RADIATIONS ET ÊTRES VIVANTS*

R. SCHAEFFER*

(Manuscrit reçu le 5 décembre 1974)

RÉSUMÉ

L'article traite des effets biologiques des rayonnements chez les individus irradiés et chez les descendants de ces individus.

Chez les individus irradiés, la relation dose-effet est linéaire seulement si le débit de dose présente une valeur très élevée correspondant à la saturation du processus de restauration. Dans les autres cas, cette relation est représentée par une sigmoïde, qui s'écarte d'autant plus de la droite précédente que la durée de l'irradiation est grande. Les expressions mathématiques traduisant le passage de la droite à la sigmoïde sont données. Leur application montre que l'irradiation continue des populations au rythme du débit de dose maximal admissible de 500 millirems par an délivré à l'ensemble du corps (gonades exceptées) provoquerait moins d'une leucémie par an dans le monde entier.

L'étude des effets chez les descendants des individus irradiés est basée sur l'extrapolation des résultats expérimentaux obtenus sur des animaux appartenant à des espèces classées à des niveaux différents dans l'échelle de l'évolution. Les insectes sont pris comme exemple parmi les espèces les moins évoluées : ils sont très résistants à une irradiation instantanée de plusieurs centaines de milliers de rems, mais l'irradiation de générations successives conduit à un cumul progressif de gènes mutés ou d'aberrations chromosomiques, qui se manifeste par l'apparition d'une proportion de plus en plus grande de dommages chez les descendants. La souris, plus évoluée que les insectes, présente des caractéristiques inverses : elle est moins résistante à une irradiation instantanée, mais le cumul ci-dessus mentionné est chez elle beaucoup moins apparent. L'explication serait donnée par le nombre minimal de gènes mutés dont l'action combinée est nécessaire pour faire apparaître le dommage. Le calcul montre que ce nombre serait de deux chez la souris, alors qu'un seul gène suffit chez les insectes. Si l'on adopte pour l'homme un degré de polygénie supérieur, soit un nombre d'au moins quatre gènes comme les récentes découvertes sur les maladies héréditaires l'ont mis en évidence, l'irradiation des générations successives de Français au rythme du débit de dose maximal admissible pour les gonades de 170 millirems par an n'engendrerait l'apparition d'aucun dommage avant 600 ans.

Sans admettre de seuils d'action des rayonnements, l'étude démontre donc une absence pratique de dommages si les normes actuelles de radioprotection sont respectées.

(*) Extrait de « Cahiers des Ingénieurs Agronomes » n° 284, mars 1974. (Revue éditée par la Société d'Etudes des Anciens Elèves de l'Institut National Agronomique, 5, quai Voltaire, 75007 Paris).

ABSTRACT

The biological effects of radiation were studied in irradiated individuals and their offspring.

In irradiated individuals, the dose-effect relationship is linear only at very high dose rates corresponding to saturated recovery processes. At other dose rates, the relationship is described by a sigmoid deviating from linearity as the exposure duration is longer. The transition from a straight line to a sigmoid is expressed by mathematical formulas that show that continuous exposure of populations at the maximum permissible dose rate of 500 mrem/y to the whole body (gonads excluded) should induce less than one leukemia per year in the world.

The study of the effects on the offspring of irradiated individuals was based on the extrapolation of experimental results obtained with animals belonging to species at various evolution levels. Among the less evolved species, insects are highly resistant to instantaneous exposure of several hundred thousand rems, but exposure of successive generations results in a progressive cumulation of mutated genes or chromosome aberrations, as shown by the appearance of still higher ratio of damages in the offspring. Conversely, at a higher degree of evolution, mice are less resistant to instantaneous exposure but the cumulation is much less apparent. This could be explained by the minimum number of mutated genes whose combined action is required to reveal the damage. It has been calculated that it should be two genes in the mouse, and only one in insects. If a higher degree of polygeny is taken for man, viz at least 4 genes, as evidenced by the late discoveries on hereditary diseases, then the exposure of successive generations of french population at the maximum permissible dose rate of 170 mrem/y to gonads should bring about no damage before 600 year's time.

Without assuming any threshold to the action of radiation, it is demonstrated that there must occur practically no damage provided the present radiation protection standards are respected.

Le présent article fut rédigé pour répondre à une demande de l'Association des Anciens Elèves de l'Institut National Agronomique désireuse de s'informer sur les dangers d'irradiation que le développement de l'industrie nucléaire pourrait faire courir aux populations. Il était précisé que l'auteur faisait part du résultat de ses propres réflexions, indépendamment de toute position officielle qui a pu être prise sur la question.

L'énergie que les radiations délivrent à l'organisme par unité de masse est représentée par la *dose*, qui s'exprime en *rad**, le *rem*, qui en plus tient compte du mode de répartition spatiale de cette énergie selon le type de rayonnement considéré, est l'équivalent d'un rad de rayons X.

La puissance avec laquelle l'énergie est délivrée est représentée par le *débit de dose*, égal au quotient de la dose par la durée de l'irradiation.

En radioprotection, on doit prendre en compte, comme en mécanique, ces deux grandeurs.

Ce principe a été parfaitement respecté par la Commission Internationale de Protection Radiologique (C.I.P.R.) dans la fixation des limites d'irradiation

(*) Le rad est égal à un centième de joule par kilogramme.

qu'elle a recommandé d'appliquer pour la protection des travailleurs de l'industrie nucléaire et celle des populations [1], recommandations qui ont été ensuite reprises sous forme de règlement par la législation française [2].

En effet, cette Commission a pris soin de préciser les débits de dose moyens au rythme desquels des doses pourraient être accumulées sans grand danger tout au cours de la vie. Ces débits de dose sont souvent appelés de façon abrégée « *doses maximales admissibles* » (D.M.A.) et cette simplification du langage a pu prêter à confusion ; en fait, il convient de sous-entendre « *doses maximales admissibles par unité de temps* », ce qui revient à dire « *débits de dose maximaux admissibles* ». Par exemple, la C.I.P.R. a fixé la limite d'irradiation de l'ensemble de l'organisme à 3 rems par trimestre pour les travailleurs, à 0,5 rem par an pour les personnes du public vivant dans le voisinage des installations nucléaires, à 5 rems en 30 ans (soit 170 mrems par an) pour les grandes populations, plus exposées au risque génétique que les groupes locaux. Il est vrai qu'elle a toléré qu'en cas de nécessité les 3 rems permis pour les travailleurs par trimestre soient reçus en une seule fois, mais elle s'est empressée d'ajouter : « Comme nos connaissances scientifiques sur les effets biologiques de débits de dose différents sont insuffisantes, il faut éviter dans toute la mesure du possible les doses uniques de l'ordre de 3 rems. » De toute façon, les doses que les populations peuvent recevoir en raison des effluents radioactifs de l'industrie nucléaire sont certainement à peu près uniformément réparties dans le temps, puisque ces rejets sont eux-mêmes étalés dans le temps en fonction du débit du cours d'eau ou des conditions météorologiques, et que l'irradiation de l'organisme par contamination interne se prolonge jusqu'à l'élimination des radionucléides des organes où ils se sont fixés.

La C.I.P.R. a publié ses recommandations en 1958, époque à laquelle elle ne disposait que de peu de renseignements sur la loi de variation de la fréquence des effets en fonction de la dose et du débit de dose. Aussi a-t-elle établi ses normes, non à partir du calcul d'un risque, mais en se référant simplement aux débits de dose qui avaient été reçus sans dommage apparent par certains groupes d'individus, tels que les travailleurs sous rayonnement de la dernière génération, les sujets malades traités à titre thérapeutique par irradiation externe ou contamination interne, etc. Pour le risque génétique, la C.I.P.R. s'est basée sur le niveau moyen de la radioactivité naturelle, de l'ordre de 100 à 150 mrem par an, valeur qu'elle a jugé pouvoir approximativement doubler en ajoutant une irradiation artificielle de 170 mrem par an.

Toutefois, pour que ces niveaux de référence puissent être considérés comme des seuils en dessous desquels aucun dommage ne pourrait apparaître, il aurait fallu que le nombre d'individus observés fût très grand. En effet, on peut comparer une population irradiée à un sac contenant par exemple cent mille billes dont seulement quelques-unes, de couleur noire, représenteraient les individus atteints et toutes les autres, de couleur blanche, les individus exempts d'effet. Or, si l'on tire un nombre réduit de ces billes, il y a peu de chances pour que l'une des rares billes noires soit extraite et pourtant on ne saurait conclure, au vu de ce tirage, à l'absence de ces dernières ; pour avoir une idée de la proportion réelle, il faudrait vider la quasi-totalité du sac. Il en est de même pour l'observation des effets des radiations où il faut permettre

au hasard de l'échantillonnage de développer toutes ses possibilités. Cette difficulté est encore accrue par le fait que les effets des radiations ne sont pas spécifiques mais ont aussi des causes naturelles : les fluctuations du taux d'apparition naturelle autour de sa valeur moyenne peuvent masquer les effets dus aux rayonnements. C'est pour toutes ces raisons que la C.I.P.R. a admis, à l'époque, qu'un certain risque pouvait subsister en dessous de ses normes et qu'elle a recommandé, avec un scrupule auquel il convient de rendre hommage, de « maintenir toutes les doses à des valeurs aussi faibles que les conditions de la pratique le permettent et d'éviter toute exposition inutile » ; elle a tenu à souligner ce caractère non absolu et, par conséquent, quelque peu conventionnel de ses normes en les qualifiant d'« admissibles ».

Depuis 1958, des progrès ont été réalisés dans la recherche de la variation du taux des effets radioinduits en fonction de la dose et du débit de dose. Compte tenu de la remarque précédente, ces recherches ont dû porter sur de fortes valeurs de ces deux grandeurs pour aboutir à des résultats suffisamment précis à partir de l'observation d'échantillons de taille limitée. Nous allons voir que l'extrapolation de ces résultats aux faibles doses, qui correspondraient au niveau des normes de la C.I.P.R., conduit à des conclusions très rassurantes.

Nous envisagerons les effets biologiques des rayonnements successivement chez les individus irradiés et chez les descendants de ces individus.

1. EFFETS BIOLOGIQUES DES RADIATIONS CHEZ LES INDIVIDUS IRRADIÉS

L'étude des sujets anglais atteints de spondylarthrite ankylosante [3] et traités à titre thérapeutique par les rayons X, ainsi que celle des Japonais irradiés par les bombes de Hiroshima et Nagasaki [4], ont montré que, pour des doses absorbées supérieures à une centaine de rems, le taux des leucémies radioinduites pouvait être considéré comme approximativement proportionnel à la dose (fig. 1).

Si nous désignons par I l'incidence, c'est-à-dire le taux de l'effet biologique radioinduit, et par D la dose, il existerait donc une relation sensiblement linéaire entre ces deux grandeurs :

$$I = a D \quad (1)$$

Les pentes des droites ainsi trouvées étaient les suivantes * en nombre annuel de leucémies par million d'individus et par rem :

— sujets irradiés pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante :

$$1,3 \pm 0,75$$

(*) Les rems pris en compte dans les deux cas sont ceux reçus par l'ensemble de la moelle osseuse fertile (dont les lésions sont responsables de la leucémie), compte tenu de l'atténuation des rayonnements dans l'organisme et d'un facteur de qualité égal à 5 pour les neutrons.

Les pentes indiquées avec leurs intervalles de confiance ($P = 0,05$) sont celles de la droite des moindres carrés pondérée.

— habitants de Hiroshima et Nagasaki :

$$2,0 \pm 0,70$$

FIG. 1. — Théorie de la variation linéaire de l'effet en fonction de la dose.

FIG. 2. — Variation de la pente « a » de la droite en fonction du débit de dose « d ».

Plus récemment, une étude [5] a été entreprise par un chercheur de l'Université de Rochester, L.H. HEMPELMAN, sur les nombreux cancers de la thyroïde qui se sont déclarés après un temps de latence de quelques décennies chez les sujets américains dont le thymus avait été systématiquement irradié peu après la naissance (on pensait à l'époque favoriser le développement de l'enfant par cette pratique !). Cette étude montre une assez bonne relation linéaire entre le taux des cancers et la dose, même pour des valeurs modérées de cette dernière s'abaissant jusqu'à 20 rems ; elle confirme donc les deux observations antérieures.

Il n'y a aucune raison d'admettre que cette relation linéaire cesserait d'exister dans le domaine des faibles doses et nous ne remettons pas en cause son principe.

Mais il convient d'apporter une précision capitale : toutes les études qui ont vérifié la relation linéaire ont porté sur des irradiations faites soit à des débits de dose variables mais très élevés, soit à des débits de dose maintenus sensiblement constants. Le premier cas est celui des habitants de Hiroshima et Nagasaki, dont la durée d'irradiation par l'éclair de la bombe puis par le nuage radioactif n'a pas dépassé dix à vingt secondes. Le second cas se rapporte à la plupart des traitements thérapeutiques ; par exemple, le thymus des enfants américains fut irradié à l'aide d'appareils débitant tous 50 rads par minute, la variation de la dose délivrée étant obtenue par la variation de la durée de l'exposition à chaque séance ou le nombre de traitements.

Il nous faut donc rechercher quelle peut être l'influence du débit de dose sur la position de la droite.

Un chercheur du Centre d'Oak Ridge, W.L. RUSSELL [6, 7] a irradié les cellules germinales de dizaines de milliers de souris à différentes doses en faisant varier la valeur du débit de dose sur un large éventail. Il a recherché les taux de mutation qui en résultaient en observant les changements intervenus dans sept caractères (couleur du poil et des yeux, longueur des oreilles) appa-

rents chez les descendants de ces souris. Il a pu constater, de cette manière, que la pente a de la droite reliant le taux de l'effet à la dose croissait avec le débit de dose d jusqu'à atteindre un maximum K_0 correspondant à la saturation du processus de restauration, comme schématisé sur la figure 2.

Cette variation peut s'exprimer par une somme d'exponentielles d'exposants négatifs, soustraite du terme constant K_0 :

$$a = K_0 - \sum_{i=1}^n K_i e^{-k_i d}. \quad (2)$$

D'autres observations, concernant cette fois des effets somatiques, montrent que cette loi serait générale. D'ailleurs, une théorie récente admet que la plupart des effets somatiques différés résulteraient d'une atteinte des gènes localisés dans les noyaux des cellules somatiques en cause et qui contrôlent la synthèse des protéines par ces cellules. Le mécanisme qui serait à la base de tout effet radioinduit résiderait donc dans la mutation de gènes, l'expression « mutations somatiques » désignant celles qui surviennent dans les cellules somatiques, tandis que l'expression « mutations génétiques » est réservée à celles qui interviennent dans les cellules germinales transmettant les caractères héréditaires. Dans ces conditions, il paraît tout à fait indiqué d'étendre aux effets somatiques l'usage d'un modèle mathématique traduisant une loi relative à l'une des formes apparentes de l'altération génique.

Il est facile de déduire directement des résultats expérimentaux de W.L. RUSSELL les valeurs numériques des constantes K_0 , K_i , et k_i propres aux mutations génétiques de la souris*. En ce qui concerne les leucémies radioinduites chez l'homme, on peut tenter de calculer ces constantes en mettant à profit les valeurs différentes** que présentent les pentes des droites obtenues dans le cas de Hiroshima et Nagasaki et celui des sujets anglais atteints de spondylarthrite ankylosante; pour simplifier, on ne considérera qu'une seule exponentielle et on admettra que la courbe de la figure 2 prolongée passerait par l'origine des coordonnées.

Les valeurs modales de ces constantes sont rapportées dans le tableau I, où le rem par heure est pris pour unité de dose.

Remplaçons a par son expression (2) dans l'équation (1) qui reste toujours valable, et exprimons le débit de dose d en fonction de la durée t de l'irradiation ($d = D/t$). Il vient :

$$I = K_0 D - D \sum_{i=1}^n K_i e^{-k_i D/t}. \quad (3)$$

(*) Les débits de dose sur lesquels ces expériences ont porté ne sont pas descendus en dessous de 1 mrem/min. Dans l'ignorance des exponentielles correspondant aux débits de dose plus faibles nous adoptons prudemment comme limite inférieure du taux de mutation la valeur obtenue pour 1 mrem/min.

(**) Les valeurs des pentes de ces deux droites ne sont pas significativement différentes au sens rigoureux que les statisticiens confèrent à cette expression. Néanmoins, la probabilité pour qu'elles diffèrent est de 88 %, de sorte que nous avons moins de chances de nous tromper en les considérant comme différentes que comme égales.

TABLEAU I

VALEURS NUMÉRIQUES DES CONSTANTES K_0 , K_1 , ET k_1 SELON L'EFFET CONSIDÉRÉ
(le débit de dose étant exprimé en rem par heure)

I	K_0	K_1	k_1	K_2	k_2
Taux moyen de mutations par locus des gamètes des deux sexes, chez la souris	5×10^{-7}	$2,2 \times 10^{-7}$	6×10^{-3}	$2,3 \times 10^{-7}$	8×10^{-5}
Taux moyen annuel de leucémies, chez l'Homme	2×10^{-6}	2×10^{-6}	5×10^{-3}	—	—

FIG. 3. — Variation du taux moyen I de mutations par locus des gamètes des deux sexes chez la souris en fonction de la dose (domaine des faibles doses) pour trois durées différentes de l'exposition : $t = 1$ minute, 1 heure, 1 jour.

S'il s'agit de faibles débits de dose, la valeur de $k_i D/t$ est très petite et l'on peut remplacer chaque exponentielle par son développement limité au premier ordre :

$$I = D \left(K_0 - \sum_{i=1}^n K_i \right) + \frac{D^2}{t} \sum_{i=1}^n K_i k_i. \quad (4)$$

Pour une durée d'exposition t donnée, l'expression de la variation de I en fonction de D est donc une équation du deuxième degré, représentée graphiquement par une *parabole*. Ce résultat mathématique se conçoit aisément : pour une valeur de t constante, le débit de dose varie dans le même sens que la dose et il en est de même pour la pente de la droite.

A titre d'exemple, j'ai représenté sur la figure 3 le graphe correspondant au taux de mutations génétiques de la souris pour trois valeurs de $t = 1$ minute, 1 heure et 1 jour. Si l'on considérait une gamme plus étendue de doses, ces paraboles seraient prolongées par une *sigmoïde* (fig. 4) atteignant la droite de pente K_0 d'autant plus rapidement que t est petit.

FIG. 4. — Variation générale du taux I d'un effet biologique radioinduit en fonction de la dose, selon la valeur de la durée t de l'irradiation.

On mesure ainsi toute l'importance que présente la prise en considération de la durée pendant laquelle les doses sont délivrées. Il serait vain de vouloir représenter un effet radioinduit par une seule courbe : il lui correspond, en réalité, une *infinité de courbes*, la forme et la position de chacune d'elles dépendant de la valeur de t . Cette multiplicité des courbes peut expliquer les résultats apparemment contradictoires que l'on serait tenté de relever dans la littérature si l'on ne tenait pas compte de la durée de l'irradiation *.

(*) Par exemple, le taux des cancers osseux observés à la suite de fortes contaminations internes par le radium [8] est représenté, en fonction de la dose absorbée dans le squelette, par une droite ou une sigmoïde selon qu'il s'agit de l'isotope 224 ou de l'isotope 226. Les périodes très différentes de décroissance de ces isotopes (respectivement 3,6 jours et 1 600 ans) peuvent expliquer cette différence : la même dose est délivrée dans le premier cas en un temps très court, dans le deuxième en un temps très long.

Appliquons l'équation (3) ou (4) aux débits de dose maximaux admissibles recommandés par la C.I.P.R. :

a) taux moyen de mutations par locus des gamètes des deux sexes, chez la souris. Si l'on adopte pour l'homme la loi observée chez la souris, le débit de dose maximal admissible étant de 5 rems en 30 ans (âge moyen de procréation), on a :

$$D = 5 \text{ rems}, t = 2,6 \times 10^5 \text{ h},$$

d'où :

$$I = 2,5 \times 10^{-7}$$

b) taux moyen annuel de leucémies chez l'homme. Le débit de dose maximal admissible aux organes hématopoïétiques responsables de cette maladie (moelle osseuse fertile) étant de 0,5 rem par an pour toutes les populations, on a, pour une durée moyenne de vie de 60 ans :

$$D = 30 \text{ rems}, t = 5,3 \times 10^5 \text{ h},$$

d'où :

$$I = 2 \times 10^{-11}$$

Ainsi donc, même la taille de la population mondiale (3,5 milliards d'individus) ne serait pas suffisante pour faire apparaître une leucémie radioinduite chaque année ! C'est dire que les normes recommandées par la C.I.P.R. sont très prudentes.

Ce résultat est à comparer à celui que donnerait la simple application de la relation linéaire observée à Hiroshima et Nagasaki = 200 000 leucémies radioinduites par an. Cette manière de calculer, malheureusement encore trop répandue, est, comme nous venons de le voir, complètement fautive.

2. EFFETS BIOLOGIQUES DES RADIATIONS CHEZ LES DESCENDANTS DES INDIVIDUS IRRADIÉS

Les premières irradiations expérimentales [9] réalisées sur animaux pour étudier ces effets remontent déjà à près d'un demi-siècle (1927). Elles portèrent sur la drosophile, appelée communément « mouche du vinaigre » ou « mouche des fruits ». Ce petit diptère fut choisi par les généticiens en raison de sa très grande fécondité et de sa multiplication rapide (plusieurs centaines de descendants par génération issue d'un seul couple et deux générations par mois) ; en outre, ses glandes salivaires possèdent des chromosomes géants (quelques dixièmes de millimètre), presque visibles à l'œil nu, dont les gènes sont facilement repérables sous la forme de bandes transversales alternativement sombres et claires ; enfin, la drosophile compte de nombreuses races (400).

En irradiant les spermatozoïdes de générations successives de drosophile à forte dose (quelques milliers de rems), le généticien américain H.J. MULLER obtint des taux de mortalité et de malformation progressivement croissants, prouvant de cette manière qu'il existait un *cumul* des mutations transmises

d'une génération à l'autre, capable d'aboutir après irradiation de quelques dizaines de générations à un abaissement considérable de la viabilité ou de l'état de santé des descendants [10].

FIG. 5. — Valeurs de la dose létale (DL 50/30) pour différents groupes d'êtres vivants.

Ces résultats spectaculaires éveillèrent la conscience publique sur les dangers génétiques des radiations. Cette crainte était d'autant plus justifiée que les insectes se classent parmi les êtres les plus radiorésistants, comme le montre la figure 5 relative à la dose qu'il est nécessaire de délivrer en un court instant à l'ensemble de l'organisme pour tuer 50 % des individus d'une population dans les 30 jours qui suivent [11, 12]. Cette dose létale, exprimée par le symbole DL 50/30, est comprise entre 10 000 et 300 000 rems pour les insectes, alors qu'elle n'est que de 300 à 600 rems pour l'Homme ! Ces différences de radiorésistance seraient dues, entre autres facteurs, à la teneur de la cellule en acide désoxyribonucléique (ADN) dont les gènes sont constitués. Du reste, le taux de mutation moyen par locus et par rem chez la drosophile s'avéra quinze fois plus petit que le taux observé dans les mêmes conditions chez la souris [13].

On pouvait donc craindre que l'évaluation des risques auxquels l'homme est exposé soit gravement erronée par défaut, si l'on se basait sur les données expérimentales de la mouche, elles-mêmes déjà assez inquiétantes. Nous allons voir que les progrès réalisés ces dernières années dans la connaissance du patrimoine héréditaire des mammifères et de l'homme en particulier permettent, au contraire, de donner de ces expériences une interprétation rassurante.

Pour bien faire comprendre cette question, il est peut-être opportun de rappeler quelques notions élémentaires de génétique.

Les gènes occupent une place déterminée, appelée locus, sur les chromosomes de la cellule. Chaque individu résulte du développement d'un œuf, appelé zygote, produit de la fusion des gamètes des deux sexes. Il reçoit de chacun de ses parents la moitié du nombre de ses chromosomes. Il contient donc deux exemplaires de chaque locus, l'un sur le chromosome d'origine paternelle, l'autre sur le chromosome d'origine maternelle. Si ces deux loci sont occupés par le même gène, on dit que l'individu est homozygote vis-à-vis de ce gène; s'ils sont occupés par deux gènes différents, on dit que l'individu est hétérozygote pour chacun de ces gènes. Dans ce dernier état, l'un des deux gènes peut cacher l'effet de l'autre : il est dit dominant, tandis que l'autre est dit récessif. Les gènes mutés par les radiations sont, pour la plupart, ni complètement dominants, ni complètement récessifs par rapport au gène normal : ils présentent une légère dominance [10], dont nous désignons la valeur, qui peut varier de 0 à 1, par la lettre h .

On a constaté que beaucoup de ces gènes mutés ont un effet pernicieux et H.J. MULLER a désigné par « mort génétique » la mort prématurée ou l'incapacité de l'individu à se reproduire par suite d'altérations fonctionnelles ou malformations que la mutation a occasionnées dans l'organisme ; dans le premier cas le caractère est dit *léta*l, dans le second *semiléta*l (dans les populations humaines, ce second cas est le plus à redouter, car il se mesure en termes de souffrances pour l'individu et d'afflictions pour sa famille). Mais tous les zygotes qui renferment un ou plusieurs gènes mutés ne sont pas voués à une telle mort ; cela dépend notamment de la place que le gène atteint par la mutation occupe dans le contexte génétique de l'individu considéré, car la nature des autres gènes associés au gène muté ainsi que la distribution topographique des gènes les uns par rapport aux autres ont aussi leur importance (« effet de position »). La probabilité pour que cet arrangement soit défavorable définit donc, toutes choses égales par ailleurs, la fraction des zygotes mutés qui se trouvera réellement affectée par la mutation : on l'appelle *coefficient de sélection* *. Si l'on désigne par S_1 ce coefficient pour les homozygotes, sa valeur pour les hétérozygotes est $S_2 = S_1 \times h$.

Si chaque génération est irradiée, un grand nombre d'individus (ceux qui sont soustraits à l'action de la sélection) réussiront à se reproduire ; il y aura cumul des gènes mutés de génération en génération, et, parallèlement, augmentation du nombre des « morts génétiques » à chaque génération. Il arrivera un moment où les pertes du gène muté entraînées par ces morts compenseront ses apports : la fréquence des « morts génétiques » atteindra un *équilibre*.

Ici intervient une question fondamentale, dont le Comité Scientifique des Nations-Unies sur les Effets des Rayonnements Ionisants s'est déjà préoccupé en 1962. On peut se demander si la présence d'un seul gène muté, occupant un ou deux loci selon que l'individu est hétérozygote ou homozygote, est suffisante pour que le caractère léta

(*) Au point de vue de la sélection, on peut donc considérer comme des mutations les aberrations chromosomiques (ruptures, inversions et translocations de chromosomes) que l'irradiation occasionne en plus de l'altération du gène lui-même, puisque ces aberrations modifient la position des gènes les uns par rapport aux autres [14].

tenu de la sélection (on dit alors qu'il y a *monogénie*), ou si la présence d'un nombre minimal x de gènes mutés différents est nécessaire (on parle alors de *polygénie*). En effet, il est de plus en plus reconnu que, du moins chez les êtres évolués, beaucoup de caractères dépendent, dans leur réalisation, de plusieurs gènes dont les effets s'additionnent pour aboutir à des manifestations d'intensité graduelle [14].

Je donne ci-dessous la formule de récurrence qui permet de calculer la fréquence q d'un gène muté à une génération $n+1$ à partir de celle existant à la génération précédente n , en fonction de x et du taux de mutation μ par gamète.

$$q_{n+1} = \frac{q_n + (1-q_n) \frac{\mu}{x} - S_1 q_n^{2x} - \frac{S_2}{2} [2(1-q_n) q_n]^x}{1 - S_1 q_n^{2x} - S_2 [2(1-q_n) q_n]^x}. \quad (5)$$

La fréquence f_n des morts génétiques est donnée, en fonction de q_n , par l'expression :

$$f_n = S_1 q_n^{2x} + S_2 [2(1-q_n) q_n]^x. \quad (6)$$

Les valeurs de S_1 , h et x trouvées par H.J. Muller pour la drosophile sont les suivantes :

$$S_1 = 0,5$$

$$h = 0,05 \text{ d'où } S_2 = 0,5 \times 0,05 = 0,025$$

$$x = 1$$

Le type génétique de la drosophile serait donc, pour le caractère létal ou semilétal, celui de la *monogénie*. C'est la raison pour laquelle les dommages causés aux descendants de générations successives irradiées se révélèrent si importants.

Afin de se rapprocher de l'homme, les expériences ultérieures portèrent sur un mammifère : la souris. Un chercheur du Centre de Los Alamos, J.F. SPALDING [15] (avec qui je me suis entretenu de cette question aux Etats-Unis), a irradié à 200 rems les spermatogonies des souris mâles de 45 générations successives avec un débit de dose très élevé (50 rem/min) : il n'a pas retrouvé les résultats obtenus par H.J. MULLER avec la drosophile, mais il a constaté que l'équilibre s'établissait beaucoup plus rapidement au plus tard à la sixième génération, avec une fréquence de « morts génétiques » relativement faible *, qui ne dépassait pas en moyenne 15 p. cent, bien que la souris soit plus radiosensible que la mouche !

Appliquons les équations (5) et (6) à ce cas, en choisissant pour x trois valeurs possibles : 1, 2 et 4. La valeur du taux de mutation par locus, est donnée par l'application de l'équation (3) (§ 1) à la dose moyenne (100 rems) qui,

(*) Il s'agissait essentiellement de manifestations de caractère semilétal, sous la forme d'une incapacité d'une partie de la progéniture de survivre au sevrage.

délivrée aux individus des deux sexes, serait approximativement équivalente à celle donnée aux mâles seuls * :

$$I = 3 \times 10^{-5}$$

Le nombre haploïde de loci comptés *de visu* sur les chromosomes géants des glandes salivaires de la drosophile étant de 5161, le nombre de loci dans les gamètes de la souris est estimé au double pour tenir compte de la plus grande teneur en ADN. On a donc :

$$\mu = I \times 10^4 = 0,3$$

Pour les coefficients de sélection S_1 et S_2 , nous pouvons admettre que la probabilité totale d'un arrangement défavorable est égale à la somme des probabilités partielles qui correspondent à chaque gène muté, c'est-à-dire que les valeurs trouvées pour la drosophile sont à multiplier par x (le produit étant, en tout état de cause, limité à l'unité) :

$$S_1 = 0,5x$$

$$S_2 = 0,025x$$

FIG. 6. — Variation théorique de la fréquence f des « morts génétiques » chez la souris en fonction du nombre n de générations écoulées, selon le nombre x de gènes mutés nécessaire pour faire apparaître le caractère létal ou semilétal (irradiation des mâles de chaque génération à 200 rems avec un débit de dose de 50 rem/min).

(*) En outre, nous tenons compte du fait que l'irradiation limitée aux gamètes mâles prive la première génération de mutants homozygotes.

Les résultats de ce calcul sont représentés graphiquement par les courbes de la figure 6. Il apparaît que la courbe $x = 2$ concorde de la façon la plus satisfaisante avec les observations de J.F. SPALDING. Le type génétique chez la souris serait donc, pour le caractère létal ou semilétal, celui de la *digénie*.

Ainsi, à la radiosensibilité plus grande des êtres évolués s'opposerait un mécanisme héréditaire plus élaboré qui tendrait à protéger la descendance contre les méfaits de la mutation.

Le degré de polygénie chez l'homme serait encore supérieur. En effet, le patrimoine héréditaire de l'homme est plus complexe que celui de la souris. Par exemple, chez l'homme, la différence de coloration entre la race noire et la race blanche est due à l'action conjuguée de 6 ou 7 loci. Beaucoup de maladies héréditaires que l'on croyait être dues à l'action d'un seul gène sont en réalité dues à l'action combinée de plusieurs gènes ; tel est le cas de la phénylcétonurie (crises d'épilepsie), de la glycogénose (nanisme et obésité infantile), de l'idiotie amaurotique infantile, de la spina-bifida (fissure de la colonne vertébrale), de l'hypercholestérolémie (infarctus précoce du myocarde), etc.

FIG. 7. — Variation théorique de la fréquence f des « morts génétiques » chez l'homme en fonction du nombre n de générations écoulées, selon le nombre x de gènes mutés nécessaire pour faire apparaître le caractère létal ou semilétal (irradiation de chaque génération au débit de dose maximal admissible de 170 mrem/an).

Refaisons pour l'homme le même calcul que pour la souris, en adoptant la valeur de I calculée au § 1, puisque nous devons considérer que chaque génération peut être irradiée au niveau du débit de dose maximal admissible de 170 mrem/an recommandé par la C.I.P.R. La valeur μ correspondante est $2,5 \times 10^{-3}$.

Les courbes sont tracées sur la figure 7. On constate que, à l'inverse de la figure 6 où la dose délivrée à chaque génération était très forte, l'équilibre est atteint, cette fois-ci, au bout d'un temps qui est toujours d'autant plus long que la valeur de x est grande. Aux valeurs les plus élevées de x correspondent les valeurs les plus basses de la fréquence des « morts génétiques ».

Dans l'état actuel de la connaissance des polygènes chez l'homme, il ne semble pas déraisonnable d'admettre que la valeur de x soit au moins de 4 (*tétragénie*).

Dans ces conditions, sur la base de la population actuelle de chaque génération de Français qui compte 25 millions d'individus, correspondant à la formation de $25 \times 1,2 = 30$ millions de zygotes par génération (20 % de pertes), il est possible de calculer le nombre de « morts génétiques » à attendre en France à chaque génération, dans le cas où toute la population serait irradiée jusqu'à la limite fixée par la C.I.P.R. Les résultats sont rapportés par le tableau II, où, aux fins de comparaison, j'ai mentionné également les résultats qui seraient obtenus en adoptant la solution erronée de la monogénie.

TABLEAU II

PRÉVISIONS DU NOMBRE DES « MORTS GÉNÉTIQUES » EN FRANCE PAR GÉNÉRATION, CONSÉCUTIVES À UNE IRRADIATION DE LA POPULATION AU NIVEAU DU DÉBIT DE DOSE MAXIMAL ADMISSIBLE DE 170 mrem/an.

Génération	Solution erronée : monogénie	Solution vraisemblable : tétragénie
1	4 000	0
5	18 000	0
10	38 000	0
20	67 000	1
50	105 000	50
100	110 000	700
500	110 000	53 000

Ce tableau montre qu'il faudrait attendre que se soient écoulées 20 générations, c'est-à-dire 600 ans (puisque la durée d'une génération est de 30 ans) pour qu'apparaisse en France la première « mort génétique » due au développement de l'industrie nucléaire ! Encore cette mort n'aurait-elle qu'une probabilité 1/4 d'intervenir après la naissance, si l'on se réfère aux proportions que présentent chez l'homme les deux catégories de « morts génétiques » d'origine naturelle. D'ici là, la production de l'énergie aura sans doute fait appel à d'autres techniques que celle de la fission de l'atome.

D'ailleurs, aucune irradiation de groupes de populations humaines n'a encore pu mettre en évidence un effet héréditaire quelconque qui serait dû aux radiations. C'est ainsi que 30 000 enfants de parents irradiés par les bombes de Hiroshima et Nagasaki ont été observés et n'ont présenté aucune différence par rapport aux autres groupes d'enfants, tant au point de vue de la fréquence des morts prématurées qu'à celui des malformations congénitales [16]. Mais, l'irradiation n'a porté que sur une seule génération ($n = 0$) : cet exemple ne saurait donc être allégué pour contredire la possibilité d'un cumul des gènes mutés au cours de générations successives irradiées.

En résumé, les considérations ci-dessus concluent au bon fondement des normes de radioprotection.

D'ailleurs, les doses reçues par les populations du fait des rejets radioactifs d'une centrale électronucléaire sont inférieures au centième de ces normes dans le voisinage de la centrale et pratiquement nulles ailleurs : à la prudence des normes s'ajoute donc un coefficient de sécurité considérable.

Les calculs dosimétriques prennent en compte la possibilité d'une légère contamination de la chaîne alimentaire sur le plan local, due aux reconcentrations écologiques des radioéléments dans la flore et la faune rurale. Une telle contamination est pour l'instant théorique, car elle n'a pu être décelée de façon significative autour d'aucune centrale en exploitation normale. Mais, les écosystèmes constituent des entités dynamiques qui évoluent dans le temps et nécessitent donc que l'on surveille en permanence le milieu. Il importe donc de mettre en œuvre nos connaissances biologiques en ce domaine afin qu'il y ait place à la fois pour le développement de l'industrie nucléaire et la défense de l'environnement.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Commission Internationale de Protection Radiologique, Rapport du Comité II sur la dose admissible en cas d'irradiation interne (publication C.I.P.R. 2), Gauthier-Villars, Paris (1963).
- [2] Décret n° 66-450 du 20 juin 1966 relatif aux principes généraux de protection contre les rayonnements ionisants, Journal Officiel de la République Française, 30 juin 1966, 5490-5503.
- [3] COURT BROWN W.M. and DOLL R. — Leukaemia and aplastic anaemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis ; Medical Research Council, Special Report n° 295, HMSO, London (1957).
- [4] ISHIMARU T. — Leukemia in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1 October 1950, 30 September 1966, Atomic Bomb Casualty Commission, Technical Report 25-69, 1969.
- [5] HEMPELMANN L.H. — *Science*, 1968, **160**, 159-163.
- [6] RUSSELL W.L. — *Nucleonics*, 1965, **23**, n° 1, 53-56.
- [7] RUSSELL W.L. — Repair mechanisms in radiation mutation induction in the mouse. In Recovery and repair mechanisms in radiobiology, Brookhaven Symposium in Biology, 1967, **20**.
- [8] National Academy of Sciences, The Effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiation, Washington, GPO, 1972, 128.

- [9] MULLER H.J. — *Science*, 1927, **66**, n° 1699, 84-87.
- [10] MULLER H.J. — Our load of mutations, *Amer. J. Human Genet.*, 1950, **2**, n° 2.
- [11] DONALDSON L.R. — Evaluation of radioactivity in the marine environment of the Pacific Proving Ground. In S.H. Small (Ed), Nuclear detonations and marine radioactivity ; Norwegian Defense Research Establishment, Kjeller, Norway, 1964, 73-83.
- [12] WENEGER K.H. — Radioaktivität und Veterinärmedizin, Parey, Berlin, 1966.
- [13] RUSSELL W.L. — *The American Naturalist*, 1956, **90**, n° 850, 69-80.
- [14] BINDER E. — La génétique des populations, Presses Universitaires de France, Paris, 1967.
- [15] SPALDING J.F. and BROOKS M.R. — Comparative litter and reproduction characteristics of mouse populations with x-ray exposure, including 45 generations of male progenitors, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1972, **14**, 445-447.
- [16] SCHULL W.J., NEEL J.V., HASHIZUME A. — *Amer. J. Human Genet.*, 1966, **18**, 328-338.