



# Processus d'élaboration des normes de radioprotection

---

**Dr Michaël Dupont**

# Cascade avant l'établissement des lois

1. Faits
2. Observations
3. Rapports et publications (notamment UNSCEAR)
4. Conclusions
5. Recommandations ICPR et BEIR
6. Standards IAEA
7. Directives et règlements européennes
8. Droit national

# Acteurs principaux

- Niveau européen : groupe d'experts de l'article 31
- Niveau mondial, évaluation scientifiques et recommandations en radioprotection
  - ICRP
  - UNSCEAR
  - BEIR
- Niveau mondial, établissement des normes de base
  - IAEA, FAO, ILO, NEA, WHO, PAHO
    - (FAO : Food and agriculture organization ; ILO : international labor organization ; NEA : nuclear energy agency ; PAHO : pan american health organization)

# Etapes au niveau européen

- Avis « experts article 31 »
- Projet Commission Européenne
- Avis Comité économique et social
- Avis Parlement européen
- Négociation Groupe des questions atomiques
- Négociation Comité des représentants permanents
- Décision Conseil (majorité qualifiée)

# Groupe d'experts de l'article 31

- Article 31 du traité Euratom :
  - Les normes de base sont élaborées par la Commission, après avis d'un groupe de personnalités désignées par le comité scientifique et technique parmi les experts scientifiques des états membres, notamment parmi les experts en santé publique
  - La Commission demande, sur les normes de base ainsi élaborées, l'avis du Comité économique et social
  - Après consultation du Parlement européen, le Conseil, statuant à la majorité qualifiée sur proposition de la Commission, qui lui transmet les avis des comités recueillis par elle, fixe les normes de base

# Groupe d'experts de l'article 31

- Groupe d'experts scientifiques indépendants, qui assistent la Commission européenne dans la préparation des normes de base
- Le cadre est limité aux questions de santé liées à l'exposition aux rayonnements ionisants
- Ne s'occupent pas de la sûreté nucléaire ni de la gestion des déchets radioactifs

# Groupe d'experts de l'article 31

- Conseille la Commission sur tous les sujets ayant rapport à la radioprotection
- Activités :
  - Participe à l'élaboration des normes de base
  - Donne des recommandations sur l'interprétation et l'implémentation de ces normes
  - Donne son opinion sur la nécessité de réglementations supplémentaires
    - Revue des développements scientifiques en la matière
    - Identification des problématiques non couvertes adéquatement par la législation ou les recommandations

# Groupe d'experts de l'article 31

- Initiative RIHSS de l'article 31
  - Research Implications on the Health and Safety Standards
  - Séminaires scientifiques annuels
    - Experts reconnus résumant l'état de l'art
    - Experts invités comme peer reviewers
    - Discussion des implications potentielles sur la réglementation
  - Lien entre recherche et législation/réglementation

# UNSCEAR

- UNSCEAR = Comité scientifique des Nations Unies pour l'étude des effets des rayonnements ionisants (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation)
- Organisme international créé à la suite d'une résolution de l'Assemblée générale des Nations unies
- Le comité est formé de scientifiques désignés par 27 pays (dont la Belgique) qui se réunissent annuellement et fournissent un rapport présenté en assemblée générale

# UNSCEAR

- Objectif : définir précisément l'exposition actuelle des populations du monde aux rayonnements ionisants et établir et actualiser les connaissances sur les niveaux d'exposition et effets des rayonnements ionisants
- Rapports de l'UNSCEAR servent notamment de référence pour la Commission internationale de protection radiologique

# BEIR

- BEIR = Commission sur les effets biologiques des radiations ionisantes
- Commission du National Research Council des USA
- Publie une série de rapports qui informent le gouvernement des USA sur les effets des rayonnements ionisants

# CIPR

- CIPR = Commission internationale de protection radiologique (ICRP en anglais)
- Organisation non gouvernementale internationale qui émet des recommandations concernant la mesure de l'exposition aux rayonnements ionisants et les mesures de sécurité à prendre sur les installations sensibles
- La quasi-totalité des réglementations et normes internationales et des réglementations nationales en radioprotection reposent sur ces recommandations

# IAEA

- Agence internationale de l'énergie atomique
- Organisation internationale sous l'égide de l'ONU
- Recherche à promouvoir les usages pacifiques de l'énergie nucléaire et à limiter le développement de ses applications militaires
- Fonctions et objectifs
  - Inspection des installations existantes pour s'assurer de leur usage pacifique
  - Informations et publications standards pour la stabilité et la sûreté des installations nucléaires
  - Liens pour la recherche d'applications et utilisations pacifiques des activités nucléaires

# Conflits liés aux mandats

- Ne pas oublier l'impact de l'objectif ou du mandat des différents intervenants dans la législation en radioprotection
- La prudence du monde scientifique (UNSCEAR, etc.) amène à ne pas conclure à un lien de causalité sans preuve formelle
- La prudence attendue de groupes comme celui des experts de l'article 31 est de protéger la santé de la population et des travailleurs
  - S'il y a une possibilité de risque ou de dommage irréversible, même s'il persiste une incertitude, ces groupes doivent en alerter et informer le législateur (principe de précaution)
  - L'absence de preuve d'un effet n'est pas la preuve de l'absence

# Législation belge actuelle

- Législation belge actuelle basée sur la directive Euratom 2013/59
- Transposée partiellement dans les arrêtés royaux du
  - 20 juillet 2001 (révisé par l'AR du 20 juillet 2020)
  - 13 février 2020 (expositions médicales)
  - 09 février 2020 (expositions vétérinaires)



# Effets héréditaires radio-induits

---

Dr Michaël Dupont

# Plan

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

---

---

---

# Effets héréditaires radio-induits

## Introduction

---

---

---

# Introduction

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

# Mécanisme

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

# Mécanisme

- Mutation ponctuelle ou altération chromosomique dans une cellule germinale
  - Echec de fertilisation
  - Echec de développement complet et viable de l'embryon
  - Enfant dont l'ensemble des cellules seront porteuses de la mutation/altération chromosomique, et qui pourra éventuellement la transmettre à sa propre descendance

# « Mutations »

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

---

---

# Effets héréditaires radio-induits

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

---

---

# Cellules germinales

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

# Cellules germinales ♂

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

# Cellules germinales ♂

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

# Cellules germinales ♀

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

---

---

# Effets héréditaires radio-induits

## Types d'anomalies génétiques

---

---

# Types d'anomalies génétiques

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

# Anomalies mendéliennes

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

# Anomalies mendéliennes

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

# Anomalies mendéliennes

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

# Anomalies mendéliennes

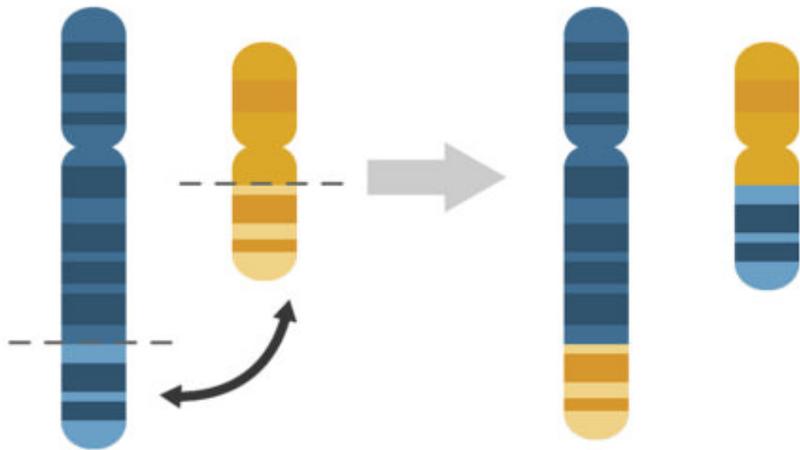
- Liées à l'X
  - Anomalie d'un gonosome X (chromosome sexuel)
  - Maladie s'exprime chez l' ♂ si une seule copie du gène X muté est présent (dominant)
  - Maladie s'exprime chez la ♀ si deux copies du gène X muté sont présents (récessif)
  - Exemples : daltonisme, hémophilie

# Anomalies chromosomiques

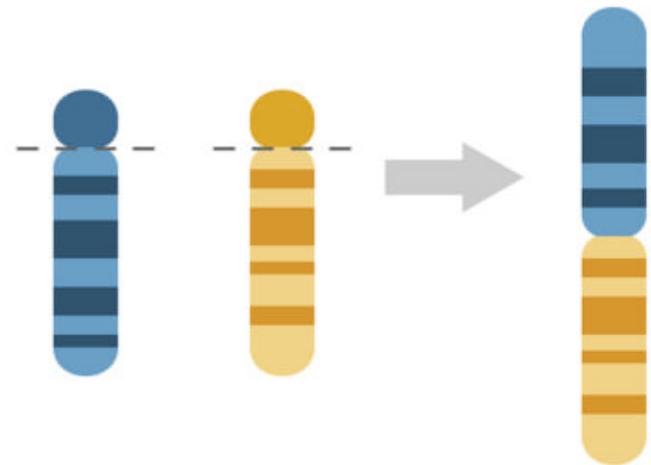
- Anomalies microscopique, de nombre, ou de structure des chromosomes
- La plupart du temps fatal pour la cellule ou pendant l'embryogenèse, mais peuvent parfois être héritées
  - Trisomie du chromosome 21 (trisomies 13 et 18, qui sont habituellement rapidement fatales)
  - Translocations (échange réciproque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

# Translocations

Translocation réciproque



Translocation Robertsonienne



# Effets multifactoriels

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

Effet héréditaire	Exemple
<b>Mutation mendélienne</b>	
Dominante	Polydactylie, chorée de Huntington
Récessive	Anémie falciforme, maladie de Tay-Sachs, Mucoviscidose, rétinoblastome
Liée à l'X	Daltonisme, hémophilie
<b>Anomalie chromosomique</b>	
Anomalie de nombre	Syndrome de Down, morts embryonnaires
Aberrations chromosomiques	Morts embryonnaires, retard mental
Translocation robertsonienne	
<b>Multifactorielle</b>	
Anomalies congénitales présentes à la naissance	
Maladies chroniques à présentation adulte	

---

---

# Effets héréditaires radio-induits

## Données de l'expérimentation végétale et animale

---

---

# Plantes

- Induction de mutations sur les plantes possible à l'aide de rayonnements ionisants
- Permettent d'induire des mutations dans n'importe quel gène, mais avec des probabilités différentes
- Aucune différence qualitative entre les mutations spontanées et celles induites

# Programme conjoint FAO/IAEA



Joint FAO/IAEA Programme  
Nuclear Techniques in Food and Agriculture



## Mutation induction

News

- Rayonnements ionisants utilisés pour induire des mutations chez certaines plantes (riz, blé, etc.)
- Sélection des mutants présentant les qualités désirées (résistance sécheresse ou maladies p.ex.)
- Récupération diversité génétique au sein de certaines variétés de plantes

# Drosophile

- Irradiation des drosophiles par des rayons X entraîne des mutations observables
- Mutations sont du même type que celles survenant spontanément
- Dose doublante assez basse (5-150 roentgens ~ 50 – 1500 mSv)

# Drosophile

- Pourcentage des mutations produites est directement proportionnel à la dose de rayonnement
- L'action mutagène est indépendante de la qualité (du type) du rayonnement
- L'action mutagène est indépendante de la distribution de la dose dans le temps (effets héréditaires cumulatifs après irradiation fractionnée)

# Drosophile



- Nombreuses variantes génétiques aisément observables (couleur des yeux et du corps, forme des ailes, etc.)
- Cycle de vie court (10 jours)
- ➔ Sujet facile à étudier en génétique

# Souris

- Rayonnements ionisants induisent également des mutations chez la souris, du même type que celles survenant spontanément
- Nombreuses études, dont l'étude dite « megamouse » ayant impliqué 7 millions de souris

# Souris

- Conclusions du projet « megamouse »
  - Radiosensibilité pour différentes mutations varie d'un facteur 35
    - Lié entre autres à la taille des gènes impliqués
  - Effet du débit, avec diminution du nombre de mutations en fractionnant ou en étalant la dose
    - Constat inverse des études menées sur la drosophile
    - Implique un phénomène de réparation

# Souris

- Conclusions du projet « megamouse »
  - Données que sur la souris mâle, les ovocytes étant détruits même par de faibles doses de radiations
  - Effets héréditaires d'une dose donnée peuvent être réduits si on allonge l'intervalle entre l'irradiation et la conception
    - 6 mois recommandés chez l'homme par extrapolation
  - Estimation (calcul) de la dose doublante (BEIR V et UNSCEAR 1988) de 1 Gy pour les bas débits de dose

---

---

# Effets héréditaires radio-induits

## Effets héréditaires des radiations chez l'humain

---

---

# Postulat d'équilibre des anomalies génétiques

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

# Difficultés d'évaluation

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

# Théorie de l'équilibre

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

# Théorie de l'équilibre

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

# Théorie de l'équilibre

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

# Dose doublante (DD)

- = dose induisant en une génération autant de mutations que celles qui se produisent spontanément
- Calculée à partir du rapport entre les mutations spontanées moyennes et le taux moyen de mutations induites
- Estimation (calcul) de la dose doublante (BEIR V et UNSCEAR 1988) de 1 Gy pour les bas débits de dose

# Risque de mutation relatif

- Le rapport inverse de la dose doublante correspondant au risque de mutation relatif (RMR)
- $RMR = 1/DD$
- Il permet d'évaluer l'impact d'une dose donnée sur la fréquence d'une anomalie génétique

# Risque par unité de dose

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

# Composante mutationnelle

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

# Composante mutationnelle

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

# Composante mutationnelle

- Toutes les mutations ne mènent pas à une pathologie
  - Composante mutationnelle
  - Varie en fonction des classes de pathologies héréditaires
  - Environ 0,3 pour les anomalies autosomiques dominantes et liées à l'X
  - Proche de 0 pour les anomalies autosomiques récessives, et entre 0,01 et 0,02 pour les pathologies multifactorielles

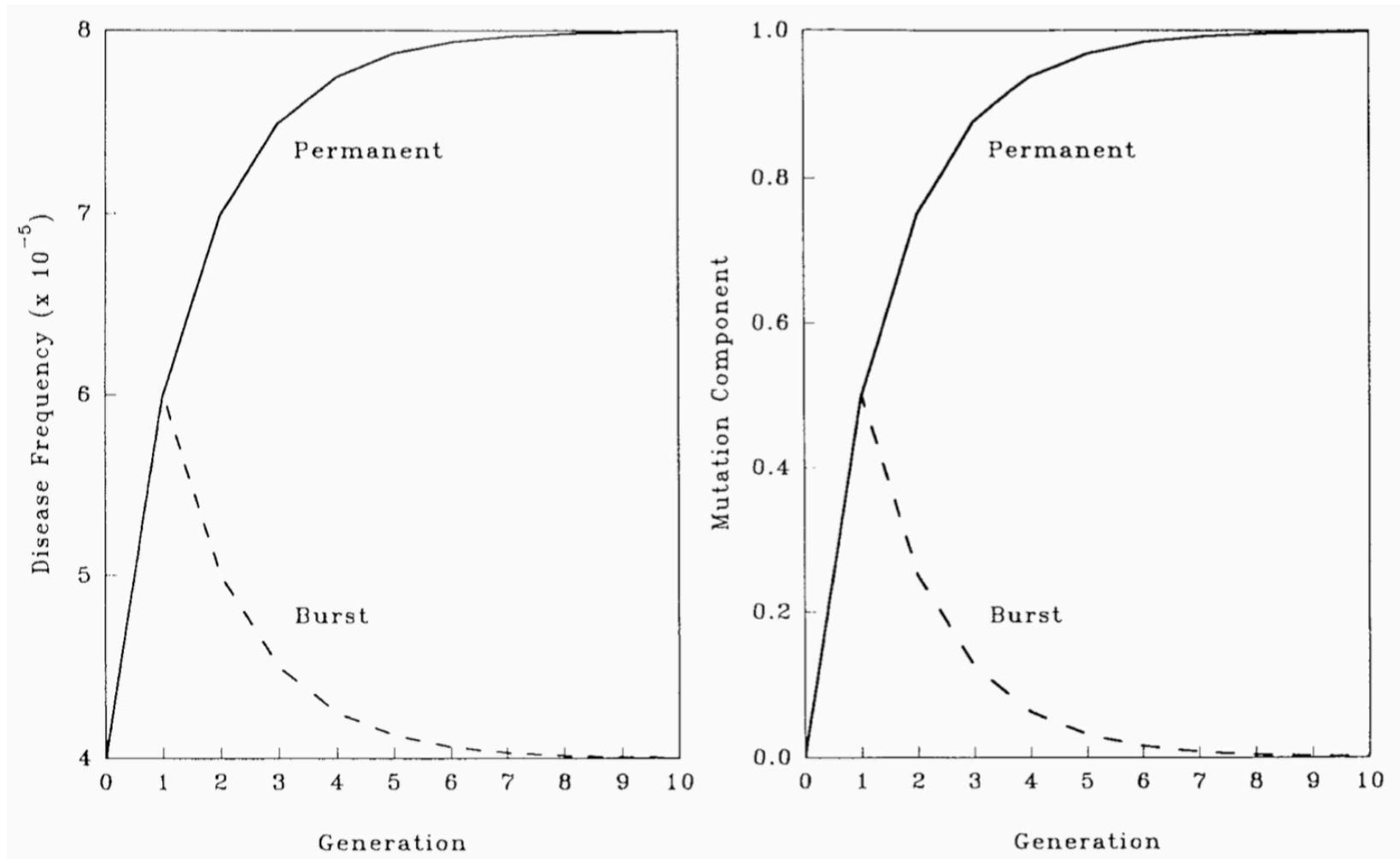
# Composante mutationnelle

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

# Composante mutationnelle

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

# Composante mutationnelle



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

# Composante mutationnelle

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

# Composante mutationnelle

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

# Composante mutationnelle

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

# Estimation du risque pour les différentes pathologies génétiques

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

# Estimation du risque pour les différentes pathologies génétiques

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

# Fréquence des pathologies génétiques

- Populations européennes (naissances vivantes) :
  - Autosomique dominant : 1,5%
  - Liées à l'X : 0,15%
  - Autosomique récessif : 0,75%
  - Anomalies chromosomiques : 0,4 %
  - Maladies chroniques (multifactorielles) : 65 % (de la population)
  - (Anomalies congénitales : 6 %)

# Rôle du père

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

# Taux de mutation spontané moyen

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

# Taux de mutations induites

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

# Taux de mutations induites

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

# Dose doublante

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

# Facteur de correction de récupération potentielle

- Jusqu'ici, pas de maladie génétique radio-induite retrouvée chez les descendants de personnes irradiées
- Mais recul faible, surtout pour les pathologiques récessives et multifactorielles
- Nombre d'enfants impliqués et doses auxquelles leurs parents ont été exposés sont trop faibles que pour obtenir une différence statistiquement significative

# Facteur de correction de récupération potentielle

- Seule une petite proportion de gènes humains importants du point de vue de la maladie est susceptible de réagir aux mutations induites
- Gènes étudiés jusqu'ici sont des gènes non indispensables à la survie

# Facteur de correction de récupération potentielle

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

# Facteur de correction de récupération potentielle

- Equation devient :  $P \times (1/DD) \times MC \times PRCF$
- Estimation de l'ICRP du risque d'effet héréditaire d'une irradiation est de 0,2 % par Sievert

---

---

# Effets héréditaires radio-induits

## Effets épigénétiques

---

---

# Effets épigénétiques

- Expression des gènes peut être modifiée sans qu'il y ait altération de l'ADN
  - Expression de gène augmentée ou diminuée
  - Gène activé ou rendu silencieux
- Méthylation de l'ADN, changements dans le « packaging » (histones) de l'ADN
- Peuvent être transmis à la descendance



CHROMOSOME

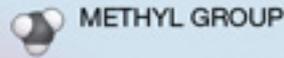
### EPIGENETIC MECHANISMS

are affected by these factors and processes:

- **Development** (in utero, childhood)
- **Environmental chemicals**
- **Drugs/Pharmaceuticals**
- **Aging**
- **Diet**

DNA

CHROMATIN



METHYL GROUP

#### DNA methylation

Methyl group (an epigenetic factor found in some dietary sources) can tag DNA and activate or repress genes.

### HEALTH ENDPOINTS

- **Cancer**
- **Autoimmune disease**
- **Mental disorders**
- **Diabetes**

EPIGENETIC FACTOR



HISTONE TAIL

GENE

HISTONE TAIL

HISTONE

DNA inaccessible, gene inactive

DNA accessible, gene active

#### Histone modification

The binding of epigenetic factors to histone "tails" alters the extent to which DNA is wrapped around histones and the availability of genes in the DNA to be activated.

Histones are proteins around which DNA can wind for compaction and gene regulation.

# Effets épigénétiques

- Marques épigénétiques sont normalement effacées pour la plus grand partie :
  - Juste après la fertilisation
  - Dans les cellules qui sont les précurseurs des futurs gamètes

# Effets épigénétiques

- Lors de la fertilisation, ce sont surtout les marques épigénétiques du père qui sont effacées
- Certaines marques épigénétiques peuvent ne pas être effacées chez les précurseurs des gamètes
- Les marques épigénétiques doivent persister lors des ces deux « reprogrammations » pour pouvoir être transmises à la descendance

# Conséquences des effets épigénétiques

- Oncogenèse
  - Certains cancers sont associés à la perte de méthylation globale dans le génome
  - Certains gènes suppresseurs de tumeurs peuvent être rendus silencieux par méthylation *de novo* de leur promoteur
- Comportement et psychisme
  - Y compris affections psychiatriques

# Conséquences des effets épigénétiques

- Pathologies cardiovasculaires
- Pathologies métaboliques (diabète, ...)
- Petite taille (famine néerlandaise 1944-45)
- ...
  
- Vaste champ d'exploration !

# Instabilité génomique

- Irradiation de souris mâles et femelles adultes peut entraîner une perte de méthylation de l'ADN avec instabilité génomique subséquente chez la descendance

# Instabilité génomique

- Ensemble de phénomènes par lesquels un dommage génomique et ses conséquences cellulaires sont exprimés de façon persistante après irradiation sur de nombreux cycles cellulaires
- Entraîne aberrations chromosomiques, mutations géniques et apoptose/mort cellulaire

# Instabilité génomique

- Semble varier avec le patrimoine génétique
- Peut s'associer dans certains cas à une déficience de la réponse au dommage de l'ADN



Dr Michaël Dupont  
Téléphone : +32 81 42 35 17  
michael.dupont@uclouvain.be

**Dinant • Godinne • Sainte-Elisabeth**

[www.chuucnamur.be](http://www.chuucnamur.be)

