



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed Boudiaf



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Génétique Moléculaire Appliquée

Polycopie de cours.

Matière : Radiobiologie et génétique (RG).

**Destiné aux étudiants M2,
CYTOGENETIQUE.**

Présenté par

MESSAL DJELTI Ahlem Nora.

Maitre de conférences B

Année universitaire 2022/2023.

PREFACE

Ce polycopié est le support de cours de la matière Radiobiologie et génétique (RG) (unité d'enseignements (UE Méthodologie, UEM2 (O/P)), destiné aux étudiants de Master 2 professionnels de cytogénétique. Cette formation présente un volume horaire semestriel de 45 heures pour 15 semaines d'enseignements entre cours et TD plus 55 heures de formation entre TP et travail personnel.

Cette formation permettra aux étudiants de comprendre la radioprotection, la dosimétrie et de présenter les notions fondamentales des techniques et pratiques de dosimétrie.

Le présent document a pour but de la biodosimétrie peut être utilisée dans ces situations pour fournir une estimation de dose basée sur les dommages causés au matériel biologique prélevé sur les individus potentiellement exposés. Il existe plusieurs méthodes de biodosimétrie qui peuvent être utilisées; le plus largement utilisé est le test chromosomique dicentrique (DCA). Bien que ce test soit très spécifique et sensible aux rayonnements ionisants, il est limité par le temps nécessaire à l'analyse. Une façon de surmonter cette limitation consiste à mettre en place des réseaux qui peuvent partager la charge de travail lors d'un événement de grande ampleur. En réponse à la reconnaissance de ce besoin de mise en réseau et conformément à la mise en œuvre du Règlement sanitaire international (RSI).

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a créé un réseau mondial de laboratoires de biodosimétrie en 2007. Peu de temps après, en 2009, une enquête a été menée pour évaluer les capacités de base et les capacités du BioDoseNet (BDN) de l'OMS qui a fourni des informations sur l'état d'urgence des capacités de biodosimétrie cytogénétique dans le monde à cette époque.

Ce document montre également Le but de la radioprotection pour empêcher ou de réduire les risques liés aux rayonnements ionisants. Afin d'éviter ou réduire ces risques, la radioprotection s'appuie sur trois grands principes : justification, optimisation et limitation des doses de rayonnements. Pour appliquer ces principes, la radioprotection met en œuvre des moyens réglementaires et techniques spécifiquement adaptés à trois catégories de population : le public, les patients et les travailleurs. L'Autorité de sûreté nucléaire élabore la réglementation et effectue en permanence, au nom de l'État, des contrôles de la bonne application du système de radioprotection.

Unité d'Enseignement	VHS	V.H hebdomadaire				Coeff	Crédits	Mode d'évaluation	
		C	TD	TP	Autres*			Continu	Examen
UE fondamentales: Cytogénétique et transcriptome	14-16 sem					9	18	40 %	60 %
UE1(O/P)									
Matière 1 : Cytogénétique et pathologies (CP)	67h30	1h30	1h30	1h30	82h30	3	6	x	x
Matière2 : Application à la transcriptomique et à la Protéomique (ATP)	67h30	1h30	1h30	1h30	82h30	3	6	x	x
UE2(O/P)									
Matière 1 : Oncogénétique (ON)	67h30	1h30	1h30	1h30	82h30	3	6	x	x
UE méthodologie						5	10		
UEM1(O/P)									
Matière 1 : Biométrie (BR)	45h00	1h30	1h30		55h00	2	4	x	x
Matière2 : Conseil génétique et applications	45h00	1h30	1h30		5h00	2	2	x	x
UEM2(O/P)									
Matière 3 : Radiobiologie et génétique (RG)	45h00	1h30	1h30		55h00	2	4	x	x
UE découverte						1	1		
UED1(O/P)									
Matière 1 : Bonnes pratiques en laboratoires (BPL)	22h00	1h30			2h30	1	1	x	x
UE transversales						1	1		
UE1(O/P)									
Matière 1 Entreprenariat	22h00	1h30			2h30	1	1	x	x
Total Semestre 3	375	225h00	90h00	60h00	375	17	30		

Semestre : 3

Unité d'enseignement Méthodologie

Intitulé du Master : Cytogénétique professionnel Semestre : 3

Intitulé de l'UE : UED1

Intitulé de la matière : Radiobiologie et génétique (RG)

Crédits: 1

Coefficients: 1

- **Objectifs de l'enseignement**

Savoir que les différentes techniques de radiologie/imagerie médicale sont au cœur de la prise en charge des patients, dans le domaine très divers allant de l'urgence au dépistage, en passant par le diagnostic et le suivi en cancérologie et les procédures interventionnelles ainsi que la mise en évidence de la dose de rayonnement absorbée par un corps irradié en cas d'accident radiologique impactant un grand nombre d'individus. Ceci se fait au prix d'un risque très faible dans le cadre des rayonnements ionisants, que les règles de radioprotection permettent de maîtriser et de le rendre acceptable. La radioprotection peut être utilisée également dans ces situations pour fournir une estimation de dose basée sur les dommages causés.

- **Connaissances préalables recommandées**

- Notions de cytogénétique moléculaire.
- Notions de biologie moléculaire.
- Notions de technique de cytogénétique moléculaire, oncologie et notions sur la physique.

Contenu

I.	Généralités	1
I.1	Dosimétrie biologique	1
I.1.1	Technique conventionnelle.....	2
I.1.2	Hybridation fluorescente in situ (FISH).....	4
I.1.3	Condensation Prématurée des chromosomes (PCC).....	7
I.1.4	Micronoyaux (MN).....	10
II.	Objectifs et principes de la radioprotection du patient	12
II.1	Principe de justification	12
II.2	Principe d'optimisation.....	13
II.3	Principe de limitation.....	14
II.4	Applications en radioprotection.....	15
II.4.1	Applications des rayonnements en radiologie	15
II.4.2	Applications des rayonnements en radio-oncologie	15
II.4.3	Applications des rayonnements en médecine nucléaire	15
II.5	Types de radiations ionisantes.....	16
II.5.1	Agents clastogènes	16
II.5.2	Agents S –Dépendants	16
II.5.3	Agents S –Indépendants.....	16
II.5.4	Bléomycine (BLM).....	16
II.6	Notions sur les rayonnements ionisants (RI)	17
II.7	Nature et origine des rayonnements ionisants (RI).....	17
II.8	Classification des rayonnements.....	18
II.8.1	Rayonnements particuliers.....	18
II.8.2	Rayonnements α	18
II.8.3	Rayonnements β	19
II.8.4	Électrons.....	19
II.8.5	Neutrons.....	20
II.8.6	Rayonnements γ	21
II.8.7	Rayonnements X.....	22
II.8.8	Production des rayons X.....	22
III.	Grandeurs dosimétriques	23
III.1	Dose absorbée (D)	23
III.2	(Kerma) Acronyme anglais pour Kinetic Energy Release in Matter.....	24

III.3	Transfert d'énergie linéique (TEL)	24
III.4	Efficacité biologique relative (EBR).....	25
III.5	Relation générale entre l'EBR et le TEL.....	25
IV.	Conséquences d'une irradiation	26
IV.1	Principaux faits	26
IV.2	Lésions d'ADN induites par les rayonnements et leurs effets biologiques.....	27
IV.2.1	Action des rayonnements ionisants à l'échelle cellulaire	28
IV.2.2	Lésions cytoplasmiques et membranaires	36
IV.2.3	Lésions du noyau	37
IV.2.4	Effets à l'échelle cytogénétique.....	37
IV.2.5	Actions des radiations ionisantes à l'échelle moléculaire.....	45
a-	Lésions de l'ADN radio-induites	46
IV.2.6	Conséquences des lésions moléculaires	47
•	Action physico- chimique des rayonnements ionisants	48
•	Radiolyse de l'eau.....	48
V.	Altérations chromosomiques et mécanisme de réparation.....	50
V.1	Réparation des brins mineurs	50
V.1.1	Réparation par excision de nucléotides (NER)	50
V.1.2	Réparation par excision de bases (BER)	50
V.2	Réparation des cassures doubles brins.....	51
V.2.1	Recombinaison homologue (RH)	51
VI.	Caractéristiques des cancers radio-induits.....	53
VI.1	Induction de cancers.....	53
VI.2	Effets héréditaires	54
VI.3	Observation épidémiologique.....	55
VII.	Références bibliographiques	57

Liste des figures

FIGURE 1: METAPHASE EN COLORATION UNIFORME MONTRANT DIFFERENTES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES (M'KACHER ET AL., 2014).....	3
FIGURE 2: METAPHASE HUMAINE AVEC CHROMOSOMES PEINTS AU MONOCOLORE N° 1, N° 4 ET N° 11, MARQUES AVEC CY3 (ROUGE), CENTROMERES MIS EN EVIDENCE AVEC UNE SONDE MARQUEE AVEC PANCETROMERIQUE FITC (VERT), ET LE RESTE CONFINE AVEC DAPI (IAEA, 2013).	6
FIGURE 3: CONDENSATION PREMATUREE DES CHROMOSOMES INDUITE PAR LA FUSION D'UN LYMPHOCYTE HUMAIN NON IRRADIE ET D'UNE CELLULE CHO EN MITOSE A L'AIDE DE PEG (RAVI ET AL., 2007).	9
FIGURE 4: MECANISME DE FORMATION DES MICRONOYAUX ET DES PONTS NUCLEOPLASMIQUES LORS D'UNE ANALYSE DES MICRONOYAUX PAR BLOCAGE DE LA CYTOKINESE (IAEA, 2013).	10
FIGURE 5: (A) CELLULE BINUCLEE SANS MICRONOYAUX ET COMPORTANT UN OU DEUX MICRONOYAUX. (B) CELLULE BINUCLEE COMPORTANT UN OU DEUX PONTS NUCLEOPLASMIQUES. DANS, CHAQUE CAS, CELUI-CI EST ACCOMPAGNE D'UN MICRONOYAU (IAEA, 2013).....	11
FIGURE 6: CLASSIFICATION DES RAYONNEMENTS.	18
FIGURE 7: PARCOURS DES RAYONNEMENTS A.	19
FIGURE 8: PARCOURS DES RAYONNEMENTS B.	19
FIGURE 9: PARCOURS ET PORTEE D'UN FAISCEAU D'ELECTRONS.	20
FIGURE 10 : PARCOURS DU NEUTRON.	20
FIGURE 11: PARCOURS DES RAYONNEMENTS γ	21
FIGURE 12: SCHEMA DE DESINTEGRATION DU COBALT 60.	22
FIGURE 13: PRINCIPE DU FONCTIONNEMENT D'UN TUBE A RAYONS X.	22
FIGURE 14: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA DISTRIBUTION DE L'ENERGIE PAR DIFFERENTS TYPES DE RADIATIONS. RADIATIONS DE BAS LET ET RADIATIONS DE HAUT LET. ADAPTE DES RAYONNEMENTS, EFFECTS RESEARCH FOUNDATION, HTTP://WWW.RERF.JP/	24
FIGURE 15: RELATION GENERALE ENTRE L'EBR ET LE TEL.	26
FIGURE 16: REPOSE CELLULAIRE A L'IRRADIATION DANS LES CELLULES DE MAMMIFERES (GUDKOV ET AL., 2003).	29
FIGURE 17: VOIES DE TRANSDUCTION DU SIGNAL DES MAPK ET P13K DANS LES CELLULES HUMAINES TUMORALES (VALERIES ET AL., 2007).	30
FIGURE 18: EXEMPLE DE MODE DE REGULATION DES VOIES DE TRANSDUCTION DU SIGNAL APRES UNE EXPOSITION INITIALE AUX RADIATIONS IONISANTES : SIGNAL DE L'INTERIEUR VERS L'EXTERIEUR (VALERIES ET AL., 2007).	31
FIGURE 19: ROLE CENTRAL D'ATM/ATR DANS L'INDUCTION DE REPOSE CELLULAIRES A DES DOMMAGES DE L'ADN (CHRISTMANN ET AL., 2003).	32
FIGURE 20: CONTROLE A LA TRANSITION DE G1/S DU CYCLE CELLULAIRE (LLIAKIS ET AL., 2003).	34
FIGURE 21: CONTROLE A LA TRANSITION G2/ M DU CYCLE CELLULAIRE (LLIAKIS ET AL., 2003).	36
FIGURE 22: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES DIFFERENTS TYPES D'ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES (VOISIN, 2000).	38
FIGURE 23: CHROMOSOME DICENTRIQUE ACCOMPAGNE DE SON FRAGMENT ACENTRIQUE (IAEA, 2013).....	40
FIGURE 24: ÉTALEMENT METAPHASIQUE EN COLORATION SIMPLE AU GIEMSA SUR LEQUEL FIGURENT DEUX ANNEAUX, UN CHROMOSOME DICENTRIQUE ET DES FRAGMENTS ACENTRIQUES (IAEA, 2013).	41
FIGURE 25 ÉTALEMENT EN METAPHASE ILLUSTRANT LA « PEINTURE » CHROMOSOMIQUE PAR FISH UTILISEE POUR DETECTER LES TRANSLOCATIONS. LES PAIRES DE CHROMOSOME 1, 2 ET 4 SONT PEINTES EN ROUGE ET LES PAIRES DE CHROMOSOMES 3, 5 ET 6 SONT PEINTES EN VERT (IAEA, 2013).	42
FIGURE 26: ÉTALEMENT DE CELLULES HUMAINES EN METAPHASE COMPORTANT UNE INSERTION. LA PAIRE DE CHROMOSOMES 1 EST MRQUE EN JAUNE ET TOUT LE RESTE DES AUTRES CHROMOSOMES SONT CONTRE-COLORES A L'IODURE DE PROPIDIUM (IAEA, 2013).	43
FIGURE 27: ÉTALEMENT EN METAPHASE SUR LEQUEL APPARAISSENT DES CHROMATIDES CASSEES (IAEA, 2013).	44
FIGURE 28: VOIES D'INTERACTION DIRECTE ET INDIRECTE DES PHOTONS AVEC L'ADN (ERIC HALL ET AMATO, 2006).	45
FIGURE 29: CARACTERISTIQUES D'IONISATION DES RAYONNEMENTS A FAIBLE TEL ET A TEL ELEVE	47
FIGURE 30: MECANISMES D'EXCITATION ET D'IONISATION DANS LA RADIOLYSE DE L'EAU.	49
FIGURE 31: INTERACTIONS ENTRE LES MOLECULES DE SOLUTE ET LES PRODUITS DE RADIOLYSE DE L'EAU.	50

FIGURE 32: EXPLICATION DES MECANISMES DE REPARATION DE L'ADN SIMPLE BRIN.	51
FIGURE 33: EXPLICATION DES MECANISMES DE REPARATION DE L'ADN DOUBLE BRIN PENDANT LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE (HR) (PETERSON, 2004).	52
FIGURE 34: VALEURS MOYENNES ET EXPOSITIONS MAXIMALES EN MSV A LA RADIOACTIVITE NATURELLE DANS DIVERS PAYS D'APRES (MORTAZAVI, 2001), (KYOTO, JAPON).	54

Liste des tableaux

TABLEAU 1 LIMITES REGLEMENTAIRES ANNUELLES DE DOSE POUR LES PERSONNES DU PUBLIC.....	14
TABLEAU 2: LIMITES REGLEMENTAIRES ANNUELLES DE DOSE POUR LES TRAVAILLEURS.....	14
TABLEAU 3: RESUME DES FREQUENCES DES DIFFERENTS TYPES DE DOMMAGES.	28

I. Généralités

Le maintien de l'intégrité du génome et l'homéostasie cellulaire dans les cellules humaines sont réglementées par un réseau complexe de voies de signalisation, qui incluent les points de contrôle du cycle cellulaire, réparation de l'ADN et la recombinaison. Dans des conditions normales, l'activation rapide de ces voies de signalisation, se fait par l'exposition à des agents génotoxiques tels que les rayonnements, ceci peut favoriser la survie cellulaire en éliminant les lésions génomiques.

Les cellules qui présentent un certain degré de dommages de l'ADN, causés par certains rayonnements qui est au-delà de la réparation, peuvent mourir par apoptose, la nécrose et/ou autophagie peuvent déclencher des proliférations étendues ; ou exécuter des mitoses aberrantes et donner ainsi naissance à des aneuploïdes.

Les produits radioactifs ont la particularité d'émettre des radiations ionisantes, ces dernières sont particulièrement dangereuses pour l'homme, sachant qu'elles ionisent la matière en arrachant des électrons aux atomes.

I.1 Dosimétrie biologique

Les radiations ionisantes ont une action souvent négative sur la matière vivante, contrairement aux rayons lumineux ou aux ondes radios, elles sont pénétrantes, et ne sont pas détectées par les organes sensoriels de l'homme, ce qui les distingue aussi de la lumière, de la chaleur, ou du bruit.

Pour ces raisons, une stratégie a été développée nommée « la dosimétrie biologique » ; cette dernière est considérée comme un élément clé de l'évaluation du risque associé à une exposition aux RI, est une détermination précise de la dose reçue. Dans les cas où il n'y a pas de dosimétrie physique, en raison de sa capacité d'estimer la dose moyenne de l'ensemble du corps ou que les valeurs obtenues sont douteuses ou peu informatives, la détermination de la dose reçu par un corps lors d'un accident de RI, en utilisant un paramètre biologique, « la dosimétrie biologique », est d'un grand intérêt, tant pour les expositions élevées et pour les faibles doses.

Concrètement l'analyse de la fréquence des chromosomes dicentriques présentant dans les lymphocytes du sang périphérique est considérée comme le «gold standard» et est la méthode la plus largement utilisée pour l'évaluation de la dose .Elle est aussi une référence retenue par un grand nombre de laboratoire de dosimétrie biologique.

I.1.1 Technique conventionnelle

La dosimétrie biologique a été employée depuis plusieurs décennies. Ces dernières années ont apporté de grandes améliorations aux techniques de cytogénétique, permettant une meilleure observation des anomalies chromosomiques radio-induites, en particulier les chromosomes dicentriques. Les RI induisent des altérations chromosomiques au niveau des lymphocytes du sang périphérique. Les chromosomes dicentriques sont des aberrations chromosomiques relativement spécifiques aux rayonnements ionisants. Ce sont des véritables bioindicateurs de la survenue d'un accident radiologique aigu, homogène et récent.

La dosimétrie biologique en utilisant le chromosome classique, l'analyse des aberrations dans les lymphocytes du sang périphérique humain en coloration uniforme, a été présentée comme un outil fiable et utile dans la gestion médicale des victimes des accidents aux RI. En dehors de dosimétrie dans une exposition accidentelle ses applications sont des variétés.

La reconnaissance et le dénombrement des aberrations chromosomiques, au sein des lymphocytes du sang périphérique, est la technique de référence imposée par l'IAEA. Cette technique conventionnelle, semble être la plus sensible et la plus spécifique pour estimer une dose en cas de suspicion d'irradiation.

En effet, la fréquence des chromosomes dicentriques augmente avec la dose et à partir de courbes de calibrage dose/effet, cependant l'estimation de la dose d'une surexposition possible à différents rayonnements est possible. L'analyse des chromosomes dicentriques est donc indispensable pour évaluer rapidement la dose reçue par des individus très récemment exposés aux radiations. afin d'assurer une meilleure prise en charge médicale de ces derniers, surtout dans les cas d'expositions aiguës supérieur à un Gy (>1 Gy).

En outre, l'établissement d'un laboratoire compétent de dosimétrie qui est capable d'effectuer une analyse cytogénétique pour l'estimation de la dose est d'une importance capitale dans un pays comme le nôtre, où un grand usage de substances radioactives à des fins mesurées est en place. Il a été suggéré que chaque laboratoire destiné à effectuer la dosimétrie biologique devrait avoir sa propre courbe d'étalonnage dose/effet pour la reconstruction de la dose in vitro. Bien que la dosimétrie recommandée dans les expositions aiguës récentes est basée uniquement sur des fréquences des chromosomes



dicentriques, certains laboratoires inclure les anneaux centriques pour l'estimation des valeurs dose/effet (**Figure 1**).

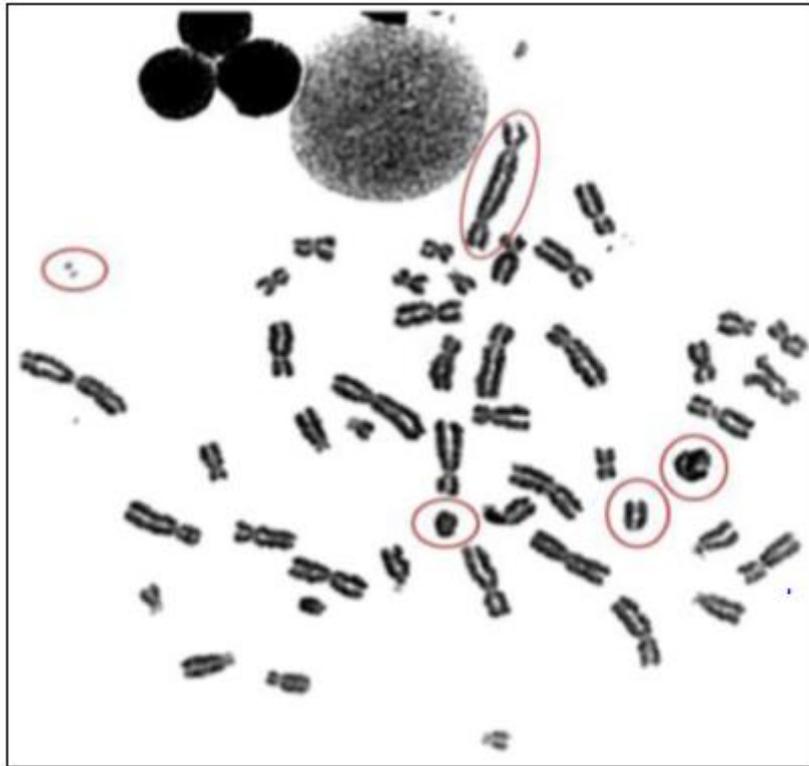


Figure 1: Métaphase en coloration uniforme montrant différentes aberrations chromosomiques (M'kacher et al., 2014).

L'identification des personnes qui bénéficieront, d'une manière urgente, de cette prise en charge médicale reste difficile, car il faut quantifier rapidement la dose reçue par chaque personne, en analysant 500 à 1 000 métaphases par personne irradiée, Compte tenu de l'urgence, un minimum de 20 à 50 métaphases est requis par sujet. Si le nombre de chromosomes dicentriques est significativement augmenté, ceci indique que le sujet a été surexposé et l'exactitude de la dose pourrait être évaluée à $\pm 0.5\text{Gy}$.

Pour les très basses expositions inférieures à 50 mGy (<50 mGy), l'augmentation de la fréquence des dommages chromosomiques n'est pas significative, c'est le cas où la nature des mécanismes n'est pas connue et aucune mesure ou calcul physique de la dose n'est disponible.

Bien que, la dosimétrie biologique soit un bon moyen de mesure, l'analyse des chromosomes dicentriques pourrait ne pas être fiable à cause des expositions non uniformes, des cultures faites en présence des radionucléides ou bien des prélèvements du sang retardés.

Méthodologiquement, l'identification d'une dose à la suite d'un accident radiologique sera révélée comme suit :

Les aberrations observées dans les lymphocytes sont interprétées en termes de la dose étudiée, en se référant à une courbe de calibrage dose/ effet, pour une dose donnée.

la courbe utilisée est une courbe de référence, elle est constituée à partir d'un prélèvement de sang d'une personne saine, sans historique d'exposition aux RI. Le sang est exposé *in vitro* à différentes doses de RI. Les aberrations sont dénombrées et interprétées par différentes méthodes cytogénétiques et statistiques. De ce fait l'analyse chromosomique des lymphocytes du sang périphérique est donc indispensable à l'étude de la dosimétrie, par l'établissement de la courbe dose/effet. Cette dernière permet l'évaluation de la dose des RI reçues dans le cas d'expositions suspectes, récentes et aiguës.

Pour l'estimation de la dose d'une exposition récente, on utilise la fréquence des chromosomes dicentriques dans les lymphocytes d'une première division cellulaire, qui diminuent rapidement.

Contrairement à la mise en évidence d'une ancienne exposition ou d'une exposition permanente à basses doses. Cette exposition est basée sur l'identification et l'analyse des translocations qui sont considérées comme des aberrations stables capables de se maintenir après plusieurs divisions cellulaires. Elles sont détectées rapidement dans les lymphocytes, même plusieurs années après l'exposition à des RI. L'estimation des expositions chroniques nécessite une analyse cytogénétique en banding et exige une identification précise des remaniements. De ce fait, L'analyse des dommages persistants est nécessaire, pour mettre en évidence les anciennes expositions et à faible dose. En outre, l'introduction de l'hybridation fluorescente *in situ* (FISH) a facilité la possibilité d'employer ces aberrations en biodosimétrie.

I.1.2 Hybridation fluorescente *in situ* (FISH)

Les aberrations chromosomiques sont des marqueurs biologiques des expositions clastogènes et de la susceptibilité au cancer. Les agents génotoxiques, y compris les produits chimiques et les rayonnements ionisants, induisent des aberrations chromosomiques, y compris des translocations. Cependant puisque les translocations persistent souvent durant la mitose pour que les cellules affectées et leur progéniture restent viables, elles sont intéressantes en tant que biomarqueur parce qu'elles

permettent une évaluation significative plusieurs d'années après une exposition putative ait eu lieu.

Les fréquences accrues d'aberrations chromosomiques stables et instables sont connues pour se produire après une exposition aux RI et à augmenter avec l'âge. mais la relation entre les fréquences de translocation et l'âge n'a pas été bien caractérisée. Cependant, les effets de prédominance par rapport au sexe, de l'ethnicité et des facteurs de style de vie (comme le tabagisme) ont un effet aussi sur les rendements de fond des translocations qui ont été difficiles à évaluer en raison de la faible taille des échantillons **(Figure 2)**.

Le développement de l'hybridation fluorescente in situ (FISH), a donné aussi la possibilité de détecter les aberrations par les moyens alternatifs. Cette technique révèle aussi les autres complexes d'échanges chromosomiques dont les translocations sont considérées comme des altérations chromosomiques permanentes dans le temps.

La FISH a permis aussi la détection rapide des chromosomes dicentriques et les translocations en même temps, en utilisant des sondes spécifiques de ces chromosomes. Néanmoins, il arrive que la détection, impliquant un ou plusieurs changements chromosomiques, reste non évidente à visualiser. Les échanges, concernant des fragments de longueurs inférieures à la limite de la résolution de la technique, sont indétectables. Ces aberrations sont classées comme un échange incomplet.

La détection, qui donne des indications précises sur de vrais échanges incomplets, peut être faite par des sondes télomériques. Cependant, le développement de la technique Multifluorochrome (M-FISH), dont les paires chromosomiques sont colorées avec des fluorochromes différents a la grande capacité de détecter les aberrations plus complexes. L'introduction de la technique (FISH) en utilisant deux ou trois fluorochromes, a montré une grande variété d'aberrations chromosomique complexe impliquant trois ou plusieurs cassures, deux ou plusieurs chromosomes.

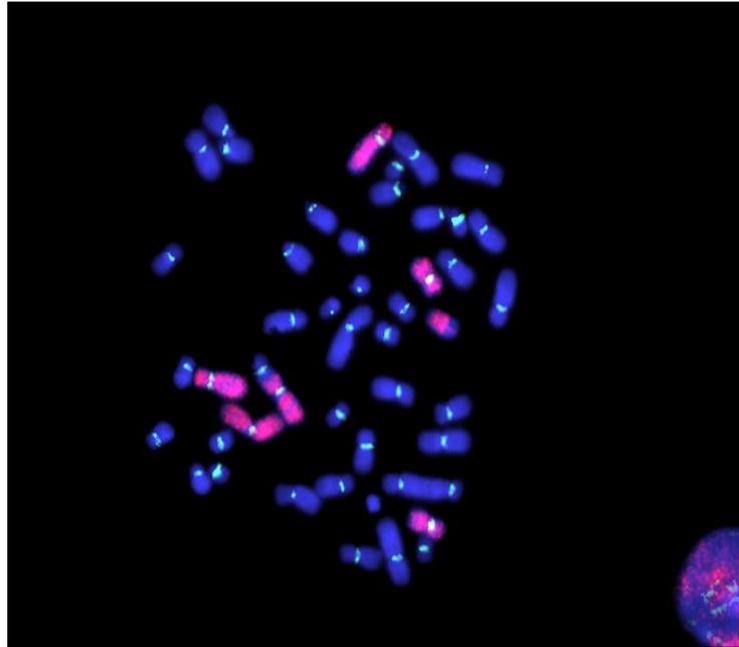


Figure 2: Métaphase humaine avec chromosomes peints au monoclore n° 1, n° 4 et n° 11, marqués avec Cy3 (rouge), centromères mis en évidence avec une sonde marquée avec pancetromérique FITC (vert), et le reste confiné avec DAPI (IAEA, 2013).

Cependant, cette technique en utilisant des sondes d'ADN de chromosomes entiers, a aussi amélioré l'évaluation de la dose de rayonnement des anciennes expositions par l'analyse des translocations.

L'application de FISH utilisant un acide nucléique peptidique (PNA)-ADN télomérique sonde, permet une détection précise des 92 télomères dans les lymphocytes humain et en conséquence, elle permet une identifier des vrais éléments incomplets.

Il a été suggéré que certains rapports spécifiques des aberrations chromosomiques induites par les rayonnements, peuvent être utilisés comme empreintes digitales pour la qualité du rayonnement. Cela est dû aux différents types de dépôts d'énergie entre un rayonnement à forte densité et un rayonnement de faible densité, et la probabilité de deux cassures double-brin pour se rejoindre initialement.

Une autre technique de cytogénétique nommée condensation prématurée des chromosomes (PCC), a permis de dépasser les limites de la technique conventionnelle basée sur l'analyse des chromosomes dicentriques. La technique PCC induit la condensation de la chromatine même quand la cellule n'est pas en mitose, en bloquant des cellules en différents stades de la division cellulaire comme les lymphocytes humains du sang périphérique.

I.1.3 Condensation Prématurée des chromosomes (PCC)

Les lymphocytes du sang périphérique sont des cellules non prolifératives et pour obtenir des cellules en mitose, il est nécessaire de stimuler cette division cellulaire et la bloquer en introduisant le Colcemid (colchicine). Avant d'entamer la métaphase, les cellules passent par des points de contrôle capables d'arrêter les cellules endommagées pendant le cycle cellulaire. Cependant l'approche de la cytogénétique conventionnelle présente plusieurs limites importantes en raison de l'index mitotique des cellules irradiées qui est faible, spécialement après des doses élevées. Ceci nécessite une sélection de cellules récoltées en métaphase, et le temps étendu indispensable pour les cultures cellulaires afin d'atteindre le stade métaphase.

Les limitations de la technique conventionnelle, empêchent l'application de cette approche dans les cas où le temps après l'exposition est réduit, comme la sélection après une exposition accidentelle.

Pour cette raison, les cellules fortement endommagées ne sont pas en mesure d'atteindre la mitose et l'utilisation de chromosomes dicentriques comme indicateur biologique. En outre cette technique est limitée à des doses allant jusqu'à 5 Gy.

A l'exposition des doses élevée plus que 5 Gy, la lymphopénie due à la mort cellulaire et qui réduit le nombre de lymphocytes disponibles, cependant les cellules présentent une plus grande difficulté ou l'impossibilité d'arriver à la métaphase (M), il est difficile, voire impossible, d'obtenir des préparations de chromosomes. Par conséquent, d'autres approches de biodosimétrie cytogénétiques pour l'estimation de la dose après irradiation élevée d'exposition ont été appliquées et rapporté.

À l'heure actuelle, l'application de la technique de la condensation de chromosomes prématurés (PCC), qui compacte le matériel génétique dans les cellules en interphase, est acceptée pour réaliser la biodosimétrie après irradiation à des doses très levées. Il est proposé de l'utiliser à des fins de dosimétrie biologique après exposition à des doses élevées.

L'approche PCC est largement utilisé dans la dosimétrie biologique. De plus, l'analyse des aberrations chromosomiques par la PCC est d'un intérêt particulier pour les expositions à haute TEL de type radiations, ou des expositions partielles du corps. La PCC peut également être induite par le poly éthylène glycol (PEG), ce qui permet la fusion mitotique et l'analyse de cellules en interphase, ou comme il a été récemment

montré en utilisant les inhibiteurs de la phosphatase tel que (acide okadaïque ou Calyculine- A).

La PCC, appliquée sur des lymphocytes du sang périphérique avec coloration uniforme, est devenue une méthode attrayante et rapide pour la dosimétrie biologique. Elle présente une application particulièrement pour les expositions à de fortes doses cliniques.

Comme elle combine efficacement la condensation prématurée des chromosomes, induite par l'acide Okadaïque ou la Calyculine-A et la coloration uniforme au Giemsa. Cette technique introduite par Johnson et Rao, permet l'évaluation des dégâts chromatidiques en interphase. Pantelias et Maillie ont été les premiers à appliquer cette technique dans la dosimétrie biologique, sur des lymphocytes isolés à partir de sang périphérique.

La PCC est une méthode qui peut résoudre trois problèmes majeurs de la dosimétrie biologique conventionnelle, basée sur l'analyse des chromosomes dicentriques :

- La lymphopénie due à la mort cellulaire, réduisant le nombre des lymphocytes disponibles.
- La réduction du taux des métaphases due au cycle cellulaire radio-induit.
- La saturation de la production des chromosomes dicentriques à une dose élevée, qui a pour conséquences la réduction de l'index mitotique, et donc la réduction de la précision d'estimation de la dose.

En effet, le nombre de cellules nécessaire, pour avoir une signification statistique, est basé sur l'analyse d'au moins 100 métaphases, un résultat très difficile à obtenir à une dose élevée en méthode conventionnelle.

La PCC est également utilisée pour déterminer aisément le stade du cycle cellulaire des lymphocytes au moment de leur traitement. Avec cette méthode, les cellules doivent être stimulées à la croissance, et les chromosomes de la phase G1, S et en phase G2 du cycle cellulaire peuvent être visualisées, bien que seuls les chromosomes dans la phase G2 sont facilement analysés en utilisant la coloration uniforme. La combinaison de la Colcemid et la Calyculine-A permet d'analyser les mêmes chromosomes passant de G2 à la phase M, elle a aussi la capacité de détecter les aberrations induites par les radiations dans plus de 20% des cellules en interphase, contrairement à la méthode conventionnelle de 48 heures sur la base d'un traitement avec de la colchicine, permettant ainsi la détection de seulement 3% des cellules

irradiées. Cependant, cette technique est particulièrement utilisée pour déterminer les effets des doses de faible énergie et haut TEL de RI. Celle-ci est définie comme étant l'énergie moyenne déposée sur la longueur du trajet de rayonnement par unité de longueur. Une autre application du PCC est qu'il permet également de faire la distinction entre l'exposition totale et une exposition partielle de l'individu.

Par conséquent, la recherche de protocoles simples et rapides est nécessaire pour le développement de ses technologies dans plusieurs laboratoires. Cette méthode a rendu facile de distinguer que les chromosomes prématurément condensés en G2 sont morphologiquement semblables aux chromosomes métaphasiques mais sans constriction centromérique visible. L'augmentation du pourcentage de chromosomes dicentriques avec l'augmentation des doses ne sont pas exacts au-delà d'un certain seuil. Par contre le PCC reste efficace dans le cas où les cellules sont exposées in vitro à des doses élevées jusqu'à 40 Gy.

La condensation prématurée des chromosomes (PCC) est une technique, qui permet d'induire la condensation de la chromatine quand la cellule n'est pas en mitose. Cette dernière peut être provoquée, en bloquant en interphase « G0 » des cellules telles que les lymphocytes humains du sang périphérique (**Figure 3**).



Figure 3: Condensation prématurée des chromosomes induite par la fusion d'un lymphocyte humain non irradié et d'une cellule CHO en mitose à l'aide de PEG (Ravi et al., 2007).



I.1.4 Micronoyaux (MN)

Le test de micronoyaux (MN) est pratiqué in vivo chez des mammifères ; en vue de détecter les dommages des chromosomes et identifier des substances liquide ou solide, qui causent des lésions cytogénétiques. Ce test est basé sur l'analyse d'érythrocytes prélevés dans la moelle osseuse et/ou dans les cellules du sang périphérique d'animaux, généralement des rongeurs.

Le test des MN a été proposé par Countryman et Heddle. pour détecter les dommages génétiques chimio, ou radio-induits. Il est aussi basé sur la numération d'entités nucléaires. Les MN sont constituées de fragments chromosomiques ou de chromosomes entiers, qui sont en retard lors de l'anaphase et qui ne font pas partie du noyau des cellules filles (**Figures 4 et 5**).

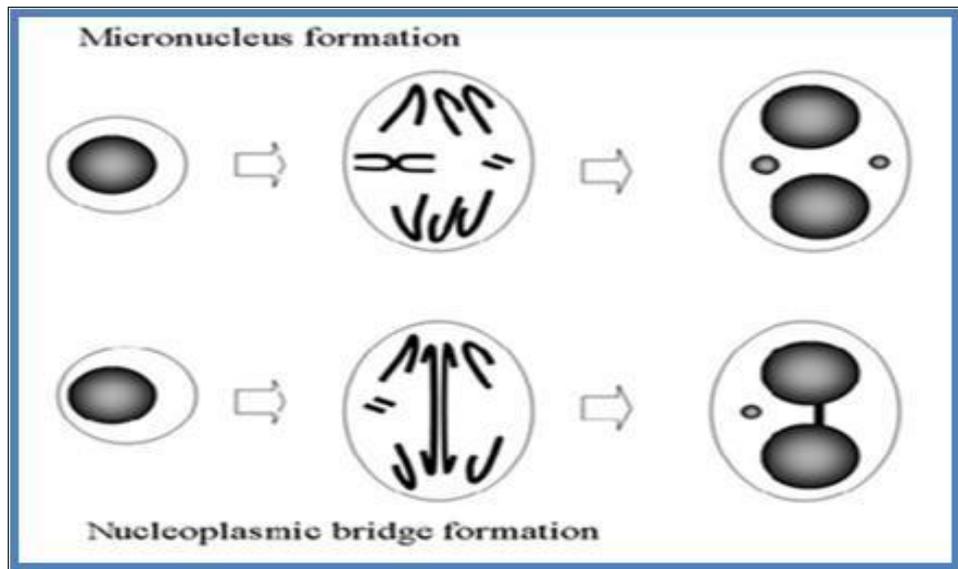


Figure 4: Mécanisme de formation des micronoyaux et des ponts nucléoplasmiques lors d'une analyse des micronoyaux par blocage de la cytokinèse (IAEA, 2013).

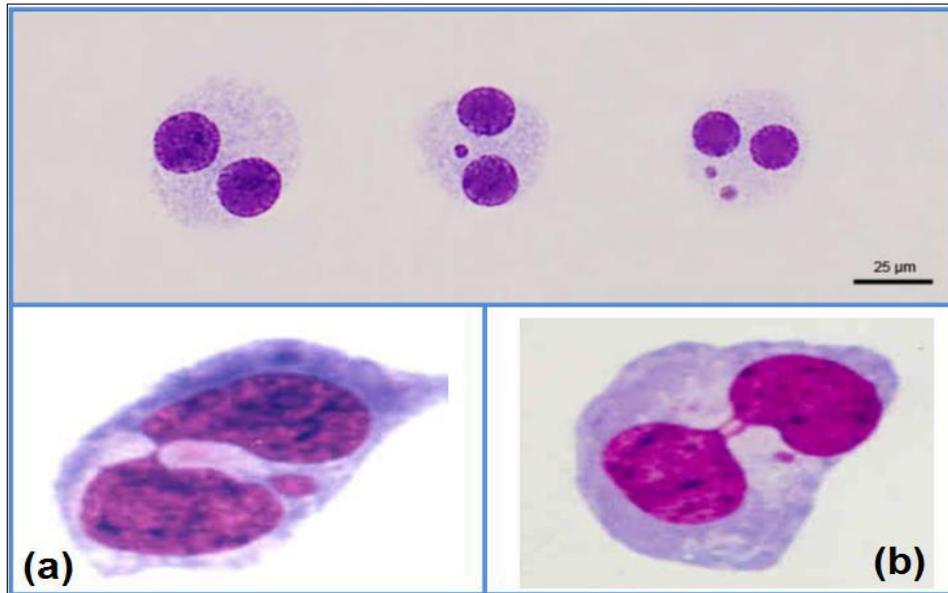


Figure 5: (a) Cellule binucléée sans micronoyaux et comportant un ou deux micronoyaux. (b) Cellule binucléée comportant un ou deux ponts nucléoplasmiques. Dans, chaque cas, celui-ci est accompagné d'un micronoyau (IAEA, 2013).

Les MN ont ainsi l'apparence de petits objets sphériques bien distincts, qui ont la même morphologie et les mêmes propriétés de coloration que le noyau à l'intérieur du cytoplasme des cellules filles.

Les méthodes des MN présentait toutefois des limites, par exemple une imprécision relativement élevée concernant la classification des cellules binucléées. A une période plus récente, des dispositifs d'analyse automatique d'images pour le test de cytokinesis-block micronucleus cytomeassay (CBMN) ont été utilisés, ce procédé nouvellement développé, est plus performant. Le module logiciel MN intégré au détecteur de cellules en métaphase MSearch, mis au point et commercialisé par Metasystems (un fabricant de dispositifs d'imagerie microscopique), reconnaît automatiquement les cellules binucléées par des critères morphologiques, à savoir la présence de deux noyaux adjacents colorés de la même manière au Diamidine 4',6-phenylindole- 2'- dihydrochloride (DAPI).

Dans une deuxième étape, il compte automatiquement les MN dans une zone circulaire définie autour des deux noyaux de la cellule binucléée avec cette technique, il est donc possible de distinguer les cellules prolifératives (après la première mitose) et les cellules non prolifératives, et de compter spécifiquement les micronoyaux dans les cellules capables d'en former, c'est-à-dire les cellules binucléées.

Les applications bénéfiques des RI en médecine, l'agriculture, l'énergie, l'industrie et la recherche améliorent grandement la qualité de notre vie quotidienne.

Cette évolution importante dans ces secteurs peut faire apparaître des problématiques nouvelles en termes de radioprotection. C'est en particulier le cas dans le secteur médical, avec la mise en œuvre de nouvelles techniques utilisant des RI de haute énergie et/ou pulsés pour la radiothérapie.

Cependant, les techniques dosimétriques ont également visé à assurer la protection des travailleurs contre les dangers des RI, a notamment renforcé le principe d'optimisation et a abaissé des limites de dose.

II. Objectifs et principes de la radioprotection du patient

La mise en œuvre des rayonnements ionisants dans les activités humaines est régie par trois grands principes qui ont édictés par la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR), une organisation internationale non gouvernementale. Ces principes généraux visent à protéger efficacement l'individu contre les risques associés à une exposition aux rayonnements ionisants, quel que soit leur domaine d'utilisation (industriel, médical, recherche, production d'énergie nucléaire). Ces principes généraux ont été déclinés au niveau européen, sous forme de directives, elles-mêmes transposées dans les réglementations nationales. Les activités comportant un risque d'exposition aux rayonnements ionisants sont régies par le Code de la Santé Publique, et notamment son article L 1333.

L'article L1333-1 stipule trois principes, dont la satisfaction est une condition nécessaire à l'exercice d'une telle activité : il s'agit de la justification, de l'optimisation et de la limitation.

II.1 Principe de justification

« Une activité nucléaire ou une intervention ne peut être entreprise ou exercée que si elle est justifiée par les avantages qu'elle procure, notamment en matière sanitaire, sociale, économique ou scientifique, rapportés aux risques inhérents à l'exposition aux rayonnements ionisants auxquels elle est susceptible de soumettre les personnes » Le respect de ce principe s'avère en pratique être une balance complexe de type « avantages / détriments » mêlant des arguments très variés dans leur nature.

Il faut retenir que le respect de ce principe n'est pas uniquement fonction du niveau de dose auquel peut conduire la pratique.

Ainsi, des doses très importantes et bien supérieures aux niveaux de référence) peuvent être administrées à un patient dans l'objectif de guérir une maladie grave.

A contrario, le recours à certaines pratiques peut être refusé (ex. des paratonnerres contenant du Ra226 ou de l'Am-241 désormais interdits) quand bien même les niveaux d'exposition susceptibles d'être engendrés sont particulièrement faibles, dans la mesure où des appareils n'ayant pas recours aux rayonnements ionisants et rendant les mêmes services sont devenus disponibles sur le marché (ex. des détecteurs incendie). Le principe de justification s'apprécie à partir des balances en avantages et en inconvénients, soit entre deux techniques mettant en jeu des rayonnements ionisants, soit entre techniques avec et sans rayonnements ionisants. Les écarts sont à considérer sur un large domaine (impact sanitaire, efficacité du dispositif, facilité de mise en œuvre, éléments de coûts, etc.).

Compte tenu de la nature des éléments pris en compte (sanitaires, techniques, sociaux, économiques), et en l'absence de processus supranational d'harmonisation en la matière, il importe de signaler que pour une même pratique, des pays distincts peuvent adopter des postures différentes au regard de la justification. A titre d'exemple, la France a interdit tout ajout de radioactivité dans les biens de consommation (sauf régime dérogatoire) alors que d'autres pays d'Europe en ont autorisé certains. Le principe de justification, quand il est établi, est entériné par une autorisation administrative.

II.2 Principe d'optimisation

Parfois dénommé ALARA, son acronyme anglais (« as low as reasonably achievable »), le principe d'optimisation est à mettre en œuvre une fois la justification établie. Il est ainsi rédigé dans le Code de la Santé Publique : « L'exposition des personnes aux rayonnements ionisants résultant d'une de ces activités ou interventions doit être maintenue au niveau le plus faible qu'il est raisonnablement possible d'atteindre, compte tenu de l'état des techniques, des facteurs économiques et sociaux et, le cas échéant, de l'objectif médical recherché » Comme pour la justification, le principe d'optimisation nécessite une évaluation et une mise en balance de différentes options, tenant compte d'aspects sanitaires (dosimétriques), techniques et économiques. Sur le

plan technique et organisationnel, les principales mesures d'optimisation sont de trois ordres.

1. Minimisation de l'intensité de la source d'exposition.
2. Diminution de la fréquence et/ou de la durée des expositions.
3. Augmentation des protections individuelles ou collectives.

II.3 Principe de limitation

Ce principe est rédigé dans le Code de la Santé Publique comme suit : « L'exposition d'une personne aux rayonnements ionisants résultant d'une de ces activités ne peut porter la somme des doses reçues au-delà des limites fixées par voie réglementaire, sauf lorsque cette personne est l'objet d'une exposition à des fins médicales ou de recherche biomédicale ». Ces limites ne sont pas les mêmes en fonction des catégories de population (travailleurs, public). Elles sont exprimées en termes de valeurs limites annuelles de dose efficace (corps entier), et de dose équivalente pour un organe donné. Les valeurs réglementaires fixées par le code de la santé publique pour les membres du public et les travailleurs sont rappelées dans les **tableaux I et II**.

Tableau 1 Limites réglementaires annuelles de dose pour les personnes du public.

Organe	Dose équivalente à l'organe (mSv)	Dose efficace (mSv)
Peau	50	
Cristallin	15	
Corps entier		1

Tableau 2: Limites réglementaires annuelles de dose pour les travailleurs.

Organe	Dose équivalente à l'organe (mSv)			Dose efficace (mSv)		
	NE ^{a)}	B ^{b)}	A ^{c)}	NE	B	A
Peau	50	150	500			
Cristallin	15	50	150			
Corps entier				1	6	20

a) NE : Catégorie des travailleurs considérés comme non exposés (NE), donc avec les limites du public b) A : Travailleurs de catégorie A, susceptibles de recevoir plus de 3/10èmes de l'une des limites réglementaires c) B : Travailleurs de catégorie B, susceptibles de recevoir une dose supérieure à l'une des limites du public.



II.4 Applications en radioprotection

La médecine fait recours aux propriétés spécifiques du rayonnement ionisant pour l'imagerie et la thérapie. Vous trouverez ci-après un bref descriptif des différentes applications radiologiques dans les domaines de la radiothérapie et du diagnostic médical.

II.4.1 Applications des rayonnements en radiologie

Les techniques d'imagerie médicale désignent l'ensemble des procédés techniques et physiques permettant d'observer l'intérieur du corps humain. Les images ainsi réalisées servent à établir le diagnostic médical ainsi que la suite d'un traitement. Vous trouverez sous le lien suivant une brève description de ces techniques.

II.4.2 Applications des rayonnements en radio-oncologie

Les installations à usage thérapeutique modernes permettent de traiter les cancers avec une grande précision. Les différentes méthodes utilisent l'effet biologique des rayonnements ionisants de manière ciblée afin de détruire les cellules cancéreuses. Vous trouverez sous le lien suivant plus d'informations à ce sujet.

II.4.3 Applications des rayonnements en médecine nucléaire

La médecine nucléaire utilise des substances radioactives à des fins diagnostiques et thérapeutiques. Les examens diagnostiques de médecine nucléaire comptent parmi les technologies les plus sensibles et les plus spécifiques de l'imagerie médicale moderne pour étudier les fonctions métaboliques. On utilise la sensibilité des cellules tumorales face aux radiations, en combinaison avec la possibilité d'accumuler de manière sélective les nucléides radioactifs dans les tumeurs. De plus amples informations sont disponibles sous le lien suivant.

En Suisse, un tiers de la dose annuelle de rayonnement moyenne reçue par la population provient des applications radiologiques médicales. La dose de rayonnement reçue dépend du type d'application et de la région du corps examinée. Sous le lien suivant, plus d'informations sont disponibles.

II.5 Types de radiations ionisantes

II.5.1 Agents clastogènes

Ce sont des agents physiques ou chimiques capables d'induire des cassures au niveau de l'ADN, tout au long du cycle cellulaire. Ces agents peuvent être classés selon leurs modes d'action, en deux catégories : S -Dépendants et S -Indépendants.

II.5.2 Agents S –Dépendants

Les agents S-dépendants (UV, agents alcalins...) se caractérisent par l'induction d'altérations de type chromatique, qui obligent la cellule à dépasser la phase S du cycle cellulaire, afin de traiter la lésion et la convertir en altération visible suite à une mauvaise réparation.

II.5.3 Agents S –Indépendants

Les agents S-indépendants (quelques composants chimiques et les rayonnements ionisant) induisent des altérations tout au long du cycle cellulaire, de type chromosomique, quand ils agissent durant la phase G2, ainsi que les deux types d'altérations chromosomiques et chromatidiques sont observés, lorsqu'ils agissent durant la phase S du cycle cellulaire.

II.5.4 Bléomycine (BLM)

La bléomycine (BLM) est un antibiotique glycopeptidique anticancéreux, utilisé dans les protocoles de la chimiothérapie contre certains types de cancer, tels que le cancer des testicules, certains types de lymphomes et carcinomes spinocellulaires. La BLM a été isolée au Japon à la fin des années 1960, à partir d'une bactérie du genre *Streptomyces*. Une fois que le BLM est activée dans la cellule, elle peut induire des cassures simples brins (CSB) et des cassures doubles brins (CDB) au niveau de l'ADN.

La BLM ne perturbe pas directement la réplication de l'ADN et agit comme un mode S-indépendant. En raison des similitudes dans les lésions de l'ADN induites par la BLM et le RI. La BLM a été considérée en tant que composé radiomimétique et en fonction de la phase du cycle cellulaire dans laquelle la BLM intervient, des aberrations de type chromatidienne sont produites.



II.6 Notions sur les rayonnements ionisants (RI)

Le maintien de l'intégrité du génome et l'homéostasie cellulaire dans les cellules humaines sont réglementées par un réseau complexe de voies de signalisation, qui incluent les points de contrôle du cycle cellulaire, réparation de l'ADN et la recombinaison. Dans des conditions normales, l'activation rapide de ces voies de signalisation, se fait par l'exposition à des agents génotoxiques tels que les rayonnements, ceci peut favoriser la survie cellulaire en éliminant les lésions génomiques.

Les cellules qui présentent un certain degré de dommages de l'ADN, causés par certains rayonnements qui est au-delà de la réparation, peuvent mourir par apoptose, la nécrose et/ou autophagie peuvent déclencher des proliférations étendues. ou exécuter des mitoses aberrantes et donner ainsi naissance à des aneuploïdes .

Les produits radioactifs ont la particularité d'émettre des radiations ionisantes, ces dernières sont particulièrement dangereuses pour l'homme, sachant qu'elles ionisent la matière en arrachant des électrons aux atomes.

II.7 Nature et origine des rayonnements ionisants (RI)

Les rayonnements ionisants (RI) sont des agents physiques induisant des altérations chromosomiques ou chromatidiques tout au long du cycle cellulaire. Ils sont considérés comme une émission et une propagation d'un ensemble de radiations (ou ondes électromagnétiques) avec un transport d'énergie. Ces rayonnements donc dotés d'une énergie suffisante pour éjecter un électron de l'orbite électronique d'un atome et sont de nature électromagnétique ou corpusculaire de masse non nulle. Cependant, le RI est constitué essentiellement de rayons électromagnétiques (REM), tel que les ondes radio, UV, visible, infrarouge et les micro-ondes.

Les rayonnements perturbent les molécules biochimiques des cellules du humaines, en particulier l'ADN, c'est ce qui est connu sous le nom de la génotoxicité.

La génotoxicité est un processus capable d'induire des lésions à l'ADN dues au métabolisme cellulaire normal, c'est le cas de la génotoxicité endogène. En outre ces lésions peuvent être dues à l'action des agents environnementaux, il s'agit donc de la génotoxicité exogène.

II.8 Classification des rayonnements

Les rayonnements sont classés en fonction de leurs natures et de leurs énergies (Figure 6).

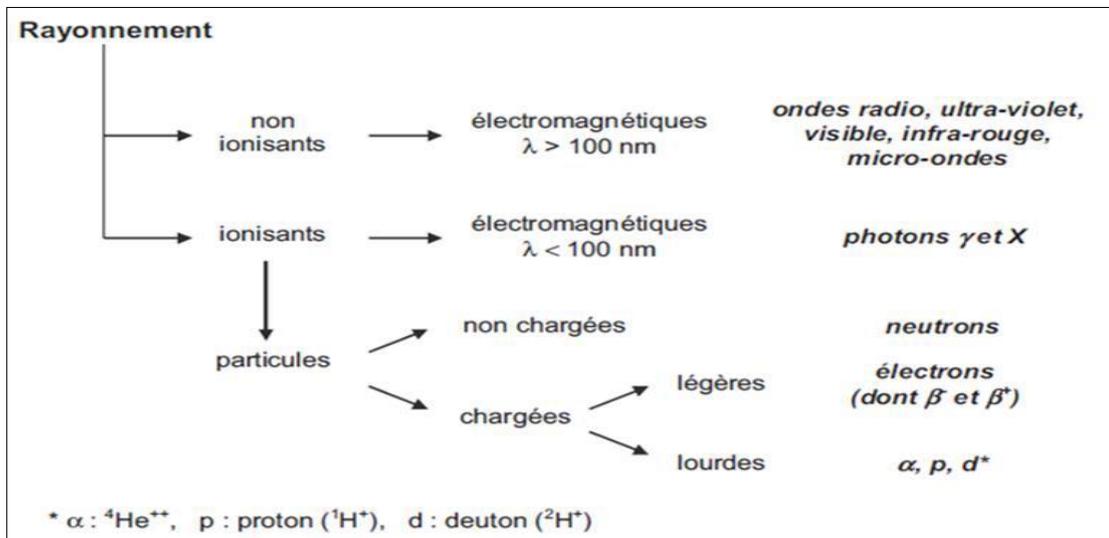


Figure 6: Classification des rayonnements.

II.8.1 Rayonnements particulaires

Ils ont une masse au repos (e^- , α), l'énergie totale de ces particules est donnée par la relation d'Einstein $E = m.c^2$

II.8.2 Rayonnements α

Les rayonnements α sont des particules d'hélium (${}^4\text{He}$) éjectés par des atomes lourds instables, (Figure 7). Il s'agit d'une particule radioactive, qui est constituée de deux protons et deux neutrons de charge électrique positive. Ces rayonnements sont directement ionisants, caractérisés par leur faible pénétration et ont la capacité de parcourir quelques centimètres dans l'air. Ce type de rayon est arrêté par la couche cornée de la peau.

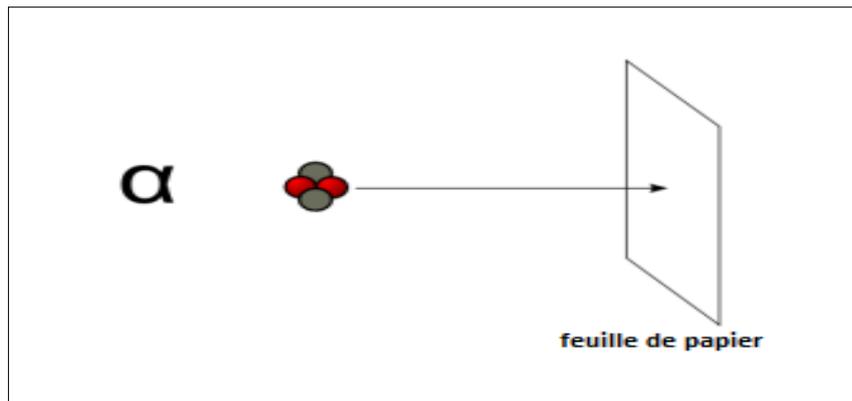


Figure 7: Parcours des rayonnements α .

II.8.3 Rayonnements β

Correspondent à l'émission par un noyau radioactif d'un électron avec une charge négative (β^-) ou d'un positron avec une charge électrique positive (β^+), et sont directement ionisants (**Figure 8**).

Les rayonnements β sont caractérisés par leur pénétration limitée, parcourent une distance de quelques mètres dans l'air, ils sont arrêtés par une feuille d'aluminium ou par des matériaux de faible poids atomique tel que le plexiglas. Les rayonnements β ne pénètrent pas en profondeur dans l'organisme.

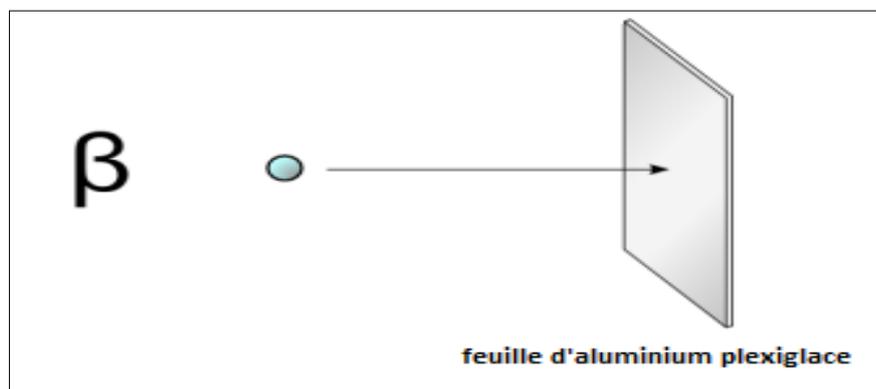


Figure 8: Parcours des rayonnements β .

II.8.4 Électrons

Les électrons sont des particules légères porteuses d'une charge électrique élémentaire, négative pour les négatons et positive pour les positons. Les électrons qui sont en mouvement dans un milieu matériel, perdent leur énergie cinétique au cours d'interactions avec les atomes du milieu traversé (**Figure 9**). Deux cas de figures



peuvent se présenter : les électrons agissent soit avec les électrons des atomes constituant le milieu, soit avec leur noyau.

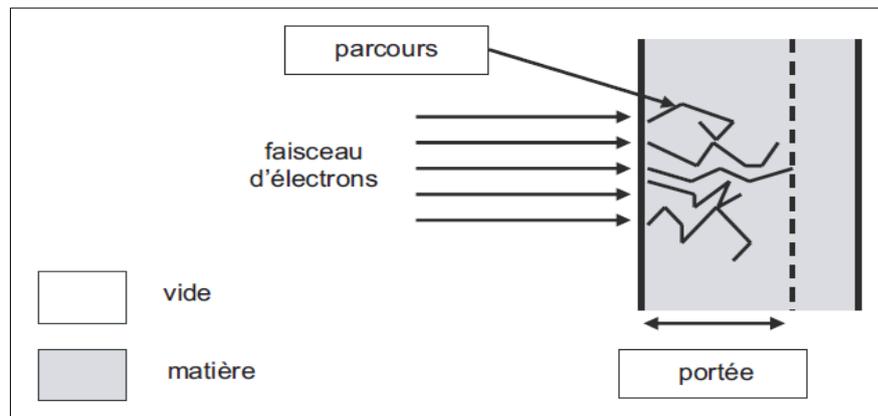


Figure 9: Parcours et portée d'un faisceau d'électrons.

II.8.5 Neutrons

Les neutrons ont une masse presque identique à celle du proton et ne portent pas de charge électrique, ils sont émis lors des phénomènes de désintégration nucléaire, avec des énergies variables de quelques MeV (Million Electron Volts) à quelques dizaines de MeV. Une source usuelle de neutrons est le californium-252 dont la fission spontanée émet quatre neutrons d'énergie moyenne de 2,2 MeV (**Figure 10**).

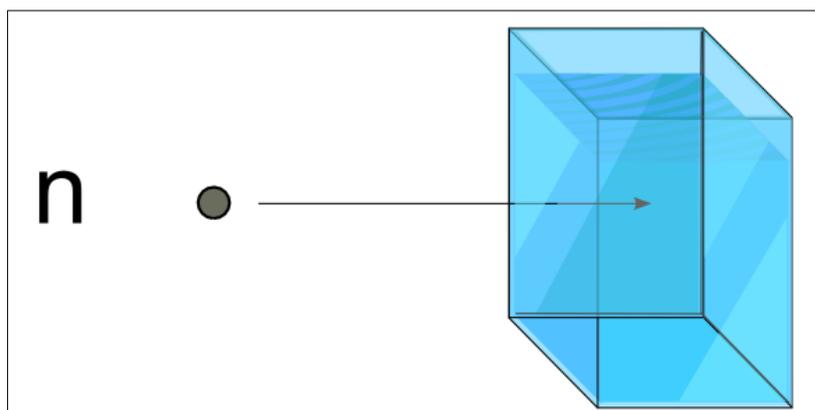


Figure 10 : Parcours du neutron.

Les neutrons sont indirectement ionisants, ils ont un pouvoir de pénétration important, ont la capacité de parcourir quelques centaines de mètres dans l'air, en plus, ils peuvent traverser les vêtements et le corps. Néanmoins, ils sont arrêtés par des écrans de paraffine papier.

II.8.6 Rayonnements γ

Ce sont des radiations électromagnétiques, émis par des isotopes radioactifs (RA), tels que le cobalt (Co- 60) et le césium -137 (Cs 137).

Le cobalt est un élément chimique de masse atomique 59, qui a de nombreuses utilisations comme source de rayon α , en raison de sa demi-vie relativement courte variant entre 3et 5 ans, elle est donc plus facile à éliminer en comparaison avec d'autres isotopes émetteurs de telles particules. Le cobalt est utilisé d'une part, en radiothérapie dans l'industrie alimentaire et d'autre part, dans la radiographie industrielle pour repérer les défauts des pièces, ainsi dans le domaine médical surtout en imagerie.

Cependant, l'isotope de cobalt de masse atomique 60 est principalement utilisé en radiothérapie. Il produit des radiations qui ont un grand pouvoir de pénétration et peuvent atteindre plusieurs tissus du corps humain.

Les rayonnements γ sont portés par des corpuscules électriquement neutres, qui furent plus tard identifiés à des photons. Ces rayonnements ne sont pas déviés par des champs électriques ou magnétiques, contrairement aux rayonnements α et β .

La protection contre les rayonnements γ est indispensable car ils peuvent entraîner des radiolésions (**Figure 11**).

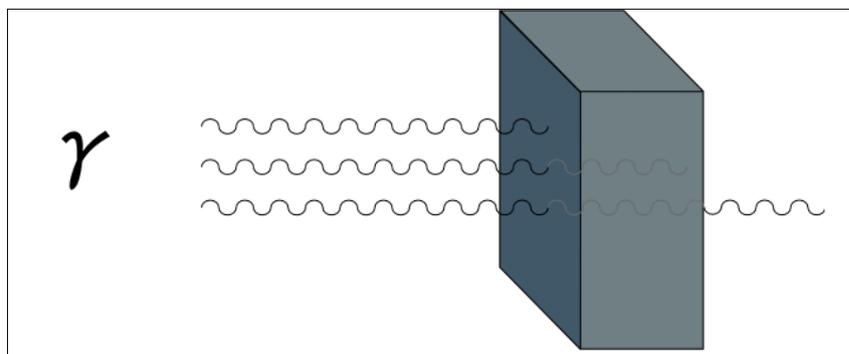


Figure 11: Parcours des rayonnements γ .

Les rayonnements γ , présentent un diagramme de désintégration démontré par Co-60 \rightarrow Ni- 60 qui s'accompagne deux émissions γ de 1,17 et de 1,33 MeV (**Figure 12**).

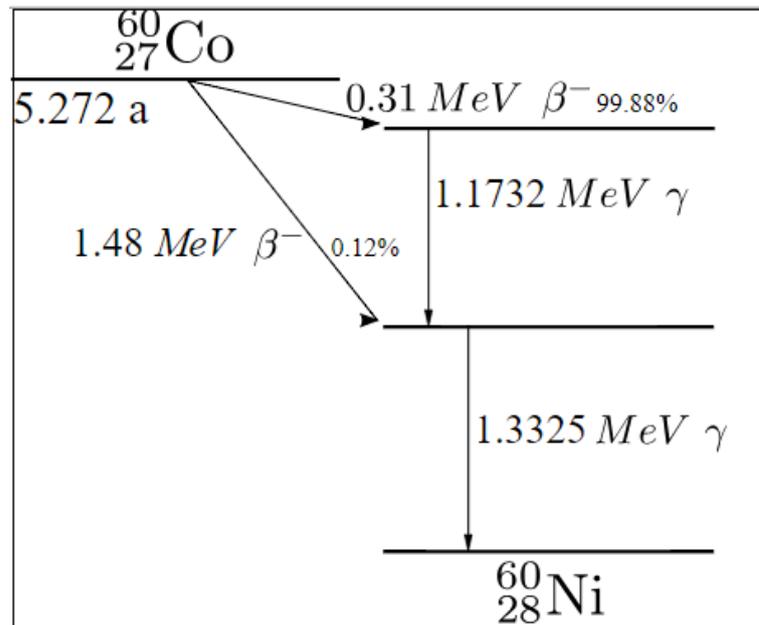


Figure 12: Schéma de désintégration du cobalt 60.

II.8.7 Rayonnements X

Le rayonnement X (RX) naît soit d'un réarrangement électronique après éjection d'un électron d'une couche orbitaire profonde d'un atome, il s'agit d'un RX de fluorescence, soit de la dissipation énergétique de l'interaction entre un flux d'électrons et les noyaux des atomes d'une cible, c'est un RX de freinage.

II.8.8 Production des rayons X

Le procédé technologique consiste à utiliser un flux d'électrons qui frappe une surface métallique. Les atomes sont ainsi excités et une partie de l'énergie des électrons se traduit par l'émission d'un rayonnement appelé X. Ce procédé nous permet de disposer de faisceaux de RX utilisables (**Figure 13**).

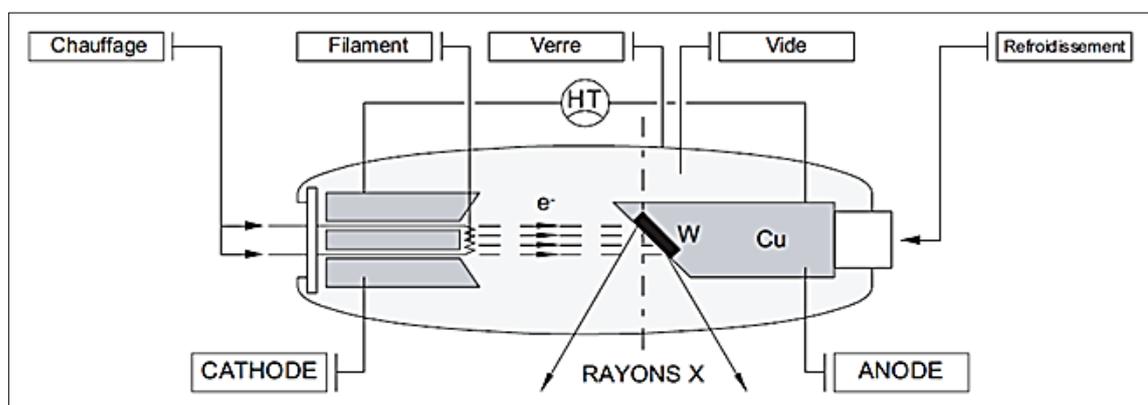


Figure 13: Principe du fonctionnement d'un tube à rayons X.

Un courant électrique circule dans un filament et accélère les électrons par un effet thermo-ionique, ce filament constitue la cathode du tube à RX, il est porté à un potentiel négatif. Les électrons formés sont donc, accélérés par une haute tension appliquée entre la cathode et une cible, ou anode parfois aussi appelée anticathode, qui est portée à un potentiel fortement positif pour attirer les électrons.

Les énergies des RX émis dépendent de celles des électrons qui frappent le métal et sont de l'ordre de plusieurs centaines de kilo électron -volts (keV).

L'ensemble de ce dispositif est placé dans une ampoule en verre dans laquelle est réalisé un vide poussé pour éviter la dispersion des électrons.

III. Grandeurs dosimétriques

III.1 Dose absorbée (D)

La dose absorbée correspond à la quantité d'énergie moyenne déposée dans la matière dont l'unité de dose absorbée est le gray (Gy). Un gray correspond à une énergie déposée d'un joule dans un kilogramme de matière.

La dose absorbée est le quotient de l'énergie moyenne impartie par le rayonnement à la masse de matière (**m**) ; **D = d/m**

Il s'agit d'une grandeur physique, utilisable quel que soit le rayonnement et le milieu considéré.

Le débit de dose absorbée, noté **D°** est la dose absorbée (**dD**) par unité de temps (**dt**).

$$\mathbf{D^{\circ} = \overline{dD/dt}}$$

Dans le système international (SI), le débit de dose absorbée doit se mesurer en gray par seconde (Gy.s⁻¹). En pratique, il est souvent utilisé des sous-multiples, comme les mGy.h⁻¹ et également les anciennes unités, le rad.h⁻¹.

- 1 Gy.h⁻¹ = 100 rad.h⁻¹
- 1 mrad.h⁻¹ = 10 µGy.h⁻¹



III.2 (Kerma) Acronyme anglais pour Kinetic Energy Release in Matter

Le kerma est utilisé pour les particules électriquement neutres, il peut être défini dans n'importe quel matériau. Pour les besoins de la métrologie le milieu de référence est l'air pour les photons.

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm} \text{ (Gy)}$$

« dE_{tr} » est considéré comme étant la somme des énergies cinétiques initiales de toutes les particules chargées générées par les particules électriquement neutres dans le volume de masse dm . Le kerma est donc défini comme le rapport entre l'énergie transférée et la masse « dm ».

III.3 Transfert d'énergie linéique (TEL)

La distribution des ionisations et excitations le long du trajet de la particule ionisante est variable selon le type de rayonnement : plus la particule ionisante est lourde et chargée, moins ces événements primaires sont dispersés. Chaque type de rayonnement est défini, par la quantité d'énergie déposée par unité de longueur du trajet parcouru, le TEL ou transfert d'énergie linéique (**Figure 14**). Les rayons X et γ sont des rayonnements de faible TEL c'est-à-dire de faible densité d'ionisation, contrairement aux particules α ou aux neutrons qui sont de TEL élevé ou de forte densité d'ionisation.

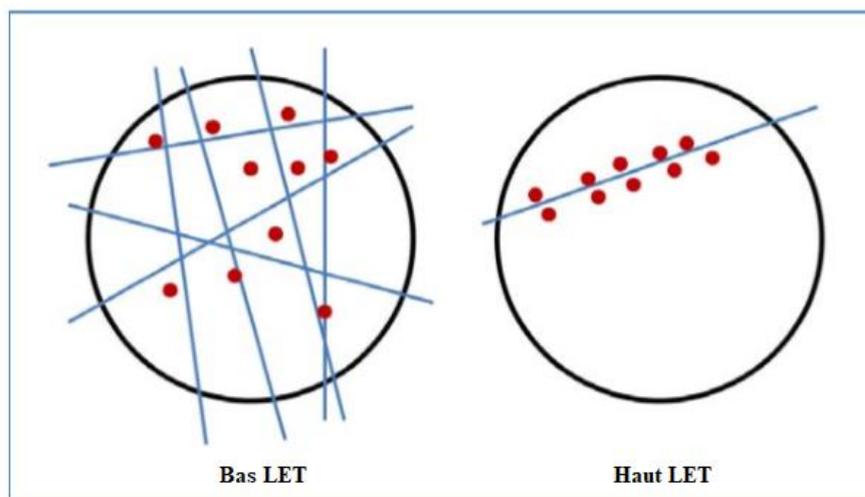


Figure 14: Représentation schématique de la distribution de l'énergie par différents types de radiations. Radiations de bas LET et radiations de haut LET. Adapté des rayonnements, Effects Research Foundation, <http://www.ref.jp/>.

Les rayonnements de faible TEL, traversent de très grandes distances dans les tissus, contrairement aux rayonnements de TEL élevé. Cependant, l'efficacité des différents rayonnements en terme de mutations, morts cellulaires, aberrations chromosomiques, est caractérisée par l'EBR (Efficacité Biologique Relative).

III.4 Efficacité biologique relative (EBR)

L'EBR est le rapport entre l'effet produit par une dose absorbée D due aux rayonnements étudiés, et l'effet produit par la même dose absorbée D due aux rayonnements témoins, où Souvent le rayonnement de référence est un RX de 250 keV. L'EBR dépend donc du type de rayonnement, de son énergie et de toutes les conditions d'irradiation, qu'il convient de préciser (**Figure 14**).

L'EBR correspondant aussi à l'association d'une proportion élevée de chromosomes dicentriques et de doses élevées est représentée par la ligne horizontale en pointillés du dessus, ligne qui coupe les deux courbes à 1,0 et 3,5 Gy, respectivement. L'EBR est égale au rapport des deux doses soit $3,5/1,0 = 3,5$. La ligne horizontale en pointillés du dessous coupe les courbes respectivement à 0,1 et 1,0 Gy, ce qui conduit à une EBR plus élevée : $1,0/0,1 = 10$. L'EBR maximale, qui correspond au cas des faibles doses, généralement noté EBR_m, correspond au rapport des coefficients linéaires des deux courbes.

III.5 Relation générale entre l'EBR et le TEL

Il a été démontré que pour de nombreux paramètres (y compris les mutations, la destruction des cellules et les aberrations chromosomiques) la courbe qui décrit les variations de l'ERB en fonction du TEL est en forme de cloche (**Figure 15**).

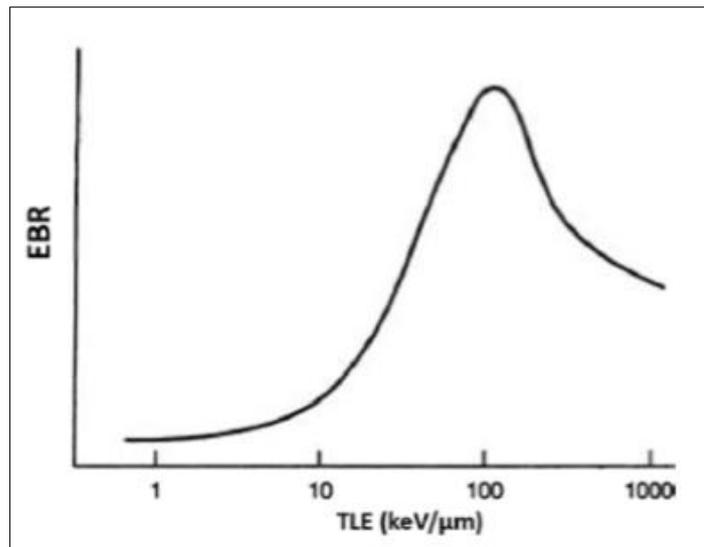


Figure 15: Relation générale entre l'EBR et le TEL.

La courbe montre que l'EBR augmente jusqu'à une valeur optimale de 100 keV/μm puis décroît lorsque le TEL est plus élevé. C'est pour l'induction des aberrations chromosomiques que l'interprétation de la courbe est la plus intéressante. Le chromosome dicentrique est l'aberration la plus utilisée, notamment parce qu'elle est l'aberration de référence en dosimétrie biologiques et qu'elles supposent une interaction (ou un échange) entre deux chromosomes.

IV. Conséquences d'une irradiation

IV.1 Principaux faits

Les gens sont exposés à des sources naturelles de rayonnements ionisants telles que le sol, l'eau, la végétation, ainsi qu'à des sources artificielles telles que sources de rayons X et certains dispositifs médicaux.

- Les rayonnements ionisants ont de nombreuses applications bénéfiques, notamment en médecine, en agriculture, dans l'industrie et dans la recherche.
- À mesure que les usages des rayonnements ionisants se multiplient, les dangers qu'ils peuvent comporter pour la santé, s'ils ne sont pas correctement utilisés ou confinés, augmentent.
- Des effets sanitaires aigus tels que des brûlures cutanées ou un syndrome d'irradiation aigu peuvent se produire lorsque les doses de rayonnements dépassent un certain niveau.

- Les faibles doses de rayonnements ionisants peuvent accroître le risque d'effet à long terme comme le cancer.

IV.2 Lésions d'ADN induites par les rayonnements et leurs effets biologiques

Dans une cellule, les photons émis par une source de rayonnements gamma vont arracher des électrons aux macromolécules biologiques (protéines, lipides, ADN) induisant ainsi des lésions : c'est l'effet direct des rayonnements ionisants. Il existe également un effet indirect des rayonnements ionisants où les électrons sont alors arrachés à des molécules d'eau (radiolyse de l'eau).

Etant donné que l'eau constitue environ 80 % du volume du noyau, l'énergie absorbée par les molécules d'eau constitue une part importante de l'énergie absorbée par la cellule. Sous l'influence des rayonnements ionisants, les électrons éjectés lors de l'ionisation de la molécule d'eau se décomposent en électrons libres aqueux et en différentes 12 espèces réactives de l'oxygène (reactive oxygen species, ROS), dont les radicaux hydroxyles (OH°) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Produites dans un espace très localisé, les ROS diffusent et réagissent avec les macromolécules, entraînant leur modification chimique.

Cet effet indirect des rayonnements ionisants est modulé par les systèmes de détoxification endogènes et/ou inductibles des radicaux libres que constituent les enzymes anti-oxydantes (superoxyde dismutase, catalase, glutathione peroxydase...) et les piègeurs de radicaux (thiorédoxine, glutathion, vitamine C et E...).

Les effets directs et indirects des rayonnements ionisants peuvent affecter toutes les molécules et tous les compartiments de la cellule. Si l'on considère particulièrement la molécule d'ADN, en raison de son importance biologique, les lésions radio-induites peuvent être de différentes natures :

- ruptures de chaînes : cassures simple et double brin (CSB et CDB) ; ce sont des lésions prédominantes en importance ;
- modifications chimiques des bases et des sucres ;
- pontages intra ou inter-chaînes. Le tableau suivant résume les fréquences des différents types de dommages (**Tableau 3**).



Tableau 3: Résumé des fréquences des différents types de dommages.

Type de dommage	Nombre de dommages par Gy et par cellule.
Cassures simple brin	500 à 1000
Cassures double brin	40
Lésions des bases	800 à 2000
Lésions des sucres	800 à 1600
Pontages ADN-ADN	30
Pontages ADN- protéine	150

IV.2.1 Action des rayonnements ionisants à l'échelle cellulaire

a- Lésions des constituants cellulaires

Les rayonnements α , β et γ , sont "ionisants"; ils ionisent les molécules et brisent les liaisons entre les atomes qui les constituent.

Les cellules des êtres vivants, étant elles-mêmes formées de molécules, sont donc affectées par ces rayonnements, si la dose est trop forte, la cellule sera mutée, ou même éliminée. En fait, tout va dépendre du type de rayonnement reçu soit α , β ou γ , de l'énergie de ces rayonnements, et de la durée de l'exposition ; cependant, les effets sont plus importants si l'irradiation se produit sur un temps plus court.

Les cancers radio-induits, en outre sont causés par l'exposition à ces types des RI, mais ne s'expliquent pas toujours par un dépassement des doses limites recevables. Ces cancers font partie des effets aléatoires liés à la radiothérapie et sont actuellement l'objet de recherches scientifiques.

Les effets physico-chimiques des RI, tels qu'ils viennent d'être évoqués, s'exercent sur l'ensemble des constituants de la cellule. Ils ne revêtent toutefois pas tous la même importance, du fait du rôle de chacun et de leur capacité à supporter et réparer les lésions occasionnées. Nous nous intéresserons particulièrement aux constituants du noyau, qui sont le support essentiel des lésions radio-induites efficaces.

b- Réponses cellulaires à l'irradiation

On constate qu'une dose de 1 Gy est responsable d'un nombre important de dommages de l'ADN, de différentes natures, et capables de perturber le fonctionnement normal de la cellule. Heureusement, les cellules ont développé un ensemble de mécanismes leur permettant de réagir de manière adaptée à la présence de dommages radio-induits. La réponse cellulaire à l'irradiation implique notamment la mise en œuvre de mécanismes de réparation, la régulation de la prolifération cellulaire (par le biais de blocages du cycle cellulaire) et/ou le déclenchement de la mort cellulaire programmée (apoptose) (**Figure 16**).

Il existe des points de décision mis en œuvre après une irradiation, en fonction du type cellulaire, de l'avancée dans le cycle cellulaire, de l'importance des dommages radio-induits et des conditions environnementales. La mise en place de ces différentes réponses implique de nombreuses voies de signalisation intracellulaire.

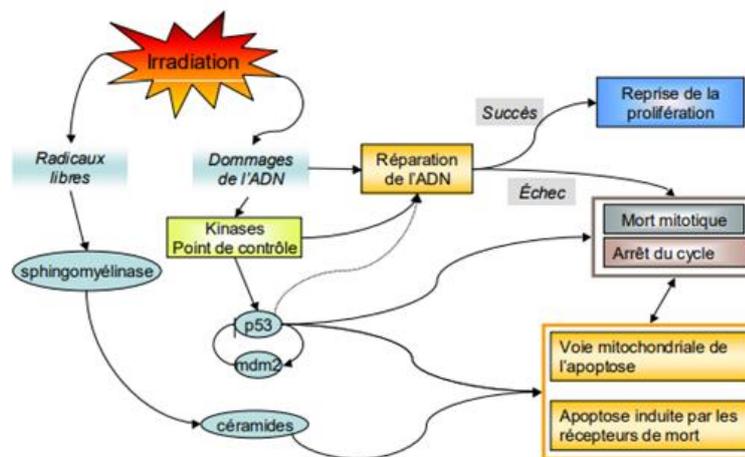


Figure 16: Réponse cellulaire à l'irradiation dans les cellules de mammifères (Gudkov et al., 2003).

c- Dérégulation des voies de signalisation

L'exposition des cellules à une irradiation provoque l'activation compensatoire et spécifique de nombreuses voies de signalisations intracellulaires, jouant un rôle primordial dans le contrôle de la survie cellulaire.

Certaines de ces voies sont activées par des facteurs mitogènes (par exemple, la voie EGFR/RAS/PI3K-MAPK) tandis que d'autres le sont par les récepteurs de mort (par exemple, la voie dépendante de NFκB).

Ces récepteurs sont capables de moduler les principales voies de transduction du signal dont la dérégulation intervient dans la mise en jeu des différentes réponses à la présence de dommages radio-induits, blocages de cycle, mise en jeu des systèmes de réparation de l'ADN, mort cellulaire radio-induite, etc... Il est d'ailleurs intéressant de noter que les inhibiteurs des récepteurs ErbB et d'autres récepteurs aux facteurs de croissance peuvent entraîner des modifications de la croissance et de la survie cellulaire après irradiation. **La figure 17** décrit quelques unes de ces voies les mieux caractérisées (MAPK, PI3K, JNK, p38). La signalisation dépendante des MAP kinases semble contribuer de manière fondamentale à la réponse cellulaire à l'irradiation. Ainsi, Yan et coll. ont montré que les radiations ionisantes induisaient l'activation de ERK1/2 dans les cellules mammaires tumorales; tandis que la voie dépendante de MEK1/2 est impliquée dans la régulation des voies de réparation de l'ADN et la survie de certains types de cellules tumorales telles que les cellules mammaires, de la prostate et rénales, après irradiation. Conceptuellement, l'activation des voies de prolifération AKT/ERK1/2 neutralise le signal apoptotique de la voie JNK1/2.

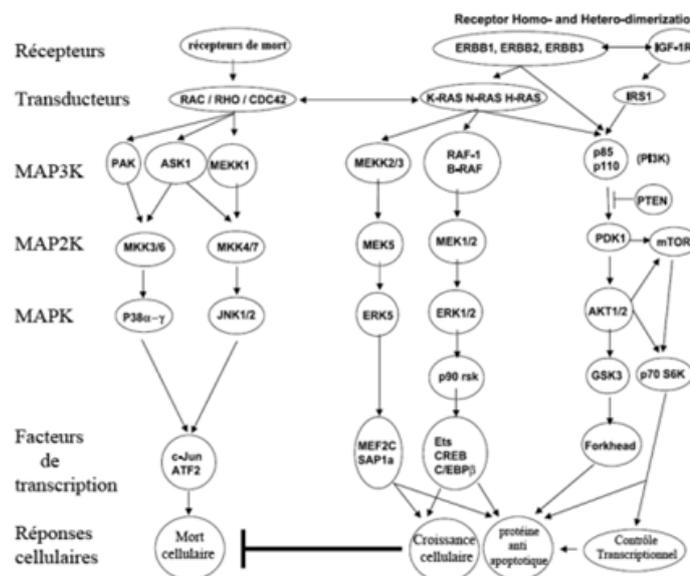


Figure 17: Voies de transduction du signal des MAPK et PI3K dans les cellules humaines tumorales (Valeries et al., 2007).

Récemment, différents travaux ont montré que la vague initiale d'activation des voies de signalisation induite par les radiations ionisantes pouvait promouvoir le clivage et la libération de ligands de manière paracrine, induisant une réactivation tardive des récepteurs membranaires et des voies de signalisation intracellulaires dans les cellules voisines irradiées ou non. La réponse initiale à l'irradiation induit donc, via la voie des

MAPK ou des récepteurs de mort, un signal de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule et la réponse secondaire un signal de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule.

La spécificité de la réponse secondaire dépendra en partie des voies de signalisations mises en jeu dans la réponse primaire, suggérant une réactivité cellulaire adaptative. Les cellules tumorales réagissent donc en induisant de façon spécifique certaines voies de signalisation après irradiation et s'adaptent ainsi rapidement dans le but de maintenir leur survie (**Figure 18**).

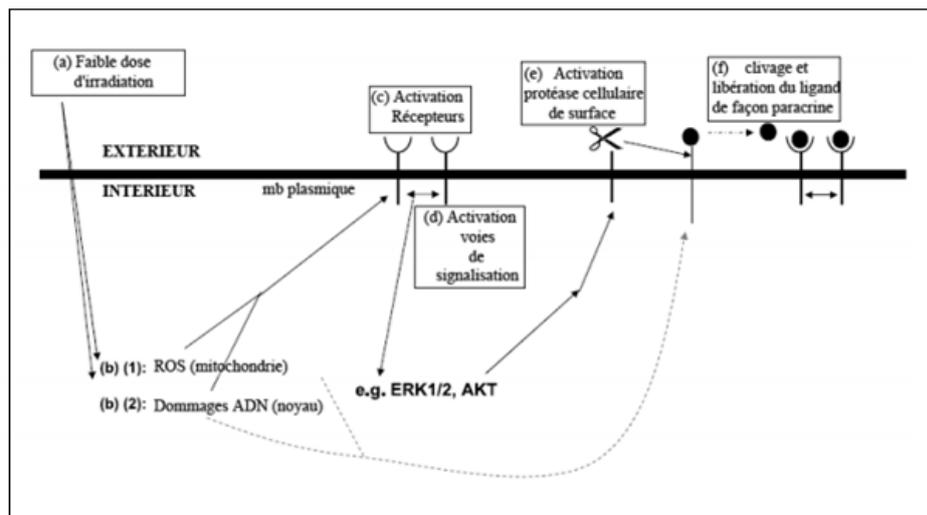


Figure 18: Exemple de mode de régulation des voies de transduction du signal après une exposition initiale aux radiations ionisantes : signal de l'intérieur vers l'extérieur (Valeries et al., 2007).

d- Points de contrôle du cycle cellulaire

Des progrès considérables ont été effectués dans la connaissance des bases moléculaires des mécanismes senseurs de dommages de l'ADN. Afin d'assurer une réplication conforme du matériel génétique et de promouvoir la survie, le cycle cellulaire comporte plusieurs points de contrôle (checkpoints) dont l'importance biologique et absolument fondamentale, comme l'atteste leur conservation au cours de l'évolution; de plus, leur défaillance provoque l'accumulation de diverses anomalies (mutations, aberrations chromosomiques). L'induction de cassures simple ou double brin de l'ADN, ou des changements de conformation de la chromatine, sont des signaux susceptibles d'activer ces points de contrôle .

e- système ATM/ATR

Les protéines ATM et ATR jouent un rôle essentiel dans la signalisation de ces dommages pour réguler l'équilibre dans les différentes réponses cellulaires (arrêt du cycle, réparation, apoptose) (**Figure 19**). La protéine ATM fut d'abord identifiée en tant que produit d'un gène muté chez les patients atteints d'ataxie télangiectasie (AT) une maladie caractérisée entre autres symptômes, par une hypersensibilité aux rayonnements ionisants et une forte prédisposition au cancer ; ces caractéristiques sont révélatrices de graves déficiences dans les mécanismes de réparation des dommages de l'ADN.

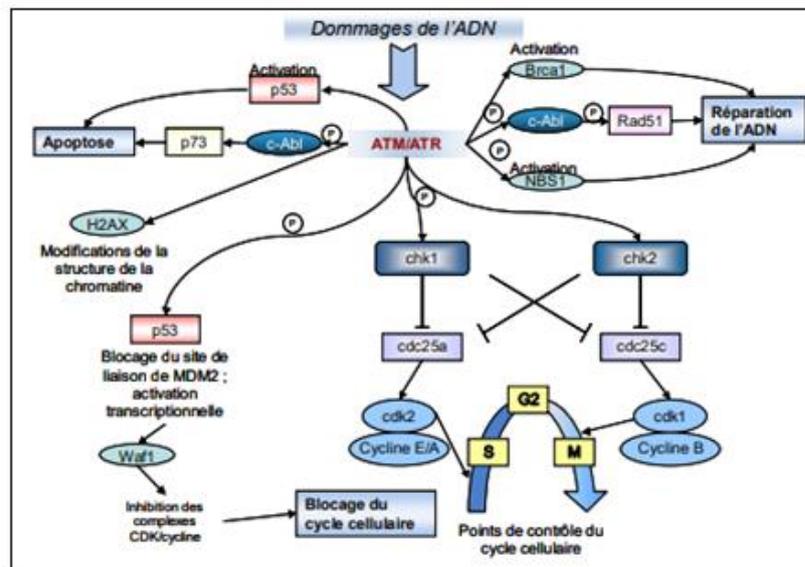


Figure 19: Rôle central d'ATM/ATR dans l'induction de réponse cellulaires à des dommages de l'ADN (Christmann et al., 2003).

La protéine ATM appartient à la famille des PIKKs et se caractérise par la présence d'un domaine PI3K (PhosphatidyInositol-3 Kinase), homologue à la sous-unité catalytique lipide kinase, de la protéine PI3K. La protéine ATR (ataxia-télangiectasia and Rad3- related) est également une PI3K. Chez les mammifères, les protéines ATM et ATR ont toutes deux un rôle essentiel dans la réponse aux dommages de l'ADN. Alors qu'ATR est impliqué plus spécifiquement dans la réponse aux UV, ATM est activée par les modifications importantes de la chromatine provoquées par les CDBs de l'ADN. Cette activation de ATM et ATR en réponse aux dommages de l'ADN résulte sans doute à la fois d'une interaction 18 directe avec le brin endommagé et d'une interaction indirecte avec des protéines impliquées dans la maintenance ou la réparation de l'ADN .

Les activations d'ATM et ATR constituent les premières étapes d'une chaîne d'évènements comprenant des cascades de signalisation et l'activation de facteurs de transcription. Les cascades de signalisation font notamment intervenir des mitogen-activated protein kinases (MAPK), tandis que les gènes activés par ces facteurs de transcription sont impliqués dans des fonctions essentielles telles que la réparation de l'ADN, la prolifération ou l'apoptose. En ce qui concerne la prolifération, ATM et ATR sont à l'origine des blocages de cycle radio-induits, aux transitions G1/S et G2/M, et au cours de la réplication.

f- Contrôle à la transition G1/S

A la fin de la phase G1, au niveau du point de restriction, des systèmes de contrôle de l'intégrité du génome s'assurent de l'opportunité d'amorcer la réplication de l'ADN. Les données actuelles décrivent un modèle où le passage à travers le point de restriction nécessite l'activation transcriptionnelle de gènes sous le contrôle de pRB (retinoblastoma protein) et de Myc, et entraîne irrévocablement la cellule à travers les étapes suivantes du cycle cellulaire. L'évènement déterminant semble être la phosphorylation de la protéine pRB par le complexe cycline D-Cdk4 et l'activation concomitante du facteur de transcription E2F qui entraîne la transcription de gènes impliqués dans la synthèse d'ADN. C'est ainsi qu'E2F provoque, conjointement avec Myc, l'expression transcriptionnelle du gène codant pour la cycline E, qui commence à s'accumuler dès lors que la cellule a passé le point de restriction et qui s'associe avec Cdk2 pour initier la réplication de l'ADN.

En réponse à une irradiation ou à des dommages de l'ADN, la progression de la phase G1 à la phase S doit être interrompue car il faut empêcher la réplication de l'ADN endommagé, tant que les mécanismes de réparation ne sont pas entrés en jeu (**Figure 20**).

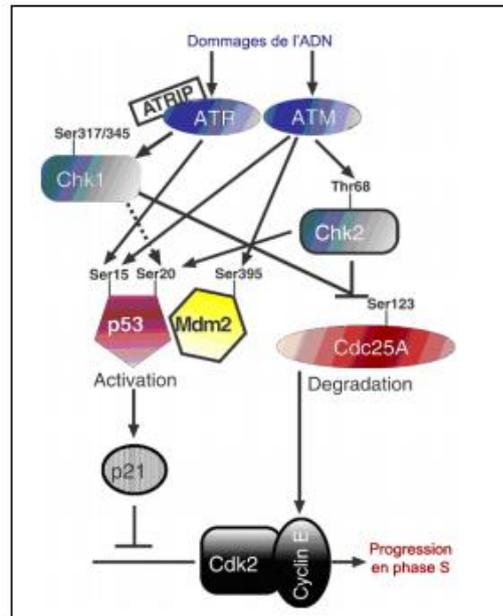


Figure 20: Contrôle à la transition de G1/S du cycle cellulaire (Lliakis et al., 2003).

g- Induction rapide du blocage à la transition G1/S

La nécessité d'une réponse cellulaire très rapide en présence de dommage de l'ADN semble justifier l'existence de mécanismes pouvant être activés dans un laps de temps très court et ne faisant donc pas intervenir de régulations transcriptionnelles. La protéine Cdc25A est impliquée dans l'induction précoce du blocage au point de restriction. La déphosphorylation de Cdk2 par la phosphatase Cdc25A, exprimée en fin de G1, provoque la réactivation de Cdk2 et des complexes cycline E-Cdk2 et permet la transition entre les phases G1 et S du cycle cellulaire. Les cellules répondent à la présence de dommages radio-induits de l'ADN en provoquant la dégradation de Cdc25A par le système ubiquitine-protéasome; il s'ensuit la phosphorylation persistante de Cdk2 qui entraîne le blocage de la transition G1/S.

h- Maintenance de l'arrêt en phase G1 par la voie dépendante de p53

La protéine p53 est au cœur d'un vaste réseau de signalisation intracellulaire qui régule de multiples fonctions telles que la différenciation, la prolifération, la réparation de l'ADN, la sénescence, l'inhibition de l'angiogenèse. De multiples études lui ont été consacrées au cours de la dernière décennie en raison de son rôle fondamental dans la prévention du développement des cancers.

Il s'agit d'un facteur de transcription dont les gènes cibles sont majoritairement impliqués dans la régulation du cycle cellulaire (p21Waf1/CIP1, ...) et l'apoptose (Bax, Fas,...). Une des cibles importante de p53 récemment découverte est Cdc25A. La protéine Mdm2 est un acteur important du contrôle de la fonction de p53, d'une part, elle inhibe l'activité transcriptionnelle de p53; d'autre part, elle possède une activité E3 ligase qui lui permet d'ubiquitinyler p53 et de contribuer à sa dégradation par le protéasome .

Les kinases Chk1 et Chk2, activées par les dommages de l'ADN, phosphorylent un site de la partie amino-terminale de p53. Cette modification inhibe l'interaction entre Mdm2 et p53 et permet donc de prévenir la dégradation de la protéine p53. L'accumulation de p53 est une des conséquences de l'irradiation ; cette accumulation est à l'origine de l'arrêt en phase G1. Par la suite, p53 peut activer ces gènes cibles dont p21Waf1/CIP1, lequel va se lier au complexe Cdk2-cycline E et inhiber l'entrée en phase S. Néanmoins, Satyanarayana et coll. ont montré récemment que Cdk2 n'était pas indispensable au maintien du blocage à la transition G1/S, celui-ci pouvant être remplacé par Cdk1 en son absence, mais que Cdk2 était nécessaire pour une réparation correcte de l'ADN .

Le contrôle de l'activité de p53 s'effectue également à l'aide de mécanismes régulant sa localisation nucléaire : dans nombre de cancers exprimant une protéine p53 fonctionnelle sauvage, la perte d'activité de p53 est liée à une séquestration cytoplasmique de la protéine.

i- Contrôle à la transition G2/M

Le cycle cellulaire peut être bloqué avant la phase de mitose, au niveau de la transition G2/M. L'arrêt radio-induit G2/M fut l'un des premiers effets documentés résultant d'une irradiation. Il permet d'effectuer la réparation des dommages de l'ADN avant le déclenchement de la division cellulaire ; un long arrêt en G2, dans un contexte efficace pour la réparation, a d'ailleurs été associé à une augmentation de la radiorésistance en terme de survie .

A l'issue de la phase G2, l'initiation de la mitose est liée à l'activité du couple Cdk1 (ou Cdc2)-cycline B. En effet, la liaison de la cycline B à Cdk1 rend accessible un résidu thréonine en position 161, qui est phosphorylé par la kinase CAK (cdk activating kinase) (formée d'un complexe CDK7-cycline H).

La kinase Cdk1 phosphorylée au niveau des résidus Tyrosine 15 et Thréonine 14 est inactive. Cette phosphorylation est notamment assurée par la kinase Wee1. La transition G2/M nécessite la déphosphorylation des résidus Tyr15 et Thr14 par la phosphatase Cdc25. Le blocage radio-induit en G2/M est lié à l'inhibition de la déphosphorylation de Cdk1, soit par suppression de l'activité Cdc25 soit par maintien de l'activité de Wee1 .

La figure 21&

décrit l'organisation moléculaire du point de contrôle en G2/M : l'inhibition de l'activité de Cdc25 et l'activation prolongée de Wee1 peuvent résulter de l'activation des kinases Chk1 et Chk2, sous le contrôle d'ATM/ATR. En complément des mécanismes présentés dans **la figure 21**, le contrôle de la transition G2/M après irradiation peut également être assuré par la régulation de l'expression et de la localisation de la cycline B.

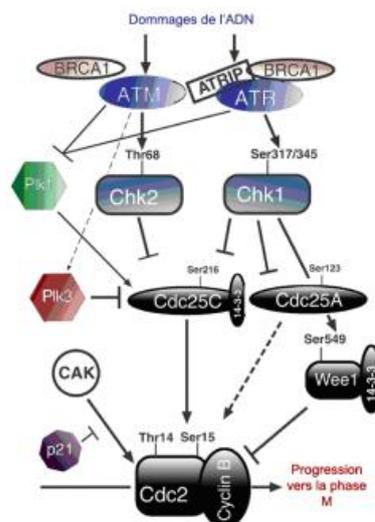


Figure 21: Contrôle à la transition G2/ M du cycle cellulaire (Liakis et al., 2003).

IV.2.2 Lésions cytoplasmiques et membranaires

Les lésions cytoplasmiques sont à l'origine de la déstabilisation de l'architecture cellulaire, par altération du cytosquelette. Il a été longtemps considéré qu'elles avaient une importance réduite. En fait elles pourraient avoir un rôle qui reste à préciser dans la dénaturation de molécules impliquées dans la communication entre cellules et les effets non ciblés.

- Les lésions membranaires les plus importantes seraient la peroxydation des acides gras.
 - Elles peuvent conduire à des altérations des structures membranaires ou à des pontages lipides- protéines, en association avec des lésions des protéines.
 - Elles peuvent générer des conséquences qui se résument dans la dégradation, des récepteurs membranaires ou des systèmes de transport et flux ioniques.
- L'ensemble des lésions cytoplasmiques et membranaires, pour de fortes doses, se traduit par un phénomène de type inflammatoire.

IV.2.3 Lésions du noyau

Le noyau est ainsi désigné comme la cible préférentielle des RI. Le fondement classique de la radiobiologie veut qu'au sein de ce noyau, l'ADN est la cible critique, voire unique des rayonnements. L'ADN est considéré comme le porteur exclusif du patrimoine génétique et de son expression, cependant les lésions radio-induites qui portent, sont connues comme le mécanisme des effets biologiques des RI. La notion de phénomènes épigénétiques, remet cependant en cause de la transmission génétique et de son expression, en donnant de l'importance à d'autres molécules que l'ADN. On est ainsi amenés à distinguer aujourd'hui entre les effets liés à des modifications de l'ADN, qui restent l'essentiel et les effets sans atteinte du code génétique, dit « effets épigénétiques ».

IV.2.4 Effets à l'échelle cytogénétique

La population de lymphocytes périphériques stimulée par des mitogènes ne suit normalement pas le cycle cellulaire et se trouve au stade G₀. Par conséquent, les aberrations chromosomiques radio-induites sont de type chromosomique, c'est-à-dire qu'elles concernent les deux chromatides d'un chromosome.

Il est à noter, que le RI est un agent clastogène indépendant de la phase S, contrairement aux rayons ultraviolets (UV) et aux mutagènes chimiques, qui eux en dépendent. Par conséquent, avec des RI, les aberrations induites quand la cellule se trouve en phase G₀ ou G₁ sont de type chromosomique tandis qu'en phase G₂ ou S, on observe la formation d'aberrations chromatidiques est observée.



En revanche, les UV et les substances chimiques induisent principalement des aberrations chromatidiques à toutes les étapes du cycle cellulaire. Si l'on observe des aberrations chromatidiques dans des cellules en phase G₀ ou G₁ qui ont été exposées à des RI, on peut supposer qu'elles ne sont pas radio-induites ou qu'elles ont déjà effectué un deuxième cycle cellulaire in vitro. Tous ces arguments font qu'il existe des systèmes de classification des aberrations chromosomiques.

En dosimétrie biologique, les aberrations chromatidiques ne jouent donc pas un grand rôle, car elles ne peuvent pas être induites par irradiation de lymphocytes en phase G₀. Néanmoins, compte tenu de la fréquence naturelle des lésions chromosomiques, les aberrations chromatidiques existent et peuvent être présentes en quantités supérieures, dans ce cas on soupçonne qu'il s'agit d'une irradiation d'une part et d'une exposition à des substances chimiques clastogènes d'une autre part.

Il importe donc que les personnes qui analysent les échantillons connaissent bien les aberrations chromatidiques et ne les confondent pas avec les aberrations de type chromosomique. En outre, les efforts de recherche portant de plus en plus sur l'instabilité chromosomique différée et sur les effets de voisinage, les aberrations chromatidiques suscitent un regain d'intérêt (**Figure 22**).

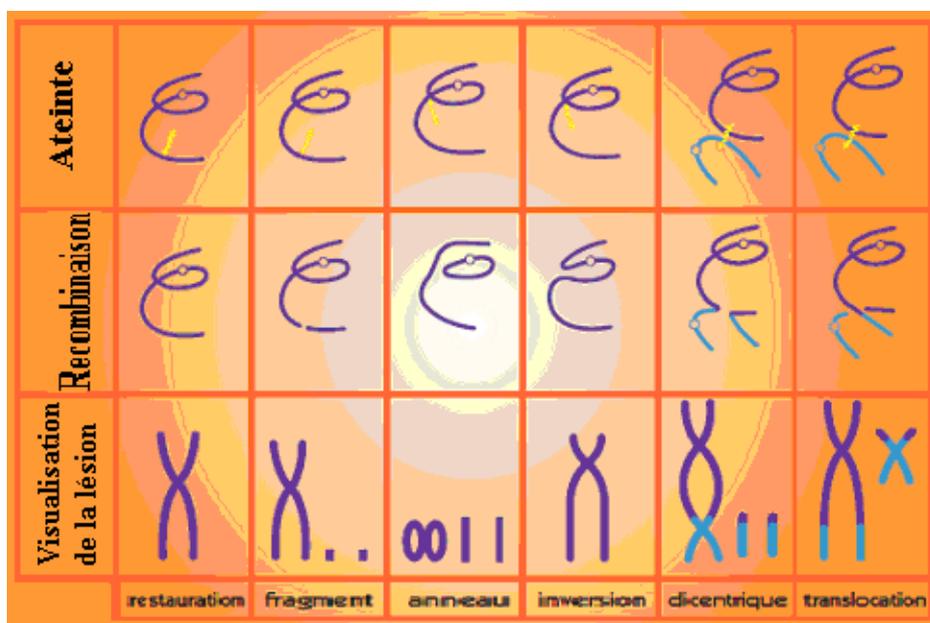


Figure 22: Représentation schématique des différents types d'aberrations chromosomiques (Voisin, 2000).

a- Aberrations instables

Deux grandes catégories d'aberrations chromosomiques sont observées au stade de métaphase du cycle cellulaire après une irradiation : les anomalies dites instables tels que les chromosomes dicentriques, les fragments, les chromosomes en anneaux, ce sont des anomalies qui peuvent être transmises aux cellules filles lors de la division cellulaire. En outre, les anomalies dites stables tels que les translocations, les délétions, sembleraient persister plusieurs années après une exposition aux RI.

- **Chromosomes dicentriques**

Les chromosomes dicentriques sont des remaniements chromosomiques relativement spécifiques aux RI, ils indiquent une irradiation récente et aigue, ils sont rare à l'état naturel et ils n'accèdent pas à la deuxième division cellulaire. En absence d'irradiation, on dénombre 1 chromosome dicentrique pour 1 300 cellules environ Ces aberrations vont faire l'objet de notre étude. De plus, leur configuration très atypique les rend facilement décelable après une coloration simple par Giemsa et observation au microscope photonique. En effet, le taux de ces aberrations augmente en fonction de la dose reçue. Par conséquent, ces aberrations chromosomiques représentent des biomarqueurs de choix, pour estimer une exposition aux RI relativement récents et en cas d'irradiation globale et homogène.

Les chromosomes dicentriques constituent la principale aberration utilisée en dosimétrie biologique (**Figure 23**).

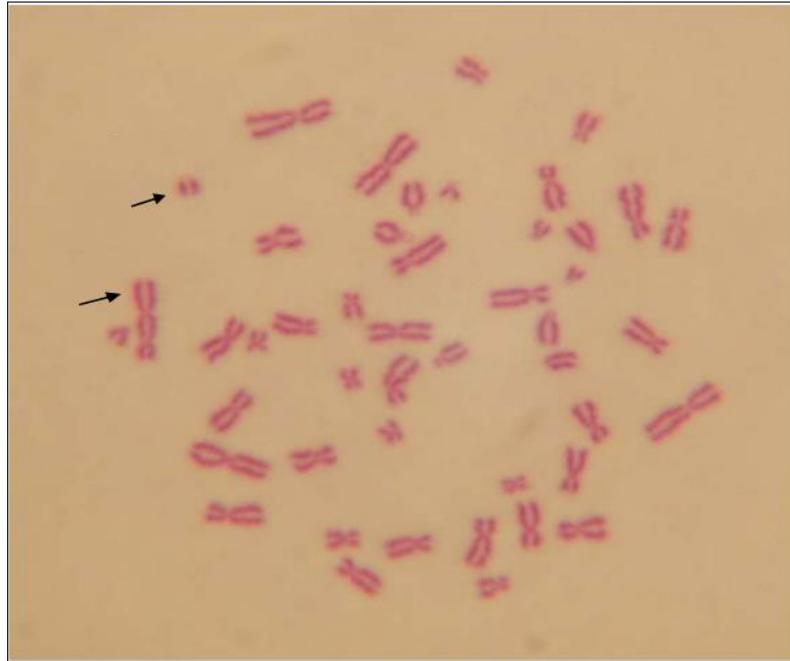


Figure 23: Chromosome dicentrique accompagné de son fragment acentrique (IAEA, 2013).

- **Anneaux centriques**

Dans les lymphocytes humains, les anneaux centriques sont beaucoup plus rares que les chromosomes dicentriques. Pour estimer la dose reçue, certains chercheurs les associent aux chromosomes dicentriques, tandis que d'autres choisissent de les ignorer. Le chromosome en anneau est le résultat d'un échange survenu à la suite de deux cassures sur des bras distincts du même chromosome et est également accompagné d'un fragment acentrique (**Figure 24**).

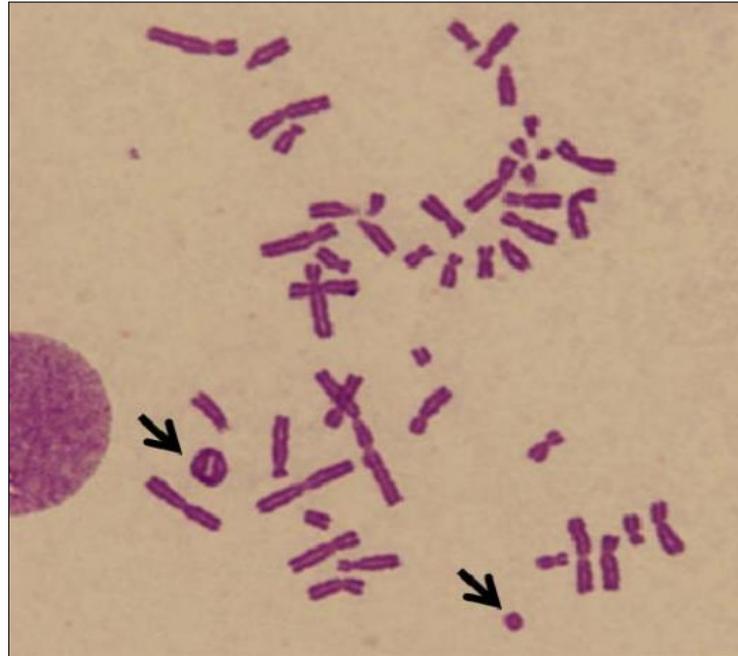


Figure 24: Étalement métaphasique en coloration simple au Giemsa sur lequel figurent deux anneaux, un chromosome dicentrique et des fragments acentriques (IAEA, 2013).

- **Fragments acentriques**

Les aberrations acentriques peuvent se former indépendamment et sont généralement appelées fragments excédentaires. Il peut s'agir de délétions terminales ou interstitielles de taille variable, mais il n'est pas toujours possible de déterminer leur origine, elles sont par conséquent regroupées. Les anneaux acentriques, pour lesquels nous pouvons observer un espace vide à l'intérieur d'une petite structure circulaire, sont normalement considérés comme le résultat des délétions interstitielles, alors que les chromosomes minuscules doubles, qui se présentent comme des paires de petites taches complètement colorées, résultent principalement de délétions terminales.

b- Aberrations stables

- **Translocations réciproques**

Une translocation réciproque est un échange des parties terminales entre deux chromosomes distincts. A l'origine, les différents types de translocations ont été décrits à l'aide du marquage en bandes G et du caryotypage, mais cette technique est trop lourde pour la dosimétrie biologique en routine. La coloration au Giemsa ne permet pas

de détecter les translocations avec une fiabilité suffisante. Les chromosomes concernés apparaissent alors sous forme de chromosomes monocentriques bicolores et les translocations non réciproques ou un seul chromosome bicolore peuvent être détecté lors d'une hybridation fluorescente in situ (**Figure 25**).

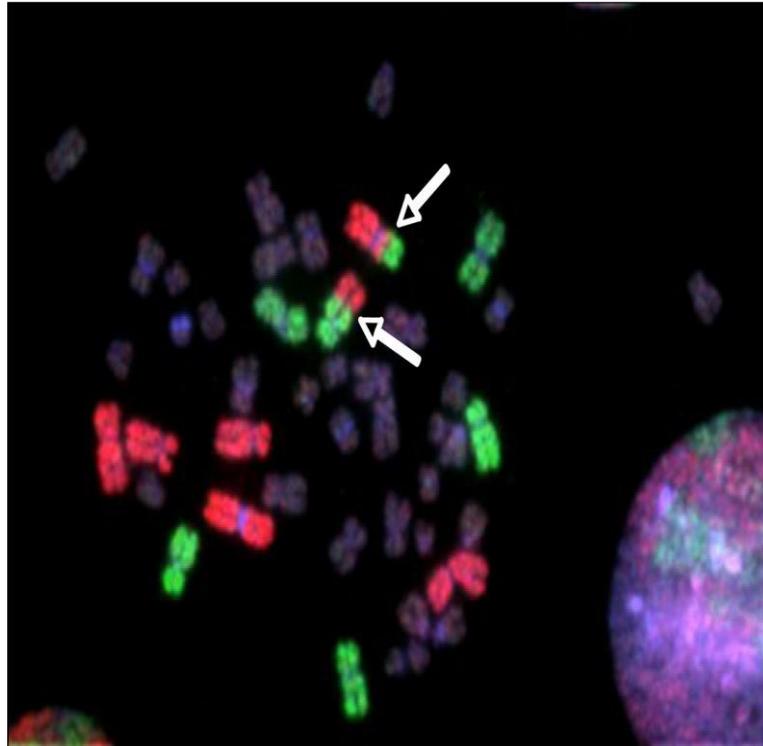


Figure 25 Étalement en métaphase illustrant la « peinture » chromosomique par FISH utilisée pour détecter les translocations. Les paires de chromosome 1, 2 et 4 sont peintes en rouge et les paires de chromosomes 3, 5 et 6 sont peintes en vert (IAEA, 2013).

- **Translocations non réciproques**

Lorsque nous observons qu'un seul chromosome bicolore, nous parlons en général de translocation non réciproque. Manque de précision toutefois, en utilisant conjointement une sonde permettant de marquer un chromosome entier, une sonde centromérique et une sonde télomérique. Il est apparu que plusieurs translocations considérées comme non réciproques étaient en réalité réciproques. Il est très probable que le signal émis par la partie manquante est inférieur à la résolution visuelle. Certains ont donc suggéré d'appeler ces translocations « échanges unidirectionnels ».

Nous estimons aujourd'hui que les translocations non réciproques existent bel et bien, mais ne représentent qu'un faible pourcentage de l'ensemble des translocations, ainsi à 4 grays, nous en comptons environ 5 %.



- **Insertions**

Ce type d'aberration se forme, lorsqu'une partie acentrique d'un chromosome s'insère dans le bras d'un autre chromosome. Ce dernier apparaît alors bicolore (**Figure 22**).

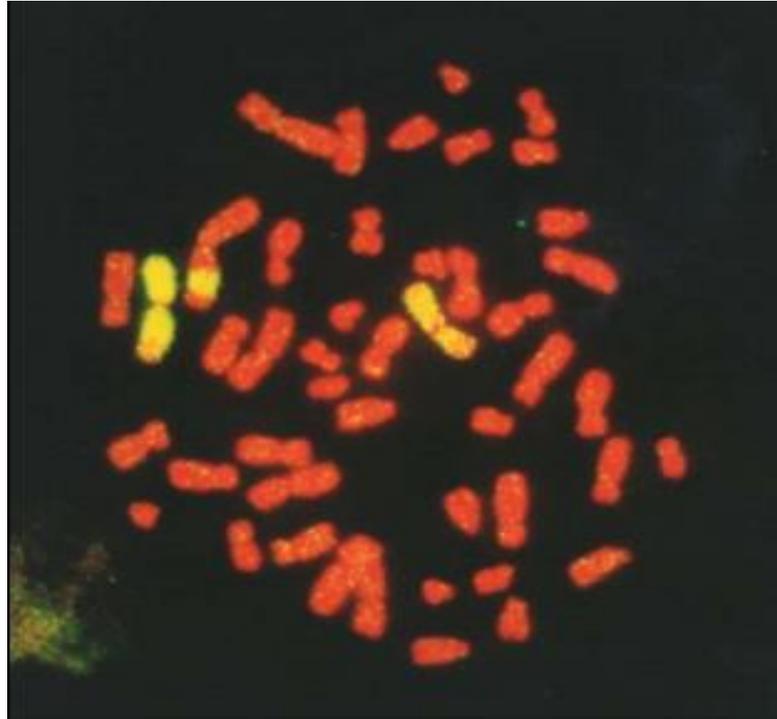


Figure 26: Etalement de cellules humaines en métaphase comportant une insertion. La paire de chromosomes 1 est marquée en jaune et tout le reste des autres chromosomes sont contre-colorés à l'iodure de propidium (IAEA, 2013).

- **Deletions terminales**

Une délétion terminale est un déplacement sensible du fragment de chromatide, situé du côté de l'extrémité par rapport à la lésion (**Figure 26**).



Figure 27: Étalement en métaphase sur lequel apparaissent des chromatides cassées (IAEA, 2013).

c- Aberrations chromatidiques

Les aberrations chromatidiques sont généralement classées de la même manière que les aberrations de type chromosomique. En cas d'aberration chromatidique, seule une des deux chromatides est remaniée et non l'ensemble du chromosome, comme pour une aberration de type chromosomique (**Figure 27**).

- **Lésions achromatiques**

Les lésions achromatiques (trous), sont des zones non ou très légèrement colorées des chromosomes, présentes sur une chromatide (unique), ou sur les deux chromatides sœurs en des locis apparemment identiques (double). Si la largeur de la zone non colorée est inférieure à celle d'un chromatide, l'événement est considéré comme une lésion achromatique.

- **Gaps**

Les cassures chromatidiques qui sont caractérisées par au moins deux cassures dans deux chromatides de deux chromosomes différents. Les gaps sont reconnus quand le segment intervenant est plus long ou égale au calibre de la chromatide elle-même, les anomalies suivantes sont reconnues par des régions décolorées au niveau des chromosomes.



- **Chromosomes triradiaux**

Un chromosome triradial est un chromosome formé de trois bras, il peut être décrit comme l'interaction entre un chromosome, qui a subi une délétion isochromatidique et un deuxième chromosome, qui lui a subi une délétion chromatidique.

Au cours de leur vie les cellules subissent de nombreux stress, certains ont pour conséquence d'endommager l'ADN. Les dommages subis peuvent entraîner la mort de la cellule touchée, mais aussi être responsables de certaines maladies comme le cancer. Des études récentes mettent en évidence un mécanisme surprenant qui prévient la cellule que l'ADN a été endommagé et lui permet de mettre en route des systèmes de réparation.

IV.2.5 Actions des radiations ionisantes à l'échelle moléculaire

Il existe deux voies d'interaction des RI avec les cellules : soit le rayonnement interagissant directement et ionisant les molécules de l'ADN; soit ils interagissent indirectement, en ionisant d'autres atomes ou molécules. Ceci a créé ainsi des radicaux libres qui vont être diffusés, pour endommager l'ADN (**Figure 28**).

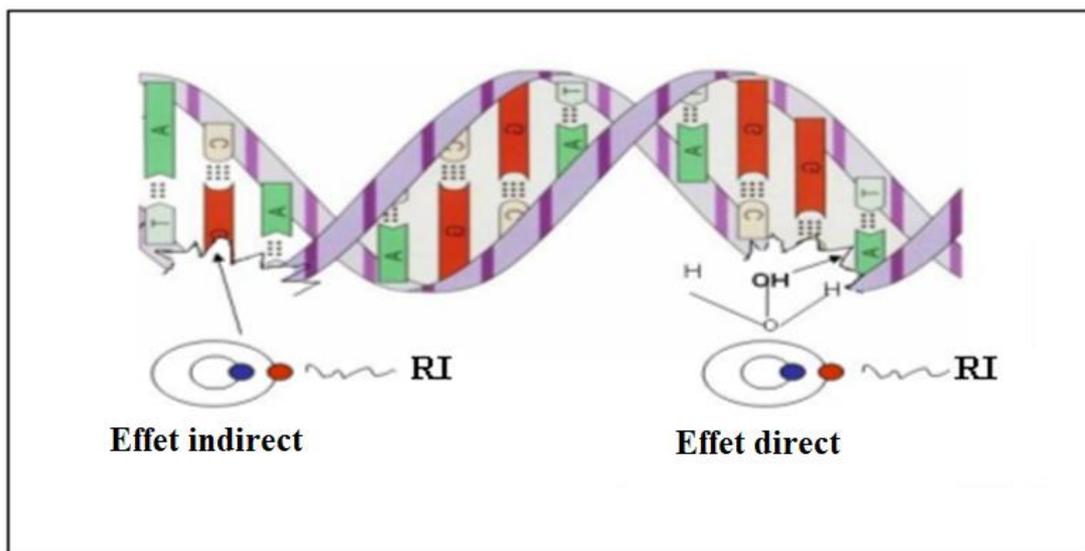


Figure 28: Voies d'interaction directe et indirecte des photons avec l'ADN (Eric Hall et Amato, 2006).

Environ, deux tiers des dommages de l'ADN par les RI sont causés par la voie d'interaction indirecte. La plupart du temps la molécule qui est ionisée est une molécule d'eau, puisque la cellule est composée de 80% d'eau.

a- Lésions de l'ADN radio-induites

Nous estimons que l'ADN d'une cellule humaine à la moyenne subit plusieurs dizaines de milliers de lésions par cellule et par jour, dans des conditions habituelles d'activité métabolique et d'exposition aux facteurs environnementaux. L'exposition aux RI n'est qu'un facteur de risque supplémentaire parmi d'autres. Ces lésions sont globalement néfastes (cancer, vieillissement, etc.), mais la mutagenèse est également un moteur de l'évolution.

Les RI se caractérisent par des événements de dépôts discrets d'énergie dans l'espace et le temps, qui endommagent l'ADN directement et indirectement, en provoquant l'apparition d'espèces réactives principalement produites par la radiolyse de l'eau. Cependant, les RI induisent une grande diversité de lésions de l'ADN ; notamment les lésions de base (LB), les cassures simple brin (CSB) sous forme de coupure d'une liaison phosphodiester entre deux nucléotides adjacents sur un brin d'acide nucléique, les sites abasiques (SA) les plus abondantes dans l'ADN sont les sites (AP), provenant du clivage d'un lien glycosidique entre la base et le désoxyribose. Les pontages ADN-protéines (PAP) et les cassures doubles brins (CDB) sont des cassures au niveau des deux phosphates du squelette de la molécule d'ADN, provoquant ainsi l'arrêt du cycle cellulaire (**Figure 29**).

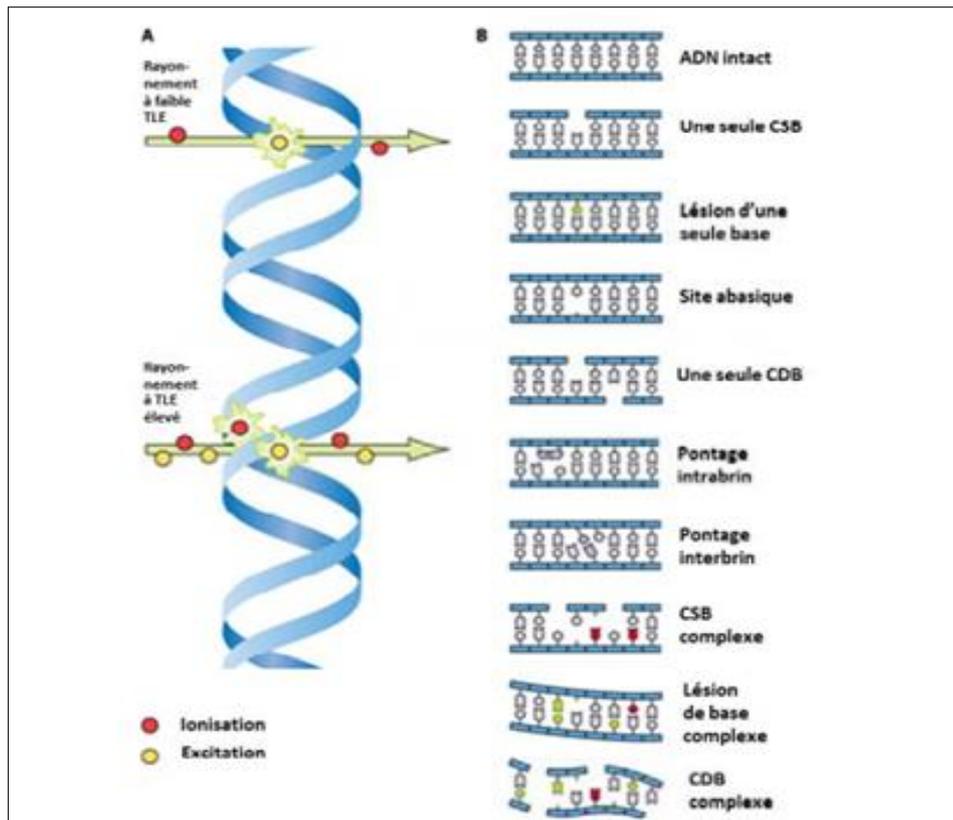


Figure 29: Caractéristiques d'ionisation des rayonnements à faible TEL et à TEL élevé

IV.2.6 Conséquences des lésions moléculaires

La cible privilégiée des rayonnements ionisants est la molécule d'ADN, qui peut subir divers types de lésions radio-induites, telles que cassures simple et double brin, modification ou perte de bases, pontages avec différentes protéines. Ces dommages résultant des effets directs ou indirects des interactions entre rayonnements ionisants et matière vivante.

Les rayonnements ionisants peuvent générer différents types de lésions de la molécule d'ADN, modifications des bases, pontage ADN-protéine, ou encore cassures de brins. Lorsque les lésions peuvent être réparées, l'effet biologique se limite alors à l'échelle moléculaire et l'intégrité de la cellule est préservée. Lorsque la cellule ne peut pas réparer son ADN lésé, les modifications sont à l'origine d'arrêts prolongés dans le cycle cellulaire, d'inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN, de la ségrégation des chromosomes. Peuvent alors apparaître des mutations et des aberrations chromosomiques : ces détecteurs de dommages et acteurs de la réparation sont en effet étroitement liés à la régulation du cycle cellulaire. Lorsque le nombre de lésions devient

trop important ou lorsque les dommages sont trop complexes pour être réparés, les cellules peuvent, soit poursuivre le processus de réparation au risque d'introduire des mutations, soit arrêter le cycle cellulaire et s'engager dans le processus de mort cellulaire programmée (apoptose).

a- Effet direct et indirect des rayonnements ionisants.

- **Action physico- chimique des rayonnements ionisants**

Les interactions rayonnements-matière (ionisations, excitations) entraînées, par des réactions successives, des modifications physico-chimiques des molécules atteintes. Les RI ont une action sur les constituants de la cellule en faisant appel à deux mécanismes fondamentaux :

- une attaque directe des macromolécules, c'est l'effet direct des rayonnements,
- une attaque de l'eau, aboutissant à sa radiolyse avec la création d'espèces intermédiaires qui interagissent avec les macromolécules, c'est l'effet indirect des rayonnements.

Les espèces radicalaires résultant du mécanisme, produisent à leur tour des composés moléculaires par hydrogénation, hydroxylation, polymérisation..., qui dénaturent la molécule initiale par l'ouverture de double-liaisons, et par méthylations ou déméthylations (ajouts ou retranchement de groupements CH₃). Ces groupements méthyle, semblent aujourd'hui prendre une importance notable dans l'expression ou la répression des gènes. En résumé les effets biologiques des radiations s'expliqueraient par l'action sur des structures sensibles, de produits diffusibles provenant de la radiolyse de l'eau.

- **Radiolyse de l'eau**

Les rayonnements ionisants se caractérisent par des événements de dépôts discrets d'énergie (c'est-à-dire des grappes isolées, des essaims et des traces) dans l'espace et le temps qui endommagent l'ADN directement et indirectement en provoquant l'apparition d'espèces réactives principalement produites par la radiolyse de l'eau .

Deux types de mécanismes peuvent intervenir dans la radiolyse de l'eau, les phénomènes d'excitation et les phénomènes d'ionisation (**Figure 30**).

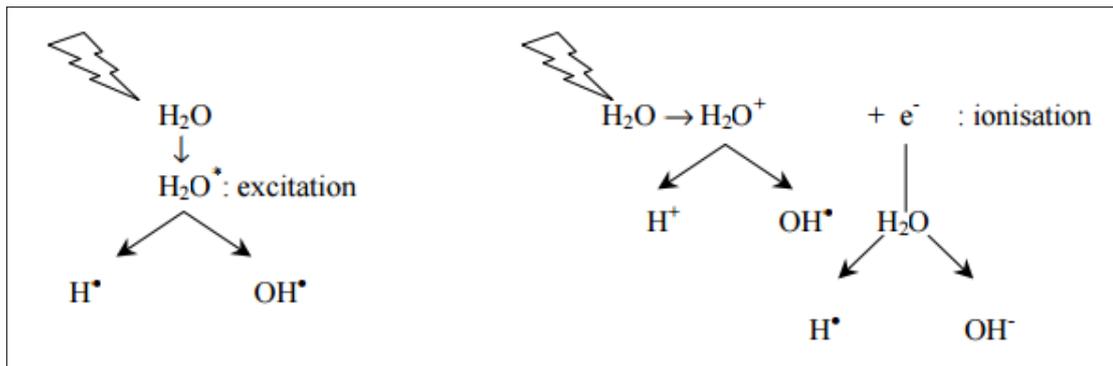


Figure 30: Mécanismes d'excitation et d'ionisation dans la radiolyse de l'eau.

Lors du phénomène d'excitation, les niveaux énergétiques des électrons sont modifiés, ce qui peut entraîner la rupture d'une liaison covalente. Chaque radical emportant avec lui son électron célibataire. Ces radicaux libres sont très réactifs, OH• étant un puissant oxydant et H•, un puissant réducteurs, ils pourront provoquer des réactions chimiques sur des molécules voisines.

Dans le mécanisme d'ionisation, un électron est arraché du noyau d'un des constituant de la molécule d'eau avec rupture d'une liaison covalente d'où l'apparition d'un radical libre OH• et d'un ion H⁺. L'électron arraché, lorsqu'il a perdu son énergie, s'associe à une molécule d'eau provoquant sa dissociation en un radical libre H• et un ion OH⁻, on aboutit donc, comme dans le mécanisme précédent, à l'apparition de deux radicaux libres H• et OH⁻. Les radicaux libres vont se recombiner entre eux et au hasard, puisqu'il n'y a pas d'influence de champ électrique pour redonner de l'eau (aucune conséquence) ou bien du gaz hydrogène ou de l'eau oxygénée, qui sont des produits toxiques, ceci est en fonction du TEL

Les radicaux libres peuvent également agir sur les macromolécules constituant la cellule et les modifier, par exemple en les oxydant ou en formant des dimères. Des études biophysiques de la structure des traces montrent que les rayonnements dont le TLE est faible peuvent engendrer des grappes localisées d'ionisations sur le parcours d'un seul électron. Ceux dont le TLE est élevé produisent davantage d'ionisations, celles-ci étant peu éloignées (**Figure 31**).

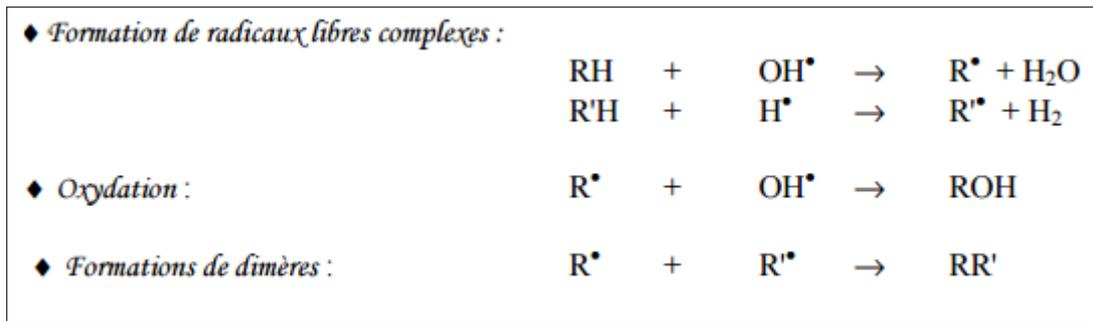


Figure 31: Interactions entre les molécules de soluté et les produits de radiolyse de l'eau.

V. Altérations chromosomiques et mécanisme de réparation

V.1 Réparation des brins mineurs

V.1.1 Réparation par excision de nucléotides (NER)

Le NER est principalement utilisé pour réparer les lésions encombrantes et qui gênent la structure de l'ADN, comme les dimères de pyrimidines et autres modifications causées par les UV. Il s'agit d'un mécanisme très conservé qui se joue en quatre :

- 1) La lésion sur l'ADN est détectée.
- 2) L'ADN entourant la région affectée est déroulé par l'arrivée du complexe TFIIH.
- 3) Des endonucléases (ERCC1-XPF et XPG) génèrent des coupures simples brins aux extrémités 5' et 3' du site de dommage.
- 4) L'ADN polymérase vient combler le site laissé vacant en ajoutant les nucléotides adéquats.

V.1.2 Réparation par excision de bases (BER)

La réparation par excision de bases, quant à elle, sert principalement à remplacer les bases modifiées ou combler les sites vacants laissés par une perte de base (excision de la base de son nucléotide). Si ce n'est pas déjà le cas, des glycosylases créent un site abasique (nucléotide dépuriné/dépyrimidiné par hydrolyse du lien N-glycosidique). Cependant, dans la version simple (short-patch), un seul nucléotide est ajouté et ligué, alors que dans sa version plus complexe (long-patch) plusieurs nucléotides viennent remplacer les anciens. Les nucléotides déplacés, formant un petit oligonucléotide, sont éliminés par l'endonucléase FEN-1 (**Figure 32**).

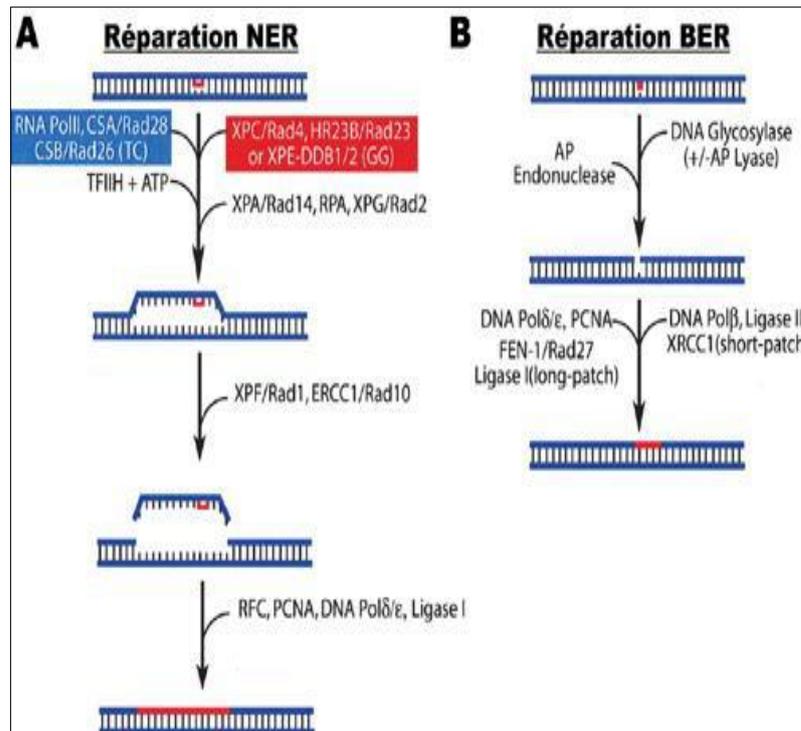


Figure 32: Explication des mécanismes de réparation de l'ADN simple brin.

V.2 Réparation des cassures doubles brins

Parmi les principaux mécanismes qui permettent à la cellule de réparer les cassures doubles brin, la recombinaison homologue est expliquée.

V.2.1 Recombinaison homologue (RH)

La recombinaison homologue est sans doute le moyen le plus sécuritaire de réparer une cassure double brin, elle se déroule aux cours de la phase S et G2 du cycle cellulaire. Ce mécanisme assure la conservation intégrale de l'information génétique. Il s'agit d'un processus complexe nécessitant l'action de plus d'une dizaine de protéines. Au départ, les kinases ATM/ATR ainsi que, le complexe MRN (Mre11, Rad50 et Nbs1/Xrs2) sont recrutés au site de bris. Dans un second temps, de longues extrémités protubérantes 3'' sont générées par des exonucléases digérant partiellement les brins 5''. Il y a formation de filaments de protéines Rad51 sur ces bouts protubérants simple brin de même que l'arrivée des protéines Rad (Rad52, Rad54, Rad55, Rad57). Puis, après une recherche de séquence homologue d'ADN dans le génome, l'une de ces extrémités effectue l'invasion du duplex d'ADN partenaire et est extensible par l'ADN

polymérase, utilisant comme gabarit la séquence homologue appropriée. La boucle alors créée s'agrandit suffisamment pour que le second fragment 3' puisse s'hybrider et polymérisée à son tour. Des protéines hélicases de la famille RUVB-Like assureraient la migration de cette boucle. Une ligase permet ensuite de rassembler les brins qui ont été coupés (**Figure 33**).

Il est à noter que la prise en défaut d'un mécanisme, aussi général que ce système de réparation, soit à l'origine de multiples maladies de cause inconnue à ce jour.

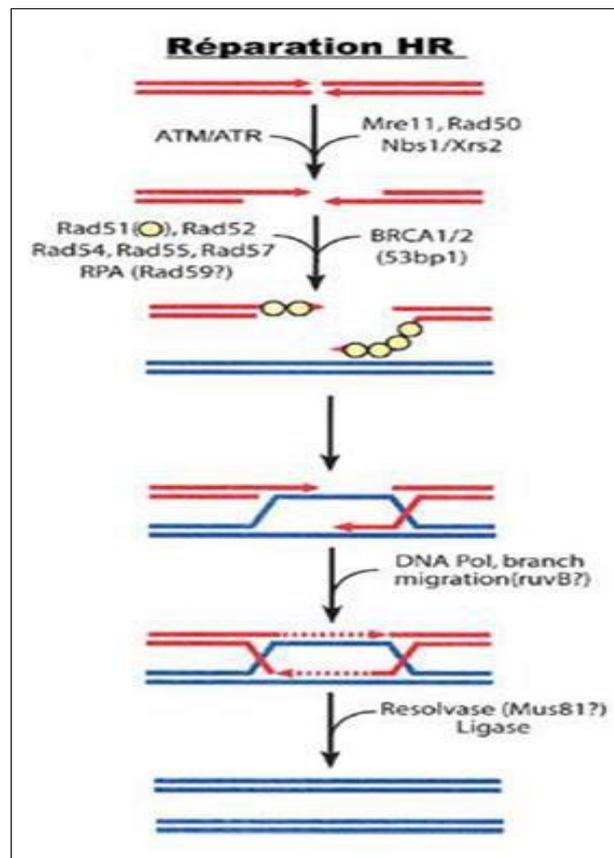


Figure 33: Explication des mécanismes de réparation de l'ADN double brin pendant la recombinaison homologue (HR) (Peterson, 2004).

VI. Caractéristiques des cancers radio-induits

Ce n'est que cinq ans après la découverte de la radioactivité que les premiers cancers radio-induits ont été publiés. Dans les années 1920, ont suivi les premières mises en garde médicale contre l'utilisation du radium après la découverte de cas d'ostéomyélite du maxillaire des ouvrières horlogères qui peignaient les cadrans à l'aide d'un pinceau au radium qu'elles portaient à la bouche. L'étude du risque relatif de développer une tumeur radio-induite par rapport à une population de référence (O/A) est souvent utilisé pour évaluer le risque. Si l'on prend l'exemple historique des irradiations du cuir chevelu pour traiter les teignes, une étude a recensé, sur 10 834 patients irradiés de 1 à 6 Gy, 60 tumeurs soit un risque relatif de 6.9. Le risque de cancer radio-induit a longtemps été non évalué ou sous-estimé pour les expositions thérapeutiques et l'équilibre coût-bénéfice immédiat a eu pour conséquence par une sous-évaluation des conséquences à long terme. Il a fallu attendre 1977 avec la Publication 26 de la CIPR que la prise en compte de l'induction de cancer soit la base essentielle de la réglementation concernant l'exposition professionnelle de l'homme aux rayonnements ionisants.

VI.1 Induction de cancers

Les survivants d'Hiroshima et Nagasaki, les patients traités par irradiation, certains groupes professionnels, notamment les mineurs d'uranium, certaines populations exposées massivement aux doses provenant des déchets de l'industrie nucléaire militaire soviétique.

Les enfants massivement exposés aux retombées d'iodes radioactifs de la catastrophe de Tchernobyl ont développé des excès significatifs de cancers. Il n'est toutefois pas observé d'excès dans ces populations pour des doses inférieures à 200 mSv chez l'adulte et 100 mSv chez l'enfant.

Une exception possible existe dans le cas des irradiations pendant le diagnostic in utero où un excès contesté de rayonnement pourrait avoir été induit dès 10 mSv (**Figure 34**).

Les cancers radio-induits peuvent apparaître dans pratiquement tous les tissus mais les leucémies d'une manière générale et les cancers de la thyroïde chez l'enfant sont les plus significativement induits par irradiation.

Par simplification et pour les besoins de l'évaluation de risque et de la radioprotection, une expression normalisée du risque total de cancer fatal a été fixée à 5% de cancers induits par Sv, pour les populations et 4% par Sv pour les travailleurs. La différence tenant à la démographie et à la sensibilité des classes d'âge la plus jeunes. De nombreux groupes humains exposés néanmoins à des niveaux relativement élevés de RI d'origine naturelle ou artificielle n'ont pas développé un excès décelable de cancers. Ceci alimente la controverse des faibles doses.

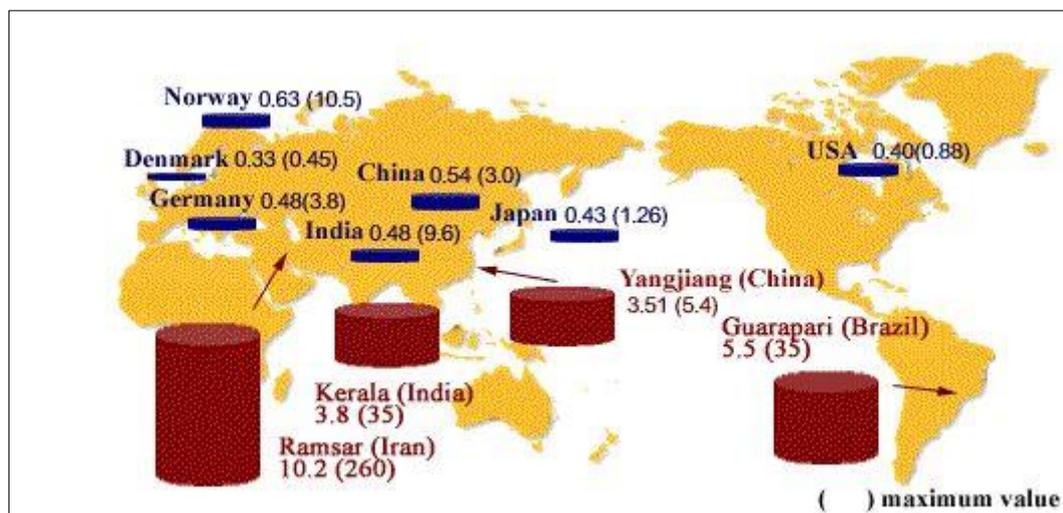


Figure 34: Valeurs moyennes et expositions maximales en mSv à la radioactivité naturelle dans divers pays d'après (Mortazavi, 2001), (Kyoto, Japon).

VI.2 Effets héréditaires

Il demeure néanmoins que le risque génétique est par précaution pris en compte dans les réglementations, au titre de la gestion du risque, depuis les années 1950. Il est uniquement extrapolé à partir de connaissances acquises chez l'animal. Il y a donc un doute sur l'existence réelle de ce risque chez l'homme bien que le phénomène de mutation induite par irradiation soit général dans le règne végétal et animal.

La biologie moléculaire montre d'ailleurs, dans le cas des liquidateurs de Tchernobyl, que certaines modifications du génome paternel peuvent être transmises à

la descendance, transitoirement au moins, sans conséquence pour leur santé. Ces modifications affectent des fragments instables d'ADN non impliqués dans la genèse des maladies et leur mode d'acquisition est incertain. Il est donc vraisemblable que les mutations touchant les gènes, sont soumises à des mécanismes de sélection différents selon les espèces et l'espèce humaine apparaît sur ce point protégée, bien que le taux de malformations congénitales spontanées soit de l'ordre de 6%.

VI.3 Observation épidémiologique

Les études épidémiologiques ont fourni des données très significatives qui ont été utilisées pour élaborer les recommandations actuelles en radioprotection. Jusqu'aux années 1990, les survivants des bombardements nucléaires d'Hiroshima et Nagasaki et les patients traités par radiothérapie ont constitué la principale source d'information pour les études épidémiologiques.

Elles ont montré une relation dose effet entre les effets sanitaires stochastiques et la dose pour des fortes doses délivrées à fort débit de dose. Elles ont aussi établi que le risque de cancer après exposition aux seuls RI à faible dose (< 100 mGy) et faible débit de doses (< 5 mGy/h) est très petit puisqu'elles n'ont pas été capables de démontrer un risque. Dans la dernière décennie, plusieurs études épidémiologiques ont fourni des résultats nouveaux pour les faibles doses et les faibles débits de dose : travailleurs de Mayak, résidents de la rivière Techa, travailleurs de l'industrie nucléaire, patients exposés en imagerie médicale, liquidateurs de Tchernobyl... Elles n'ont pas été capables de démontrer un risque significatif aux faibles doses jusqu'à présent mais les extrapolations semblent compatibles avec une relation linéaire sans seuil. Des études extensives donneront des résultats additionnels de grand intérêt.

Les études épidémiologiques concernant des personnes exposées aux rayonnements ionisants restent à la base des estimations de risque de cancer radio-induit chez l'homme. La principale étude ayant servi à l'élaboration des normes de radioprotection est celle des survivants d'Hiroshima et Nagasaki. Les malades traités par radiothérapie ou ayant subi des radiographies dans un but diagnostique, ainsi que des groupes de travailleurs exposés professionnellement fournissent également nombre d'informations sur le risque de radiocarcinogénèse.

Ces études épidémiologiques permettent d'affirmer avec certitude l'existence d'un risque pour certains cancers après irradiation à fortes doses, souvent délivrées à fort débit de dose. Par contre, aucune conclusion n'est possible pour les faibles doses et faibles débits de dose. On est donc obligé d'extrapoler aux faibles doses et faibles débits les risques connus pour les fortes doses en utilisant divers modèles mathématiques pour la relation entre la dose et l'effet observé. Une autre difficulté vient de la grande période de latence des cancers radio-induits, ce qui explique que tous les cancers en excès n'aient pas encore été observés dans les populations irradiées étudiées. Là encore, on a recours à des modèles mathématiques pour projeter sur la vie entière le risque de cancers excédentaires. Les estimations de risque de radiocancers sont, par conséquent, entachées de nombreuses incertitudes, puisqu'elles varient en fonction du modèle utilisé.

D'autres incertitudes proviennent des données de base, en particulier de la dosimétrie, et se majorent lorsqu'il s'agit de transposer les risques d'une population à une autre. L'UNSCEAR, en 1988, a proposé de nouvelles estimations pour le risque de décès excédentaires par cancers sur la vie entière qui serait compris entre 4 et 11 % par gray ; ces valeurs représentent une réévaluation des précédentes estimations d'un facteur 1,6 à 4,4, et sont en grande partie la conséquence de l'utilisation de modèles de projection différents. D'autre part, elles s'appuient uniquement sur les observations des survivants d'Hiroshima et Nagasaki, alors que les études de malades fournissent un risque moindre. Enfin, l'UNSCEAR ne définit pas précisément le facteur de réduction utilisable pour passer des fortes doses et forts débits de dose aux faibles doses et faibles débits qui restent compris entre 2 et 10.

En raison des nombreuses incertitudes persistantes, il ne semble pas justifié de modifier actuellement les normes de radioprotection.



VII. Références bibliographiques

----- A -----

- Abdel-Mjid N., Métrologie des rayonnements ionisants et mesures environnementales. Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien. B.P 28 - 67037 Strasbourg Cedex. (2009).
- Abdelmoula NB, Portnoi M-F, Vialard F, Amouri A, Van den Akker J, Taillemite J-L Les techniques de cytogénétique moléculaire: principes et progress (2000).
- Agami R, Bernards R. Distinct initiation and maintenance mechanisms cooperate to induce G1 cell cycle arrest in response to DNA damage. *Cell*; 102:55–66(2000).
- Aljohani MS (2008) Peaceful applications of nuclear technology in the GCC countries. Atom for peaceconferences Jeddah and new tools. *Journal of cellular physiology*. 209(2): 297-304. (2006).
- Alpen E.L. Radiation Biophysics. New Jersey, USA, Prentice-Hall. . (1990).
- Anderson, R.M., Marsden, S.J, Paice, S.J, Bristow, A.E, Kadhim, M.A, Griffin, C.S, Goodhead, D.T. Transmissible and non-transmissible complex chromosome aberrations characterized by three-color and mFISH define a biomarker of exposure to high-LET alpha particles. *Radiation Research*. 159:40 – 48. (2003).
- Arnaud, B. Bastia,I.et al. Médicaments radiopharmaceutique utilisation pratique, Publication bimestrielle (France). XIX, 5-6. (1998).
- Awa AA .Persistent chromosome aberrations in the somatic cells of A-bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. *Journal of Radiation Research* 32: 265-274(1991).

----- B -----

- Baggenstos M., Zeller W, Radioactivité et radioprotection. Berne 2-36. (2007).
- Bakkiam, D., Bhavani, M., Kumar, A. A. A., Sonwani, S., Venkatachalam, P., Sivasubramanian, K., & Venkatraman, B. Dicentric assay: inter-laboratory comparison in Indian laboratories for routine and triage applications. *Applied Radiation and Isotopes*, 99, 77-85. (2015).
- Balakrishnan, S, Shirsath, K, Bhat, N, Anjaria, K. Biodosimetry for high dose accidental exposures by drug induced premature chromosome condensation (PCC) assay. *Mutat Res*. 699(1-2): 11-6. (2010).
- Barquintero JF, Barrios L, Caballín MR, Miró R, Ribas M, Subias A, Egozcue J Establishment and validation of a dose-effect curve for γ -rays by Cytogenetic analysis. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 326: 6569. (1995).
- Bauchinger M, Salassidis K, Braselmann H, Vozilova A, Pressl S, Stephan G, Snigiryova G, Kozheurov V, Akleyev A FISH-based analysis of stable translocations in a Techa River population. *International journal of radiation biology* 73: 605-612. (1998).
- Bauchinger M, Schmid E, Braselmann H. Timecourse of translocation and dicentric frequencies in a radiation accident case. *Int J Radiat Biol* 77: 553- 557(2001).
- Bauchinger, M. Quantification of low-level radiation exposure by conventional chromosome aberration analysis. *Mutat. Res*. 339, 177–189. (1995).
- Beinke, C. et al. Laboratory intercomparison of the dicentric chromosome analysis assay. *Radiat. Res*.180 (2), 129–137. (2013).
- Beinke, C.,Oestreicher, U., Riecke, A., Kulka., Meineke, V., Romm, H., , Interlaboratory comparaison to validate the dicentric assay as a cytogenetic triage tool for medical management of radiation accidents. *Radiat. Meas* 46, 929-935. (2011).
- Bender M, Arwa A, . B, Evans HJ, Groer PG, Littlefield LG, Periera C, Preston RJ, Wachhloz BW Current status of cytogenetic procedures to detect and quantify previous exposures to radiation. *Mutat Res*196: 103-159. (1988).

- Bender MA, Preston RJ, Leonard RC, Pyatt BE, Gooch PC. Chromosomal aberration and sister-chromatid exchange frequencies in peripheral blood lymphocytes of a large human population sample. II. Extension of age range. *Mutat Res.* Jun;212(2):149-54. (1989).
- Bender, M. A. and Gooch, P. C. Persistent chromosome aberrations in irradiated human subjects. *Radiat. Res.* 16, 44–53(1962).
- Bender, M. A., Awa, A. A., Brooks, A. L., Evans, H. J., Groer, P. G., Littlefield, L. G., Pereira, C., Preston, R. J. and Buchholz, B. W. Current status of cytogenetic procedures to detect and quantify previous exposure to radiation. *Mutat. Res.* 196, 103–159. (1988).
- Bender, M.A and Gooch, P.C, Somatic chromosome aberrations induced by human whole-body irradiation: The "Recuplex" criticality accident. *Radiat. Res.* 29, 568-582. (1966).
- Benkhaled, L., et al., Analysis of gamma-rays induced chromosome aberrations: a fingerprint evaluation with a combination of pan-centromeric and pan-telomeric probes, *Int. J. Radiat. Biol.* 82 869–875. (2006).
- Blakely W, Miller A, Grace M, McLeland C, Luo L, Muderhwa J, Miner V, Prasanna P Radiation biodosimetry: applications for spaceflight. *Advances in Space Research* 31: 1487-1493. (2003).
- Blakely W, Prasanna P, Kolanko C, Pyle M, Mosbrook D. Application of the premature chromosome condensation assay in simulated partial-body radiation exposures: evaluation of the use of an automated metaphase-finder. *DTIC Document*(1995).
- Blakely W. Radiation exposure assessment using cytological and molecular biomarkers. *Radiation Protection Dosimetry*97: 17-23. (2001).
- Blakely, WF, Salter, CA, Prasanna, PG. Early-response biological dosimetry- recommended countermeasure enhancements for mass-casualty radiological incidents and terrorism. *Health Phys.* , 89(5): 494-504. (2005).
- Bodineau, J.C., Détection des rayonnements. Cours post-universitaire de radioprotection, vol.1, Vienne, AIEA, (1995).
- Boei. J.J, Vermeulen. S, Fomina. J, Natarajan .A.T, Detection of incomplete exchanges and interstitial fragments in X-irradiated human lymphocytes using a telomeric PNA probe599–603. , *Int. J. Radiat. Biol.* 73 (1998).
- Boffetta P, van der Hel O, Norppa H, Fabianova E, Fucic A, Gundy S, Lazutka J, Cebulska-Wasilewska A, Puskailerova D, Znaor A, Kelecsenyi Z, Kurtinaitis J, Rachtan J, Forni A, Vermeulen R, Bonassi S. Chromosomal aberrations and cancer risk: results of a cohort study from Central Europe. *Am J Epidemiol.* 165:36–43. [PubMed: 17071846]. (2007);
- Bonassi S, Ugolini D, Kirsch-Volders M, Stromberg U, Vermeulen R, Tucker JD. Human population studies with cytogenetic biomarkers: review of the literature and future perspectives. *Environ Mol Mutagen* 45:258–270. [PubMed: 15688363]. (2005).
- Bordy J.M., La dosimétrie externe des rayonnements ionisants de la référence nationale aux utilisateurs en radiothérapie et en radioprotection, Rapport CEA-R-6214 113. (2009).
- Braselmann H, Kulka U, Huber R, Figel H, Zitzelsberger H. Distribution of radiation-induced exchange aberrations in all human chromosomes. *International journal of radiation biology*79: 393-403. (2003) .
- Brenner DJ, Sachs RK. Chromosomal "fingerprints" of prior exposure to densely ionizing radiation. *Radiat Res*; Oct;140(1):134-42. PMID: 7938447. (1994).
- Bröker, B., Atlas de la physique atomique et nucléaire, Le Livre de Poche, 178-201. (2001).
- Buckton K, Brown W, Smith P. Lymphocyte survival in Men treated with Xrays for ankylosing spondylitis. *Nature* 214: 470-473. (1967).
- Buckton KE. Chromosome aberrations in patients treated with X-irradiation for ankylosing spondylitis, *Radiation-Induced Chromosome Damage in Man*, Alan R Liss, New York: 491-511. (1983).
- Bushberg J.T., Radiation physics for medical physicists, The essential physics of medical imaging (2002).

-----c-----



- Chen. J, Stubbe. J, Bleomycins: towards better therapeutics, Nat. Rev. 102–112. Cancer 5 (2). (2005).
- Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. „Physics in Nuclear Medicine“, 3rd ed. WB Saunders; (2003).
- Christmann et al., 2003.
- Coco-Martin J.M, Begg.A.C, Detection of radiation-induced chromosome aberrations using fluorescence in situ hybridization in drug-induced premature chromosome condensations of tumor cell lines with different radiosensitivities. 265–273. , Int. J. Radiat Biol. 71. (1997).
- COMMISSION INTERNATIONALE DE PROTECTION RADIOLOGIQUE, Recommandations 2007 de la Commission internationale de protection radiologique, Publication 103 de la CIPR, IRSN (2009).
- Cordoliani Y.S., Foehrenbach H, Radioprotection en milieu médical. Principes et mise en pratique, 3e édition. 227. (2014).
- Cornforth, MN, Bedford, JS. X-ray--induced breakage and rejoining of human interphase chromosomes. *Science*. 222(4628): 1141-3. (1983).
- Countryman PI, Heddle JA. The production of micronuclei from chromosome aberrations in irradiated cultures of human lymphocytes. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 41: 321-331. (1976).

-----D-----

- Darroudi F, Bergs JW, Bezrookove V, Buist MR, Stalpers LJ, Franken NAP: PCC and COBRA-FISH a new tool to characterize primary cervical carcinomas: to assess hall-marks and stage specificity. *Cancer Lett* 287:67-74. (2010).
- Darroudi, F., Natarajan, A. T., Bentvelzen, P. A., Heidt, P. J., Van Rotterdam, A., Zoetelief, J. and Broerse, J. J. Detection of Total- and Partial-Body Irradiation in a Monkey Model: A Comparative Study of Chromosomal Aberration, Micronucleus and Premature Chromosome Condensation Assays. *Int. J. Radiat. Biol.* 74, 207–215. (1998).
- Darroudi, F., Natarajan, A.T., Van Der Schans, G.P., Van Loon, A.A.W.M., Biochemical and cytogenetic characterization of Chinese hamster ovary Xray- sensitive mutant cells xrs 5 and xrs 6:V. 190–197. The correlation between DNA strand breaks and base damage to chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges induced by X-irradiation, *Mutat. Res.* 213. (1989).
- Darroudi, F., Use of FISH translocations analyses for retrospective biological dosimetry: How stable are stable chromosome aberrations?, *Radiat. Prot.* 101–109. *Dosim.* 88. (2000).
- Delamare, F. Bleus en poudres: de l'art à l'industrie: 5000 ans d'innovations. Presses des MINES. 5000 ans d'innovations: ParisTech, pp. 71-122. Les Presses. (2007).
- Doloy M.-T. – Dosimétrie basée sur le dénombrement des anomalies chromosomiques contenues dans les lymphocytes sanguins. *Radioprotection* (2008) 26 n° 1:171-184, (1991).
- Dolphin, G. W., Lloyd, D. C. and Purrott, R. J. Chromosomal analysis as dosimetric technique in radiological protection. *Health Phys*; 25, 7–15. (1973).
- Dossou J, Lartigau E, M'Kacher R, Légal, JD, Bridier, A, Guichard, M, Eschwege, F, Parmentier, C. Biological dosimetry after total body irradiation (TBI) for hematologic malignancy patients. *Int J Radiat Oncol*;46:123-129. (2000).
- Duran A, Barquinero JF, Caballin MR, Ribas M, Puig P, Egozcue J, Barrios L Suitrability of FISH painting technique for the dection of partialbody irradiation for biological dosimetry. *Radiation Research* 157: 461-480. (2002).
- Durante M, Furusawa Y, Gotoh E.. A simple method for simultaneous interphase-metaphase chromosome analysis in biodosimetry. *Int J Radiat Biol* 74:457–462. (1998a).
- Durante, M., & Cucinotta, F. A. Heavy ion carcinogenesis and human space exploration. *Nature Reviews Cancer*8(6), 465. (2008).
- Dutrillaux. R et Couturier. J ; Pratique de l'analyse chromosomique ; Masson- Paris (1981).

-----E-----

- Edwards AA, Lindholm C, Darroudi F, Stephan G, Romm H, Barquinero J, Barrios L, Caballin MR, Roy L, Whitehouse CA, Tawn EJ, Moquet J, Lloyd DC, Voisin P. Review of translocations detected by FISH for retrospective biological dosimetry applications. *Radiat Prot Dosimetry* 113:396–402. [PubMed: 15928034]. (2005).
- Edwards, A.A., Lloyd, D.C., Purrot, R.J., Radiation induced chromosome aberrations and the Poisson distribution, *Radiat. Environ. Biophys.* 16: 89–100. (1979).
- Elkind M.M. & Whitmore G.F. (1967). *The Radiobiology of Cultured Mammalian Cells*, New York, USA, Gordon and Breach).
- Erenpreisa J Cragg, MS MOS, l'aneuploïdie et le cycle ploïdie des cellules cancéreuses. *Oncogene* 29: 5447-5451. (2010).
- Eric Hall and Amato J. *Giaccia: Philadelphia. Lippincott Wilkins & Williams Radiobiology for the radiologist*, 6th edn, , ISBN: 0-7817-4151-3., USA,
- Evans, H.J., Chromosome aberrations induced by ionizing radiations, *Int. Rev. Cytol.* 13 (1962) 221–321. (2006).
- EVANS, H.J., Chromosome aberrations induced by ionizing radiations, *Int. Rev. Cytol.* 13 (1962) 221–321.

-----F-----

- Febrer, E, Mestres, M, Caballin, MR, Barrios, L, Ribas, M, Gutiérrez-Enríquez, S, Alonso C, Ramón y Cajal, T, Francesc Barquinero, J.. Mitotic delay in lymphocytes from BRCA1 heterozygotes unable to reduce the radiation-induced chromosomal damage. *DNA Repair (Amst)*. 7(11): 1907-11. (2008).
- Fenech M. The cytokinesis-block micronucleus technique: a detailed description of the method and its application to genotoxicity studies in human populations. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 285: 35-44.
- Fineren D Nuclear Saudi Arabia a lifeline for the atomic energy industry. Reuters, (2013) April 23. (1993).
- Fisher RA. on the mathematical foundations of theoretical statistics. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series A, Containing Papers of a Mathematical or Physical Character* 222: 309-368. (1922).
- Fleck Oliver and Nielsen Olaf. DNA repair Department of Genetics, Institute of Molecular Biology, University of Copenhagen, Øster Farimagsgade 2A, DK-1353 Copenhagen K, Denmark. *Journal of Cell Science* 117, 515-517 Published by The Company of Biologists doi:10.1242/jcs.00952. (2004).
- Fleutot J.B., Les effets des rayonnements ionisants sur la sante (2015) 129.
- Flynn D.F and Goans R.E, Nuclear terrorism :Triage and medical management of radiation and combined –injury casualties. *Surg.Cin.N .Am.*86,601-636(2006).
- Foehrenbach H, Cordoliani Y. Effets biologiques des rayonnements ionisants. *Masson* 42(6): 517-523. (2002).
- Fomina J, Darroudi F, Boei JJ, Natarajan AT. Discrimination between complete and incomplete chromosome exchanges in X-irradiated human lymphocytes using FISH with pan-centromeric and chromosome specific DNA probes in combination with telomeric PNA probe. *Int J Radiat Biol* 76 807-813. (2000).
- Galloway SM, Berry PK, Nichols WW, Wolman SR, Soper KA, Stolley PD, Archer P Chromosome aberrations in individuals occupationally exposed to ethylene oxide, and in a large control population.. *Mutat Res*; 170(1-2):55-74. PMID:3960044. Apr-May (1986).
- Ganguly, B. B. Cell division, chromosomal damage and micronucleus formation in peripheral lymphocytes of healthy donors: related to donor's age. *Mutat. Res.* 295, 135–148 (1993).
- Garcia OF, Ramalho AT, Di GM, Mir SS, Espinoza ME, Manzano J, Nasazzi N, Lopez I. Intercomparison in cytogenetic dosimetry among five laboratories from Latin America. *Mutat Res* 327:33–39. (1995).
- Georgakilas, A. G. Processing of DNA damage clusters in human cells: current status of knowledge. *Molecular BioSystems*, 4(1), 30-35. (2008).

- Gewitz DA. cytoprotecteur et autophagie nonprotective dans la thérapie du cancer. *L'autophagie* 9: 1263 à 1265(2013).
- Gomolka, M., Oestreicher, U., Rößler, U., Samaga, D., Endesfelder, D., Lang, P., Neumaier K, Belka C., Niemeyer M., Kiechle M., Hasbargen U., Hübener C., Kirlum HJ, Kulka U., Rosenberger A., Walsh L., Baatout S., Kesminiene A., Lindholm C. Age-dependent differences in DNA damage after in vitro CT exposure. *International journal of radiation biology*, 94(3), 272-281. (2018).
- Goodhead, D.T., The initial physical damage produced by ionizing radiations, *Int. J. Radiat. Biol.* 56 (1989) 623–634.
- Gotoh E, Asakawa Y. Detection and evaluation of chromosomal aberrations induced by high doses of gamma-irradiation using immunogold-silver painting of prematurely condensed chromosomes. *International journal of radiation biology*70: 517-520. (1996).
- Gotoh E, Tanno Y, Takakura K. Simple biodosimetry method for use in cases of high-dose radiation exposure that scores the chromosome number of Giemsa stained drug-induced prematurely condensed chromosomes (PCC). *International journal of radiation biology* 81: 33-40. (2005).
- Gotoh, E. Cytogenetic biodosimetry for accidental emergency irradiation exposure preparedness, in particular merit of the use of drug-induced premature chromosome condensation (PCC) with calyculin A. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*(1). (2013).
- Gourmelon P, Roy L, Gregoire E, Durand V, Buard V, Delbos M, Paillole N, Sorokine-Durm I, Voisin P Study of the tools available in biological dosimetry to estimate the dose in cases of accidental complex overexposure to ionizing radiation: the Lilo accident. *International journal of radiation biology*82: 39-48. (2006).
- Gudkov, A. V., & Komarova, E. A. The role of p53 in determining sensitivity to radiotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 3(2), 117-129. (2003).

-----H-----

- Hagmar L, Bonassi S, Strömberg U, Brøgger A, Knudsen LE, Norppa H, Reuterwall European_Study_Group_on_Cytogenetic_Biomarkers_and_Health. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: A report from the European study group on cytogenetic biomarkers and health (ESCH). *Cancer Research* 58:4117–4121. [PubMed: 9751622]. (1998).
- Heijink A, Krajewska M van Yugt, réponse aux dommages MA L'ADN lors de la mitose. *Mutat Res* 750: 45-55. (2013).
- Hittelman WN, Rao PN. Premature chromosome condensation. I. Visualization of x-ray-induced chromosome damage in interphase cells. *Mutat Res.* 23(2): 251-8. (1974).
- Hsu W-L, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K. & Mabuchi, K.. The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950-2001. *Radiat Res* 179(3):361–82., *Hum Mol Genet.* 1996 May;5(5):685-91. PMID: 8733138. (2013).

-----I-----

- IAEA. Cytogenetic dosimetry applications in preparedness for and response to radiation emergencies, in: *EPR-Biodose*, IAEA, Vienna (2011).
- IAEA. International Atomic Energy Agency Technical Report. *Cytogenetic Analysis for Radiation Dose Assessment* Vienna (2001).
- IAEA. International Atomic Energy Agency Technical Report. *Cytogenetic Analysis for Radiation Dose Assessment* Vienna (2013).
- IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human, vol 75, *Ionizing radiation - IARC*, Lyon, France(2000).
- International Commission on Radiological Protection: *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. Ann ICRP. Publication 103. (2007).

- International Organization for Standardization (ISO), Radiation protection – Performance criteria for service laboratories performing biological dosimetry by cytogenetics. ISO 19238, ISO, Geneva, (2004).
- International Organization for Standardization (ISO),. Radiation Protection-Performance Criteria for Service Laboratories Performing Cytogenetic Triage for Assessment of Mass Casualties in Radiological or Nuclear Emergencies-General Principles. ISO 21243. ISO, Geneva. (2008).
- IRSN, Rayonnements ionisants, INRS 1 – 40. (2015).

-----J-----

- Jimonet, . C. Métivier H. Personne compétente en radioprotection. Principes de radioprotection – réglementation. EDP Sciences. CEA.280.. (2007).
- Johnson RT, Rao PN. Mammalian Cell Fusion: Induction of Premature Chromosome Condensation in Interphase Nuclei. *Nature*. 226(5247): 717-22. (1970).
- Joint Surg Am. ;86-A(12):2648-57.PMID:15590849Dec. (2004).
- Jones IM, Galick H, Kato P, Langlois RG, Mendelsohn ML, Murphy GA, Pleshanov P, Ramsey MJ, Thomas CB, Tucker JD, Tureva L, Vorobtsova I, Nelson DO. Three somatic genetic biomarkers and covariates in radiation exposed Russian clean-up workers of the Chernobyl nuclear reactor, 6 – 13 years after exposure. *Radiation Research* 158:424–442. [PubMed: 12236810]. (2002).

-----K-----

- Kanda, R., Hayata, I., Lloyd, D.C., Easy biodosimetry for high-dose radiation exposure using drug-induced, prematurely condensed chromosomes, *Int. J. Radiat. Biol.* 75 / 441–446. (1999)
- Kanda,R.,Hayata,J.,and Lloyd,D,C. Easy biodosimetry for high-dose radiation exposure using drug-induced,prematurely condensed chromosomes.int.J. Radiat.Biol75 :441-446. (1999a).
- Kleinerman RA, Littlefield LG, Tarone RE, Sayer AM, Hildreth NG, Pottern LM, Machado SG, Boice JJD. Chromosome aberrations in relation to radiation dose following partial-body exposures in three populations. *Radiation Research* 123:93–101. [PubMed: 2371385]. (1990).
- Knehr. S, Zitzelsberger. H, Bauchinger. M, FISH-based analysis of radiation-induced chromosomal aberrations using different nomenclature systems, 135–141.*Int. J. Radiat. Biol*73. (1998).
- Konishi, T., Takeyasu, A., Natsume, T., Furusawa, Y., & Hieda, K. Visualization of heavy ion tracks by labeling 3'-OH termini of induced DNA strand breaks. *Journal of radiation research*, 52(4), 433-440. (2011).
- Konishi, T., Takeyasu, A., Natsume, T., Furusawa, Y., & Hieda, K. Visualization of heavy ion tracks by labeling 3'-OH termini of induced DNA strand breaks. *Journal of radiation research*, 52(4), 433-440. (2011).
- Kulka, U, Ainsbury, L., Atkinson, M., Barquinero, J. F., Barrios, L., Beinke, C., ... & Wojcik, A.. Realising the European Network of Biodosimetry (RENEB). *Radiat. Prot. Dosim.* 151(4), 621–625. (2012).

-----L-----

- Lamadrid, AI, Garcia, O, Delbos, M, VOISIN, P and ROY, L. PCC-ring induction in human lymphocytes exposed to gamma and neutron irradiation. *Journal of radiation research*48(1): 1-6..(2007).
- Lansdorp, P. M., Verwoerd, N. P., Van De Rijke, F. M., Dragowska, V., Little, M. T., Dirks, R. W., ... & Tanke, H. J. Heterogeneity in telomere length of human chromosomes. *Human molecular genetics*, 5(5), 685-691. (1996).
- Lataillade, J. J., Doucet, C., Bey, E., Carsin, H., Huet, C., Clairand, I., ... & Gourmelon, P. New approach to radiation burn treatment by dosimetry-guided surgery combined with autologous mesenchymal stem cell therapy. (2007).

- Laurier, D., Richardson, D. B., Cardis, E., Daniels, R. D., Gillies, M., O'Hagan, J., ... & Kesminiene, A. The international nuclear workers study (INWORKS): a collaborative epidemiological study to improve knowledge about health effects of protracted low-dose exposure. *Radiation protection dosimetry*, 173(1-3), 21-25. (2017).
- Le Guen, R. Masse, Effets des faibles doses des rayonnements ionisants. Toxicologie - Pathologie professionnelle (2007).
- Léonard A. – Principe et intérêt de la dosimétrie biologique basée sur l'observation des anomalies chromosomiques radio-induites. Annales de l'Association Belge de Radioprotection 3 n° 2: 95-10, (1978).
- Lindholm C, Romm H, Stephan G, Schmid E, Moquet J, Edwards A Intercomparison of translocation and dicentric frequencies between laboratories in a follow-up of the radiological accident in Estonia. *International journal of radiation biology* 78: 883-890. (2002).
- Lippincott W, Wilkins EJ, J HA (2012) Giaccia Radiobiology for the Radiologist
- Iliakis, G., Wang, Y. A., Guan, J., & Wang, H. DNA damage checkpoint control in cells exposed to ionizing radiation. *Oncogene*, 22(37), 5834-5847(2003)..
- Iliakis G The role of DNA double strand breaks in ionizing radiation-induced killing of eukaryotic cells. *Bioessays*13: 641-648. (1991).
- Lloyd DC, Dolphin GW Radiation-induced Chromosome Damage in Human Lymphocytes. *Br JIndMed*34: 261-273. (1977).
- Lloyd DC, Edwards AA, Moquet JE, Guerreo-Carbajal. Therole of cytogenetics in early triageof radiation casualties. *Appl Radiat Isot* 52: 1107-1112. (2000).
- Lloyd, D. C., Purrott, R. J. and Reeder, E. J. The incidence of unstable chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes from u nirradiated andoccupationally exposed people. *Mutat. Res.* 72, 523–532 (1980).
- Lloyd, D.C., Edwards, A.A., “Chromosome aberrations in human lymphocytes: effect of radiation quality, dose and dose rate”, *RadiationInduced Chromosome Damage in Man* (Ishihara, T., Sasaki, M.S., Eds), Alan R. Liss, New York 23–49. (1983).
- Lucas J, Awa A, Straume T, Poggensee M, Kodama Y, Nakano M, Ohtaki K, Weier H-U, Pinkel D, Gray J Rapid translocation frequency analysis in humans decades after exposure to ionizing radiation. *International journal of radiation biology*62: 53-63. (1992).
- Lucas, J.N., Tenjin, T., Straume, T., Pinkel, D., Litt, M. and Gray, J.W.Rapid human Chromosome Aberration Analysis using Fluorescence in situ Hybridisation. *Int.J.Radiat. Biol.* 56, 35-44 (1989).

-----M-----

- M'kacher, R., Maalouf, E. E., Ricoul, M., Heidingsfelder, L., Laplagne, E., Cuceu, C., ... & Sabatier, L. New tool for biological dosimetry: reevaluation and automation of the gold standard method following telomere and centromere staining. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 770, 45-53(2014).
- Martin PR, Berdychevski RE, Subramanian U, Blakely WF, Prasanna PG. Sample Tracking in an Automated Cytogenetic Biodosimetry Laboratory for Radiation Mass Casualties. *Rad. Meas.* 42:1119–1124. (2007).
- Mestres, M., Caballin, M. R., Schmid, E., Stephan, G., Sachs, R., Barrios, L., & Barquinero, J. F. Analysis of α -particle induced chromosome aberrations in human lymphocytes, using pan-centromeric and pan-telomeric probes. *International journal of radiation biology*, 80(10), 737-744 (2004)..
- Miller. S.M, Ferrarotto.C.L, Vlahovich.S, Wilkins.R.C, Boreham.D.R, and Dolling.J.A, canadian cytogenetic emergency network(CEN) for biological dosimetry following radiological/nuclear accidents. *Int.j.Radiat. Biol.* 83, 471-477 (2007).
- Mitchell, E. J., Stawarz, A. M., Kayacan, R., & Rinnac, C. M. The effect of gamma radiation sterilization on the fatigue crack propagation resistance of human cortical bone. *JBSJ*, 86(12), 2648-2657. (2004).

- Mozumder A, Magee JL. Radiat Res. ;28(2):203-14. Model of tracks of ionizing radiations for radical reaction mechanisms. PMID: 5941150. (1966).

-----N-----

- Nakamura, N., Miyazawa, C., Sawada, S., Akiyama, M., Awa, A.A., A close correlation between spin resonance (ESR) dosimetry from tooth enamel and cytogenetic dosimetry from lymphocytes of Hiroshima atomic-bomb survivors, 619–627. Int. J. Radiat. Biol. 73 (1998).
- Natarajan AT, Balajee AS, Boei JJ, Darroudi F, Dominguez I, Hande MP, Meijers M, Slijepcevic P, Vermeulen S, Xiao Y. Mechanisms of induction of chromosomal aberrations and their detection by fluorescence in situ hybridization.;372(2):247-58. PMID: 9015143 Mutat Res. Dec (1996).
- Natarajan AT, Darroudi F, Ramalho AT. Cytogenetic Indicators of Radiation Exposure. Adv Biosci 94: 263- 269 (1994).
- Natarajan AT, Palitti F. DNA repair and chromosomal alterations. Mutat Res;657:3–7. 25. Huang LC, Clarkin KC, Wahl GM. Sensitivity and selectivity of the DNA damage sensor responsible for activating p53-dependent G1 arrest. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:4827–4832. (2008).

-----O-----

- Obodovskiy I, Fundamentals of Radiation and Chemical Safety, 87-131. Elsevier (2015).
- OECD Essai n° 474: Le test de micronoyaux sur les érythrocytes de mammifères: OECD Publishing. (1997).
- Oestreicher Ursula, Samaga Daniel, Ainsbury Elizabeth, Catarina Ana; Baeyens Antunes, Ans, Leonardo Barrios, Christina Beinke, Philip Beukes, William F. Blakely, Alexandra Cucu, Andrea De Amicis, Julie Depuydt, Stefania De Sanctis, Marina Di Giorgio, Katalin Dobos, Inmaculada Dominguez, Pham Ngoc Duy, Marco E. Espinoza, Farrah N. Flegal, Markus Figel, Omar Garcia, Octávia Monteiro Gil, Eric Gregoire, C. Guerrero- Carbajal, İnci Güçlü, Valeria Hadjidekova, Prakash Hande, Ulrike Kulka, Jennifer Lemon, Carita Lindholm, Florigio Lista, Katalin Lumniczky, Wilner Martinez-Lopez, Nataliya Maznyk, Roberta Meschini, Radia M'kacher, Alegria Montoro, Jayne Moquet, Mercedes Moreno, Mihaela Noditi, Jelena Pajic, Analía Radl, Michelle Ricoul, Horst Romm, Laurence Roy, LaureSabatier, Nativid ad Sebastià, Jacobus Slabbert, Sylwester Sommer, Monica Stuck Oliveira, Uma Subramanian, Yumiko Suto, Tran Que, Antonella Testa, Georgia Terzoudi, Anne Vral, Ruth Wilkins, LusiYanti Yanti, DemetreZafir opoulos & Andrzej Wojcik RENEb intercomparisons applying the conventional Dicentric; Chromosome Assay (DCA) International Journal of Radiation Biology ISSN: 0955-3002 (Print) 1362-3095 (Online) Journal, Published online: 21 Oct (2016).

-----P-----

- Pantelias GE, Maillie HD. Direct analysis of radiation-induced chromosome fragments and rings in unstimulated human peripheral blood lymphocytes by means of the premature chromosome condensation technique. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis 149: 67-72. (1985).
- Pantelias, G. E. And Maillie, H. D. A Simple Method for Premature Chromosome Condensation in Primary Human and Rodent Cells Using Polyethylene Glycol. Somat. Cell Genet. 9, 533–547 (1983).
- Papworth, D, Curve fitting by maximum likelihood. Appendix to paper by Savage, J.R.K.: Radiation-induced chromosomal aberrations in the plant Tradescantia. Dose- response curves. Radiation Botany, 15, 87. (1975).
- Perez AF, Devic C, Colin C, Foray N. The low doses of radiation: Towards a new reading of the risk assessment. Bull Cancer. 2015 Jun;102(6):527-38. doi: 10.1016/j.bulcan.2015.03.019. Epub 7. Review. French. PMID:25959519. (2015).



- Perry, P., Wolff, S., New Giemsa method for the differential staining of sister chromatids, 156–158. *Nature (London)* 251. (1974).
- Peterson, C.L, Côté, J. Cellular machineries for chromosomal DNA repair. 15;18(6):602-16. Review. No abstract available. PMID: Genes Dev Ma. .(2004).
- Pinkel, D., Straume, T., Gray, J.W., Cytogenetic analysis using quantitative high sensitivity fluorescence hybridisation, 2934–2938. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 83 (1986).
- Podgorsak E.B. , Radiation Oncology Physics : A Handbook for Teachers and Technical. Editor Published (2005).
- Pouget V. Simulation expérimentale par impulsions laser ultra-courtes des effets des radiations ionisantes sur les circuits integres. Bordeaux 1, (2000).
- Povirk, L.F, Biochemical mechanisms of chromosomal translocations resulting from DNA double-strand breaks, 1199–1212. *DNA Rep. (Amst)* 5. (2006).
- Prasanna, P. G. S., Kolanko, C. J., Gerstenberg, H. M. And Blakely, W. F. Premature Chromosome Condensation Assay for Biodosimetry: Studies with Fission Neutrons. *Health Phys.* 72, 594–600 (1997).
- Pressl S, Edwards A, Stephan G. The influence of age, sex and smoking habits on the background level of FISH-detected translocations. *Mutation Research* 442:89–95. [PubMed: 10393277]. (1999).
- Prieur M, Al Achkar W, Aurias A, Couturier J, Dutrillaux AM, Dutrillaux B, Flüry-Herard A, Gerbault-Seureau M, Hoffschir F, Lamoliatte E, et al. Acquired chromosome rearrangements in human lymphocytes: effect of aging. *Hum Genet*;79(2):147-50.PMID:3164704. . (1988).
- Puig, R, Barrios, L, Pujol, M, Caballín, MR, Barquinero, JF. Suitability of scoring PCC rings and fragments for dose assessment after high-dose exposures to ionizing radiation. *Mutat Res.* 757(1): 1-7. (2013).

-----Q-----

-----R-----

- Ramsey MJ, Moore DH II, Briner JF, Lee DA, Olsen LA, Senft JR, Tucker JD. The effects of age and lifestyle factors on the accumulation of cytogenetic damage as measured by chromosome painting. *Mutation Res* 338:95–106. [PubMed: 7565886] (1995).
- RAO, C.R., CHAKRAVARTI, I.M., Some small sample tests of significance for a Poisson distribution, *Biometrics* 12 264–282. (1956).
- Ravi, M., Preetha, B., Govind, P. M., Deepa, P. V., Ghosh, S., & Paul, S. F. Optimizing premature chromosome condensation (PCC) of human lymphocytes by somatic cell hybridization to study primary DNA damages. *International Journal of Human Genetics*, 7(4), 319-323(2007)..
- Regulus P Detection, characterization and measure of a new radiation-induced damage in isolated and cellular DNA (2006).
- Rodriguez P, Barquinero JF, Duran A, Caballín MR, Ribas M, Barrios L. Cells bearing chromosome aberrations lacking one telomere are selectively blocked at the G2/M checkpoint. *Mutat Res*;670:53–58. (2009).
- Romeo, I, Garcia, O, Lamadrid A, I, Gregoire, E, González, JE, Morales, W, Martin, C, Barquinero JF, Voisin, P. Assessment of simulated high- dose partial-body irradiation by PCC-R assay. *J Rad Res* 54:863-71. (2013).
- Romm, H., Wilkins, R. C., Coleman, C. N., Lillis-Hearne, P. K., Pellmar, T. C., Livingston, G. K., ... & Prasanna, P. G. Biological dosimetry by the triage dicentric chromosome assay: potential implications for treatment of acute radiation syndrome in radiological mass casualties. *Radiation research*, 175(3), 397-404. (2011).
- Romm, H.; Kulka, U.; Oestreicher, U. Establishing of Biodosimetry-Networks to be prepared in case of a large scale radiation accident. In: Bayer, A.; Kirchinger, W.; Reiners, Chr.; Schneider, R., editors. (Hrsg): Fragen des radiologischen und nuklearen Notfallschutzes aus medizinischer Sicht. Fachverband für Strahlenschutz e.V; Würzburg: p. 197-204. (2008).

- Rønne, M., Andersen, O., and Erlandsen, M. Effect of colcemid exposure and methanol acetic acid fixation on human metaphase chromosome structure. *Hereditas*, 90(2), 195-201. (1979).
- Rossner P, Boffetta P, Ceppi M, Bonassi S, Smerhovsky Z, Landa K, Juzova D, Sram RJ. Chromosomal aberrations in lymphocytes of healthy subjects and risk of cancer. *Environ Health Perspect*; 113:517–520. [PubMed: 15866756]. (2005).
- Roy L, Edwards A, Lindholm C, Darroudi F, Stephan G, Romm H, Barquinero J, Barrios L, Caballin ML, Whitehouse C. Review of translocations detected by FISH for retrospective biological dosimetry applications. *Radiation Protection Dosimetry* 113: 396-402. (2005).
- Roy L, Gregoire E, Durand V, Buard V, Delbos M, Paillole N, Sorokine-Durm I, Gourmelon P, Voisin P. Study of the tools available in biological dosimetry to estimate the dose in cases of accidental complex overexposure to ionizing radiation: the Lilo accident. *International journal of radiation biology* 82: 39-48 (2006).

-----S-----

- Santini R., Danze J.M., Seigne M., Louppe B.. Guide pratique Européen des pollutions électromagnétiques de l'environnement. Editions marcopietteur (2000).
- Sasaki, M. S. and Miyata, H. Biological dosimetry in atomic bomb survivors. *Nature* 220, 1189–1193 (1968).
- Sasaki, M.S., Kobayashi K., Hiedas K., Yamada T., Ejima Y., Maezawa H., Furusawa Y., Ito T., Okada S. – Induction of chromosome aberrations in human lymphocytes by monochromatic X-rays of quantum energy between 4.8 and 14.6 keV. *Int J Radiat Biol* 56: 975-988,(1989).
- Sasaki, MS, Norman, A. Proliferation of Human Lymphocytes in Culture. *Nature*. 210(5039): 913-4. (1966).
- Savage, J.R.K. and Impson, P.J., FISH “painting patterns resulting from complex exchanges. *Mutation Research*, 312, 51-60. (1994).
- Savage, J.R.K., Annotation: Classification and relationships of induced chromosomal structural changes, *J. Med. Genet.* 13 103–122. (1976).
- Savage, J.R.K., Sites of radiation induced chromosome exchanges, *Curr. Top. Radiat. Res.* 6 129–194. (1970).
- Sevan'kaev, A. V., Kozlov, V. M., Guseev, G. G. And Izmailova, N. N. Frequency of spontaneous chromosome aberrations in the culture of human lymphocytes. *Genetics* 10, 114–120 (1974).
- Shiloh Y ATM and related protein kinases: safeguarding genome integrity. *Nature Reviews Cancer* 3: 155-168. (2003).
- Shirai K, Mizui T, Suzuki Y, Kobayashi Y, Nakano T, Shirao T Differential effects of x-irradiation on immature and mature hippocampal neurons in vitro. *Neuroscience letters* 399: 57-60. (2006).
- Sonntag, C. von. *The chemical basis of radiation biology*. London, New York, NY: Taylor & Francis. (1987).
- Sorokine-Durm I, Durand V, Delbos M, Le Baron L, Roy L, Voisin P A French view on FISH painting as a biodosimeter. *Radiation Protection Dosimetry* 88: 35-44. (2000).
- Sorokine-Durm I, Durand V, Delbos M, Le Baron L, Roy L, Voisin P A French view on FISH painting as a biodosimeter. *Radiation Protection Dosimetry* 88: 35-44. (2000).
- Speicher, M.R, Gwyn Ballard S, Ward, D.C. Karyotyping human chromosomes by combinatorial multi-fluor FISH. *Nature Genetics* 12:368 – 375. Stephens, J.C, Cavanaugh, M.L, Gradie, M.I, Mador, M.L, Kidd, K.K. 1990. Mapping the human genome: Current status. *Science*.250:237 – 244. (1996).
- Sreedevi Balakrishnan, kapil Shirsath, Nagesh Bhat, Kshiti Anjaria Biodosimetry for high dose accidental exposures by drug induced premature chromosome condensation (PCC) assay. *Mutation Research/ Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 699(1), 11-16. (2010).
- Stephan G, Lindholm C, Romm H, Schmid E, Moquet J, Edwards A Intercomparison of translocation and dicentric frequencies between laboratories in a follow-up of the radiological accident in Estonia. *Radiation Biology* 79(2): 145. (2003).

- Symons MC Direct and indirect damage to DNA by ionising radiation. *Radiation Physics and Chemistry* 43: 403-405. (1994).

-----T-----

- Tawn EJ, Whitehouse CA, Frequencies of chromosome aberrations in a control population determined by G banding. *Mutat Res.* 2001 Feb 20;490(2):171-7. Erratum in: *Mutat Res* 31;492(1-2):109. PMID: 11342242. (2001).
- Tawn EJ, Whitehouse CA. Persistence of translocation frequencies in blood lymphocytes following radiotherapy: implications for retrospective radiation biodosimetry. *J Radiol Prot*;23:423-430. [PubMed: 14750689]. (2003).
- Tawn EJ. The frequency of chromosome aberrations in a control population. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects* 182: 303-308. (1987).
- Teyssier F., Bay J.O., Dionet C. & Verrelle P. (1999). "Cell cycle regulation after exposure to ionizing radiation." *Bull. Cancer* 86(4): 345-357.
- Tucker JD, Lee DA, Ramsey MJ, Briner J, Olsen L, Moore DH II. On the frequency of chromosome exchanges in a control population measured by chromosome painting. *Mutation Research* 313:193-202. [PubMed: 7523904]. (1994).
- Tucker JD. FISH cytogenetics and the future of radiation biodosimetry. *Radiation Protection Dosimetry* 97:55-60. [PubMed: 11763358]. (2001).
- Turai, I., The IAEA's Co-ordinated Research Project on Biodosimetry, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 52 1113-1116. (2000).

-----U-----

- UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation): Sources and effects of ionizing radiation, Report to the general assembly with annexes, United Nations (2000).
- UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) : Sources and effects of ionizing radiation, Report to the general assembly with annexes, Hereditary effects of radiation. United Nations. (2001).

-----V-----

- Valerie, K., Yacoub, A., Hagan, M. P., Curiel, D. T., Fisher, P. B., Grant, S., & Dent, P. Radiation-induced cell signaling: inside-out and outside-in. *Molecular cancer therapeutics*, 6(3), 789-801. (2007).
- Van Diemen PC, Maasdam D, Vermeulen S, Darroudi F, Natarajan AT. Influence of smoking habits on the frequencies of structural and numerical chromosomal aberrations in human peripheral blood lymphocytes using the fluorescence in situ hybridization (FISH) technique. *Mutagenesis* 10:487-495. [PubMed: 8596467]. (1995).
- Voisin.P, Benderittier. M, Claraz. M, Chambrette, V, Sorokine. I-Durm, Delbos M, Durand. V, Leory. A and Pailloe. N, The cytogenetic dosimetry of recent accidental overexposure. *Cell Mol.Biol*47,557-564. (2001).
- Vorobtsova IE, Tucker JD, Timofeeva NM, Bogomazova AN, Semenov AV, Pleshanov PG. Effect of age and radiation exposure on the frequency of translocations and dicentric detected by FISH method in human lymphocytes [Article in Russian]. *Radiat Biol Radioecol* 40:142-148. (2000).
- Vorobtsova, I., Darroudi, F., Semyonov, A., Kanayeva, A., Timofeyeva, N., Yakovleva, T., ... & Natarajan, A. T. (2001). Analysis of chromosome aberrations by FISH and Giemsa assays in lymphocytes of cancer patients undergoing whole-body irradiation: comparison of in vivo and in vitro irradiation. *International journal of radiation biology*, 77(11), 1123-1131.

-----W-----



- Waldren, CA, Johnson, RT. Analysis of Interphase Chromosome Damage by Means of Premature Chromosome Condensation after X- and Ultraviolet-Irradiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 71(4): 1137-41. (1974).
- Wang ZZ, Li WJ, Zhi DJ, Gao QX, Qu Y, Wang BQ. Prematurely condensed chromosome fragments in human lymphocytes induced by high doses of high-linear-energytransfer irradiation. *Mutat Res* 679:9–12. (2009).
- Wang ZZ, Li WJ, Zhi DJ, Jing XG, Wei W, Gao QX, Liu B. Biodosimetry estimate for high-LET irradiation. *Radiat Environ Biophys*46:229–235. (2007).
- Ward J.F. (1994). "The complexity of DNA damage: relevance to biological consequences." *Int. J. Radiat. Biol.* 66(5): 427-432.
- Waselenko JK, Macittie TJ, Blakely WF, Pesik N, Wiley AL, Dickerson WE, Tsu H, Confer DL, Coleman NC, Dainiak N Medical management of the acute radiation syndrome :Recomendations of the strategic National Stockpile Radiation Working Goup. *AnnInternMed* 15: 1037-1051. (2004).
- Weber, J., Scheid, W. and Traut, H. Biological dosimetry after extensive diagnostic X-ray exposure. *Health Phys.* 68, 266–269 (1995).
- Wilkins Ruth, C., Romm Horst, ChegKao Tzu-, Akio, A. Awa, Mitsuaki, A. Yoshida, Gordon, K. Livingston, Mark, S. Jenkins, Oestreicher Ursula, Terry, C. Pellmar and Paaje Prasanna G.S. Interlaboratory comparison of the dicentric chromosome assay for radiation biodosimetry in mass casualty events. *Radiation Research*.169,551-560 (2008).
- Wilkins, R. C., Carr, Z., & Lloyd, D. C. An update of the WHO Biodosenet: developments since its inception. *Radiation protection dosimetry*, 172(1-3), 47-57. (2016).
- Wojcik A, Lloyd D, Romm H, Roy L. Biological dosimetry for triage of casualties in a large-scale radiological emergency: Capacity of the EU member states. *Radiat. Prot. Dosim.*; 138:397– 401. (2010).
- Wood KJ, Sawitzki B. Interferon γ : a crucial role in the function of induced regulatory T cells in vivo. *Trends in immunology* 27: 183-187. (2006).
- Wu H, Durante M, Furusawa Y, George K, Kawata T, Cucinotta FA. M-FISH analysis of chromosome aberrations in human fibroblasts exposed to energetic iron ions in vitro. *Advances in Space Research*31 :1537 – 1542. (2003).
- Wuttke, K., Muller, W.U., Streffer, C., The sensitivity of the in vitro cytokinesis-block micronucleus assay in lymphocytes for different and combined radiation qualities, *Strahlentherapie Onkol.* 174 262–268. (1998).

-----X-----

-----Y-----

- Yoshida. M.A, Hayata. I, Tateno. H, Tanaka. K, Sonta. S, Kodama. S, Kodama. Y and Sasaki. M.S, The chromosome network for biodosimetry in Japan. *Radiat. Meas.* 42, 1125-1127 (2007).

-----Z-----

- Zhivotovsky B, Oemer G. Apoptose et l'instabilité génomique. *Nat Rev Mol Cellule Biol* 5: 752-762. (2004).

- **Références internet**

https://www.irsn.fr/FR/Actualites_presse/Communiqués_et_dossiers_de_presse/Documents/IRSN_fiche_principes_radioprotection.pdf