées	+++ Impact certain de la réparation et de la signalisation des cassures de l'ADN et des chromosomes	+++ Plusieurs	+++ Statuts génétiques à risque ++ Effets de répétitions de dose	Non plausible. À l'exception des cas de syndromes d'irradiation aiguë dus à des doses accidentelles connus, les valeurs de doses en question ne peuvent, dans l'état actuel des connaissances, entraîner des réactions de radiosensibilité, même dans le cas de syndromes génétiques pour lesquels le tableau clinique est flagrant au diagnostic.
Radiosusceptibilité	Cancers	++ Impact très probable de la réparation et de la signalisation des cassures de l'ADN et des chromosomes, et du contrôle de la prolifération	++ Quelques-uns	++ Statuts génétiques à risque + Effets de répétitions de dose	Plausible. Les cancers radio-induits sont possibles mais à des doses seuils supérieures à 100 mSv et à des doses supérieures dans le cas d'une répétition de doses avec un $\Delta t > 1$ h. Dans le cas de statuts génétiques à risque, les cancers radio-induits sont possibles à des doses seuils inférieures à 100 mSv ou, dans le cas de répétitions de doses quand $\Delta t < 1$ h. Toutefois, ces cas sont facilement identifiables par séquençage voire par une consultation en génétique.
Radiodégénérescence	Cataractes Effets sur le système cardiovasculaire	+ Impact possible de la réparation et de la signalisation des cassures de l'ADN et des chromosomes, et du contrôle de la prolifération	+ Un ou deux	+ Statuts génétiques à risque + Effets de répétitions de dose	Plausible mais improuvable. Il semble que les effets de radiodégénérescence soient possibles pour les doses concernées par les essais, toutefois le niveau de connaissances sur les biomarqueurs et les seuils de dose est trop faible concernant la radiodégénérescence pour qu'une causalité liée aux radiations soit clairement établie.

+++ : Très bien documenté ; ++ : Documenté ; + : Très peu documenté.

ou non-linéaires avec seuils sont sources de débats animés entre experts (voir plus bas) (Calabrese, 2012). L'une des raisons majeures de ces controverses est que les mécanismes de la carcinogenèse (dont les biomarqueurs qui la reflètent) sont encore méconnus. Alors que l'on pensait dans les années 1950 que les mutations d'un seul gène (dit dominant) pouvait expliquer le développement d'une tumeur, Knudson introduisit en 1971 l'hypothèse que l'inactivation de deux allèles d'un gène récessif pouvait être directement responsable de la carcinogenèse (Walter et Harbour, 2015). Quelques années plus tard, la notion d'haploinsuffisance (production inégale des produits des deux allèles) vint complexifier encore les modèles (Berger et coll., 2011). Il fut également démontré que l'effet carcinogène pouvait être causé par un dysfonctionnement des mécanismes de réparation de l'ADN (McCann et coll., 1975). Aujourd'hui, on pense que le cancer pourrait résulter de dommages mal réparés mais dans un contexte multifactoriel complexe de causes génétiques et environnementales (*Institute of Medicine*, 2002 ; Stratton et coll., 2009 ; Mossman, 2014) : les cellules normales évoluent dans un état néoplasique en suivant généralement 3 étapes (initiation, promotion et progression) à travers une succession de dysfonctions acquises aboutissant à la perte de contrôle de la prolifération, de la surveillance du génome et du métabolisme (Hanahan et Weinberg, 2011 ; Rouas-Freiss et coll., 2014). Ainsi, un cancer pourrait être le résultat d'une dizaine de dommages de l'ADN non létaux et mal réparés (Bernstein et coll., 2013). Ce taux de dommages mal réparés nécessaire à la phase d'initiation pourrait être encore plus faible dans un contexte génétique spécifique qui favoriserait l'activation d'un oncogène (Halazonetis et coll., 2008). Des données issues de marqueurs H2AX et MRE11 montrent que pour des cellules radiorésistantes, jusqu'à 5 % de CDB peuvent être mal réparées. Toutefois, considérant que seulement 10 % des séquences d'ADN sont codantes, on peut conclure que jusqu'à 0,5 % des CDB radio-induites peuvent engendrer des mutations géniques durables dans les cellules radiorésistantes. Ce pourcentage pourrait être multiplié par 4 dans le cas de maladies génétiques associées à une forte radiosusceptibilité (Joubert et coll., 2008 ; Foray et coll., 2016).

Si les CDB mal réparées (non réparées, elles seraient létales et donc n'engendreraient pas de cancer) et les aberrations chromosomiques apparaissent comme les biomarqueurs naturels de la carcinogenèse, les critères précis (nombre de CDB mal réparées ? à quel temps ? à quelle dose ?) qui définiraient les conditions expérimentales précises pour une bonne prédiction ne sont pas encore connus (Lobrich et coll., 1995 ; Pernot et coll., 2012 ; Foray et coll., 2016). De plus, l'étape d'extension cellulaire et tissulaire nécessaire à la propagation des erreurs semble également requise afin que l'instabilité génomique puisse avoir une certaine pérennité. Ainsi, les marqueurs

cellulaires de manque d'arrêt du cycle ou du contrôle de la prolifération ont également été évoqués pour prédire la prédisposition au cancer. C'est le cas notamment du test en G2 qui traduit l'absence ou la présence d'un blocage de l'arrêt du cycle sur des cellules irradiées (Scott, 2004). Mais chaque étape (mauvaise réparation, propagation des erreurs au niveau cellulaire et tissulaire) est-elle seule suffisante pour une prédiction du risque carcinogène ? Un produit de convolution de chaque étape est-il meilleur prédicteur qu'un seul biomarqueur ? La littérature scientifique n'est pas encore consensuelle sur ce point. En revanche, une interprétation importante des données moléculaires disponibles est que les syndromes de prédisposition au cancer peuvent être associés à un défaut de contrôle du cycle cellulaire ou de la prolifération et/ou de la réparation de l'ADN (Duker, 2002 ; Foray et Verrelle, 2011).

Liens entre la dose de radiation et la radiosusceptibilité

Un autre élément important de la radiocarcinogénèse est la dépendance vis-à-vis de la dose de radiation comme l'ont montré les études des survivants d'Hiroshima au niveau épidémiologique et les relations dose-effet entre les mutations géniques ou les aberrations chromosomiques et la dose au niveau moléculaire. De nombreuses publications font le lien entre les zones irradiées par une radiothérapie et la survenue de cancer (Haddy et coll., 2012 ; McKeown et coll., 2015 ; Demoor-Goldschmidt et coll., 2017 et 2018). D'après les études sur les survivants d'Hiroshima, il est établi que le seuil de dose au-dessus duquel le risque de cancer radio-induit devient significatif serait de 100 mSv pour les leucémies et de 200 mSv pour les cancers solides (Pierce et coll., 1996 ; Preston et coll., 2003). Il doit être retenu que ces doses sont délivrées quasi-spontanément. Une dose délivrée sur un débit plus faible ferait reculer les seuils en laissant la cellule réparer les dommages : un seuil de 500 mSv délivrés à faible débit a été proposé (Tubiana, 1996). Toutefois, il semble que, bien que différentes sources citent cette valeur, les raisonnements pour aboutir à ce résultat soient inégalement documentés. Comme les individus concernés par les essais nucléaires peuvent avoir subi des expositions répétées, il était important de connaître les possibles effets de répétition de dose. Curieusement, il y a peu d'études radiobiologiques qui ont comparé par exemple les conséquences d'une dose D avec un scénario d'irradiation de type $D + \Delta t + D$. Il a été pourtant montré qu'une irradiation de l'épithélium mammaire sur un mammographe sur le mode 2 mGy + 3 min + 2 mGy (cliché face-profil), le taux de CDB non réparées était : 1) systématiquement plus élevé qu'une dose unique de 4 mGy quel que soit le statut génétique et pouvant aller pour des patients radorésistants jusqu'à 2 mGy +

3 min + 2 mGy $\leq$ 10 mGy ; 2) que dans le cas de patients à haut risque familial de cancer (par ex. : mutations BRCA1 ou BRCA2), l'effet était encore plus supra-additif (avec 2 mGy + 3 min + 2 mGy $\leq$ 200 mGy). L'interprétation mécanistique de ces effets est que plus le temps entre les 2 expositions est grand (de l'ordre de l'heure, du jour ou plus), plus les cellules ont le temps de réparer avant la seconde exposition. À l'inverse, si $\Delta t < 1$ h, la chromatine endommagée n'est pas recondensée et la seconde exposition a un effet plus délétère que la première (Colin et coll., 2011 ; Viau et coll., 2016). Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour mieux comprendre ces effets de répétition de dose que le système international de protection radiologique n'a pas prévu puisqu'il est basé à la fois sur l'uniformité de la réponse aux radiations entre individus (tous considérés comme radorésistants) et l'additivité des effets pour des doses répétées (on ne considère que la dose cumulée quel que soit le scénario d'irradiation).

En dehors de ces considérations ne concernant que des individus normo-résistants, la question sous-jacente est comment évolue la relation dose-effet dans un contexte génétique à risque. En effet, tout comme pour les phénomènes de radiosensibilité, un cancer radio-induit peut survenir chez un individu à faible risque à partir d'une dose élevée mais il peut également survenir pour une dose plus faible si l'individu est à plus haut risque de cancer. Ainsi, la connaissance de la dose, de son étalement dans le temps et la prédisposition au cancer sont des facteurs majeurs de prédictions des cancers radio-induits.

Liens entre radiosensibilité et radiosusceptibilité

Comme les voies de la réparation et de la signalisation des dommages de l'ADN sont impliquées dans la cancérogenèse, il est logique de constater que les syndromes génétiques associés à une forte prédisposition au cancer (et donc à une forte radiosusceptibilité) peuvent être également associés à une radiosensibilité : il apparaît généralement que plus la radiosensibilité est élevée plus la prédisposition au cancer est forte (Foray et Verrelle, 2011 ; Foray et coll., 2016). En fait, la seule exception à cette règle est constituée par les maladies génétiques neurodégénératives et/ou liées au vieillissement : les syndromes progéroïdes ou la maladie de Huntington sont associés à une radiosensibilité significative mais pas à une prédisposition au cancer. De même, la réciproque à cette règle n'est pas vraie non plus : le syndrome de Li Fraumeni (mutations p53^{+/-}) est associé à une forte prédisposition au cancer mais pas à un risque élevé de réactions tissulaires post-radiothérapie : les patients p53^{+/-} sont donc radiosusceptibles mais pas radiosensibles (Foray et

Verrelle, 2011 ; Foray et coll., 2016). Si on reprend la liste des maladies associées à une radiosensibilité pour établir celle des maladies associées à une radiosusceptibilité, on retrouve dans les risques les plus élevés, l'ataxia telangiectasia, le syndrome de Nimègue et Xeroderma pigmentosum. L'ataxia telangiectasia, causée par des mutations homozygotes de ATM (prévalence de 1/100 000), associée à la plus forte radiosensibilité connue chez l'Homme, est également associée à une forte prédisposition aux lymphomes (Foray et coll., 2012). En revanche, les mutations hétérozygotes de ATM (prévalence de 1 %) sont également, dans une moindre mesure, associées aux cancers mais plutôt au cancer du sein (Swift et coll., 1991). Le syndrome de Nimègue, causé par les mutations homozygotes de NBS1, associé à une forte radiosensibilité est également associé à une forte prédisposition aux leucémies et aux lymphomes. De même, les mutations hétérozygotes de NBS1 pourraient expliquer certains cas de cancers (Seemanova et coll., 2016). Enfin, certains groupes de Xeroderma pigmentosum (mutations homozygotes des gènes XP) sont associés à des cancers de la peau (Cleaver, 2005). À l'exception des 3 syndromes précités, la quasi-totalité des syndromes associés à une prédisposition au cancer sont causés par des mutations hétérozygotes, les mutations homozygotes étant systématiquement associées à une mortalité embryonnaire. C'est le cas notamment des mutations hétérozygotes des gènes *BRCA1*, *BRCA2*, *p53*, *CHK2*, *Rb*, *PTCH1*, *NF1* et *NF2* (McKinnon et Caldecott, 2007 ; Pijpe et coll., 2012 ; Cavanagh et Rogers, 2015 ; Foray et coll., 2016). En termes quantitatifs, alors que le risque relatif de cancer peut atteindre 10 pour des mutations *ATM*^{-/-}, les autres mutations de gènes entraînent un risque relatif de cancer de 2 à 5 (Cavanagh et Rogers, 2015). Il faut également noter que chacune de ces mutations est associée à une localisation de cancer très spécifique : l'œil pour *Rb*, le cerveau pour *NF1*, le sein ou l'ovaire pour *BRCA1* et *BRCA2*. Une telle spécificité correspondrait à un rôle (ou une expression) très dépendant de la nature du tissu pour la protéine correspondante. Cependant, un petit nombre de ces gènes peuvent être associés à des cancers très variés (par ex. : trompes de Fallope, cancer péritonéal, cancer du sein mâle, cancer du pancréas, cancer de la prostate) (Kandoth et coll., 2013).

Radiosusceptibilité : quel serait le biomarqueur universel ?

De façon intéressante, tous ces gènes, codant pour des protéines qui ne sont pas forcément localisées dans le noyau, sont impliqués soit dans des voies de réparation ou de signalisation des cassures de l'ADN (par ex. : *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*) soit dans le contrôle du cycle cellulaire (par ex. : *p53*, *Rb*, *CHK2*...).

344 Toutefois, en dépit de ces évidences, les biomarqueurs spécifiques de la

radiosusceptibilité ne sont pas encore clairement identifiés. Il paraît logique que les CDB mal réparées ou les aberrations chromosomiques puissent refléter la transformation cellulaire quelles que soient les mutations de gènes qui l'ont causée, mais le critère de sélection pour un test « universel » de la radiosusceptibilité humaine reste encore à déterminer. En plus de tests fonctionnels, de nombreux groupes de recherche ont préféré prédire la radiosusceptibilité à travers des études de mutations données, c'est-à-dire de séquences, en particulier la recherche de polymorphismes. Toutefois, comme on l'a vu plus haut, les biais statistiques et conceptuels sont nombreux et la génomique n'a pour l'instant pas montré une puissance statistique de prédiction plus grande que les tests fonctionnels (Barnett et coll., 2012 ; Foray et coll., 2016). Au problème des biomarqueurs et de leur spécificité pour prédire la radiosusceptibilité s'ajoute le problème de détectabilité. Comme on l'a dit, les mutations génétiques et les CDB mal réparées sont des événements rares. D'après les calculs précédents, pour les cellules radiorésistantes, un taux de 1 CDB mal réparée par cellule produisant une mutation génétique stable n'est observé qu'à partir de 5 Gy. Pour des cellules radiosusceptibles, ce taux est atteint pour 200 mGy. Un taux de 1 mutation toutes les 10 cellules est atteint pour 500 mGy pour les résistants et 20 mGy pour les radiosusceptibles. La littérature montre que la plupart des biomarqueurs candidats pour prédire la radiosusceptibilité ont un seuil de détectabilité généralement fixé à la dizaine de mGy (Foray et coll., 2016).

Essais nucléaires en Polynésie française et radiosusceptibilité humaine

Plus que pour la radiosensibilité qui lui semble liée (à l'exception des maladies neurodégénératives), il apparaît que la prédiction de la radiosusceptibilité souffre à la fois d'une connaissance encore trop partielle des mécanismes fondamentaux de la cancérogenèse et d'une détectabilité insuffisante pour les faibles doses : il n'y a encore aucun consensus sur un biomarqueur fiable de la radiosusceptibilité humaine même si la qualité de la réparation des CDB reste un critère incontournable. Dans ce contexte, on peut se poser les mêmes questions que dans la partie intitulée « Essais nucléaires en Polynésie française et radiosensibilité individuelle » :

- les essais ont-ils pu engendrer des cancers radio-induits ?
- existe-t-il des individus radiosusceptibles à risque en Polynésie ou dans la cohorte des personnels militaires ou civils issus de la métropole et exposés aux radiations ?

En ce qui concerne la première question, il faut noter que les valeurs seuils de 100 et 200 mSv pour, respectivement, des leucémies et des cancers solides

ne sont pas actuellement remises en cause. Cependant, ces seuils sont issus d'une irradiation spontanée et d'un statut normo-résistant. L'étalement dans le temps des expositions aux radiations repousserait logiquement le seuil à des doses cumulées encore plus élevées (500 mSv ?). Il faut donc aujourd'hui résoudre l'énigme des effets de répétitions de doses pour déterminer s'ils peuvent être supra-additifs. Pour la deuxième question, contrairement à la radiosensibilité, il est mathématiquement possible que certains individus soient affectés par des syndromes génétiques associés à une prédisposition significative au cancer, ce qui augmenterait ainsi le risque et diminuerait les doses seuils. En effet, les syndromes associés à une forte prédisposition au cancer ne sont pas rares (avec une prévalence qui peut atteindre jusqu'à 1 % ; par exemple, ATM^{+/+}) (tableau 11.I).

Des dommages de l'ADN au vieillissement cellulaire et à la radiodégénérescence

En plus de la radiosensibilité et de la radiosusceptibilité, les radiations ionisantes peuvent entraîner des effets non cancéreux et non toxiques qui reflètent davantage un vieillissement accéléré directement lié aux radiations : c'est notamment le cas des cataractes ou des atteintes du système cardiovasculaire. Ces effets radio-induits spécifiques sont connus depuis plus d'un siècle et il apparaît aujourd'hui qu'ils surviennent à des doses plus faibles que l'on pensait (ICRP, 2012 ; Ainsbury et coll., 2016 ; Hamada et Sato, 2016 ; Shore, 2016 ; Boerma et coll., 2016 ; Little, 2016) mais qui restent du même ordre que pour les deux autres types d'effets radio-induits précités. Toutefois, il faut admettre que les phénomènes conduisant à une certaine radiodégénérescence peuvent être considérés comme sublétaux car ils ne conduisent pas à la létalité cellulaire : les doses pour lesquelles les phénomènes de radiodégénérescence sont observés devraient donc être plus faibles que celles qui engendrent la létalité. Par voie de conséquence, ces effets deviendraient alors plus fréquents et donc plus probables. Il faut également noter que les effets de radiodégénérescence peuvent théoriquement s'observer après une répétition de doses sublétales (exposition chronique) voire une exposition continue à faible débit de doses du moment que l'on n'atteint pas des doses létales. L'un des exemples les plus représentatifs est constitué par la cohorte des astronautes qui sont soumis à environ 0,4 mSv par jour de mission (environ 146 mSv/an, c'est-à-dire 2 fois la radioactivité naturelle la plus élevée sur terre (Ramsar, Iran, environ 70 mSv/an) et qui montrent des cataractes pour plus de 80 % d'entre eux (Maalouf et coll., 2011). Abordons ici brièvement les cataractes et les effets radio-induits sur le système cardiovasculaire.

Cataractes radio-induites

Les premières observations des cataractes radio-induites sont contemporaines à celles des brûlures radiques et des cancers radio-induits, c'est-à-dire quelques mois après la découverte des rayons X (Chalupecky, 1897 ; Rollins, 1903). La Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) recommanda en 1955 une première dose seuil (ICRP, 1955) qui n'a cessé d'être révisée jusqu'à aujourd'hui (ICRP, 2012 ; Hamada et Fujimichi, 2014) et qui est fixée à 0,5 Gy. Cette dose produirait une opacité du cristallin chez 1 % des personnes exposées moins de 20 ans après l'exposition (ICRP, 2012). De façon intéressante, alors que les cellules composant la lentille de l'œil croissent naturellement, il n'a pas été observé chez les humains de cas de tumeurs correspondant à ce tissu particulier (Zeiss et coll., 2003 ; Graw, 2009), suggérant que la mauvaise réparation n'est pas permise pour ce type de cellules. Les mécanismes de la cataractogenèse radio-induite sont encore peu connus. Toutefois, des études chez la souris montrent que les homologues de certains gènes humains déjà cités plus haut seraient impliqués. C'est le notamment le cas de *ATM*, *BRCA1*, *PTCH1* (Worgul et coll., 2002 et 2005 ; Hall et coll., 2006 ; Kleiman et coll., 2007 ; Hamada et Fujimichi, 2015 ; De Stefano et coll., 2015 et 2016). Enfin, il a été trouvé une augmentation significative de cataractes radio-induites chez les porteurs de mutation *ATM* parmi les survivants d'Hiroshima (Neriishi et coll., 2009). En dépit de certaines controverses, la cataractogenèse est considérée comme issue de mécanismes différents de la létalité cellulaire, les cellules épithéliales de la lentille montrant la même radiosensibilité que les fibroblastes (ICRP, 2003 ; Fujimichi et Hamada, 2014). Il a été suggéré que les cataractes radio-induites pouvaient être expliquées par une mauvaise différenciation cellulaire, une mauvaise réponse au stress oxydant et/ou un raccourcissement des télomères bien qu'aucun biomarqueur prédictif ne devienne consensuel (Blakely et coll., 2000 ; Babizhayev et coll., 2011 ; Reste et coll., 2014 ; Kim et coll., 2015).

Effets cardiovasculaires radio-induits

En parallèle des cataractes radio-induites, dans les années 1960, la CIPR estimait que les effets cardiovasculaires ne pouvaient être induits qu'à des doses de radiation de plusieurs dizaines de Gy. Les termes maladies vasculaires, maladies du cœur ou hypertension étaient seulement évoqués mais la nature de la relation dose-effet n'était pas abordée (ICRP, 1964). En 1981, des effets cardiovasculaires radio-induits étaient considérés comme causés par des doses supérieures à 40 Gy (ICRP, 1984). Toutefois, considérant la somme

des données épidémiologiques et moléculaires nouvelles (Shimizu et coll., 1999 et 2010), la CIPR recommanda en 2011 le premier seuil jamais proposé pour le système cardiovasculaire : 0,5 Gy cumulés au cœur ou au cerveau indépendamment du débit de dose en considérant qu'à cette dose moins de 1 % des individus exposés peuvent succomber de maladies cardiovasculaires après 10 ans suivant l'exposition (ICRP, 2012).

Toujours en parallèle des cataractes radio-induites, il y a encore peu d'études qui proposent des modèles mécanistiques pour les effets cardiovasculaires radio-induits et, pour l'instant, celles-ci concernent majoritairement des modèles animaux. Par exemple, on sait aujourd'hui que des mutations du gène *ApoE* codant pour l'apolipoprotéine E accélère l'athérosclérose radio-induite chez la souris (Stewart et coll., 2006 ; Mitchel et coll., 2013). Les mutations de ATM, p21 et p53 semblent être impliquées dans la dégradation du tissu cardiovasculaire (Schneider et coll., 2006 ; Lee et coll., 2012). Pour définir des biomarqueurs spécifiques, les chercheurs se sont naturellement focalisés sur des marqueurs du stress oxydant et de son contrôle (Wondergem et coll., 2001 ; Minamino et Komuro, 2008 ; D'Errico et coll., 2012 ; Chen et Zweier, 2014 ; Gomez et coll., 2014 ; Skytta et coll., 2015), mais sans consensus pour l'instant.

Essais nucléaires en Polynésie française et radiodégénérescence

Aujourd'hui, il ne fait aucun doute que les radiations ionisantes peuvent produire des effets non létaux et non cancérogènes qui se traduisent par un vieillissement accéléré de tissus spécifiques où des tumeurs ne sont généralement pas observées. C'est notamment le cas des cataractes et des effets cardiovasculaires radio-induits. La CIPR considère que le caractère radio-induit de ces affections n'est évident que pour des doses supérieures à 0,5 Gy. Toutefois, comme pour la radiosusceptibilité, l'effet individuel et les phénomènes de répétitions de dose pourraient faire diminuer ce seuil. Mais, contrairement à la situation décrite pour la radiosusceptibilité, les statuts à risque ne sont pas encore définis clairement (seules des données sur les rongeurs paraissent exploitables) et comme les modèles mécanistiques sont encore à l'état d'ébauche, il n'existe pas de biomarqueurs fiables validés (tableau 11.I).

Conclusion

Les connaissances actuelles sur les trois grands types d'effets radio-induits (radiosensibilité, radiosusceptibilité, radiodégénérescence) ne sont pas aux mêmes degrés d'aboutissement et concernent inégalement la problématique

des essais nucléaires en Polynésie française. Pour évaluer leur impact réel, plusieurs conditions sont nécessaires (tableau 11.I) :

- la dosimétrie : la connaissance de la dose physique précise et de l'étalement dans le temps des expositions ;
- la détectabilité : l'existence de biomarqueurs spécifiques ;
- le facteur individuel : l'estimation précise des sous-populations à risque pour lesquelles les doses seuils sont inférieures à la normale.

Les réactions de radiosensibilité, très bien caractérisées, ne peuvent concerner les essais nucléaires car les doses de radiation impliquées sont trop faibles.

En ce qui concerne les cancers radio-induits, les faibles doses de radiation impliquées sont en-dessous du seuil de détectabilité. Dans le cas de statuts génétiques à risque, les cancers radio-induits sont possibles à des doses seuils inférieures à 100 mSv. Toutefois, ces cas sont facilement identifiables par séquençage.

Enfin, concernant les effets non létaux et non cancérogènes, alors que leur impact est plausible, les connaissances actuelles sur l'Homme sont encore trop lacunaires pour établir un niveau de preuve suffisant.

RÉFÉRENCES

Ahnesorg P, Smith P, Jackson SP. XLF Interacts with the XRCC4-DNA ligase IV complex to promote DNA nonhomologous end-joining. *Cell* 2006 ; 124 : 301-13.

Ainsbury EA, Barnard S, Bright S, *et al.* Ionizing radiation induced cataracts: recent biological and mechanistic developments and perspectives for future research. *Mutat Res Rev* 2016 ; 770 : 238-61.

Allalunis-Turner MJ, Barron GM, Day RS, 3rd, *et al.* Isolation of two cell lines from a human malignant glioma specimen differing in sensitivity to radiation and chemotherapeutic drugs. *Radiat Res* 1993 ; 134 : 349-54.

Alsbeih G, Al-Hadyan K, Al-Harbi N. Assessment of carriers' frequency of a novel MRE11 mutation responsible for the rare ataxia telangiectasia-like disorder. *Genet Test* 2008 ; 12 : 387-9.

Antoccia A, Ricordy R, Maraschio P, *et al.* Chromosomal sensitivity to clastogenic agents and cell cycle perturbations in Nijmegen breakage syndrome lymphoblastoid cell lines. *Int J Radiat Biol* 1997 ; 71 : 41-9.

Arlett CF, Plowman PN, Rogers PB, *et al.* Clinical and cellular ionizing radiation sensitivity in a patient with xeroderma pigmentosum. *Br J Radiol* 2006 ; 79 : 510-7.

Arlett CF, Green MH, Rogers PB, *et al.* Minimal ionizing radiation sensitivity in a large cohort of xeroderma pigmentosum fibroblasts. *Br J Radiol* 2008 ; 81 : 51-8.

Aurias A. Ataxia-télangiectasie : aspects cliniques épidémiologiques et génétiques. *Med Sci (Paris)* 1994 ; 10 : 957-61.

Babizhayev MA, Vishnyakova KS, Yegorov YE. Telomere-dependent senescent phenotype of lens epithelial cells as a biological marker of aging and cataractogenesis: the role of oxidative stress intensity and specific mechanism of phospholipid hydroperoxide toxicity in lens and aqueous. *Fundam Clin Pharmacol* 2011 ; 25 : 139-62.

Badie C, Iliakis G, Foray N, *et al.* Induction and rejoining of DNA double-strand breaks and interphase chromosome breaks after exposure to X rays in one normal and two hypersensitive human fibroblast cell lines. *Radiat Res* 1995a ; 144 : 26-35.

Badie C, Iliakis G, Foray N, *et al.* Defective repair of DNA double-strand breaks and chromosome damage in fibroblasts from a radiosensitive leukemia patient. *Cancer Res* 1995b ; 55 : 1232-4.

Barnett GC, Coles CE, Elliott RM, *et al.* Independent validation of genes and polymorphisms reported to be associated with radiation toxicity: a prospective analysis study. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 65-77.

Berger AH, Knudson AG, Pandolfi PP. A continuum model for tumour suppression. *Nature* 2011 ; 476 : 163-9.

Bernstein C, Prasad AR, V. N, *et al.* DNA damage, DNA repair and cancer. In : Chen C, ed. *New research directions in DNA repair*. Rijeka, Croatia : Intech Publisher, 2013 : 413-65.

Blakely EA, Bjornstad KA, Chang PY, *et al.* Growth and differentiation of human lens epithelial cells in vitro on matrix. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 ; 41 : 3898-907.

Bodgi L, Foray N. The nucleo-shuttling of the ATM protein as a basis for a novel theory of radiation response: resolution of the linear-quadratic model. *Int J Radiat Biol* 2016 ; 92 : 117-31.

Bodgi L, Canet A, Pujo-Menjouet L, *et al.* Mathematical models of radiation action on living cells: From the target theory to the modern approaches. A historical and critical review. *J Theor Biol* 2016 ; 394 : 93-101.

Boerma M, Sridharan V, Mao XW, *et al.* Effects of ionizing radiation on the heart. *Mutat Res Rev* 2016 ; 770 : 319-27.

Bouchacourt L. Sur la différence de sensibilité aux rayons de Roentgen de la peau des différents sujets, et, sur le même sujet des différentes régions du corps. *Comptes rendus des sessions de l'Association française pour l'avancement des sciences* 1911 ; 40^e Congrès – Dijon : 942-7.

Britel M, Bourguignon M, Foray N. Radiosensitivity: a term with various meanings at the origin of numerous confusions. A semantic analysis. *Int J Radiat Biol* 2018 ; 94 : 503-12.

Buck D, Moshous D, De Chasseval R, *et al.* Severe combined immunodeficiency and microcephaly in siblings with hypomorphic mutations in DNA ligase IV. *Eur J Immunol* 2006 ; 36 : 224-35.

- Bundey S. Clinical and genetic features of ataxia-telangiectasia. *Int J Radiat Biol* 1994 ; 66 : S23-9.
- Bursch W, Kleine L, Tenniswood M. The biochemistry of cell death by apoptosis. *Biochem Cell Biol* 1990 ; 68 : 1071-4.
- Calabrese EJ. Muller's Nobel Prize lecture: when ideology prevailed over science. *Toxicol Sci* 2012 ; 126 : 1-4.
- Calabrese EJ, Baldwin LA. Radiation hormesis: its historical foundations as a biological hypothesis. *Hum Exp Toxicol* 2000 ; 19 : 41-75.
- Cavanagh H, Rogers KM. The role of BRCA1 and BRCA2 mutations in prostate, pancreatic and stomach cancers. *Hered Cancer Clin Pract* 2015 ; 13 : 16.
- Chadwick KH, Leenhouts HP. A molecular theory of cell survival. *Phys Med Biol* 1973 ; 13 : 78-87.
- Chalupecky H. Über die wirkung der röntgenstrahlen auf das Auge und die haut. *Zentralbl Augenheilkd* 1897 ; 21 : 234-71.
- Chaurasia M, Bhatt AN, Das A, *et al.* Radiation-induced autophagy: mechanisms and consequences. *Free radical research* 2016 ; 50 : 273-90.
- Chen YR, Zweier JL. Cardiac mitochondria and reactive oxygen species generation. *Circ Res* 2014 ; 114 : 524-37.
- Cleaver JE. Cancer in xeroderma pigmentosum and related disorders of DNA repair. *Nat Rev Cancer* 2005 ; 5 : 564-73.
- Colin C, Devic C, Noël A, *et al.* DNA double-strand breaks induced by mammographic screening procedures in human mammary epithelial cells. *Int J Radiat Biol* 2011 ; 87 : 1103-12.
- Cornforth MN, Bedford JS. A quantitative comparison of potentially lethal damage repair and the rejoining of interphase chromosome breaks in low passage normal human fibroblasts. *Radiat Res* 1987 ; 111 : 385-405.
- D'Amico AV, Mckenna WG. Apoptosis and a re-investigation of the biologic basis for cancer therapy. *Radiother Oncol* 1994 ; 33 : 3-10.
- D'Errico MP, Grimaldi L, Petruzzelli MF, *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide plasma levels as a potential biomarker for cardiac damage after radiotherapy in patients with left-sided breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 82 : e239-46.
- Dai Y, Kysela B, Hanakahi LA, *et al.* Nonhomologous end joining and V(D)J recombination require an additional factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 2462-7.
- Daniels M, Wigg E. Oxygen as a primary species in radiolysis of water. *Science* 1966 ; 153 : 1533-4.
- De Stefano I, Tanno B, Giardullo P, *et al.* The Patched 1 tumor-suppressor gene protects the mouse lens from spontaneous and radiation-induced cataract. *Am J Pathol* 2015 ; 185 : 85-95.
- De Stefano I, Giardullo P, Tanno B, *et al.* Nonlinear radiation-induced cataract using the radiosensitive Ptch1+/- mouse model. *Radiat Res* 2016 ; 186 : 315-21.

Demoor-Goldschmidt C, Supiot S, Oberlin O, *et al.* Clinical and diagnosis characteristics of breast cancers in women with a history of radiotherapy in the first 30 years of life: a French multicentre cohort study. *Radiother Oncol* 2017 ; 124 : 200-3.

Demoor-Goldschmidt C, Supiot S, Mahe MA, *et al.* Clinical and histological features of second breast cancers following radiotherapy for childhood and young adult malignancy. *Br J Radiol* 2018 ; 91 : 20170824.

Devic C, Bodgi L, Granzotto A, *et al.* Le phénomène d'hypersensibilité aux faibles doses : une énigme de la radiobiologie enfin résolue ? *Rev Med Nucl* 2016 ; 40 : 254-7.

Di Leonardo A, Linke SP, Clarkin K, *et al.* DNA damage triggers a prolonged p53-dependent G1 arrest and long-term induction of Cip1 in normal human fibroblasts. *Genes Dev* 1994 ; 8 : 2540-51.

Dudas A, Chovanec M. DNA double-strand break repair by homologous recombination. *Mutat Res* 2004 ; 566 : 131-67.

Duker NJ. Chromosome breakage syndromes and cancer. *Am J Med Genet* 2002 ; 115 : 125-9.

Ehrlich SD, Bierne H, D'alencón E, *et al.* Mechanisms of illegitimate recombination. *Gene* 1993 ; 135 : 161-6.

Fenech M. The in vitro micronucleus technique. *Mutat Res* 2000 ; 455 : 81-95.

Fernet M, Hall J. Predictive markers for normal tissue reactions: fantasy or reality? *Cancer Radiother* 2008 ; 12 : 614-8.

Fernet M, Gribaa M, Salih MA, *et al.* Identification and functional consequences of a novel MRE11 mutation affecting 10 Saudi Arabian patients with the ataxia telangiectasia-like disorder. *Hum Mol Genet* 2005 ; 14 : 307-18.

Feunteun J. A paradox and three enigmas about the role of BRCA1 in breast and ovarian cancers. *J Soc Biol* 2004 ; 198 : 123-6.

Foray N, Verrelle P. DNA repair and repair diseases: between molecular models and clinical reality. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 257-75.

Foray N, Priestley A, Alsbeih G, *et al.* Hypersensitivity of ataxia telangiectasia fibroblasts to ionizing radiation is associated with a repair deficiency of DNA double-strand breaks. *Int J Radiat Biol* 1997 ; 72 : 271-83.

Foray N, Monroco C, Marples B, *et al.* Repair of radiation-induced DNA double-strand breaks in human fibroblasts is consistent with a continuous spectrum of repair probability. *Int J Radiat Biol* 1998 ; 74 : 551-60.

Foray N, Randrianarison V, Marot D, *et al.* Gamma-rays-induced death of human cells carrying mutations of BRCA1 or BRCA2. *Oncogene* 1999 ; 18 : 7334-42.

Foray N, Charvet AM, Duchemin D, *et al.* The repair rate of radiation-induced DNA damage: a stochastic interpretation based on the gamma function. *J Theor Biol* 2005 ; 236 : 448-58.

Foray N, Colin C, Bourguignon M. 100 years of individual radiosensitivity: how we have forgotten the evidence. *Radiology* 2012 ; 264 : 627-31.

Foray N, Colin C, Bourguignon M. Radiosensibilité : l'évidence d'un facteur individuel. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 397-403.

Foray N, Bourguignon M, Hamada N. Individual response to ionizing radiation. *Mutat Res Rev* 2016 ; 770 : 369-86.

Frankenberg-Schwager M. Review of repair kinetics for DNA damage induced in eukaryotic cells in vitro by ionizing radiation. *Radiother Oncol* 1989 ; 14 : 307-20.

Friebe A. Cancroid des rechten Handrückens. *Deutsche Medicinische Wochenschrift* 1902 ; 28 : 335.

Fujimichi Y, Hamada N. Ionizing irradiation not only inactivates clonogenic potential in primary normal human diploid lens epithelial cells but also stimulates cell proliferation in a subset of this population. *PLoS One* 2014 ; 9 : e9154.

Gomez DR, Yusuf SW, Munsell MF, *et al.* Prospective exploratory analysis of cardiac biomarkers and electrocardiogram abnormalities in patients receiving thoracic radiation therapy with high-dose heart exposure. *J Thorac Oncol* 2014 ; 9 : 1554-60.

Goodarzi AA, Yu Y, Riballo E, *et al.* DNA-PK autophosphorylation facilitates Artemis endonuclease activity. *EMBO J* 2006 ; 25 : 3880-9.

Goodhead DT. The initial physical damage produced by ionizing radiations. *Int J Radiat Biol* 1989 ; 56 : 623-34.

Goodhead DT. Energy deposition stochastics and track structure: what about the target? *Radiat Prot Dosimetry* 2006 ; 122 : 3-15.

Goodhead DT, Thacker J, Cox R. Weiss lecture. Effects of radiations of different qualities on cells: molecular mechanisms of damage and repair. *Int J Radiat Biol* 1993 ; 63 : 543-56.

Granzotto A, Joubert A, Viau M, *et al.* Individual response to ionising radiation: what predictive assay(s) to choose? *CR Acad Sci (Paris)* 2011 ; 334 : 140-57.

Granzotto A, Benadjaoud MA, Vogin G, *et al.* Influence of nucleoshuttling of the ATM protein in the healthy tissues response to radiation therapy: toward a molecular classification of human radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 ; 94 : 450-60.

Graw J. Mouse models of cataract. *J Genet* 2009 ; 88 : 469-86.

Gunderman RB, Gonda AS. Radium girls. *Radiology* 2015 ; 274 : 314-8.

Haddy N, Mousannif A, Paoletti C, *et al.* Radiotherapy as a risk factor for malignant melanoma after childhood skin hemangioma. *Melanoma Res* 2012 ; 22 : 77-85.

Halazonetis TD, Gorgoulis VG, Bartek J. An oncogene-induced DNA damage model for cancer development. *Science* 2008 ; 319 : 1352-5.

Hall EJ, Giacca AJ. *Radiobiology for the radiologist*. Philadelphia, USA : Lippincott Wilkins & Williams, 2006.

Hall EJ, Worgul BV, Smilenov L, *et al.* The relative biological effectiveness of densely ionizing heavy-ion radiation for inducing ocular cataracts in wild type versus mice heterozygous for the ATM gene. *Radiat Environ Biophys* 2006 ; 45 : 99-104.

Hamada N, Fujimichi Y. Classification of radiation effects for dose limitation purposes: history, current situation and future prospects. *J Radiat Res* 2014 ; 55 : 629-40.

Hamada N, Fujimichi Y. Role of carcinogenesis related mechanisms in cataractogenesis and its implications for ionizing radiation cataractogenesis. *Cancer Lett* 2015 ; 368 : 262-74.

Hamada N, Sato T. Cataractogenesis following high-LET radiation exposure. *Mutat Res Rev* 2016 ; 770 : 262-91.

Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011 ; 144 : 646-74.

Howlett NG, Taniguchi T, Olson S, *et al.* Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. *Science* 2002 ; 297 : 606-9.

Huen MS, Sy SM, Chen J. BRCA1 and its toolbox for the maintenance of genome integrity. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010 ; 11 : 138-48.

ICRP. Recommendations of the International commission on radiological protection. *Br J Radiol* 1955 ; 28.

ICRP. *Recommendations of the International commission on radiological protection*. ICRP Publication 6. Oxford : Pergamon Press, 1964.

ICRP. Nonstochastic effects of ionizing radiation. ICRP Publication 41. *Ann ICRP* 1984 ; 14.

ICRP. Relative biological effectiveness (RBE), quality factor (Q), and radiation weighting factor (wR), ICRP Publication 92. *Ann ICRP* 2003 ; 33.

ICRP. ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs-threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. Publication 118. *Ann ICRP* 2012 ; 41 : 1-322.

Iliakis G. The role of DNA double strand breaks in ionizing radiation-induced killing of eukaryotic cells. *Bioessays* 1991 ; 13 : 641-8.

Incerti S, Douglass M, Penfold S, *et al.* Review of Geant4-DNA applications for micro and nanoscale simulations. *Phys Med* 2016 ; 32 : 1187-200.

Institute of Medicine. The links between environmental factors, genetics and development of cancer. In : *Cancer and the environment : gene-environment interaction*. Washington (DC), USA : National Academic Press, 2002.

Joiner MC, Marples B, Lambin P, *et al.* Low-dose hypersensitivity: current status and possible mechanisms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 49 : 379-89.

Jorgensen TJ, Shiloh Y. The ATM gene and the radiobiology of ataxia-telangiectasia. *Int J Radiat Biol* 1996 ; 69 : 527-37.

Joubert A, Zimmerman KM, Bencokova Z, *et al.* DNA double-strand break repair defects in syndromes associated with acute radiation response: at least two different assays to predict intrinsic radiosensitivity? *Int J Radiat Biol* 2008 ; 84 : 1-19.

Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, *et al.* Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature* 2013 ; 502 : 333-9.

- Kellerer AM, Rossi HH. The theory of dual radiation action. *Curr Top Radiat Res* 1972 ; 8 : 85-158.
- Khanna KK, Jackson SP. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. *Nat Genet* 2001 ; 27 : 247-54.
- Kim I, Saito T, Fujii N, *et al.* Site specific oxidation of amino acid residues in rat lens gamma-crystallin induced by low-dose gamma-irradiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2015 ; 466 : 622-8.
- Kleiman NJ, David J, Elliston CD, *et al.* Mrad9 and atm haploinsufficiency enhance spontaneous and X-ray-induced cataractogenesis in mice. *Radiat Res* 2007 ; 168 : 567-73.
- Lee CL, Moding EJ, Cuneo KC, *et al.* p53 functions in endothelial cells to prevent radiation-induced myocardial injury in mice. *Science Signal* 2012 ; 5 : ra52.
- Lehmann AR. DNA repair-deficient diseases, xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *Biochimie* 2003 ; 85 : 1101-11.
- Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature* 1998 ; 396 : 643-9.
- Li CY, Nagasawa H, Dahlberg WK, *et al.* Diminished capacity for p53 in mediating a radiation-induced G1 arrest in established human tumor cell lines. *Oncogene* 1995 ; 11 : 1885-92.
- Lindahl T, Wood RD. Quality control by DNA repair. *Science* 1999 ; 286 : 1897-905.
- Little MP. Radiation and circulatory disease. *Mutat Res Rev* 2016 ; 770 : 299-318.
- Little MP. Evidence for dose and dose rate effects in human and animal radiation studies. *Ann ICRP* 2018 ; 146645318756235.
- Lobrich M, Rydberg B, Cooper PK. Repair of x-ray-induced DNA double-strand breaks in specific Not I restriction fragments in human fibroblasts: joining of correct and incorrect ends. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 12050-4.
- Lowe SW, Schmitt EM, Smith SW, *et al.* p53 is required for radiation-induced apoptosis in mouse thymocytes. *Nature* 1993 ; 362 : 847-9.
- Maalouf M, Durante M, Foray N. Biological effects of space radiation on human cells: history, advances and outcomes. *J Radiat Res (Tokyo)* 2011 ; 52 : 126-46.
- Marples B, Collis SJ. Low-dose hyper-radiosensitivity: past, present, and future. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 70 : 1310-8.
- Marples B, Wouters BG, Collis SJ, *et al.* Low-dose hyper-radiosensitivity: a consequence of ineffective cell cycle arrest of radiation-damaged G2-phase cells. *Radiat Res* 2004 ; 161 : 247-55.
- Mccann J, Spingarn NE, Kobori J, *et al.* Detection of carcinogens as mutagens: bacterial tester strains with R factor plasmids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975 ; 72 : 979-83.
- Mckeown SR, Hatfield P, Prestwich RJ, *et al.* Radiotherapy for benign disease; assessing the risk of radiation-induced cancer following exposure to intermediate dose radiation. *Br J Radiol* 2015 ; 88 : 20150405.

Mckinnon PJ. Ataxia-telangiectasia : an inherited disorder of ionizing-radiation sensitivity in man. Progress in the elucidation of the underlying biochemical defect. *Hum Genet* 1987 ; 75 : 197-208.

Mckinnon PJ, Caldecott KW. DNA strand break repair and human genetic disease. *Annu Rev Gen Hum Genet* 2007 ; 8 : 37-55.

Minamino T, Komuro I. Vascular aging: insights from studies on cellular senescence, stem cell aging, and progeroid syndromes. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008 ; 5 : 637-48.

Mitchel RE, Hasu M, Bugden M, *et al.* Low-dose radiation exposure and protection against atherosclerosis in ApoE(-/-) mice : the influence of P53 heterozygosity. *Radiat Res* 2013 ; 179 : 190-9.

Moshous D, Callebaut I, De Chasseval R, *et al.* Artemis, a novel DNA double-strand break repair/V(D)J recombination protein, is mutated in human severe combined immune deficiency. *Cell* 2001 ; 105 : 177-86.

Mossman KL. Cancer complexity and radiation protection. *Health Phys* 2014 ; 107 : 73-9.

Moustacchi E. DNA damage and repair : consequences on dose-responses. *Mutat Res* 2000 ; 464 : 35-40.

Neriishi K, Hayashi T, Nakashima E, *et al.* ATM haplotypes and radiosensitivity in A-bomb survivors – preliminary trial using existing data at RERF. Abstract Book of Radiation Cataractogenesis Workshop 2009. Japan, 2009

O'driscoll M, Cerosaletti KM, Girard PM, *et al.* DNA ligase IV mutations identified in patients exhibiting developmental delay and immunodeficiency. *Mol Cell* 2001 ; 8 : 1175-85.

Ouyang KJ, Woo LL, Ellis NA. Homologous recombination and maintenance of genome integrity: cancer and aging through the prism of human RecQ helicases. *Mech Ageing Dev* 2008 ; 129 : 425-40.

Papadopoulo D, Moustacchi E. Fanconi anemia: genes and function(s) revisited. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 730-6.

Pastwa E, Blasiak J. Non-homologous DNA end joining. *Acta Biochim Pol* 2003 ; 50 : 891-908.

Perez AF, Devic C, Foray N. Les faibles doses de radiations : Vers une nouvelle lecture de l'évaluation du risque ? *Bull Cancer* 2015 ; 102 : 527-38.

Pernot E, Hall J, Baatout S, *et al.* Ionizing radiation biomarkers for potential use in epidemiological studies. *Mutat Res* 2012 ; 751 : 258-86.

Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, *et al.* Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990. *Radiat Res* 1996 ; 146 : 1-27.

Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, *et al.* Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *Br Med J* 2012 ; 345 : e5660.

Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, *et al.* Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 2003 ; 160 : 381-407.

Preston RJ, Boice JD, Jr., Brill AB, *et al.* Uncertainties in estimating health risks associated with exposure to ionising radiation. *J Radiol Prot* 2013 ; 33 : 573-88.

Ramirez CL, Cadinanos J, Varela I, *et al.* Human progeroid syndromes, aging and cancer: new genetic and epigenetic insights into old questions. *Cell Mol Life Sci* 2007 ; 64 : 155-70.

Reste J, Zvigule G, Zvagule T, *et al.* Telomere length in Chernobyl accident recovery workers in the late period after the disaster. *J Radiat Res* 2014 ; 55 : 1089-100.

Rollins W. Notes on x-light. The effect of x-light on the crystalline lens. *Boston Med Surg J* 1903 ; 148 : 364-5.

Rothkamm K, Lobrich M. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 5057-62.

Rouas-Freiss N, Moreau P, Lemaoult J, *et al.* The dual role of HLA-G in cancer. *J Immunol Res* 2014 ; 2014 : 359748.

Schneeweiss FH, Tisljar-Lentulis G, Haustein K, *et al.* "Periodical" pattern of kinetics of DNA strand break repair following gamma-irradiation of human T1-cells. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1987 ; 52 : 491-3.

Schneider JG, Finck BN, Ren J, *et al.* ATM-dependent suppression of stress signaling reduces vascular disease in metabolic syndrome. *Cell Metab* 2006 ; 4 : 377-89.

Scott D. Chromosomal radiosensitivity and low penetrance predisposition to cancer. *Cytogenet Genome Res* 2004 ; 104 : 365-70.

Scully R, Puget N. BRCA1 and BRCA2 in hereditary breast cancer. *Biochimie* 2002 ; 84 : 95-102.

Seemanova E, Varon R, Vejvalka J, *et al.* The Slavic NBN founder mutation: a role for reproductive fitness? *PLoS One* 2016 ; 11 : e0167984.

Shelke S, Das B. Dose response and adaptive response of non-homologous end joining repair genes and proteins in resting human peripheral blood mononuclear cells exposed to gamma radiation. *Mutagenesis* 2015 ; 30 : 365-79.

Shimizu Y, Pierce DA, Preston DL, *et al.* Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, part II. Noncancer mortality: 1950-1990. *Radiat Res* 1999 ; 152 : 374-89.

Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, *et al.* Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. *BMJ* 2010 ; 340 : b5349.

Shore R. Radiation and cataract risk: Impact of recent epidemiologic studies on ICRP judgments. *Mutat Res Rev* 2016 ; 770 : 231-7.

Short SC, Woodcock M, Marples B, *et al.* Effects of cell cycle phase on low-dose hyper-radiosensitivity. *Int J Radiat Biol* 2003 ; 79 : 99-105.

Skytta T, Tuohinen S, Boman E, *et al.* Troponin T-release associates with cardiac radiation doses during adjuvant left-sided breast cancer radiotherapy. *Radiat Oncol* 2015 ; 10 : 141.

Steel G. *Basic Clinical radiobiology*. Arnold Publishers, 1993.

Stewart FA, Heeneman S, Te Poele J, *et al.* Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE^{-/-} mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. *Am J Pathol* 2006 ; 168 : 649-58.

Stewart GS, Maser RS, Stankovic T, *et al.* The DNA double-strand break repair gene hMRE11 is mutated in individuals with an ataxia-telangiectasia-like disorder. *Cell* 1999 ; 99 : 577-87.

Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. *Nature* 2009 ; 458 : 719-24.

Swift M, Morrell D, Massey RB, *et al.* Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1831-6.

Taalman RD, Jaspers NG, Scheres JM, *et al.* Hypersensitivity to ionizing radiation, in vitro, in a new chromosomal breakage disorder, the Nijmegen Breakage Syndrome. *Mutat Res* 1983 ; 112 : 23-32.

Taalman RD, Hustinx TW, Weemaes CM, *et al.* Further delineation of the Nijmegen breakage syndrome. *Am J Med Genet* 1989 ; 32 : 425-31.

Taylor AM, Harnden DG, Arlett CF, *et al.* Ataxia telangiectasia: a human mutation with abnormal radiation sensitivity. *Nature* 1975 ; 258 : 427-9.

Teixeira ES, Uppulury K, Privett AJ, *et al.* Electron nuclear dynamics simulations of proton cancer therapy reactions: water radiolysis and proton- and electron-Induced DNA damage in computational prototypes. *Cancers (Basel)* 2018 ; 10.

Thyagarajan B, McCormick-Graham M, Romero DP, *et al.* Characterization of homologous DNA recombination activity in normal and immortal mammalian cells. *Nucleic Acids Res* 1996 ; 24 : 4084-91.

Tubiana M. Effets cancérogènes des faibles doses du rayonnement ionisant. *Radio-protection* 1996 ; 31 : 155-91.

Tubiana M. *Radiobiologie. Radiothérapie et radioprotection. Bases fondamentales*. Paris : Hermann/Médecine, 2008.

Vaganay-Juery S, Muller C, Marangoni E, *et al.* Decreased DNA-PK activity in human cancer cells exhibiting hypersensitivity to low-dose irradiation. *Br J Cancer* 2000 ; 83 : 514-8.

Varela I, Pereira S, Ugalde AP, *et al.* Combined treatment with statins and amino-bisphosphonates extends longevity in a mouse model of human premature aging. *Nat Med* 2008 ; 14 : 767-72.

Viau M, Perez AF, Bodgi L, *et al.* Repeated radiation dose effect and DNA repair: importance of the individual factor and the time interval between the doses. *Cancer Radiother* 2016 ; 20 : 217-25.

- Walker JR, Corpina RA, Goldberg J. Structure of the Ku heterodimer bound to DNA and its implications for double-strand break repair. *Nature* 2001 ; 412 : 607-14.
- Walker PR, Kokileva L, Leblanc J, *et al.* Detection of the initial stages of DNA fragmentation in apoptosis. *Biotechniques* 1993 ; 15 : 1032-40.
- Walter SD, Harbour JW. Molecular biology of retinoblastoma. In : Francis JH, Abramson DH, eds. *Recent advances in retinoblastoma treatment*. Switzerland : Springer, 2015.
- Walters R, Kalb R, Gatei M, *et al.* Human RAD50 deficiency in a Nijmegen breakage syndrome-like disorder. *Am J Hum Genet* 2009 ; 84 : 605-16.
- Ward JF. DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanisms of formation, and reparability. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1988 ; 35 : 95-125.
- Weemaes CM, Hustinx TW, Scheres JM, *et al.* A new chromosomal instability disorder: the Nijmegen breakage syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1981 ; 70 : 557-64.
- White E. Entosis: it's a cell-eat-cell world. *Cell* 2007 ; 131 : 840-2.
- Wondergem J, Strootman EG, Frolich M, *et al.* Circulating atrial natriuretic peptide plasma levels as a marker for cardiac damage after radiotherapy. *Radiother Oncol* 2001 ; 58 : 295-301.
- Worgul BV, Smilenov L, Brenner DJ, *et al.* Atm heterozygous mice are more sensitive to radiation-induced cataracts than are their wild-type counterparts. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 9836-9.
- Worgul BV, Smilenov L, Brenner DJ, *et al.* Mice heterozygous for the ATM gene are more sensitive to both X-ray and heavy ion exposure than are wild type counterparts. *Adv Space Res* 2005 ; 35 : 254-9.
- Wu L, Davies SL, Levitt NC, *et al.* Potential role for the BLM helicase in recombinational repair via a conserved interaction with RAD51. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 19375-81.
- Zeiss CJ, Johnson EM, Dubielzig RR. Feline intraocular tumors may arise from transformation of lens epithelium. *Vet Pathol* 2003 ; 40 : 355-62.
- Zhou ZH, Akgun E, Jasin M. Repeat expansion by homologous recombination in the mouse germ line at palindromic sequences. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 8326-33.