

# **EFFETS HÉRÉDITAIRES RADIO-INDUITS**

# Plan

- Introduction
- Production des cellules germinales et effets de l'irradiation sur la fertilité
- Types d'anomalies génétiques
- Données de l'expérimentation animale
- Effets héréditaires des radiations chez l'humain
- Effets épigénétiques

# **EFFETS HÉRÉDITAIRES RADIO-INDUITS**

**Introduction**

# Introduction

- Mutation dans cellule somatique  $\rightarrow$  cancer
- Mutation dans cellule germinale  $\rightarrow$  pathologie génétique héréditaire
  
- Postulat : Irradiation des cellules germinales peut entraîner une augmentation de la fréquence des anomalies génétiques dans la population

# Mécanisme

- Effet stochastique, sans seuil
- Probabilité augmenté en fonction de la dose reçue
- Immense majorité des mutations acquises sont défavorables
- Beaucoup de mutations dans les cellules germinales sont létales durant le développement embryonnaire

# « Mutations »

- L'irradiation n'entraîne pas de mutations « bizarres » ou le développement de traits monstrueux comme dans de nombreuses œuvres de fiction
- Irradiation augmente l'incidence des mêmes mutations qui surviennent spontanément dans une population donnée
- Ces mutations doivent être identifiées et étudiées sur bases d'analyses statistiques de prévalence et d'incidence dans la population

# **EFFETS HÉRÉDITAIRES RADIO-INDUITS**

**Production des cellules germinales et effets  
de l'irradiation sur la fertilité**

# Cellules germinales

- Stades de cellules germinales d'importance :
  - ♂ : Spermatogonies, cellules qui continuent à se multiplier tout au long de la vie de l'individu pour former les spermatozoïdes
  - ♀ : Ovocytes, de nombre fini (contingent constitué durant le développement foetal)



# Cellules germinales

- Cellules-souches sont les spermatogonies
- Stades de développement après les spermatogonies sont relativement résistantes à l'irradiation
- Doses de 0,15 Gy entraînent une oligospermie après une latence d'environ 6 semaines
- Doses  $> 0,5$  Gy entraînent une azoospermie et donc un stérilité temporaire
  - Durée de l'azoospermie est dose-dépendante (environ 1 an après 1 Gy)
  - Définitif pour des doses  $> 6$  Gy

# Cellules germinales ♂

- Fractionnement des doses entraîne plus de dommage qu'une dose unique (inverse du reste de l'organisme)
  - 2,5 à 3 Gy fractionnés en 2 à 4 semaines entraînent une stérilité définitive
- Stérilité induite par irradiation n'entraîne pas de modification de l'équilibre hormonal

# Cellules germinales ♀

- Cellules germinales ne sont pas prolifératives
- Absence de division après 3 jours de vie
- Capital de 300 000 ovocytes à la puberté
- Pas de période de latence ni de stérilité temporaire
- Dose requise pour induire une stérilité définitive dépend de l'âge
  - 12 Gy en pré-pubertaire → 2 Gy en pré-ménopausal
- Stérilité définitive s'accompagne de changement hormonaux comparables à ceux de la ménopause

# **EFFETS HÉRÉDITAIRES RADIO-INDUITS**

**Types d'anomalies génétiques**

# Types d'anomalies génétiques

- Anomalies mendéliennes :
  - Autosomique dominant
  - Autosomique récessif
  - Lié à l'X
    - ➔ Relation entre mutation et pathologie simple
- Anomalies multifactorielles :
  - Actions conjointes de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux
- Anomalies chromosomiques :
  - Anomalies microscopique, de nombre, ou de structure des chromosomes

# Anomalies mendéliennes

- Peuvent être liées à une mutation ponctuelle ou à des délétions de taille variable
- 3 types
  - Autosomique dominant
  - Autosomique récessif
  - Lié à l'X
    - ➔ Relation entre mutation et pathologie simple

# Anomalies mendéliennes

- Autosomique dominant
  - Anomalie d'un autosome (chromosome non sexuel)
  - Une seule copie du gène muté suffit pour entraîner la maladie
  - Pénétrance et expressivité peuvent être variables
  - Symptomatologie peut être tardive
  - Exemples : chorée de Huntington, polykystose rénale autosomique dominante

# Anomalies mendéliennes

- Autosomique récessif
  - Anomalie d'un autosome (chromosome non sexuel)
  - Maladie ne s'exprime que si deux copies du gène muté sont présents
  - Individus porteurs d'une seule copie du gène n'ont pas de symptômes ou que peu de symptômes
  - Symptomatologie peut être précoce
  - Exemples : mucoviscidose, thalassémie majeure



# Anomalies mendéliennes

- Liées à l'X
  - Anomalie d'un gonosome X (chromosome sexuel)
  - Maladie s'exprime chez l'♂ si une seule copie du gène X muté est présent (dominant)
  - Maladie s'exprime chez la ♀ si deux copies du gène X muté sont présents (récessif)
  - Exemples : daltonisme, hémophilie

# Anomalies chromosomiques

- Anomalies microscopique, de nombre, ou de structure des chromosomes
- La plupart du temps fatal pour la cellule ou pendant l'embryogenèse, mais peuvent parfois être héritées
  - Trisomie du chromosome 21 (trisomies 13 et 18, qui sont habituellement rapidement fatales)
  - Translocations (échange réciproque de matériel chromosomique entre des chromosomes non homologues) entraînant généralement des malformations et/ou retard mental

# Effets multifactoriels

- Actions conjointes de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux
- Large groupe de pathologies (diabète de type II, pathologies cardio-vasculaires, défaut de fermeture du tube neural, fente palatine, ...)

# **EFFETS HÉRÉDITAIRES RADIO-INDUITS**

**Données de l'expérimentation animale**

# Drosophile

- Irradiation des drosophiles par des rayons X entraîne des mutations observables
- Dose de doublement assez bas (5-150 roentgens ~ 50 – 1500 mSv)
- Effets héréditaires cumulatifs après irradiation fractionnée

# Souris

- Conclusions du projet « megamouse »
  - Radiosensibilité pour différentes mutations varie d'un facteur 35
  - Effet du débit, avec diminution du nombre de mutations en fractionnant ou en étalant la dose
  - Données que sur la souris mâle, les ovocytes étant détruits même par des faibles doses de radiations
  - Effets héréditaires d'une dose donnée peuvent être réduits si on allonge l'intervalle entre l'irradiation et la conception (6 mois recommandés chez l'homme)
  - Estimation de la dose de doublement (BEIR V et UNSCEAR 1988) de 1 Gy pour les bas débits de dose

# **EFFETS HÉRÉDITAIRES RADIO-INDUITS**

**Effets héréditaires des radiations  
chez l'humain**

# Postulat d'équilibre des anomalies génétiques

- Prévalence d'une anomalie génétique donnée est le résultat d'un équilibre entre la survenue spontanée de nouvelles mutations et le taux d'élimination par sélection naturelle (échec de survie ou de reproduction)



# Difficultés d'évaluation

- Nécessité connaître :
  - Prévalence des anomalies génétiques dans la population
  - Rôle des mutations spontanées dans cette prévalence
  - Hypothèses plausibles sur le taux de mutations des cellules germinales induites chez les humains
- Utilisation données pathologies génétiques chez les humains en combinaison avec données de laboratoire (souris) pour l'induction des mutations

# Dose de doublement (DD)

- = dose induisant en une génération autant de mutations que celles qui se produisent spontanément
- $DD = \text{taux de mutation spontanée moyen} / \text{taux de mutation induite moyen}$
- Risque de mutation relatif (RMR) =  $1/DD$

# Risque par unité de dose

- Risque par unité de dose =  $P \times (1/DD)$
- $P$  est la fréquence de base de l'anomalie

# Théorie de l'équilibre

- Stabilité de fréquence d'une mutation donnée dans une population résultat équilibre entre
  - Taux de nouvelles mutations spontanées
  - Taux d'élimination des mutations par sélection naturelle
    - Echec de survie ou de reproduction

# Théorie de l'équilibre

- Nouvelles mutations induites par rayonnements
  - Perturbation de l'équilibre dans un 1<sup>er</sup> temps
  - Nouvel équilibre après plusieurs générations entre mutation et sélection

# Théorie de l'équilibre

- Degré d'augmentation de fréquence de mutation
- Temps nécessaire pour atteindre le nouvel équilibre
- Sont dépendants de :
  - Taux d'induction de mutation
  - Intensité de la sélection
  - Type d'anomalie génétique
  - Exposition aux radiations sur une seule ou sur plusieurs générations

# Théorie de l'équilibre

- Dans l'équation  $P \times 1/DD$
- $P$  = incidence de la mutation à l'équilibre
- $P \times 1/DD$  = degré d'augmentation attendu de fréquence de la maladie au nouvel équilibre

# Estimation du risque pour les différentes pathologies génétiques

- $P \times 1/DD$  est d'application simple pour les pathologies autosomiques dominantes
- Augmentation de  $x\%$  de la mutation à chaque génération = augmentation de  $x\%$  de la fréquence de la pathologie



# Estimation du risque pour les différentes pathologies génétiques

- Si irradiation d'une seule génération, augmentation de la fréquence de la mutation dans la génération suivante, suivie d'une diminution progressive avec retour à l'ancien équilibre

# Estimation du risque pour les différentes pathologies génétiques

- Pathologies liées à l'X : similaire aux mutations autosomiques dominantes
- Pathologies autosomiques récessives : plus compliqué car récessives (hétérozygote) à la première génération post-radiation
- Pathologies génétiques multifactorielles : situation complexe car pas de lien simple entre mutation et pathologie

# Composante mutationnelle

- Composante mutationnelle (CM) =
- Mesure du changement relatif de la fréquence des maladies par unité de changement relatif du taux de mutations pour les différentes catégories de maladies génétiques

# Composante mutationnelle

- Nouvelle équation :
  - Risque par dose unitaire =  $P \times 1/DD \times CM$
  - Où CM est la composante mutationnelle pour une génération post-radiation donnée et pour une classe de pathologie donnée

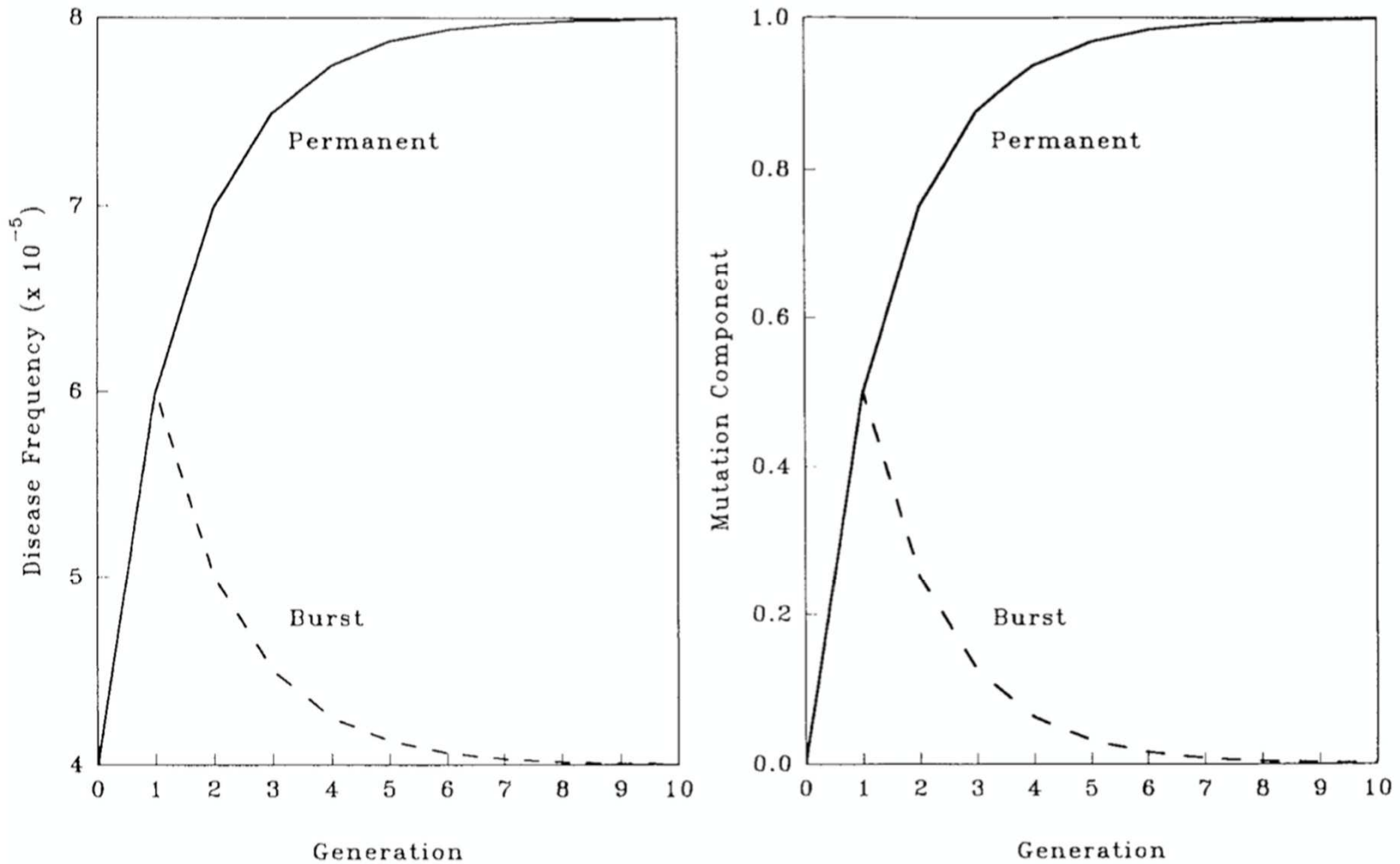
# Composante mutationnelle

- Rend possible la prédiction de l'impact d'un accroissement du taux de mutation sur la fréquence de toutes les classes de pathologies génétiques

# Composante mutationnelle

- Pour des pathologies autosomiques dominantes
- Episode d'irradiation unique
  - $CM_b(t) = s^*(1 - s)^{t-1}$
  - Où  $s$  = coefficient de sélection et  $t$  = génération
- Augmentation permanente du taux de mutation
  - $CM_p(t) = [1 - (1 - s)^t]$
  - Où  $s$  = coefficient de sélection et  $t$  = génération
- Pour la première génération,  $CM_b$  et  $CM_p$  sont égaux (= coefficient de sélection)

# Composante mutationnelle



Nb : taux de sélection de l'exemple = 0,5

# Composante mutationnelle

- Pour les pathologies liées à l'X
  - Equation identique, mais comme seulement 1/3 des chromosomes X sont chez l'homme,  $s$  (coefficient de sélection) est remplacé par  $s/3$
- Effet d'une augmentation du taux de mutation sur la CM est surtout importante pour les mutations autosomiques dominantes, puis pour celles liées à X, puis pour celles autosomiques récessives



# Composante mutationnelle

- Coefficient de sélection ( $s$ )
  - Moyenne pour les pathologies autosomiques dominantes de 0,29
- Coefficient de sélection global pour la première génération post-irradiation extrapolé à 0,3
  - (en ajoutant contribution des pathologies liées à l'X)
  - Probablement plus bas en réalité
  - Composante mutationnelle de première génération pour les mutations récessives proche de zéro

# Composante mutationnelle

- Pour les pathologies plurifactorielles (plusieurs gènes impliqués) calculs informatiques complexes nécessaires
- Valeur estimée de 2 % pour la première génération post-radiation

# Fréquence des pathologies génétiques

- Populations européennes (naissances vivantes) :
  - Autosomique dominant : 1,5%
  - Liées à l'X : 0.15%
  - Autosomique récessif : 0.75%
  - Anomalies chromosomiques : 0,4 %
  - Maladies chroniques (multifactorielles) : 65 % (de la population)
  - Anomalies congénitales : 6 %

# Dose de doublement

- Taux de mutation spontané, rôle du père
- Chez la femme, nombre de divisions entre le zygote et l'ovocyte mature est constant (24)
- Chez l'homme, le nombre de division entre le zygote et les spermatozoïdes matures augmente avec l'âge
  - Plupart des mutations spontanées liées à des erreurs de réplication de l'ADN
  - D'où risque de mutation spontanée plus élevé si nombre de divisions plus important
  - Données de la souris pour le taux de mutation spontanées non exploitable (espérance de vie trop courte)

# Taux de mutation spontané moyen

- Taux de mutation moyen (autosomique dominant) :  $(2.95 \pm 0.64) \times 10^{-6}$  par locus per génération
- Lié à l'X *a priori* comparable

# Taux de mutations induites

- Données de la souris pour les ovocytes non exploitables (e. a. radio-sensibilité beaucoup plus élevée que chez l'homme)
- Utilisation des données de souris mâles, extrapolé pour les femelles

# Taux de mutations induites

- Taux de mutation lié à une exposition chronique à des radiations de bas transfert linéaire d'énergie (LET) :  $(0,36 \pm 0.10) \times 10^{-5}$  par locus par gray

# Dose de doublement

- Taux de mutation spontané par locus :  $(2,95 \pm 0,64) \times 10^{-6}$  par locus (données humaines)
- Taux de mutations induites :  $(0,36 \pm 0.10) \times 10^{-5}$  par locus par gray (données murines)
- DD devient  $0,82 \pm 0.29$  Gy
  - Proche de l'estimation de 1 Gy



# Facteur de correction de récupération potentielle

- Jusqu'ici, pas de maladie génétique radio-induite retrouvée chez les descendants de personnes irradiées
- Mais recul faible, surtout pour les pathologiques récessives et multifactorielles

# Facteur de correction de récupération potentielle

- Mutations induites par les rayons diffèrent de par leur nature et mécanisme de survenue des mutations spontanées
- Seule une petite proportion de gènes humains importants du point de vue de la maladie est susceptible de réagir aux mutations induites
- Gènes étudiés jusqu'ici sont des gènes non indispensables à la survie

# Facteur de correction de récupération potentielle

- Certaines anomalies génétiques induites sont *potentiellement récupérables*
- Mutations sur certains gènes incompatibles avec la survie ou n'entraînent pas de conséquence
- D'où concept de Facteur de correction de récupération potentielle (FCRP)
- Estimé entre 0,15 et 0,30 pour les pathologies autosomiques dominantes et liées à l'X
- Estimé entre 0,02–0,09 pour les maladies multifactorielles (probabilité de récupération moins grande car plus de gènes)

# Facteur de correction de récupération potentielle

- Equation devient :  $P \times (1/DD) \times MC \times PRCF$
- Risque par dose unitaire devient :
  - Pathologies autosomiques dominantes et liées à l'X : ~750–1500 par million
  - Pathologies multifactorielles : ~250–1200 par million

# Phénotype possible des lésions radio-induites

- Anomalies développementales multi-systémiques pourraient être le phénotype principal des lésions radio-induites
- Lésions liées aux rayons ionisants principalement de type délétions, et touchent souvent plus d'un gène
- Syndromes de microdélétions comprennent généralement :
  - Retard mental, dysmorphisme spécifique, malformations sévères, retard de croissance
  - Même lorsque surviennent sur des chromosomes différents

# **EFFETS HÉRÉDITAIRES RADIO-INDUITS**

**Effets épigénétiques**

# Effets épigénétiques

- Expression des gènes peut être modifiée sans qu'il y ait altération de l'ADN
- Méthylation de l'ADN, changements dans le « packaging » de l'ADN
- Peuvent être transmis à la descendance