



# EFFETS DES RADIATIONS SUR LE VIVANT

Le regard d'une biologiste médicale de l'IN2P3



**Pr Claire Rodriguez-Lafrasse**  
Radiobiologie Cellulaire et Moléculaire  
UMR CNRS 5822 - IP2I  
Faculté de Médecine Lyon-Sud

26 Mars 2026 – Atelier « Accélérateurs, Recherche et Société » - Grenoble





**Entre le faisceau et le patient s'intercale  
une cascade d'évènements biologiques !**

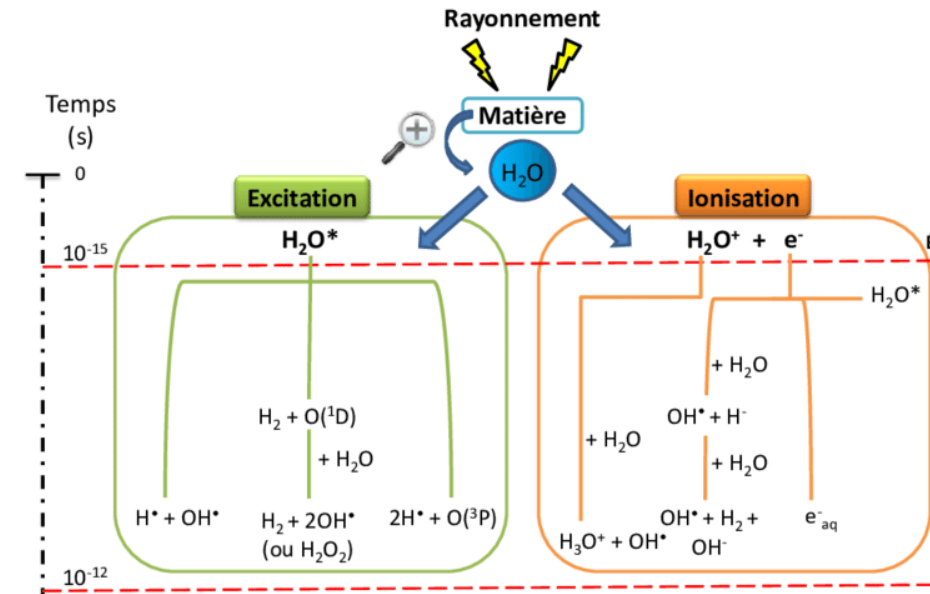
- Comment le dépôt d'énergie devient-il un signal biologique ?
- Pourquoi la radiobiologie est-elle essentielle aux progrès cliniques ?
- Quelles questions biologiques posons-nous aujourd'hui ?
- Quels moyens faut-il pour y répondre à l'IN2P3 ?

## La dose absorbée n'est pas encore l'effet biologique !

Contrainte physique initiale : un **dépôt d'énergie** structuré dans l'**espace** et dans le **temps**

## Que voit réellement le vivant ?

- Des espèces réactives précoces et la radiolyse de l'eau (effets directs et indirects)
- Des dommages de l'ADN simples et complexes
- Des dommages des protéines, lipides au sein des organelles (membrane plasmique, mitochondries...)

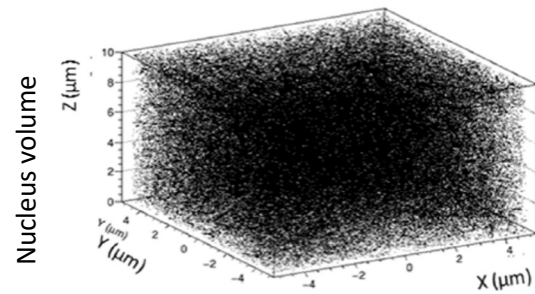


**La cellule ne voit pas une dose moyenne : elle voit un stress oxydant et un paysage local de dommages**

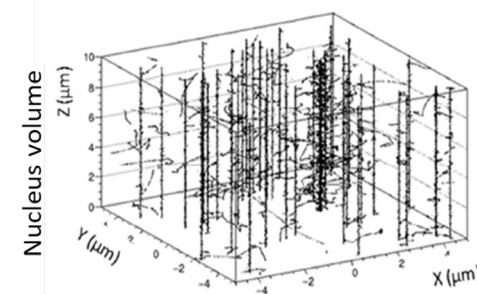
Ce qui compte biologiquement, ce n'est pas seulement la quantité de dommages mais également leur distribution à l'échelle nanométrique :

simulation Monte-Carlo des  $\text{OH}^\bullet$  at  $10^{-12}\text{s}$

**2 Gy photons**

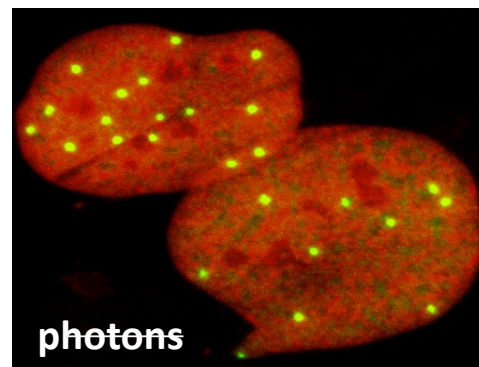


**2 Gy ions carbone**

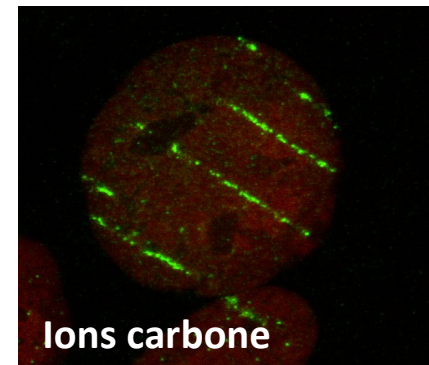


*simulations C. Monini & M Beuve*

**Des conséquences très différentes à l'échelle subcellulaire et moléculaire !**



**photons**

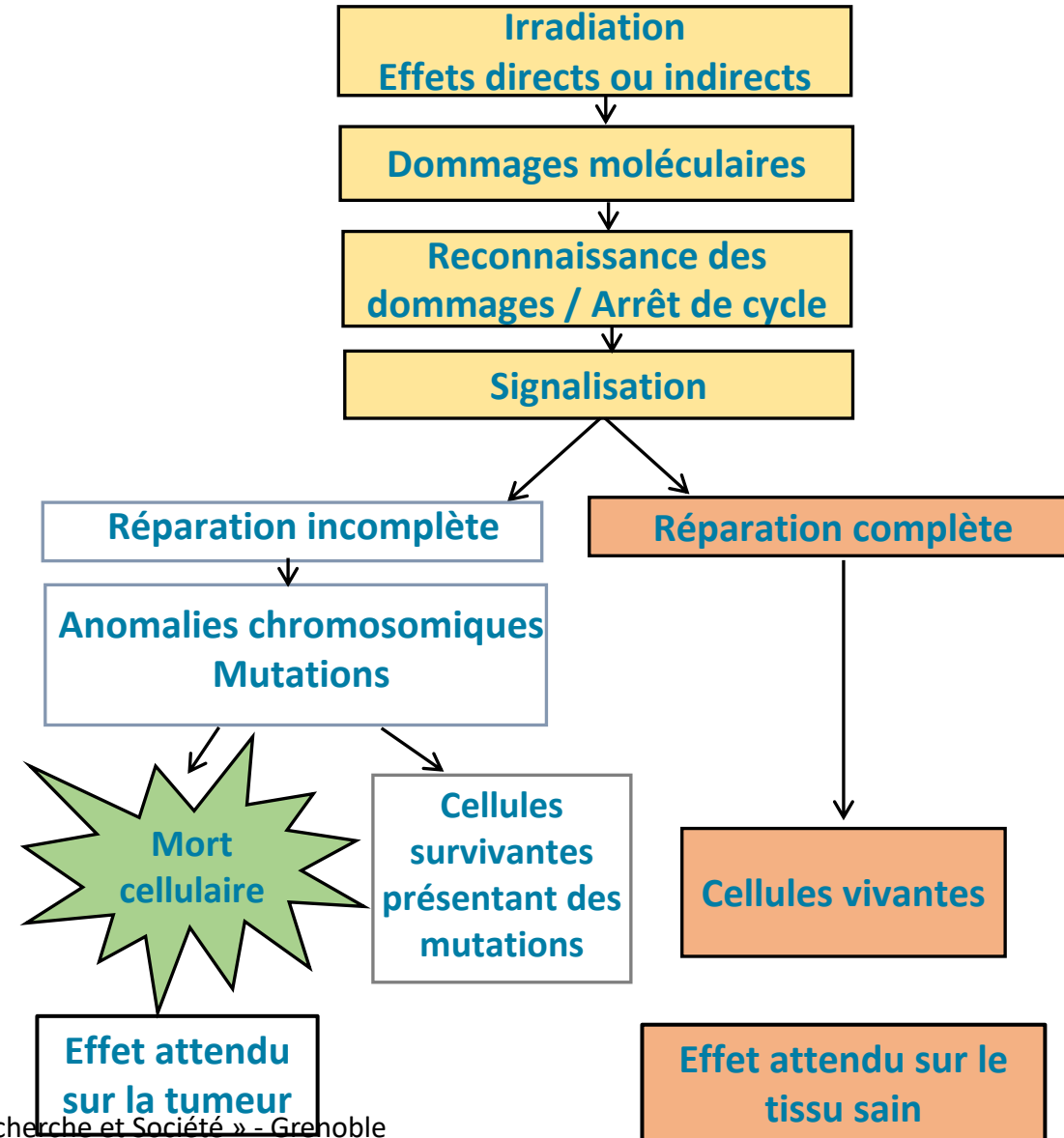


**ions carbone**

Phosphorylation des histones H2AX

## Que fait la cellule de cette agression ?

- Détection des dommages et signalisation
- Arrêt du cycle cellulaire
- Réparation des lésions de l'ADN
- Mort cellulaire ou Survie

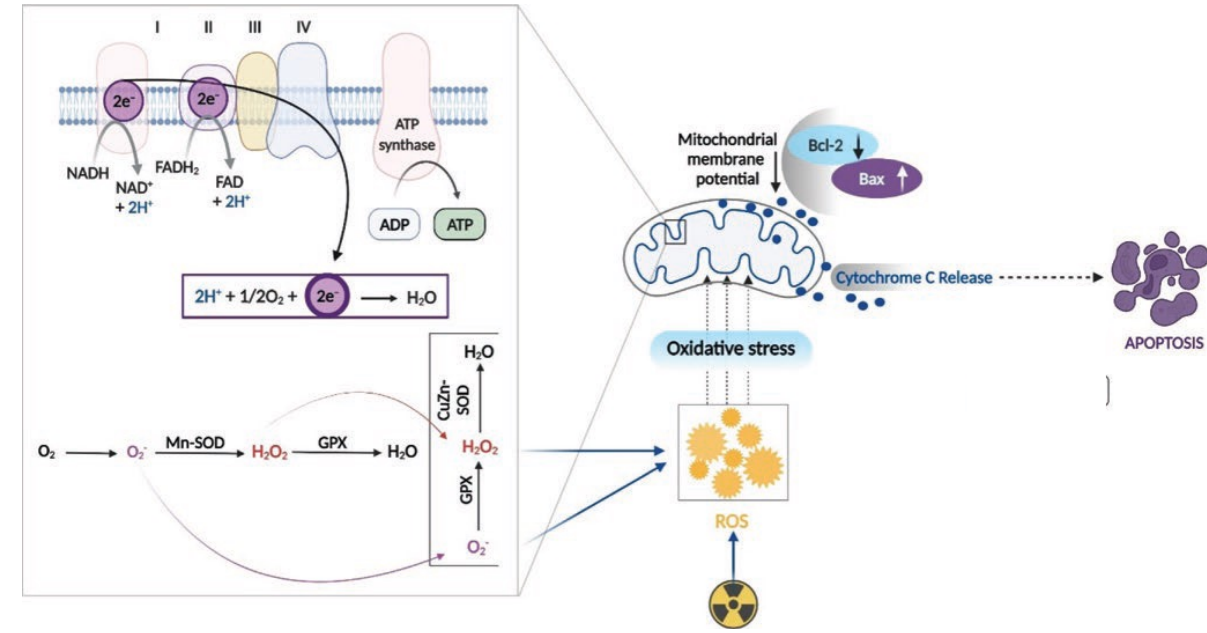


## Pourquoi ce n'est pas aussi simple ?

L'irradiation agit sur une homéostasie redox préexistante

**Etat redox basal** : équilibre dynamique et organisation compartimentée entre :

- **Production** : espèces oxydantes physiologiques (mitos, peroxyosome, métabolisme...)
- **Contrôle et adaptation** : systèmes antioxydants (glutathion, vitamines, enzymes), voies de signalisation
- **Contexte** cellulaire : oxygénation, microenvironnement...



**Effet de la radiothérapie dépend du faisceau, mais aussi de l'état redox cellulaire basal**  
**Elle perturbe un système déjà organisé, déjà compensé, déjà compartimenté**

Une même irradiation ne sera donc pas 'reçue' de la même manière selon le type cellulaire, le tissu, ou le contexte environnant

## Cellule normale

- Equilibre redox plus stable
- moins oxydant
- mieux contrôlé
- plus loin du seuil de toxicité



## Cellule tumorale

- ROS basaux souvent plus élevés
- équilibre plus instable
- dépendance aux mécanismes compensateurs
- vulnérabilité si cet équilibre est rompu

Une irradiation identique peut ne pas avoir le même sens biologique selon le système qu'elle atteint

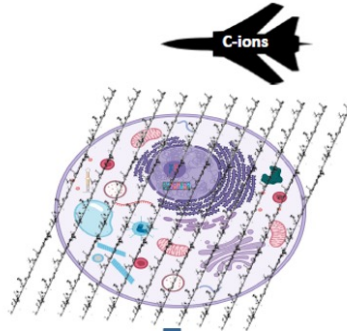
Un cadre conceptuel pour caractériser les spécificités biologiques de la réponse aux ions:  
Effet bombardier-furtif

## Effet bombardier

Cibles sub-cellulaires dans la trajectoire des ROS

Induction de lésions complexes ROS-dépendantes de l'ADN et autres molécules

**EBR élevée et efficacité clinique**



## Effet furtif

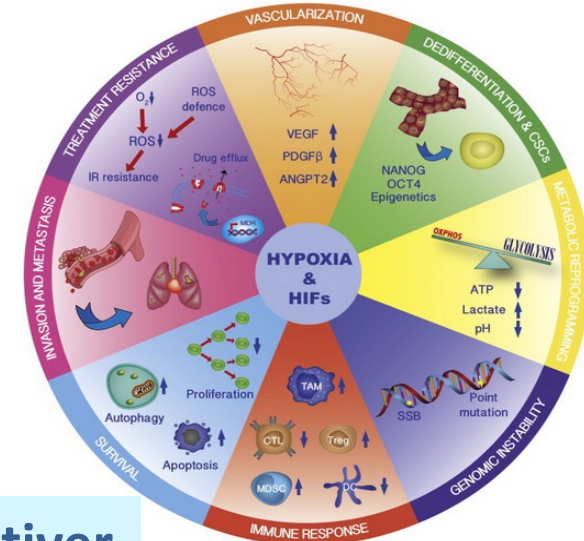
Très faible production de ROS en dehors des traces

Pas de déclenchement des alarmes/mécanismes de défense cellulaires

**Moins d'effets indésirables que la RT conventionnelle**

Wozny & Rodriguez-Lafrasse, 2023

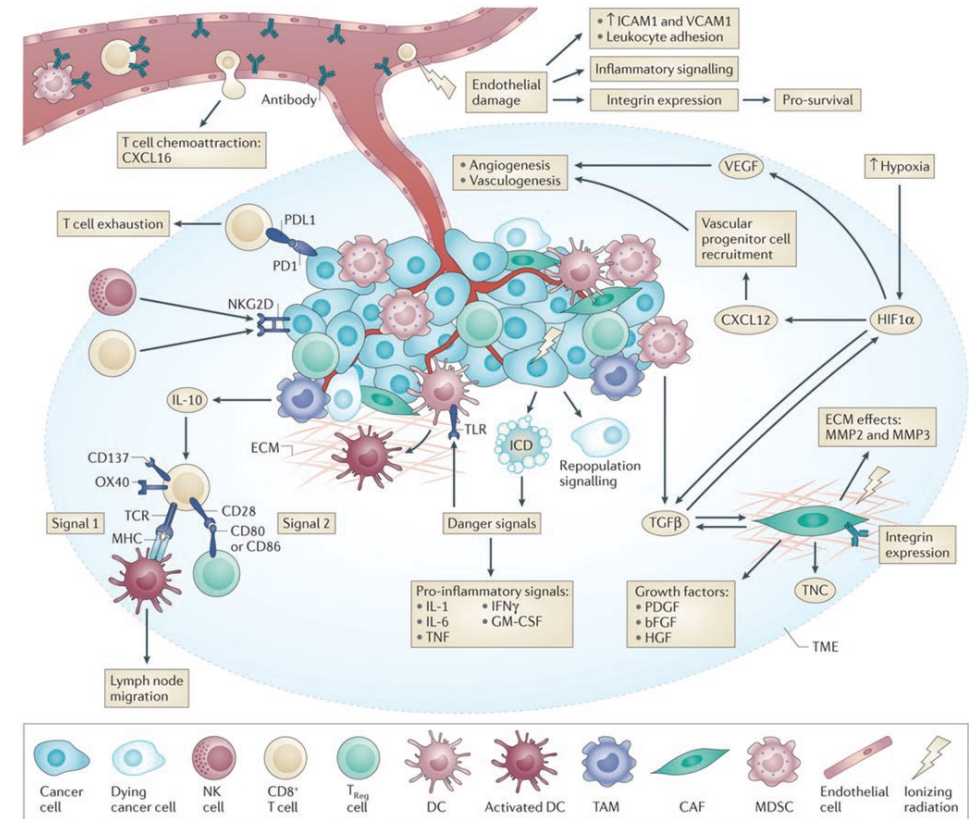
Ex : pas d'activation de HIF1  $\alpha$  (facteur de transcription)



**Une irradiation peut être biologiquement très efficace sans nécessairement activer les mêmes programmes d'adaptation que la radiothérapie conventionnelle**

## L'effet biologiquement pertinent dépasse la cellule isolée !

- Interactions intercellulaires
- Rôle du microenvironnement
- Inflammation et signaux de danger
- Modulation de l'immunité
- Effets non ciblés (*bystander, abscopal*)
- Remodelage tissulaire



Overview of effects of radiation on the tumor microenvironment. (Figure adapted from Barker et al.)

L'effet pertinent pour la clinique résulte d'interactions cellulaires, évolue dans le temps et s'intègre à l'échelle du tissu ou de l'organisme

## Finalités

Comprendre le contrôle tumoral

Comprendre la toxicité des tissus sains

Aller vers une radiothérapie plus prédictive et personnalisée

Mieux combiner irradiation et traitements systémiques

## Questions actuelles

Pourquoi des faisceaux différents induisent-ils des effets biologiques différents ?

Comment prédire radiosensibilité tumorale et réponse des tissus sains ?

Quel est le rôle du microenvironnement et de l'immunité ?

Quels sont les mécanismes biologiques du FLASH, des mini(micro)-faisceaux et des ions ?

Quels biomarqueurs pour prédire réponse, récurrence ou métastases ?

**La radiobiologie actuelle est mécanistique, prédictive et translationnelle**

Aucune plateforme ne répond seule à toutes les questions biologiques

Un ensemble riche et complémentaire de moyens et de compétences

- **GANIL/LPCC (Caen)** : ions lourds, hauts débits de dose
- **ARRONAX/SUBATECH (Nantes)** : protons, particules alpha, faisceaux pulsés, hauts débits de dose
- **AIFIRA/LP2IB (Bordeaux)** : ions légers (H, He), microfaisceaux
- **CYRCé/IPHC (Strasbourg)** : plateforme préclinique proton
- **IJCLab (Orsay)** : ions légers (H, D, He), ions lourds
- **CAL/CPPM (Nice)** : plateforme préclinique proton
- **Synchrotron/LPSC (Grenoble)** : faisceaux monochromatiques
- **LPCA (Clermont)** : Photons
- **IP2I (Lyon)** : Photons, alpha basse énergie

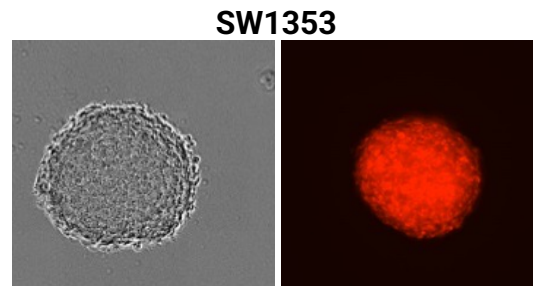
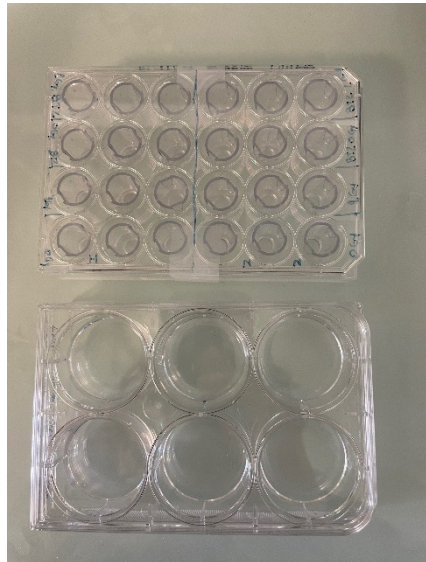


L'accès faisceau ne peut être envisagé comme une opportunité ponctuelle et doit permettre de poser la bonne question au bon endroit

- Différents modèles biologiques : cellulaires, précliniques, cliniques



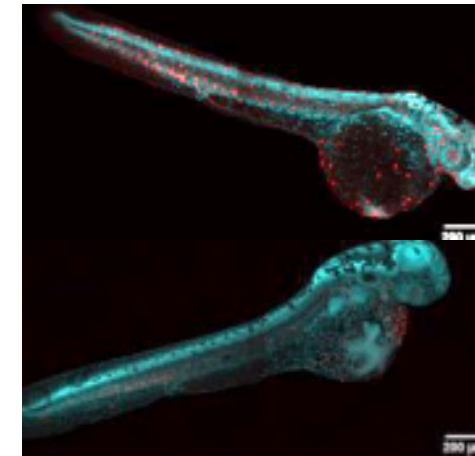
Culture 2D



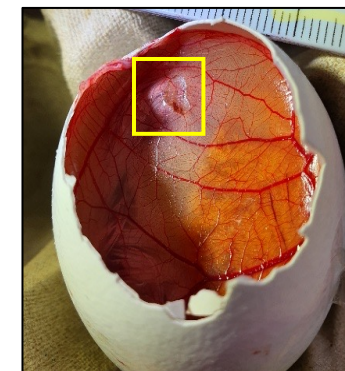
Culture 3D



Œufs de zebra fish



Zebra fish



Œufs embryonnés



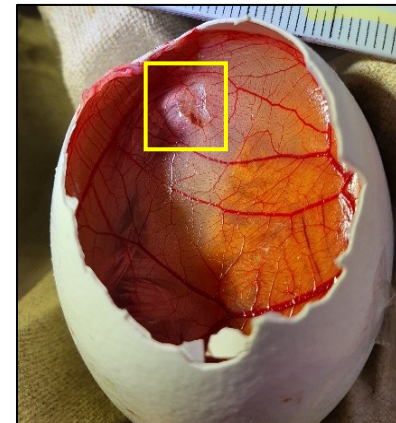
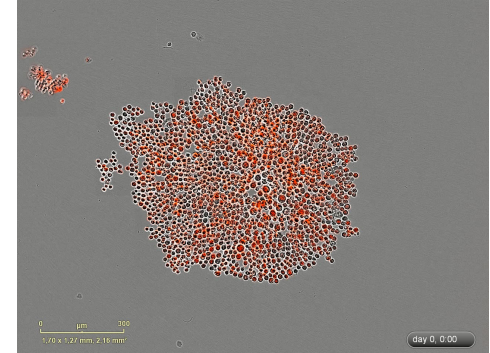
Biopsie tumorale



Souris

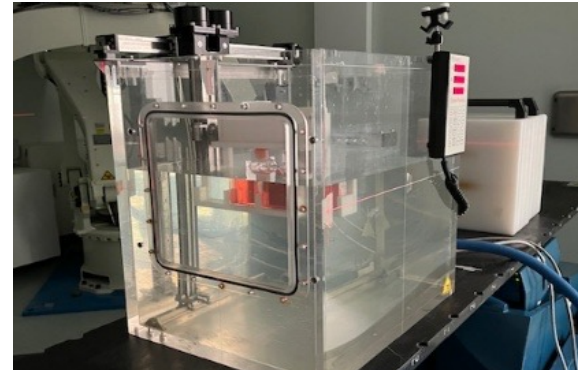
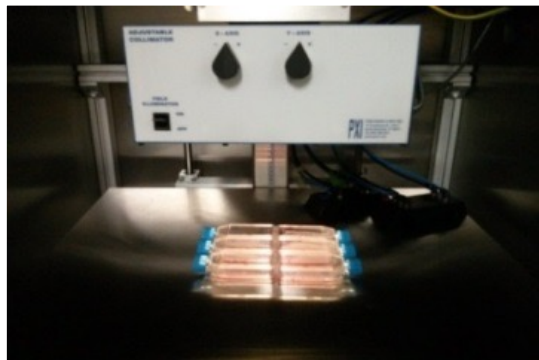
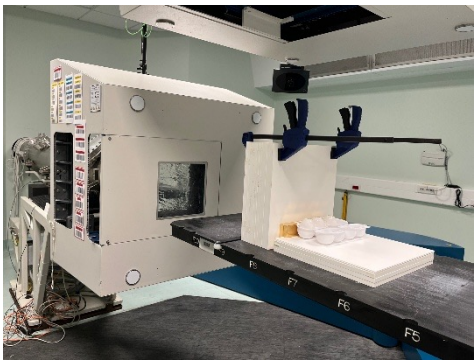
# Pourquoi les biologistes ont-ils besoin d'un accès plus fréquent aux faisceaux ?

- Différents modèles biologiques : cellulaires, précliniques, cliniques
- Plusieurs doses à comparer
- Plusieurs temps post-irradiation
- Différents TEL, débits de dose et conditions d'oxygénation
- Plusieurs répétitions biologiques
- Des créneaux courts, réguliers et reproductibles



**La biologie a besoin d'un accès récurrent et structuré, pas seulement exceptionnel**

- Les échantillons biologiques sont variés et fragiles
- La structure spatiale de l'échantillon est importante
- Température, CO<sub>2</sub>, et transport influencent le résultat
- L'environnement doit être stérile
- Les temps post-irradiation sont variables (minutes à jours)



**Une irradiation biologiquement utile doit être physiquement maîtrisée et biologiquement interprétable**

Au-delà de collaborations extérieures ou d'utilisateurs ponctuels, besoin d'une compétence biologique durable, présente et structurante pour :

- Relier les propriétés du faisceau aux réponses biologiques observées
- Poser les bonnes questions biologiques dès la conception des projets
- Concevoir des expériences faisables et interprétables sur le vivant
- Assurer une continuité scientifique et méthodologique sur les plateformes
- Faciliter le dialogue entre physiciens, biologistes et cliniciens



**Compétence biologique intégrée = composante clé de la pérennité scientifique des plateformes**

- La dose n'est pas encore l'effet
- Le vivant répond à une structure de dommages
- L'effet biologiquement pertinent dépasse la cellule isolée
- La radiobiologie relie faisceau, tissu et finalité médicale
- Les biologistes ont besoin d'un accès récurrent aux faisceaux

**Enjeu : produire des faisceaux performants, des irradiations biologiquement pertinentes, expérimentalement maîtrisées et médicalement utiles**



**La physique du faisceau est indispensable, mais elle ne devient pleinement utile pour la médecine que lorsqu'elle rencontre une biologie capable de l'interpréter**

# Remerciements

## Radiobiologie Cellulaire et Moléculaire UMR CNRS 5822



## Collaborations

M. Beuve (CNRS 5822)

E. Testa (CNRS 5822 )

A. Facchetti (CNAO, Pavia)

M. Pullia (CNAO, Pavia)

T. Nakajima (NIRS, Chiba)

A. Alet (CIUNR, Rosario)

M. Galassi (CIUNR, Rosario)

E. Scifoni (TIFPA, Trento)

A. Bisio (TIFPA, Trento)

B. Cambien (CAL, Nice)

F. Chevalier GANIL, Caen)

F. Haddad (Arronax, Nantes)

L. Sancey (IAB, Grenoble)

J. Balosso (GIN, Grenoble)

F. Milliat (IRSN, Paris)

C. Tomasetto (IGBMC, Strasbourg)

O. Tillement (ILM, Lyon)

S. Mebarek (ICBMS, Lyon)