Vol à haute altitude et rayonnements cosmiques

2. ÉTUDES BIOLOGIQUES (*)

R.-P. DELAHAYE (**)

(Manuscrit reçu le 17 septembre 1975)

RÉSUMÉ

Les études biologiques concernant le rayonnement cosmique sont très nombreuses (recherches en ballon ou en laboratoire avec des dispositifs de simulation). Elles démontrent que les risques de l'irradiation due aux rayonnements cosmiques galactiques et solaires pour les altitudes inférieures à 25 km, sont très faibles. Les études sur les ions lourds doivent être poursuivies pour préciser un certain nombre d'incertitudes qui persistent actuellement.

ABSTRACT

The many biological studies on the effects of cosmic radiations (balloons or laboratory experiments with mock-up systems) show that the hazards due to galactic and solar cosmic radiations at altitudes below 25 km are very low. Heavy ion studies should be developed further on account of a number of uncertain points still pending.

2.1. DIFFICULTÉ D'ÉTUDE [41]

Pour étudier les rayonnements cosmiques au point de vue biologique, on peut se baser sur les données de la radiobiologie classique. Malheureusement, certaines sont d'application difficile.

Dans les différents mécanismes d'interaction du rayonnement avec la matière, en plus des interactions électroniques (ionisation ou excitation) ou nucléaires (collisions inélastiques et élastiques), il n'est pas impossible, mais non encore prouvé, en ce qui concerne les ions lourds, que d'autres phénomènes ne se surajoutent : ondes de choc mécanique caractérisées par

(*) La première partie et la bibliographie ont paru dans Radioprotection, vol. 10, n° 4, pp. 181-203.

(**) Service de Radiologie, Hôpital Bégin, 69, avenue de Paris, 94160 Saint-Mandé.

la production de phonons, effets thermiques localisés à certaines structures cellulaires qui absorbent préférentiellement la chaleur (pigments mélaniques), effets photoniques sur les pigments rétinien.

La simulation des effets du rayonnement cosmique peut être réalisée.

Au Berkeley Lawrence Laboratory, on parvient à accélérer des particules lourdes de classe *L* et *M* (voir tableau I) ⁽¹⁾ jusqu'à 2,1 GeV par nucléon. Ces particules sont les plus fréquemment rencontrées parmi les ions lourds. De cette manière, on peut étudier les effets de fins de traces des ions lourds dans les tissus. On sait que les effets d'ionisation passent par un maximum dans cette région; cette propriété pourrait être utilisée dans le traitement des tumeurs difficilement accessibles. Actuellement, on commence à pouvoir étudier les effets des ions de classe *H* (néon et argon).

Les recherches entreprises dans l'espace à l'aide de satellites sont difficilement interprétables en raison de l'effet de paroi qui modifie le spectre du rayonnement cosmique et surtout des facteurs physiques du vol (vibrations, accélérations, apesanteur) qui peuvent avoir une action synergique ou antagoniste avec les rayonnements ionisants.

L'utilisation de ballons stratosphériques permet d'éviter les facteurs dus au vol cosmique, mais les expositions ne peuvent être que de durée limitée et le flux des particules *y* est trop faible.

2.2. MOYENS D'ÉTUDE

Le tableau IV résume les différents moyens à la disposition des chercheurs.

2.3. ORIENTATION DES RECHERCHES

Sur un organisme vivant, il existe des structures plus précieuses que d'autres :

- à l'échelon moléculaire, les acides nucléiques transmetteurs de l'hérédité, organisateurs de la spécificité et du métabolisme des cellules;

- à l'échelon cellulaire, certaines cellules très évoluées:

- les cellules nerveuses sont particulièrement radiorésistantes et il faut noter qu'elles ne se reproduisent pas; cependant, les altérations qu'elles subissent sont fonctionnelles et peuvent être irréversibles;

- les cellules souches et surtout les cellules jeunes des lignées germinales et hématopoïétiques, les cellules de revêtement des épithéliums digestifs qui se renouvellent très souvent.

2.4. LES EXPÉRIENCES TERRESTRES

2.4.1. Généralités

Elles doivent avoir lieu au niveau du sol et utiliser le rayonnement cosmique naturel avec ou sans protection. D'autres expériences peuvent être réalisées en sensibilisant, au niveau du sol, l'effet radiobiologique du rayonnement

⁽¹⁾ *Radioprotection*, 1975, 10, n° 4, p. 183.

cosmique naturel. Ces travaux nécessitent des conditions constantes d'environnement (température, hygrométrie) pendant de longues périodes de temps, car le rayonnement cosmique au sol ne distribue que des doses très faibles

TABLEAU IV
d'après DELAHAYE et PFISTER [41]

Lieu d'expérience	ÉTUDE	Inconvénients et Avantages
SOL	Étude de l'action du rayonnement cosmique secondaire sur des échantillons biologiques placés dans des conditions très différentes : - au niveau de la mer et en altitude - au niveau de la mer et sous terre - avec ou sans protection	Durée de l'expérience trop longue Débit de dose insuffisant
	Étude des noyaux lourds	L'accélérateur du Berkeley Lawrence Laboratory permet l'étude fondamentale des effets lésionnels des particules lourdes de classe L, M et H pour des énergies allant jusqu'à 2,1 GeV/nucleon
AIR	Ballon : Étude des noyaux lourds du rayonnement cosmique primaire	Expériences de durée brève (quelques heures) mais permettant une étude discriminative des noyaux lourds de haute énergie en évitant tous les paramètres physiques inhérents au vol spatial
	Fusées : Mesure des débits de dose et irradiation d'échantillons biologiques	Durée trop brève
	Satellites : Irradiation de nombreux échantillons et mesures de nombreux paramètres	Durée prolongée des expériences. Possibilité d'emprunter les mêmes itinéraires que les vols humains. Inconvénient : paramètres associés du vol spatial.

2.4.2. Expériences au sol

a) Effets biologiques du rayonnement cosmique naturel

Les expériences réalisées sont toujours du même type : il s'agit de comparer des objets biologiques placés sous l'effet direct du rayonnement ou protégés de ce dernier par des écrans de roches ou de plomb.

BABCOK et COLLINS [39] placent des drosophiles dans un tunnel à 140 m de profondeur pour les soustraire à l'action du rayonnement cosmique galactique (RCG). Mais le fond de radiation (radioactivité naturelle des roches) est supérieur à celui régnant à la surface. Le taux des anomalies mutagènes observées chez les drosophiles placées dans le tunnel est supérieur à celui du lot témoin placé au niveau du sol. Le RCG n'est donc pas le seul responsable de cette augmentation.

ENGELSTADT et MOXNESS [39] maintiennent des souris dans un puits pendant une année. Ils n'observent aucune différence avec le lot vivant à la surface du sol.

H. PLANEL, J. P. SOLEILHAVOUP et coll. [33] étudient des cultures de Paramécies (*Paramecium caudatum* et *Paramecium aurelia*) dans des enceintes radioperméables et dans deux enceintes aux parois de plomb épaisses de 10 cm. Des cultures sont placées dans une grotte à Moulis (Ardèche) sous 200 m de couvertures rocheuses. L'effet protecteur s'accompagne, dans tous les cas, d'une diminution du pouvoir de multiplication et d'un allongement du cycle cellulaire. Le rétablissement d'un niveau normal d'irradiation dans les chambres de protection s'accompagne, inversement, d'un retour à la normale de la croissance des populations protégées.

On trouve, également, un léger effet d'activation sous protection du plomb lorsque la manipulation a lieu sur un sol ayant une radioactivité naturelle importante.

Chez *Drosophila melanogaster*, une diminution de l'intensité du RCG entraîne un allongement du développement embryonnaire et larvaire. L'ensemble de ces faits suggère que les radiations ionisantes naturelles (ici, le rayonnement cosmique galactique ou le rayonnement tellurique) peuvent exercer un effet de stimulation sur certains organismes vivants.

b) Effets biologiques du rayonnement cosmique naturel excité

Dans ces expériences, on accroît l'activité du rayonnement incident en interposant devant l'objet biologique de minces feuilles métalliques qui créent des étoiles et des cascades de particules.

BRAJEWSKI, KREBBS et ZICKLER [39] utilisent des écrans de plomb qui produisent des averses sous l'influence du RCG. Ils soumettent à cette irradiation des solutions de protéines, des champignons et des drosophiles. Après 4 à 6 semaines d'exposition, ils observent trois fois plus de mutations que chez les témoins. Au microscope électronique, ils dénombrent jusqu'à 30 000 particules de protéines floculées tandis qu'il y en a quatre fois moins chez les témoins.

J. EUGSTER [18] montre que les œufs de crevette (*Artemia salina*) exposés aux rayons cosmiques à 3 500 m ont un taux d'éclosion ramené de 80 à 4 p. cent.

BROWN, WEBB et BENNETT [39] observent une relation entre l'activité biologique de différents sujets et l'intensité du RCG. Les « crabes boxeurs », incolores la nuit, sont de couleur sombre, brune ou cerise pendant le jour. Cette pigmentation, indépendante de l'éclairage du milieu, apparaît sous l'effet de phénomènes hormonaux; elle disparaît la nuit, même si l'animal

est éclairé artificiellement. BROWN constate qu'une irradiation par des cascades de particules empêche la coloration de se produire. Le RCG, au niveau du sol, agit sur les organes à sécrétion interne qui influencent les changements de coloration.

EUGSTER [17] montre le rôle favorisant des étoiles d'interaction particulaire sur le développement des carcinomes cutanés. Dans cette expérience qui se déroulait au sommet de la Jungfrau (3 800 m), des lésions précancéreuses (dermatose arsenicale) étaient exposées au rayonnement sous une mince feuille d'or surmontée d'une plaque d'émulsion nucléaire. L'évolution carcinomateuse se faisait suivant des cordons d'accroissement situés dans l'axe de certaines branches des étoiles.

Toutes ces expériences confirment l'effet d'excitation des mécanismes biologiques déjà observés avec les rayonnements naturels. Elles montrent qu'une exagération de cet effet aboutit à des lésions (effet mutagène, effet fonctionnel indirect par action humorale secondaire à un trouble neuro-endocrinien provoqué, développement tumoral). Mais, comme le pense K. BUTTNER [9] il n'est pas certain que les rayons cosmiques soient seuls en cause dans toutes ces expériences et, à part l'expérience d'EUGSTER, l'extrapolation à l'homme est encore hasardeuse.

2.5. EXPÉRIENCES DANS LA HAUTE ATMOSPHÈRE

La composition du rayonnement cosmique qui arrive au niveau du sol est très différente de celle de la haute atmosphère ou de l'espace. Le rayonnement galactique primaire est caractérisé par la présence de particules de haute énergie. Il comporte environ 1 p. cent de noyaux lourds. Le rayonnement est transformé lorsqu'il traverse les parois métalliques des conteneurs étanches transportant les objets *expérimentés*. Il apparaît des étoiles, des particules secondaires, des rayons gamma. L'effet d'activation observé au sol existe toujours, mais il s'y ajoute l'effet destructeur direct de particules hautement énergétiques.

2.5.1. *Expériences en ballon*

En 1934, G. G. FRIZEN (U.R.S.S.) [39] place des drosophiles en dirigeable. Elles séjournent 2 h à 15 900 m d'altitude. Il n'apparaît pas de fait significatif. Ces faits sont confirmés aux U.S.A. par BRIGGS, MEIER, JOLOS et ROGERS [39].

De 1951 à 1957, sous la direction de BUSHNELL [39] de nombreuses études radiobiologiques sont entreprises aux U.S.A. Des ballons séjournent près de 24 h à 30 km d'altitude. Les échantillons biologiques exposés sont variés : neurospores, drosophiles, graines végétales, œufs et spermes de crevettes, crabes, sauterelles, souris, cobayes, hamsters, singes inférieurs, cellules et cultures de tissus humains. En raison de l'imperfection des moyens assurant les conditions de vie en altitude, le retour et la récupération des sujets biologiques, de nombreux essais échouent. Aussi, les résultats sont-ils peu abondants et souvent discutables. Le comportement et les tests d'activité supérieure des singes, rats et souris observés longtemps après le vol [36-38] ne sont pas modifiés. L'étude histologique soignée des tissus de ces animaux et, en

particulier, du système nerveux central ne révèle pas de différences avec les témoins [24-25]. Des *modifications génétiques* peu valables statistiquement sont rencontrées chez les neurospores, les œufs et le sperme de sauterelles, les œufs de crustacés et les cultures de tissus.

LEBISH, SIMONS et YAGODA, d'après W. LANGHAM [26] exposent 85 souris en ballons entre 24 et 32 km d'altitude. Ces animaux reçoivent près de 7 300 particules de $Z < 6$. Aucune modification notable n'est observée en ce qui concerne la durée de vie moyenne, l'état du système nerveux et de l'activité nerveuse supérieure, la fréquence d'apparition de tumeurs et de maladies diverses. Il n'y a pas de modification histologique des gonades.

D. G. SIMONS [37] étudie l'effet du rayonnement cosmique sur le *cristallin* de jeunes souris blanches. Après l'exposition, les yeux sont examinés à la lampe à fente et par des méthodes microscopiques. Aucune lésion n'est décelée.

S. B. PIPKIN et W. N. SULLIVAN [32] exposent 16 761 drosophiles à 25 km pendant 16 h. Aucune rupture, aucune modification génétique du chromosome X ne sont décelées.

J. EUGSTER d'une part et D. G. SIMONS d'autre part observent que les rayons cosmiques entraînent sur des *graines d'orge* l'apparition de *mutation* [18, 38]. Des formes naines ou monstrueuses apparaissent dans la descendance. Grâce aux émulsions nucléaires, EUGSTER s'assure que les mutations apparaissent uniquement sur les graines frappées par les particules du rayonnement cosmique. Les graines témoins restées à terre et les graines expérimentées non touchées ne diffèrent pas de la normale. Le nombre d'épis et de graines diminue de 30 à 40 p. cent dans la descendance des graines touchées. Ces mutations s'observent jusqu'à la quatrième génération : certaines graines changent de couleur mais le nombre d'épis et de graines ne se modifie plus.

Des fragments de peau humaine et de lapin en survie sont exposés au rayonnement cosmique puis greffés après le vol. Il apparaît, dans certains cas, une *tache pigmentée* dont la couleur change les mois suivants. J. EUGSTER estime que cette tache est créée par l'impact d'une particule lourde.

H. B. CHASE [10, 11] expose à l'altitude de 30 km, 185 souris et 5 cobayes au cours de 9 vols en ballon. Il remarque l'apparition de petites touffes de poils dépigmentés sur le pelage de souris C 57 Black dans les semaines qui suivent le vol.

D. G. SIMONS [38] reste plus de 30 h dans un ballon à l'altitude de 32 km. A son retour, aucun effet nocif immédiat n'est isolé. Quelques semaines après, on remarque l'apparition de *poils blancs* sur le dos de la main, précisément à l'endroit où des particules très énergétiques du rayonnement cosmique ont été détectées par une émulsion nucléaire.

Ces deux derniers résultats sont à l'origine d'expériences de *simulation au sol* avec l'accélérateur linéaire d'ions lourds (HILAC) de Berkeley et avec des microfaisceaux d'électrons de 20 à 200 μm de diamètre au Mount Vernon Hospital. CHASE et SIMONS obtiennent confirmation de leurs expériences. Ils proposent le phénomène de blanchissement du poil comme un test fidèle

de réaction de la peau aux ions lourds. Ils constatent que l'on est en présence d'un mécanisme radiobiologique particulier où l'irradiation n'a pas seulement un effet lésionnel direct mais possède également une action de voisinage et des conséquences locales et retardées.

De 1963 à 1967, le *Centre d'Enseignement et de Recherches de Médecine aéronautique de Paris* (A. PFISTER, G. DELTOUR et coll.) [4, 5, 30] entreprend une étude des ions lourds du rayonnement cosmique avec la collaboration du Centre de Recherches nucléaires de Strasbourg (Pr. CUER et R. KAISER) sous l'égide du Centre national d'Études spatiales (C.N.E.S.). Ils retrouvent les résultats de CHASE sur la souris C 57 et complètent ce travail par des méthodes histologiques et historadioautographiques. Dans les zones lésées, ils constatent des follicules pileux quiescents ou dégénérés, l'absence de mélanine, une déficience locale du métabolisme protéique et de la synthèse de mélanine. Un essai de corrélation entre zone lésée et passage de particules lourdes est réalisé avec un lapin noir dont une partie de la peau était couverte par une plaque d'émulsion nucléaire. Ces expériences confirment la responsabilité des ions lourds dans le déterminisme des dépigmentations et précisent le caractère de leur mode d'action. Il n'y a pas de destruction visible mais plutôt des effets fonctionnels cellulaires irréversibles portant sur certaines propriétés spécifiques (synthèse de mélanine, pouvoir de régénération de la gaine externe du bulbe pileux) apparaissant à retardement. Enfin, on s'étonne de l'étendue importante de la lésion si l'on se réfère à la petitesse de la particule responsable.

A la même époque, HAYMAKER [24] étudie une multitude de coupes histologiques de cerveaux de macaques qui ont séjourné de 10 à 48 h à 40 000 m. Il trouve des lésions dégénératives linéaires de la substance cérébrale. En l'absence de corrélations physiques valables, il ne peut malheureusement pas donner de conclusion à ce travail très important en incriminant de manière certaine les ions lourds du rayonnement cosmique. Il fait des expériences annexes en utilisant des microfaisceaux de protons et de deutérons qui montrent des lésions linéaires assez comparables à celles qu'il avait observées chez les singes exposés aux rayons cosmiques. Il constate que le seuil lésionnel exige des doses considérables, hors de proportion avec celles qui sont délivrées dans les cylindres d'ionisation des ions lourds de classe *L*, *M* et *H* décrits par SCHAEFER. D'autres expériences de simulation sont exécutées par CURTIS [13, 14]. Ce dernier imite une trajectoire d'ion lourd en concentrant des deutérons de 22 MeV produits par le cyclotron de Brookhaven. Il irradie, par ce moyen, des cerveaux et des yeux de souris. Il obtient des destructions de la substance cérébrale avec 14 000 rads et un faisceau de 1 mm de diamètre, mais pour avoir un effet avec un micro-faisceau de 25 μ m, il lui faut appliquer une dose de 400 000 rads! L'épithélium antérieur du cristallin n'est pas lésé et l'expérimentation ne cause de cataracte qu'avec le faisceau de 1 mm. Il conclut de ses recherches que les ions lourds ne présentent pas de danger significatif pour le tissu cérébral et pour l'œil : les lésions cellulaires sont individuelles, localisées à la trajectoire et n'augmentent pas de beaucoup le taux de mort naturelle des cellules nerveuses qui est, chez l'homme, de

10^4 par jour. Il ajoute que les importantes lésions obtenues avec le faisceau d'un millimètre sont dues à un effet indirect par altération des vaisseaux.

Ces conclusions sont très discutées en particulier par C. A. TOBIAS, à cause de la difficulté de nier l'existence de lésions localisées sur des cellules qui ne se reproduisent pas [40]. L'ADN des cellules nerveuses peut être endommagé et créer des troubles qu'on ne sait pas encore diagnostiquer. A la limite, beaucoup de cellules nerveuses peuvent être tuées sans qu'on puisse le savoir. Pour certains auteurs, comme H. R. MOLE, le problème des effets des destructions éventuelles de cellules nerveuses par les rayonnements cosmiques, compte tenu de l'existence d'une *destruction naturelle*, doit être étudié pendant de nombreuses années. D'autre part, il semble bien que l'on ne puisse pas vraiment assimiler un faisceau de deutérons à une trajectoire d'ions lourds qui possède une couronne de rayons delta (δ) et qui provoque tout au long de son trajet, des interactions nucléaires (chocs inélastiques) dont les particules peuvent causer des altérations locales étendues. Les auteurs soviétiques admettent que les rayons delta peuvent avoir une zone d'action de 3 à 4 cm de diamètre.

Depuis 1971, le groupe de recherche de biologie spatiale (G.R.B.S.) du C.N.E.S. poursuit, en France, des recherches sur le rayonnement cosmique galactique à partir de la base de lancement d'Aire-sur-Adour. Ce groupe comporte plusieurs laboratoires :

- le laboratoire de biologie médicale de l'Université Paul-Sabatier de Toulouse (directeur : H. PLANEL);
- le C.E.R.M.A. (médecin général GIBERT, Drs NOGUES et DESPRES);
- le service de dosimétrie physique (H. FRANÇOIS au Commissariat à l'énergie atomique, à Fontenay-aux-Roses;
- le laboratoire d'histologie du C.H.U. Necker (A. PFISTER);
- le laboratoire de physique corpusculaire du C.N.E. de Strasbourg (P. CUER et R. KAISER);
- le laboratoire de biochimie et d'enzymologie de l'Institut Gustave-Roussy à Villejuif (C. PAOLETTI).

Deux types de recherches intéressant les organismes unicellulaires et la drosophile sont entrepris concernant *l'effet d'activation du rayonnement cosmique galactique* [2].

L'espèce utilisée est *Paramecium aurelia* dont certaines souches sont radiosensibles et d'autres radorésistantes. Quelle que soit la durée du vol en ballon (jusqu'à 11 h) on observe un ralentissement de croissance 2 et 3 jours après l'exposition. Ce phénomène est suivi, dans tous les cas, d'une accélération de la croissance toujours significative au 4^e et au 5^e jour. Cet effet d'activation est d'autant plus important que la durée de plafonnement du ballon est plus longue. Afin d'éliminer toute variation de température qui aurait pu masquer l'effet d'activation par un léger refroidissement lors de l'ascension du ballon, un dispositif de thermo-régulation ($25 \pm 0,1^\circ\text{C}$) est mis en place. Les doses reçues mesurées à l'aide de détecteurs thermoluminescents

atteignent 1,7 mrad pour un vol de durée de plafonnement de 6 h environ. Les doses reçues par les cultures de contrôle laissées au sol, pendant la durée de l'expérience, sont égales à 0,5 mrad.

Dix expériences avec *Drosophila melanogaster* ont été réalisées avec 2 831 œufs pour les vols en ballon et un nombre identique d'œufs témoins laissés au sol et placés dans les mêmes conditions d'environnement. Après les vols, toutes les pontes ont été placées dans la même étuve. Les durées de développement embryonnaire et larvaire ont été précisées. Il a été démontré que l'exposition au RCG primaire et secondaire s'accompagne d'un effet d'activation constant, significatif, sur le développement embryonnaire et larvaire lorsque cette irradiation est réalisée sur des cellules germinales femelles adultes ou en voie de maturation.

L'étude sur l'influence éventuelle du rayonnement cosmique sur la *durée de vie* des drosophiles a eu lieu au cours de 4 vols en ballon. Il n'y a pas de modifications de la durée de vie moyenne dans les deux sexes. Les auteurs estiment que ces faits s'expliquent par la durée relativement courte de l'irradiation par rapport à la durée totale de la vie de la drosophile.

A. PFISTER et C. NOGUES [2] étudient les effets lésionnels des ions lourds sur l'*encéphale* du rat. 20 rats ont été soumis à des vols en ballon comportant une durée de plafonnement de l'ordre de 6 h. Des plaques d'émulsion nucléaire Ilford K 5 de 1 mm d'épaisseur $\times 10 \text{ mm} \times 21 \text{ mm}$ sont, au préalable, insérées sous la peau du crâne. Quinze jours après le vol, les animaux sont sacrifiés par perfusion intravasculaire de liquide de Bodian. Les cerveaux sont coupés sagittalement en sections sérieées de 5 μm d'épaisseur. Les trajectoires rectilignes de 19 particules lourdes (classes L et M) ont été extrapolées dans le tissu nerveux, 8 d'entre elles ont donné lieu à des constatations histologiques. Les lésions sont de deux types :

1° Le plus souvent, la trace comporte, le long de son trajet, des neurones foncés disséminés avec quelquefois des images de satellitose ou de neurophagie. On trouve, parfois, des zones plus étendues de neurones foncés situés, peut-être, à l'extrémité des trajectoires. Ce type d'altération s'observe normalement lorsque le tissu nerveux a été fixé tardivement ou traumatisé avant fixation. Cet aspect peut néanmoins être considéré comme pathognomonique d'un trouble fonctionnel du neurone; il existe dans l'hypoxie et dans l'intoxication au cyanure.

2° Une lésion différente a été rencontrée une seule fois. Elle siège sur le trajet d'ion lourd de classe M qui pénètre dans le cervelet, allant de droite à gauche et légèrement vers l'arrière. Si l'on suit cette trajectoire, on trouve d'abord quelques cellules granuleuses foncées à noyau pycnotique, puis un foyer œdémateux à population cellulaire diminuée, de forme conique et occupant environ 0,5 mm³, enfin une zone de dispersion étendue contenant de très nombreux neurones hyperchromatiques. Dans le foyer lésionnel, on note la disparition de 30 p. cent des cellules granuleuses et des cellules de Purkinje, les vaisseaux sont congestifs et il y a de l'œdème. Les cellules de Purkinje ont souvent des aspects dégénératifs : chromatolyse, vacuolisation du cytoplasme, noyau irrégulier. La coloration de Bodian montre une raréfaction

des neurites et des synapses ainsi qu'une altération de la substance blanche axiale. Il est curieux de ne pas constater de gliose ou de signes d'inflammation. Tout se passe comme si ce fragment de cervelet était déshabité de manière aléatoire.

Ces observations méritent une confirmation par des expériences d'exposition en accélérateur de particules lourdes.

En résumé, les nombreuses recherches en ballon ont révélé les faits suivants :

- effets d'activation pour les faibles doses homogènes,
- effets lésionnels cellulaires et tissulaires plutôt fonctionnels qu'organiques, étendus, irréversibles, individuels pour les particules de haute énergie et pour les étoiles (dépigmentation, altérations neuronales).

Ces études sont rendues difficiles par le faible débit de dose du RCG et par la brève durée des vols. Elles seront poursuivies, en particulier par l'étude des effets des ions lourds. Il est difficile actuellement de formuler des conclusions définitives.

2.5.2. *Expériences en fusée*

Des fusées contenant des spores de champignons, des drosophiles, des souris, des singes ont été lancées aux U.S.A. en 1946, 1947, 1950 et 1952, atteignant une altitude de 100 km. Des conclusions précises n'ont pu être élaborées, la plupart des animaux ayant péri. Par la suite, ces expériences ont été reprises de 1958 à 1960 aux U.S.A. Grâce aux fusées balistiques, l'altitude de 500 km est actuellement atteinte de façon courante par des vols durant en moyenne un quart d'heure. Les animaux récupérés ont gardé leur comportement normal. Mais la durée d'exposition est bien trop brève pour juger de l'action biologique des rayonnements cosmiques. Les renseignements intéressant la radiobiologie sont pratiquement inexistants.

2.5.3. *Expériences en satellites*

a) *Études soviétiques* [23, 26]. Les Soviétiques étudient surtout les effets globaux des vols cosmiques et essaient ensuite d'individualiser l'action des différents facteurs du vol en comparant les résultats observés avec ceux des témoins restés au sol. Les Américains réalisent des expériences plus orientées, utilisant les ballons, les satellites et des corrélations physiques.

Les essais ont porté sur diverses manifestations de la vie depuis les molécules d'ADN jusqu'à l'homme :

- Modifications physico-chimiques et immunologiques de suspensions d'ADN : pas de résultats.
- Inactivation de virus bactériophages.
- Apparition de mutations auxotrophes de bactéries (résultats contradictoires, jamais significatifs).
- Modifications de survie, d'index mitotique.
- Anomalies mitotiques des cellules HeLa, Krebs ou Ehrlich (résultats non significatifs).

- Induction de bactéries lysogènes. (En principe, c'est un test excellent car il est sensible à 200 mrad; il n'a pas été observé de résultats probants, car il n'y a pas de corrélation physique.)

- Exposition de levures, d'algues (*Chlorella*), de spores de champignons (résultats non probants).

- Sur les *végétaux*, les Soviétiques ont réalisé plusieurs expériences dont les résultats ne sont pas facilement exploitables. En effet, dans la discussion, on ne fait pas la part de ce qui revient aux rayons cosmiques, à l'apesanteur, aux vibrations. On peut simplement retirer l'impression que les plantes issues de graines exposées ont une croissance plus vigoureuse. On relève des anomalies mitotiques dans le développement des racines :

- ponts chromosomiques,

- rupture de chromosomes par non-disjonction au moment de la mitose (phénomène peut-être lié aux vibrations).

- Sur les *insectes* : les différentes expériences emploient des drosophiles et des charançons sous forme d'œufs, de larves, de pupes ou même d'adultes. Les résultats sont très contradictoires et les auteurs ne peuvent donner une conclusion de synthèse. Les drosophiles sont difficiles à utiliser dans de telles expériences car elles sont sensibles à de très faibles variations de température ainsi qu'aux vibrations.

- Sur les *êtres supérieurs* : ces expériences, malgré les progrès de l'astronautique, fournissent peu de renseignements sur les effets du rayonnement cosmique. Le premier sujet biologique transporté par un satellite est la chienne Laïka (1957). Pendant le vol qui a duré 7 jours aucune influence du rayonnement cosmique n'a été décelée, mais l'animal n'a pas été récupéré. Les chiennes Belka et Strelka examinées immédiatement après le vol, et longtemps après, restent strictement normales. D'autres vols américains et russes ont permis d'étudier des chiens, des rats, des souris, des cobayes. Les résultats des investigations cliniques et biologiques n'ont pas apporté d'informations importantes. On a étudié, en particulier au cours des vols sur *Vostok II*, l'action génétique des rayonnements cosmiques. Certains faits paraissent intéressants :

- fréquence des aberrations chromosomiques de la moelle osseuse et de la rate chez les souris embarquées;

- faible augmentation de la fréquence des mutations létales dominantes et récessives liées au sexe.

Sur deux souches de *Drosophile* malheureusement, les auteurs soviétiques retrouvent les mêmes faits en soumettant les échantillons biologiques aux vibrations.

b) *Études européennes*

Les Européens (français et allemands) sous l'égide du Groupe de Travail de Biophysique spatiale du Conseil de l'Europe participent aux expérimentations biologiques réalisées à bord des vaisseaux *Apollo*.

Au cours des vols *Apollo 16* et *17*, l'expérience *BIOSTAK* [2, 7] a eu pour but d'étudier les effets individuels des ions lourds du rayonnement cosmique primaire sur des objets biologiques en état de vie latente. T. H. PLANEL, J. P. SOLEILHAVOUP, P. CUER, R. KAISER, P. MASSUE, H. FRANÇOIS, G. PORTAL (France), H. BUCKER, E. H. GRAUL, G. HORNECK et coll. (RFA) utilisent la technique des *empilements* qui consiste à interposer des objets biologiques en couches minces avec des détecteurs de particules, émulsions nucléaires ou plastiques. Parmi les objets biologiques, il y avait des spores de *Bacillus subtilis*, des graines d'*Arabidopsis thaliana*, des œufs de crevette (*Artemia salina*).

Le rôle lésionnel des ions lourds dans l'expérience de H. PLANEL est démontré. Il existe une diminution très significative du taux d'émergence des larves d'*Artemia* qui ont été traversées par des particules lourdes par rapport aux témoins. Il importe, toutefois, de préciser ce qui revient au rayonnement cosmique et aux autres facteurs du vol (vibrations, accélérations, apesanteur) car les œufs non touchés par les particules lourdes ont également, dans une moindre mesure, un taux d'émergence plus faible que celui des témoins.

c) *Études américaines*

Le Professeur TOBIAS et son équipe de Berkeley se sont attachés à expliquer par des expériences au sol certains *troubles visuels* observés par les cosmonautes américains [8, 27, 40]. Au cours des missions spatiales, l'homme perçoit, à raison d'une à deux fois par minute, des sensations d'éclair, de taches ou de traces lumineuses, que l'œil soit adapté ou non à l'obscurité. Ces sensations peuvent être reproduites en exposant l'œil à des faisceaux de neutrons de faible ou de forte énergie ou encore à des particules alpha de 250 MeV. TOBIAS pense que ces phénomènes sont causés par des particules chargées induites par l'irradiation. Ces dernières excitent directement les zones réceptrices de la rétine par ionisation, par excitation électronique, ou peut-être, par une production locale de photons. La fréquence d'apparition des sensations lumineuses correspond assez bien au flux d'ions lourds de $Z \geq 6$ reçus par la rétine.

BECKMAN, BONNEY et HUNTER [6] utilisent des flux d'ions lourds (O_8^+) de 250 MeV/nucléon variant de $1,3 \cdot 10^7$ particules/cm² (dose de 171 rads) à $5,9 \cdot 10^8$ particules/cm² (dose de 7 450 rads). Des photographies de fond d'œil des singes rhésus sont pratiquées avant et après exposition (24 h, 48 h, 1 semaine, 5 semaines). Avec les doses les plus faibles, on observe des hémorragies punctiformes de la rétine. Avec des flux importants, il apparaît une rétinopathie aiguë (nécrose ischémique). L'expérimentation montre que si les hémorragies régressent avec le temps, il n'en est pas de même pour la nécrose qui est définitive. Un seul ion lourd paraît capable d'induire une hémorragie punctiforme de la rétine. Plusieurs hypothèses du mode d'action des ions lourds sur le tissu nerveux ont été émises :

— rupture des lysosomes intracellulaires et évacuation d'hydrolases dans la cellule;

— destruction des cellules d'accompagnement vasculaire (appareil gliovasculaire);

— destruction directe des structures neuronales.

HAYMAKER et coll. [25] ont embarqué des souris (*Perognathus longimembris*) dans les vols *Apollo* 16 et 17. Ils ont observé des petites altérations des téguments du sommet du crâne en rapport avec des traces de particules lourdes de classe *M* ou *H*. Il s'agit de petites zones nécrotiques de l'épiderme ou de la gaine des poils, accompagnées d'une petite réaction inflammatoire localisée du derme. Dans d'autres régions, ils ont pu observer de petites altérations dégénératives des muscles peauciers. L'étude histologique de l'encéphale de ces animaux n'a pas été publiée.

CONCLUSIONS

Les diverses expérimentations réalisées à ce jour ont fait progresser la connaissance du rôle biologique du rayonnement cosmique. Il reste, cependant, à résoudre bien des problèmes, en particulier le moyen de mesurer le risque radiobiologique qu'il entraîne.

On a, d'abord, mis en évidence avec certitude un effet d'activation des mécanismes biologiques qui peut être considéré comme bénéfique. Il est le propre du rayonnement cosmique qui parvient naturellement sur la Terre. Si ce dernier est modifié par la traversée de protections métalliques, il peut créer des *mutations somatiques* et un accroissement anormal du développement des cellules. Dans les deux cas, le rayonnement cosmique galactique peut être assimilé à un rayonnement homogène dont les doses d'irradiation sont mesurables en rads par les procédés classiques.

A haute altitude et surtout dans l'espace, le rayonnement cosmique peut être considéré, d'un point de vue radiobiologique, comme composé de deux types d'éléments :

— la plus grande partie est formée de particules simples et de rayonnements électromagnétiques dont l'ensemble forme une ambiance homogène mesurable en rads;

— une faible partie (1 p. cent) est constituée par des particules lourdes de très forte énergie dont l'effet est plus difficile à analyser et à mesurer.

Les effets biologiques des ions lourds et des étoiles sont complexes. Les lésions qui apparaissent sont spécifiques du tissu traversé, de la charge de la particule et de sa vitesse. Chaque particule a une action individuelle qui varie suivant le point de la trajectoire considérée et suivant la distance radiale à l'axe de la trace. L'effet lésionnel est intense au cœur de cette dernière puis décroît rapidement. Il est maximal près de la fin de trace (pic de Bragg). En plus, il faut considérer toutes les interactions nucléaires qui jalonnent le parcours de la particule et qui provoquent des altérations localisées au niveau des étoiles formées. Ce rayonnement non homogène échappe aux

méthodes de mesure appliquées en radiobiologie classique car la dose réelle reçue à proximité du trajet de la particule est énorme par rapport à la dose ramenée au gramme de matière traversée. Par exemple, il faut utiliser une irradiation de 300 000 rads avec des rayons X pour obtenir l'arrêt d'émergence d'un œuf d'*Artemia salina*. Mesurée avec des méthodes classiques, la dose provoquant le même effet est de l'ordre de quelques millirads dans les vols *Apollo* et de 650 millirads avec des ions d'oxygène ou de carbone de 250 MeV/nucléon à l'accélérateur de Berkeley. On retrouve les mêmes contradictions dans les études portant sur le tissu cérébral et la rétine. Ce risque particulier dû aux ions lourds n'est pas un problème préoccupant pour les vols à des altitudes inférieures à 25 000 m mais pourrait l'être pour des missions spatiales de longue durée.

3^o DISCUSSION

Le personnel navigant pourra être soumis à une irradiation mixte :

- faibles doses de RCG;
- doses plus importantes dues aux événements solaires à protons;
- exposition aux ions lourds.

3.1. RAYONNEMENT COSMIQUE GALACTIQUE

Le RCG a des débits de dose qui varient selon l'altitude, la latitude et, à un certain degré, avec l'activité solaire. Cependant, ces débits de dose peuvent être considérés comme relativement constants avec des variations associées aux éruptions solaires entraînant des événements à protons. Ce débit d'équivalent de dose à 25 km d'altitude n'excédera pas 2 mrem/h de vol (considérant des vols près du Pôle pendant la période d'activité solaire minimale). S'il est considéré qu'un personnel navigant, militaire ou civil, volera à ces altitudes et dans ces conditions, 500 h par an, *l'équivalent de dose annuelle sera voisin d'un rem.*

3.2. ÉVÉNEMENTS SOLAIRES A PROTONS

Dans l'espace, nous l'avons vu, les événements solaires à protons délivrent des doses importantes à la peau (une ou plusieurs centaines de rads), parfois plus importantes en profondeur. Cependant, l'épaisseur résiduelle de l'atmosphère à 25 km d'altitude modifie le spectre de protons en éliminant les basses énergies et en réduisant de façon importante le débit de dose. Pour ces raisons, à 25 km et *a fortiori* pour des altitudes plus basses, le débit d'équivalent de dose excède rarement 100 mrem/h.

L'estimation statistique de la possibilité d'une irradiation intégrale d'un personnel navigant militaire en opération dépassant 10 rems (dose à l'ensemble du corps) est très faible. Il faudrait que le débit de dose soit multiplié par un facteur 10 et que la sortie opérationnelle excède 10 h (hypothèse

peu réaliste). Cela supposerait que les systèmes actuellement en place d'étude des éruptions solaires ne permettent pas de faire revenir au sol les avions à haute altitude et déjà soumis à l'action de l'événement à protons. Toutes les armées de l'air prévoient la mise en place de détecteurs actifs à l'intérieur de la cabine, et des conduites opérationnelles en rapport avec le débit de dose seront élaborées.

Pour les vols des transports supersoniques, malgré le faible nombre d'événements entraînant une irradiation dont l'intensité de dose est supérieure à 50 mrem/h, les autorités franco-britanniques ont décidé la mise en place, à bord de l'appareil, d'un détecteur actif. En cas de dépassement d'une certaine valeur du débit de dose, il peut être prévu une descente qui, au niveau supérieur de la tranche réservée aux subsoniques, entraîne une diminution de débit de dose d'un facteur 4 [20-22].

3.3. IONS LOURDS

A partir de 18 km d'altitude, le flux de particules de $Z > 2$ (ions lourds). La perte d'énergie augmente de façon significative. De telles particules, nous l'avons vu, entraînent une importante ionisation le long de leur trace qui dans les tissus atteint parfois un diamètre de 20 μm (dimensions de la cellule). La longueur de la trace, qui dépend de la nature et de l'énergie de la particule incidente, varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres.

Aucune partie de l'organisme humain n'est hors de portée. De plus, il existe, le long de la trace, des étoiles d'interactions qui sont capables de créer des lésions étendues à leur voisinage (expériences sur la peau et le tissu cérébral, HAYMAKER, PFISTER et NOGUES). L'utilisation du rad comme unité de dose absorbée apparaît peu réaliste pour de nombreux auteurs, car elle est applicable à un rayonnement homogène et non à des particules dont l'effet est individuel.

Certaines cellules atteintes pourront être tuées ou modifiées fonctionnellement, mais il est difficile d'évaluer avec précision les résultats d'une telle ionisation sur le taux de production des tumeurs ou leur influence sur la létalité de l'individu. On peut penser que ces destructions minimales entraînent des effets beaucoup plus importants qu'on ne l'escomptait. Par exemple, une atteinte de la fovea entraînerait un certain aveuglement (scotome). Il en est de même des effets sur le cerveau et il faut, pour ce dernier, tenir compte du taux de destruction spontanée des cellules nerveuses qui est de l'ordre de 10^4 neurones par jour.

Les expérimentations de Beckman [6] sur l'œil du singe Rhesus démontrent la possibilité d'observer des atteintes rétinienne (hémorragies, nécrose) par atteinte d'ions lourds O_8 . Il est possible de rencontrer de tels effets chez le personnel navigant. Certes, le flux d'ions lourds dans le rayonnement cosmique galactique est de l'ordre de 10 cm^2/h . Le risque de voir apparaître des lésions rétiniennes en haute altitude est faible, mais son évaluation reste très difficile. Il en est de même pour les risques de l'exposition du cerveau, mais l'accord semble exister pour affirmer la plus grande fréquence probable des altérations rétiniennes superficielles.

CONCLUSIONS

Les risques d'irradiation par le rayonnement cosmique galactique et par les protons solaires sont très faibles. Des études sur les ions lourds doivent être poursuivies pour préciser un certain nombre d'incertitudes qui persistent actuellement. De plus, la discussion des effets, ou plutôt des dangers créés par les faibles doses de rayonnement est toujours ouverte. Il faut bien reconnaître que *l'extrapolation à partir des doses élevées pour les doses faibles* permet de dire que, très probablement, on a *surestimé les véritables risques*. En s'appuyant sur les évaluations de la CIPR qui représentent les meilleures estimations dont on dispose actuellement, on peut conclure que les dangers dus à l'exposition aux rayonnements extra-terrestres jusqu'à 25 km sont très faibles.