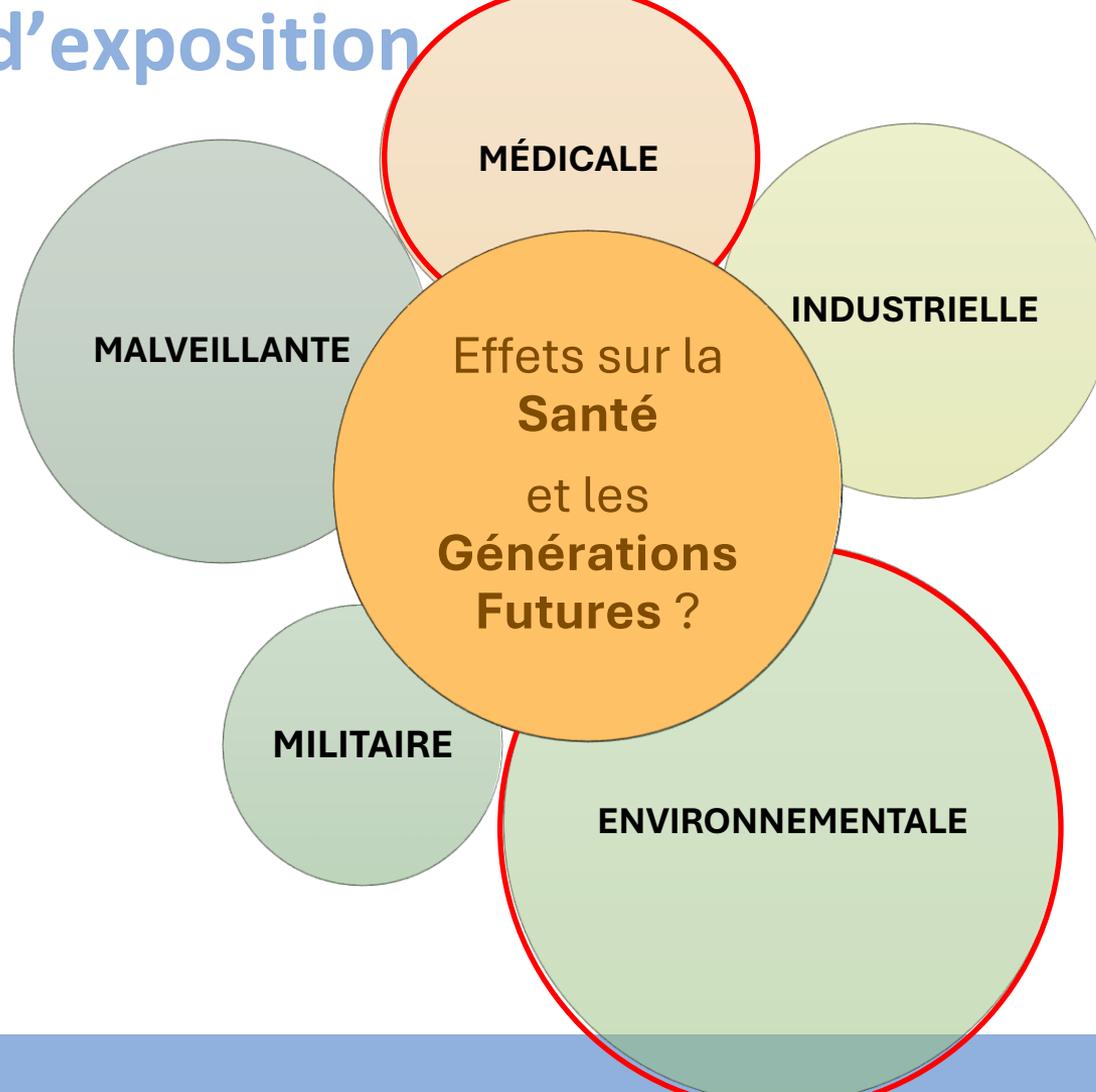


# EFFETS HÉRÉDITAIRES DES EXPOSITIONS AUX RAYONNEMENTS IONISANTS

Radiobiologie

Stéphane Grison, IRSN

# Sources d'exposition



# Effets héréditaires des rayonnement ionisants

**1927 : Découverte des effets mutagènes des rayons X chez la mouche** (H. J. Muller)

*Prix Nobel de médecine (1946)*



**1945 : Bombardements atomiques** (Hiroshima et Nagasaki)

*Prise de conscience du risque d'effets génétiques*

**1950 - 1960 : Essai Nucléaires atmosphériques** (Bikini dans les îles Marshall, code « BRAVO »)

*Inquiétude croissante liée aux retombées radioactives*



**1956 (recommandation CIPR) : limiter la dose de rayonnement reçue par les gamètes.**

**1958 : Relation entre les effets génétiques observés chez la souris et le débit de dose d'irradiation** (Russel et al.)

*Taux de mutations obtenus par irradiation gamma chronique des spermatogonies de la souris sont inférieurs à ceux obtenus avec les rayons X aigus.*

Radiation Dose Rate and  
Mutation Frequency

The frequency of radiation-induced mutations is not,  
as the classical view holds, independent of dose rate.

W. L. Russel, Lane Branch Russel, Elizabeth M. Kelly

**1977 (recommandation CIPR) : introduction du préjudice radiologique dans le système de radioprotection (quantification du risque d'effets stochastiques et d'effets héréditaires).**

**2001 (UNSCEAR, Yeager et al.) : Aucune maladie génétique humaine liée aux rayonnements n'est démontrée de manière fiable chez les enfants de parents exposés à Hiroshima et de Nagasaki** (RERF)

**2007, CIPR 103 : les effets héréditaires sont toujours pris en compte dans le calcul du préjudice radiologique**

# Risques d'effets héréditaires

## MALADIES MENDÉLIENNES

Maladies autosomiques  
dominantes ou récessives

Maladies liées au  
chromosome X

## MALADIES CHROMOSOMIQUES

Changements numériques  
des chromosomes ou

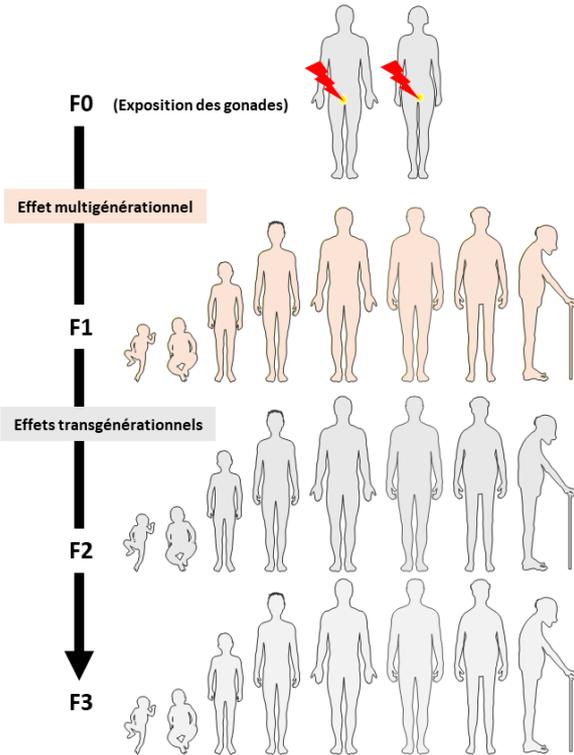
Changements structurels des  
chromosomes

## MALADIES MULTIFACTORIELLES

Interactions complexes entre  
des facteurs génétiques et  
environnementaux

(maladies congénitales et  
maladies chroniques)

# Exposition préconceptionnelle



## CHEZ L'HOMME

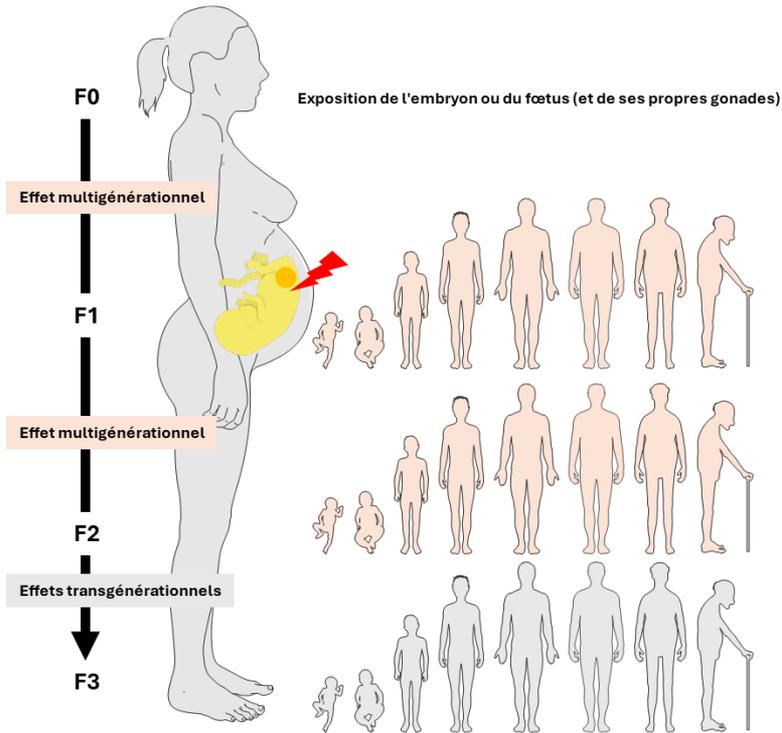
**Preuves incohérentes,  
résultats mitigés**

- Augmentation du nombre de mutations
- Pas de relation avec la dose
- Risque accru de décès périnatal ( $\leq 14$  jours)
- Risque accru de malformations congénitales (stochastique)
- Faible poids à la naissance
- Cancers infantiles

## CHEZ LA SOURIS (MÂLE)

- Fréquence des mutations élevées dans les spermatozoïdes et le cerveau des F1 (0,5 et 1 Gy)
- Taille des portées diminuées (20 mGy/jour)
- Durée de vie des F1 mâles raccourcie (1 mGy/jour/43 jours)

# Exposition prénatale



## PÉRIODE PRÉIMPLANTATOIRE (0-14 J. CHEZ L'HOMME)

### LOI DU TOUT OU RIEN

Mort au stade zygote chez la souris (0,1-0,2 Gy)  
(Pas de malformation congénitale)

## ORGANOGENÈSE (3-8 S.)

**SENSIBILITÉ MAXIMALE** : réaction tissulaire (>100mSv)

Retard de croissance, défaut de fermeture du tube neural (exencéphalie), malformation oculaire, crânienne, microcéphalie. Autres malformations congénitales (>1Gy)

## CROISSANCE FŒTALE (> 8 S.)

**SENSIBILITÉ MOINDRE AUX MALFORMATIONS**

**SENSIBILITÉ ACCRUE AUX CANCERS SOLIDES**

(8-15 s.; 500 mGy) : Malformations, retard de croissance (3 à 8%) et déficiences mentales (6%; 0,12 Gy).

Fort risque de malformation cérébrale et déficit mental (40%/Gy), baisse de l'acuité visuelle (Hiroshima/Nagasaki)

(16-25 s.; 500 mGy) : Malformations, retard de croissance (2% pour 0,21 Gy). Pas de retards mentaux <1Gy

## CHEZ L'HOMME

SENSIBILITÉ MAXIMALE (8-25ÈME SEMAINE)

### Anomalies développementales

- **Malformations** (Risque estimé > 100 mGy sur la base des expérimentations animales, CIPR90, 2003)
- **Retards mentaux sévères**  
500 mGy (8-15s, Hiroshima / Nagasaki); seuil extrapolé à 300 mGy à partir d'expérimentations animales
- **Baisse QI**  
Dose dépendant (1 point de QI par environ 30 mGy, Hiroshima / Nagasaki)  
Lié à l'augmentation de T3 (131I, 391 mGy) et (11-13 ans à Pripyat)
- **Anomalies neurologiques et neurophysiologiques**  
Anomalies neurologiques et neurophysiologiques à Pripyat  
Acuité visuelle diminuée chez les enfants d'Hiroshima/Nagasaki (500 mGy)

### Cancers solides (incertitudes)

Risque accru chez les enfants à Pripyat et chez les enfants (Oxford Survey of Childhood Cancer (+40%); examen radiologiques pelviens, 1953),  
Non confirmé chez les enfants d'Hiroshima/Nagasaki car peu d'individus (2452 enfants)

**Risque de tumeur maligne estimé 2x supérieur à la population normale en fin de développement fœtal (20 mGy) et 3x supérieur chez l'enfant**

### Maladies non cancéreuses

Risque accru de mortalité chez les enfants (Hiroshima/Nagasaki)  
Ratios plus élevés de cataractes et tronc artériel congénitales (Îles Marshall)

**Résultats mitigés**

## CHEZ LA SOURIS

SENSIBILITÉ MAXIMALE (7-11 ÈME JOUR)

### Exposition aiguë

#### Organogénèse (souris, E7,5)

- Exencéphalie (défaut tube neural), développement anormal de la tête
- Diminution de la taille du cerveau (300 mGy), augmentation de la taille des ventricules (40% à 1Gy), diminution du cortex frontal et postérieur, du striatum, de l'hippocampe
- Migration cellulaire altérée au niveau du développement cérébrale (50 mGy)
- Modification d'expression des gènes impliqués dans le développement oculaire et la différenciation neuronale (1 Gy). Diminution de l'acuité visuelle, modification de la longueur axiale de l'œil (500 mGy)

#### Développement fœtal (E11)

- Dommages à l'ADN, arrêt du cycle cellulaire, apoptose, distribution des cellules différenciées (100 mGy)
- Diminution du poids corporel (10%) et de la taille (1 Gy)
- Déficit de coordination motrice (1 Gy)
- Déficits cognitifs (mémoire spatiale chez les jeunes) /et de plasticité synaptique (500 mGy)
- Diminution de l'anxiété chez les jeunes adultes (100 mGy)
- Diminution du volume de l'hippocampe et augmentation des problèmes cognitifs chez les vieux (50-100 mGy)
- Cancers solides : sensibilité supérieure en fin de développement fœtal (pas aux leucémies) et encore plus si exposition néonatale ou pendant l'enfance. Les femelles semblent plus sensibles que les mâles (ovaires utérus, glandes mammaires)

### Exposition continue (E0-18)

- Diminution de la taille des potées (400 mGy/j)
- Augmentation des de la fréquence tumorale (glande pituitaire, ovaires, foie) mais baisse de 50% des lymphomes (400 mGy/j)

- Effets héréditaires préconceptionnels : démontrés uniquement sur souris.
- Effets héréditaires prénataux : à approfondir.

## **ABSENCE DE PREUVE DE MALADIES GÉNÉTIQUES HÉRÉDITAIRES** (UNSCEAR 2001)

L'estimation du risque d'effets héréditaires reposent toujours sur des approches indirectes issues d'études expérimentales menées sur souris mâles

Le « risque de maladies génétiques par Gy pour 100 naissances vivantes » est basé sur la fréquence de base des maladies génétiques, la dose de doublement DD (CIPR 60), le composant de mutation spécifique à la maladie, et le facteur de correction de récupérabilité potentielle PRCF (CIPR 103).

## Cohortes

- Petite taille des cohortes
- Populations hétérogènes

## Estimation de la dose

- Les études (1950 à 1980) manquent de descriptions sur la dosimétrie et la relation dose-effet.
- Pas d'évaluation dosimétrique individuelles
- Pas de seuil de dose prénatale pour les défauts développementaux

## Propriétés biologiques spécifiques entre les espèces

- Résistance des ovocytes
  - Environnement hypoxique des ovocytes immatures (résistance aux RI ?)
  - Sensibilité accrue à l'apoptose chez la souris (élimination des cellules matures lésées?)
- Résistance à la mutation des gènes (problème pour estimer la fréquence des mutations spécifiquement liées aux rayonnements ionisants)
  - Absence chez l'homme des gènes hypermutables utilisés dans les tests de locus spécifique (SLT) chez la souris.
  - Taux de mutation chez l'homme très faible et < à celui observé chez la souris (environ 1 %/génomme par Gy).
  - Détection des effets transgénérationnels des radiations après exposition des mâles difficile chez l'homme.
- Fausses couches
  - Très élevé chez les humains si fœtus anormal (contrairement aux souris)
- Spermatogénèse
  - Sensibilité à la stérilisation masculine et temps de récupération supérieures chez les humains

## Sensibilités spécifiques

- Variations des effets selon le jour gestationnel de l'exposition
  - Règle du "tout ou rien" pendant la période pré-implantatoire (Russell, 1956).
  - Le fœtus est le plus sensible aux radiations pendant les premières semaines après la conception.
- Interactions génétiques et environnementales
  - Effet confondant des facteurs psychosociaux et de la malnutrition pour les retards mentaux **et problématique des maladies multifactorielles**

## Étiologie

- **Interactions complexes entre des facteurs génétiques et environnementaux**
  - Pas de facteur héréditaire cohérent ou reconnaissable
  - Liées à des « susceptibilité génétique » et des « facteurs de risque »
  - Associées à des facteurs héréditaires (≠ effets héréditaires)
  - Transmis par des mécanismes épigénétiques

## Epigénétique

- Mécanisme moléculaire de régulation de l'expression des gènes (sans altération de la séquence nucléotidique de l'ADN)
- **Mécanisme d'adaptation aux conditions environnementales** (rapide et réversible)

## Périodes critiques développementales

- **Le développement embryonnaire, fœtal et les cellules germinales sont particulièrement sensibles aux expositions environnementales**

## Origines développementales des maladies

- Les expositions environnementales pendant le développement peuvent entraîner des altérations épigénétiques durables. Ces altérations peuvent augmenter le risque de maladies chroniques à l'âge adulte.

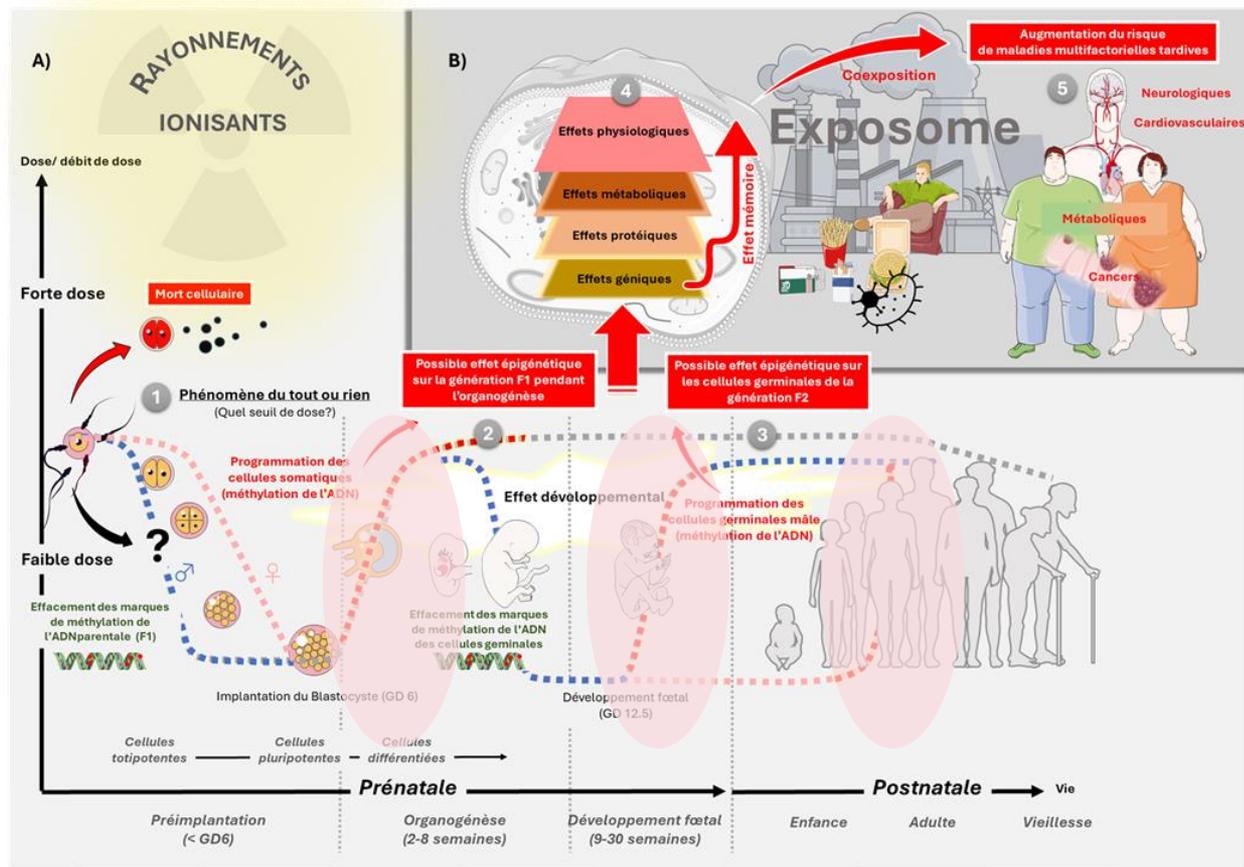


Edith Heard (Médaille d'or du CNRS-2024), L'épigénétique à l'interface organisme-environnement

# Origines développementales des maladies

Les conditions environnementales vécues pendant les périodes prénatales et périnatales peuvent affecter la santé et augmenter le risque de maladies chroniques à l'âge adulte.

C'est ce qu'on appelle le concept de DoHAD (Developmental Origins of Health and Disease).



## PÉRIODES CRITIQUES DE PROGRAMMATION ÉPIGÉNÉTIQUES

## DES ÉTUDES COMPLÉMENTAIRES SONT NÉCESSAIRES

- **Qualification des doses et des conditions d'exposition** (dose, débit, volume, énergie, temps, âge etc...)
- **Analyses génétiques approfondies** (recherche de mutations et d'épimutations spécifiques)
- **Séquençage du génome entier** (long, couteux et problèmes éthiques par rapport aux victimes)
- **Relation dose-réponse**
- **Identification des seuils d'effets**
- **Etudes à longs termes**
- **Effets indirects (bystander)**

# Merci



[International Journal of Radiation Biology: Vol 100, No 9](#)

Mughal, Myazin et al. 2012,  
Braga-Tanaka, Tanaka et al. 2018,  
Yamada, Furukawa et al. 2021,  
Amrenova, Baudin et al. 2024,  
Benotmane and Trott 2024,  
Degenhardt, Dumit et al. 2024,  
Grison, Braga et al. 2024,  
Liutsko, Igumnov et al. 2024,  
Nakamura, Yoshida et al. 2024,  
Stephens, Moorhouse et al. 2024,  
Streffler and Hande 2024