DOMMAGES CELLULAIRES RADIO-INDUITS : APPEL AU CHANGEMENT DE PARADIGME

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 5, Septembre-Octobre 2019

Notre conception des effets biologiques des rayonnements ionisants est restée bloquée aux premières étapes de l'histoire de la radiobiologie selon les auteurs de cet article qui appellent à adopter un modèle de carcinogenèse intégrant les dernières avancées de la biologie moléculaire pour mieux évaluer les risques des faibles doses.

Construit par extrapolation des effets observés à fortes doses et appliqué depuis plus d'un demi-siècle, le modèle linéaire sans seuil prédit des dommages biologiques radio-induits directement proportionnels à la dose de rayonnement ionisant (RI) absorbée. Le second pilier de la radiobiologie est le modèle linéaire quadratique issu de la distinction entre les effets déterministes des RI – qui surviennent systématiquement et précocément au-dessus d'un seuil de dose et dont la gravité dépend de la dose – et les effets stochastiques, incertains et sans seuil, dont la probabilité de survenue, plus tardive, mais pas la gravité, augmente avec la dose. Ce modèle répond à une conception des dommages radio-induits centrés sur l'ADN (considéré comme la principale cible moléculaire des RI) datant des années 1960, selon laquelle une forte dose (de l'ordre d'1 à 2 gray [Gy] ou plus) provoque une cassure double brin potentiellement létale, tandis qu'une faible dose (inférieure à 0,5 Gy) provoque essentiellement des cassures simple brin facilement réparables, dont la cellule peut se remettre.

PREUVES CROISSANTES D'UNE CONCEPTION ERRONÉE

Une revue historique de la littérature dans le champ de la radiobiologie montre que si certains chercheurs ont tiqué à l'annonce du modèle linéaire sans seuil, la plupart ont accepté sans critique la notion de dommage cellulaire dépendant de la dose. Conformément au modèle quadratique, les études menées dans les années 1960 et 1970 postulaient qu'une cellule ayant survécu à l'irradiation était capable de répliquer son ADN aussi bien qu'une cellule jamais irradiée. Les premières publications contradictoires datent de la fin des années 1980, décrivant une moindre capacité de division des cellules irradiées malgré leur aspect normal (sept à dix cycles au maximum contre 60 à 70 pour les cellules témoins), ainsi que l'apparition de mutations et aberrations chromosomiques dans leur descendance, témoignant d'une instabilité génomique progressive. Les preuves expérimentales de ce phénomène se sont renforcées au

cours de la décennie suivante, puis un pas supplémentaire a été franchi avec l'émergence de travaux sur les effets indirects des RI (effets « *bystander* ») montrant que l'instabilité génomique pouvait également affecter des cellules voisines, et même distantes, de celles ayant été irradiées.

Pour les auteurs de cet article, ces travaux expérimentaux ne font pas que démolir le dogme des dommages radio-induits résultant d'une action directe et dose-dépendante sur l'ADN ; ils indiquent que les mécanismes de réponse biologique à une faible ou forte irradiation sont fondamentalement différents et que les faibles doses sont nettement plus dangereuses à moyen et long terme, et à l'échelle collective. L'exposition aiguë à une forte dose de RI produit des dommages compatibles avec le modèle linéaire, incluant la mort d'une proportion significative des cellules lésées (létalité sélective). L'exposition persistante à de faibles doses de RI (situation beaucoup moins exceptionnelle) induit des réactions tissulaires et systémiques (dont une inflammation chronique de bas grade) et, plus important encore pour la cancérogenèse, une instabilité génomique des cellules directement exposées, ainsi que de cellules non cibles.

L'ÉPIDÉMIOLOGIE À L'APPUI

Plusieurs leçons peuvent être tirées de l'accident de Tchernobyl survenu le 26 avril 1986, qui a exposé des millions d'Européens à des retombées radioactives. La première est la concentration sur un organe – la thyroïde – et un type histologique – le carcinome papillaire – des cas de cancers observés à court terme chez des enfants exposés *in utero* ou avant l'âge de deux ans, en relation avec la nature de l'exposition – iode 131 – et la fenêtre de sensibilité pré- et postnatale accrue au RI. La deuxième est l'augmentation plus lente et plus étendue géographiquement (non reconnue par tous) des cas de leucémie chez des enfants nés durant le pic de contamination de la chaîne alimentaire par les isotopes du césium (^{134}Cs et ^{137}Cs) et du strontium (^{90}Sr) à plus longue demi-vie que l'I^{131}. Aucun de ces deux événements n'était prédit par le modèle conçu sur la base des conséquences des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki qui ont exposé ponctuellement la population à des doses très importantes de radiations d'une tout autre nature par voie externe.

Cet événement dramatique a pu être doublement sélectif : à l'échelon du survivant (éradication des cellules irréversiblement endommagées) et de la population (décès rapide des individus massivement irradiés). L'accident de Tchernobyl, en revanche, offre l'opportunité d'une troisième leçon.

L'ÉPIGÉNÉTIQUE EN PERSPECTIVE

Comme d'autres agents auxquels les cellules germinales paternelles immatures peuvent être exposées durant la gamétogenèse, les RI sont susceptibles de laisser des marques épigénétiques transmissibles à la génération suivante (la méthylation de l'ADN étant la plus étudiée à ce jour). Ce mécanisme pourrait contribuer à la progression d'une instabilité génomique héritée d'un parent chroniquement exposé à de faibles doses de RI et expliquer des cas de cancer observés dans la descendance.

Alors que les dommages directs à l'ADN débouchent sur une alternative – la réparation ou la mort cellulaire – l'instabilité génomique a pour vocation de progresser au fil du temps et d'aboutir, à terme, à des mutations génétiques et des anomalies chromosomiques faisant le lit du cancer.

COMMENTAIRES

La difficile question des faibles doses

Laurence nous a transmis comme d'habitude des articles qu'elle et Pierre-André ont sélectionnés. Deux ont retenu mon attention, qui s'expriment sur des faibles doses, en l'occurrence de radiations ionisantes. Il s'agit des articles de Vaiserman *et al.* et de Burgio *et al.*

Ces deux bons articles de synthèse apportent des informations très sérieuses concernant les effets des radiations ionisantes sur lesquelles il ne semble pas utile d'apporter des commentaires, si ce n'est que l'expression « radiations ionisantes » est un mot valise englobant tout ce qui peut ioniser la matière, dont celle des êtres vivants. Cela va du rayonnement ultraviolet (UV) lointain aux rayons Gamma, sans oublier les radiations d'origine nucléaire. Il peut ainsi s'agir d'ondes ou de matière (particules alpha). Deux effets principaux doivent être pris en considération : l'épaisseur optique μ (correspondant à la diminution du flux incident de 1/e) et le processus d'ionisation qui dépend de l'énergie photonique incidente : pour faire simple, pour les énergies de quelques 1 000 kJ/mole de photons il pourra s'agir d'une seule ionisation ; aux énergies supérieures (rayons Gamma par exemple), la littérature montre l'existence de processus d'ionisation multiples. Il y a donc nécessité de connaitre μ et les processus en cause pour disposer d'une estimation quantitative des doses/kg reçues et de leurs effets.

Ce que l'on sait, c'est que sur l'homme, les dangers aux fortes doses sont réels avec des possibilités de cancers (que l'on peut soigner également par radiothérapie) et que la réglementation très stricte vise l'exposition la plus proche que possible de zéro (alors qu'il existe un rayonnement ionisant d'origine naturelle). Sur ces bases, les enquêtes épidémiologiques ont des difficultés de démonstration de relations causes-effets, sauf naturellement quand les expositions sont importantes (voisinage de zones fortement contaminées). On est donc loin des faibles doses pour lesquelles le signal est noyé dans du bruit d'origines très diverses et de surcroît avec des effets à long ou très long terme. C'est bien ce que montrent ces deux articles bien documentés.

Par ailleurs, en dehors des aspects épidémiologiques, des études complémentaires en toxicologie devraient être mises en place. Mais quand on parle de faibles doses, il faut travailler sur des effets faibles en termes d'effets mesurables, dans des temps qui ne sont pas le temps de la recherche ni celui de la vie des animaux de laboratoire qui servent aux expériences... Les faibles doses relèvent d'une vraie problématique qui risque de rester ouverte encore pendant longtemps. De quoi illustrer pour le profane l'impuissance de la science à apporter des conclusions claires et si possible définitives aux questions légitimes des citoyens.

Jean-Claude André

Publication analysée : **Burgio E[1], Piscitelli P, Migliore L. Ionizing radiation and human health: reviewing models of exposure and mechanisms of cellular damage. An epigenetic perspective.** *Int J Environ Res Public Health* 2018 ; 15 : 1971. doi: 10.3390/ijerph15091971

[1] European Cancer and Environment Research-ECERI, Bruxelles, Belgique.