



## DOSIMETRIE CUTANEE A FAIBLE ET FORTE DOSE

**Michèle Martin**

CEA, IRCM, Laboratoire de Génomique et Radiobiologie de la Kératinopoïèse  
2 rue G Crémieux, Evry, 91057, Evry cedex, France

La radiodermite est une complication de l'exposition à des radiations ionisantes. Elle apparaît après une exposition accidentelle ou un acte thérapeutique. Dans la pratique médicale, elle peut être observée après radiothérapie et suite à un acte de radiologie interventionnelle. La radiodermite se caractérise par une desquamation de l'épiderme, une inflammation locale, voire une ulcération de la peau pour les patients les plus radiosensibles. Elle peut apparaître à partir d'une dose de 2 Gy et son intensité s'aggrave en fonction de la dose reçue. Les conséquences d'une radiodermite sont d'ordre :

- . cosmétique, avec apparition d'une cicatrice et d'une alopecie qui peut être définitive
- . fonctionnelle, avec perte de substances nécessitant parfois un geste de chirurgie réparatrice
- . carcinologique, avec un risque de cancer cutané localisé.

L'épiderme est une cible majeure de l'irradiation, car c'est un tissu à renouvellement rapide. Il développe à la fois des réactions précoces et tardives. Nous avons entrepris l'étude de la réponse du kératinocyte humain normal à l'irradiation, ainsi que la recherche de marqueurs d'exposition. Nous utilisons notamment pour cela les techniques de la génomique fonctionnelle. Nous montrons qu'une dose de 2 Gy cible essentiellement une population de cellules de la couche basale de l'épiderme, appelée kératinocytes progéniteurs, ce qui peut expliquer la desquamation précoce. Cette dose provoque une modification de l'expression des gènes qui constitue une signature de l'exposition, et qui est variable suivant l'état de différenciation cellulaire. Nous montrons que la population des progéniteurs apparaît particulièrement sensible au risque carcinogénique. Par ailleurs, les effets d'une faible dose d'irradiation sur les kératinocytes ont été recherchés. Une dose de 10 mGy induit une toxicité faible mais mesurable, ainsi que des cassures double brin de l'ADN dans les kératinocytes progéniteurs.

La recherche de marqueurs a été réalisée sur des kératinocytes différenciés. Ces cellules, situées dans les couches supérieures de l'épiderme, ne sont pas des cibles de la cancérogenèse. Mais elles peuvent être utilisées pour rechercher de nouveaux marqueurs d'exposition pour des applications biodosimétriques. Il est en effet possible de prélever les premières couches de l'épiderme par arrachage successif (*tape stripping*), ce qui est une technique moins invasive qu'une biopsie pour obtenir un échantillon biologique cutané. Cette technique peut être appliquée à plusieurs endroits de l'individu et à plusieurs temps après une exposition. Par ailleurs, les poils et les cheveux peuvent être une source d'ARN ou d'ADN de kératinocytes facile à prélever chez un irradié. Ils peuvent être également cultivés pour obtenir un matériel biologique plus important.

Nous avons caractérisé par une étude globale du transcriptome la signature moléculaire d'une faible dose d'irradiation (10 mGy) dans des kératinocytes en culture primaire et dans un état différencié, représentant les couches suprabasales de l'épiderme. Nous avons démontré qu'une faible dose de rayons gamma (10 mGy) et une dose thérapeutique (2 Gy) induisent des signatures spécifiques dans les kératinocytes différenciés. Ces signatures sont d'une part des listes de gènes spécifiques (200 gènes pour 10 mGy) et d'autre part des cinétiques différentes de réponse dans le temps. En effet, le pic d'induction de gènes est observé à 48 h pour 10 mGy versus 3 h pour 2 Gy. Ces travaux nous ont également permis de montrer que des facteurs de transcription spécifiques orchestrent la réponse aux faibles doses.