

# PHÉNOMÈNE ADAPTATIF : HORMESIS

**G. MEYNIEL**

**Doyen honoraire**

**Faculté de Médecine - Clermont-Ferrand**

En 1896, en France, l'érythème ulcérateur provoqué par l'irradiation accidentelle de Henri Becquerel puis la confirmation expérimentale de la genèse de cette radiolésion rapidement apportée par Pierre Curie, suscite intérêt et essor pour une recherche en radiobiologie qui sera jalonnée d'avancées significatives. Dès 1896, ce furent l'énoncé des lois de la radiosensibilité cellulaire par Bergonié et Tribondeau, à Bordeaux, puis la description des mécanismes de la mort cellulaire, à l'Institut Curie, qui ouvrent la voie à une nouvelle thérapeutique du cancer, la radiothérapie.

L'espoir suscité par cette nouvelle thérapeutique devait être rapidement contrebalancé par une inquiétude interrogative liée à la mise en évidence de la potentialité d'induction de cancers par les radiations ionisantes et par la découverte des mutations géniques par Muller en 1927. L'explicitation du pouvoir cancérogène des fortes doses de radiations ionisantes trouvera une triste confirmation dans le lourd tribut payé par les pionniers de la radiologie, au cours de la guerre 1914-1918. C'est dans ce contexte d'opinion partagée entre la prévalence des aspects bénéfiques ou maléfiques due à ces nouvelles radiations que s'amplifie le courant d'idées venu de l'Est, soutenues par Lysenko, adoptées par le Soviet Suprême, affirmant que les rayonnements ionisants avaient non seulement un effet stimulant mais bienfaisant sur de nombreuses espèces végétales ou animales et sur l'accélération de processus biologiques.

Plus récemment dans un article paru dans *Radiation Research* (1992), Sheldon-Wolff évoque les aspects historiques et psychologiques de ces idées, racines du fondement du phénomène adaptatif défendues par Lyssenko. Malgré leur caractère scientifiquement insolite, elles imprègnent, dans un contexte de philosophie progressiste, les milieux intellectuels occidentaux, en particulier français et donnent corps à l'idée qui était déjà née et s'était répandue en France, peu après la découverte de la radioactivité, que de faibles doses de rayonnements ionisants pouvaient avoir un effet bienfaisant sur la santé. L'usage de préparations à base de Radium était proposée, chez nous, dès le début du XXème, à des fins thérapeutiques pour des affections chroniques telles que les rhumatismes et la stérilité.

Les stations thermales et les distributeurs d'eau minérale prirent alors l'habitude, longtemps conservée, de mentionner la teneur en radionucléides de leurs eaux et au milieu du siècle, un soda portera le nom de Zoé, la première pile atomique française. Dans un ouvrage sur "les stimulants radioactifs en agriculture", Lucien Fournier, relate l'impact d'une nouvelle découverte liée aux résultats merveilleux obtenus par un assez grand nombre d'agriculteurs qui n'hésitaient pas à recourir aux engrais radioactifs et avaient constaté leur action bienfaisante sur les récoltes.

Ainsi, les aspects maléfiques ou bénéfiques des radiations ionisantes sont, depuis leur origine, l'objet d'interrogations et de débats certes scientifiques mais aussi philosophiques. Le monde moderne nous a appris que c'est grâce au nucléaire que la médecine, la production énergétique et l'industrie ont connu des mutations révolutionnaires sans impact péjoratif pour l'homme et l'environnement. Malgré cela, un sentiment de peur et d'angoisse est entretenu auprès du public, mal informé ou désinformé, qui se fait l'écho de l'idée pérenne dominante que les radiations ionisantes, même à doses insignifiantes, sont dangereuses pour l'homme. Un certain contexte international, non dénué d'arrière pensées économiques et écologiques, favorise l'amalgame des souvenirs d'Hiroshima, de Nagasaki et de Tchernobyl et fournit un prétexte émotionnel à ceux qui réclament un abaissement de normes dont l'application, pendant de longues années, a pourtant suffi non seulement pour faire disparaître toutes les radiodermes mais surtout pour ne plus observer d'effet génétiques ni cancérogènes induits.

Pourtant, s'est ancrée l'idée souvent entretenue par certains pays de l'Est que toute dose de radiation même insignifiante est dangereuse pour l'homme et qu'elle s'accompagne d'effets cumulatifs en fonction du temps. Or, si l'on a pu prouver de façon indiscutable les effets cancérogènes des radiations à partir de quelques centaines de mGy délivrés à fort débit de dose, il n'a jamais été possible d'établir expérimentalement un effet nocif au-dessous de ce niveau et à faible débit de dose. Toutes les estimations des risques de radio-cancers dans le domaine des doses intéressant la radioprotection sont basées à travers les hypothèses mathématiques utilisées sur des modèles d'extrapola-

tion osés et imprécis et ignorent les acquis les plus récents de la biologie moderne.

En effet, trois aspects fondamentaux nouveaux devraient être désormais pris en considération lors de discussions à propos des normes de radioprotection, ils sont relatifs à la radioréparation des ADN, à l'immuno-déficience, et au phénomène d'adaptation en particulier, l'hormesis.

Alors que s'entretient une certaine "terreur" à propos de la toxicité supposée de faibles doses de radiations, il est paradoxal de constater que prend corps et s'amplifie l'idée que tout d'abord de faibles doses d'oligo-éléments mais aussi de cytostatiques alkylants et enfin, d'une façon plus générale de toxiques dangereux, à hautes doses, produit des effets stimulants lorsqu'ils sont administrés à faible dose. C'est sur ces bases que la question de l'exposition aux faibles doses des rayonnements ionisants devait rebondir et connaître de nouveaux développements, suscitant une recherche accrue. L'existence supposée d'effets bénéfiques de faibles doses a donné naissance à une théorie, fondée sur les effets stimulants des faibles doses, dont est issu le vocable d'Hormesis, proposé par Luckey. Il découle pour l'auteur d'une généralisation d'observations concernant en particulier les oligo-éléments dont la carence est nuisible à la santé alors que l'excès peut conduire à des manifestations toxiques.

Déjà en 1979, Luckey avait collecté plus de 1000 références faisant état de l'existence de "l'effet d'Hormesis", relatif à l'exposition à de faibles doses de radiations. La majorité de ces données avait été analysées et commentées lors de la conférence sur les faibles doses de radiations qui s'est tenue du 14 au 16 Août 1985 à Oakland (Californie). En 1991, Luckey passe en revue 1018 références parmi lesquelles de très nombreuses observations sont à porter au crédit de l'Hormesis, induit par une exposition aux rayonnements. Parmi les effets le plus souvent retenus on distingue : une augmentation de la croissance chez le jeune, une augmentation de la durée de vie moyenne, une stimulation du système immunitaire et une diminution du taux spontané de tumeurs, pour des doses cumulées qui peuvent atteindre plusieurs grays délivrés en général à faible débit ou de façon fractionnée.

Les nombreuses études épidémiologiques recensées confirment que, au-dessous de quelques centaines de mGy, à faible débit dose, le dommage radiologique devient très difficile à mettre en évidence, en particulier à cause de la puissance statistique insuffisante des enquêtes épidémiologiques (Land 1980, UNSCEAR 1994).

Si cette situation laisse la part à une interprétation en faveur d'effets témoignant d'une adaptation aux conséquences bénéfiques, il n'a pas été possible, à l'heure actuelle,

d'établir la réalité des faits pour les mêmes raisons de limitations statistiques. Les effets bénéfiques ou nocifs des radiations à faible dose restant mal cernés au plan épidémiologique, l'intérêt s'est orienté et accru pour des travaux fondamentaux qui commencent à se faire jour, tendant à démontrer que les cellules sont capables de se protéger contre certains effets nocifs. Devant l'importance et la multiplication récente des travaux relatifs à la radio-adaptation, marqués par une profonde diversité, nous tenterons de donner une vue synthétique de ces différentes recherches successivement sous l'angle épidémiologique, tissulaire, cellulaire et moléculaire.

## **Le phénomène de radioadaptation**

### **1. Epidémiologie et Hormesis**

Dans les groupes d'Hiroshima et Nagasaki, (Shimizu 1992), qui servent de référence pour la fixation des normes, il n'a pas été possible, à l'heure actuelle, en particulier pour des limitations statistiques mais aussi pour des imprécisions dosimétriques, d'établir la réalité du fait adaptatif bien que certains arguments plaident en sa faveur dans le cas des leucémies, pour la gamme de doses comprises entre 0 et 400 mSv (Delpla et Chevalier 1988).

Parmi les travailleurs exposés, à faible débit, la dispersion des résultats laisse la place à des interprétations pouvant aller d'un effet de protection contre la survenue des tumeurs à une évaluation plus importante du risque que celle prévisible, par extrapolation à partir de groupes humains irradiés à forte dose (Kato et Cardis 1994, IARC 1994).

L'ouverture à l'Est a permis de recueillir, depuis 1967, des données sur environ 64 000 personnes dont 28 000 particulièrement exposées, riveraines en Oural de la rivière Techa, où l'ensemble des déchets nucléaires du programme militaire de production du plutonium (près de 2 millions de curies de différents produits de fission :  $10^{17}$ Bq) avait été rejeté sans traitement entre 1949 et 1956 (Kossenko MM, Degteva MO, 1994). Ces populations présentent un taux de leucémies plus élevé que les populations non exposées, cependant le risque par unité de dose est environ trois fois plus faible que celui observé pour les mêmes doses à Hiroshima.

Les nombreuses études d'exposition des populations au voisinage des centrales nucléaires n'a pas permis de démontrer une relation accrue entre le fait de vivre à proximité du site et la survenue du cancer (Jablón et al 1991).

Le cas de l'exposition au radon est l'un des arguments le plus souvent avancé pour étayer le point de vue de l'hormesis. C'est un sujet d'élection car l'exposition au

radon est universelle et très variable en fonction de la nature du sol et de l'habitat et dans les mines d'uranium, l'exposition a été incontestablement associée à l'induction de cancers professionnels (Samet 1989). Ce fut le cas, en France, jusqu'en 1956, époque où fut édictée une réglementation stricte, créant une obligation de ventilation, qui réduisit l'exposition et le risque.

Les études d'épidémiologie géographique révèlent que dans certaines régions riches en uranium où l'exposition est importante, il n'existe pas de corrélation entre la richesse du sous-sol et la survenue des cancers bronchiques. C'est vrai non seulement en France, en Grande Bretagne, au Canada, en Finlande, en Suède, en Chine (in Dousset 1989) mais aussi aux Etats-Unis. Dans ce pays, les études de corrélations géographiques entre l'exposition domestique présumée et l'incidence de cancers broncho-pulmonaires ont toutes été négatives : d'abord pour un ensemble de 321 comtés (Cohen 1989), puis dans 67 comtés de Floride (Vonstille 1990) et enfin dans 39 comtés de l'Etat de Washington (Neuberger 1992). Au Japon (Mifune 1992) les enquêtes conduites auprès de sources thermales suggèrent même une relation inverse entre l'exposition au radon et le risque relatif de mortalité par cancer du poumon. Les résultats préliminaires d'une étude faite en Allemagne (Thuringe, Saxe, Bavière de l'Est et Eifel) confirment une corrélation à caractère négatif entre la richesse du sous-sol et la prévalence des tumeurs bronchiques. L'explication d'une corrélation négative entre la richesse du sous-sol et le tabagisme complique l'interprétation (Wichmann 1992).

L'épidémiologie géographique est l'objet de critiques de la part des écoles d'épidémiologistes, en raison de biais multiples qui lui sont associés ; ces biais ont été récemment évalués par B. Cohen (1994), dans une étude concernant l'ensemble de la population américaine. Il en ressort qu'après correction de tous les facteurs-tiers, l'observation des taux de tumeurs du poumon n'est pas compatible avec l'hypothèse de proportionnalité entre les niveaux d'exposition au radon et la fréquence des tumeurs. Cette conclusion est plutôt en faveur de l'hypothèse d'adaptation ou de radio-tolérance.

Les études épidémiologiques cas-témoins, publiées jusqu'en 1989, suggèrent une relation entre les cas des cancers du poumon et l'exposition domestique au radon mais aucune étude n'établit une corrélation, entre le niveau d'exposition et l'effet sur la base d'indicateurs indirects d'exposition (Tirmarche 1993).

En Suède une étude de cas, de Pershagen (1992), constituée par 210 femmes atteintes de cancers primitifs du poumon, 209 témoins femmes de la population générale et 191

patientes de la consultation de pneumologie, de même âge, sans cancer du poumon a permis d'évaluer de façon significative le risque de cancer associé à l'exposition au radon. Les niveaux d'exposition au radon sont mesurés, et une corrélation entre l'exposition cumulée et "odds ratios" établie pour le cancer du poumon. C'est essentiellement la variété cancers à petites cellules dont la fréquence est augmentée. Ces résultats sont conformes à ce que l'on pouvait attendre de l'extrapolation des observations faites chez les mineurs. Il est étonnant de constater que la relation dose-effet ne concerne que les non fumeurs. Ainsi le risque relatif chez les mineurs non fumeurs, pour des niveaux très élevés d'exposition, apparaît plus grand que chez les mineurs fumeurs (Roscoe 1989). En 1994, Pershagen a complété cette étude par une enquête portant sur 1360 cas de cancers du poumon dont 178 non fumeurs et 2 847 témoins, avec une reconstitution sur 3 mois de l'exposition domestique. Dans cette nouvelle enquête, l'augmentation des cancers du poumon n'est nettement imputable au radon, que chez les fumeurs, pour les niveaux d'exposition les plus élevés.

Très récemment une étude comportant 738 cas de cancers du poumons et 738 témoins appariés a été conduite au Canada dans la région de Winnipeg. Elle concerne une fraction de la population fortement exposée (Létourneau, in press, communication à R Masse). Cette étude se distingue par la qualité de la reconstitution de l'exposition, établie à partir de mesures cumulées annuelles, et à partir de la reconstruction scrupuleuse de l'exposition, sur toute la vie, en tenant compte en particulier de l'occupation des locaux et des déménagements successifs pendant les 5 à 15 ans précédant l'enquête. Aucune relation, pour aucun type histologique, ne peut être établie entre cancer et exposition au radon.

La nature des biais méthodologiques inhérents aux études épidémiologiques et la faible amplitude des effets recherchés rendent peu vraisemblable que l'analyse directe des populations permette de lever les incertitudes concernant l'existence d'effets spécifiques dommageables ou bénéfiques induits par irradiation.

Les effets favorables éventuellement observés sur la longévité ou la santé de l'animal ou de l'homme n'apparaissent donc pas susceptibles d'entraîner la conviction, aussi l'identification des mécanismes cellulaires et moléculaires de tolérance induits, qui permettent à la cellule de s'adapter aux effets de l'irradiation à faible dose, constituent-ils, de toute évidence, la voie rationnelle de recherche pour étayer les fondements de la compréhension des effets bénéfiques potentiels de l'adaptation.

## 2. Aspects cellulaires et moléculaires des mécanismes adaptatifs

### 2.1. Aspects chromosomiques

Cette radio-adaptation cellulaire a été bien mise en évidence, en 1988 et 1990, par Sheldon-Wolff, à San Francisco, qui a pu montrer que la fréquence des cassures chromosomiques induites par les radiations est beaucoup plus faible lorsque les cellules sont auparavant traitées par de très faibles doses surtout si un intervalle de quelques heures sépare les deux irradiations. Les résultats obtenus à l'Institut Curie par O. Rigaud, D. Papadopoulos et E. Moustacchi (1993) montrent également que l'incidence des mutations géniques et la perte de matériel génétique ont pu être réduites, de plus de la moitié, après une application préalable de petites doses comparativement aux cellules qui ne reçoivent que de fortes doses.

Dans le même ordre d'idées, une série de travaux a contribué à mettre en évidence le fait que des cellules pré-exposées à des agents, à l'origine de cassures chromosomiques, pouvait initier les processus de réparation. Lorsque les cellules sont à nouveau irradiées à doses beaucoup plus importantes, la réparation est nettement facilitée, ce qui serait dû à l'augmentation de l'expression ou de l'activité de certaines enzymes de réparation.

L'augmentation de la radiorésistance cellulaire, après faible dose d'irradiation, n'est observée que dans certaines cellules et notamment les lymphocytes. Cette réponse adaptée n'est observée que lorsque les lymphocytes prolifèrent normalement d'où l'absence de réponse dans certaines maladies (trisomie 21). L'hypothèse que cette résistance est le résultat de perturbations du cycle cellulaire au cours de la pré-exposition, semble étayée par une expérimentation récente qui montre que pour les lymphocytes pré-irradiés en phase G<sub>0</sub>, il existe une nette augmentation de la résistance cellulaire lorsque la seconde irradiation, à dose plus élevée, est délivrée en phase G<sub>2</sub> du cycle.

On est enclin à relier ces faits expérimentaux à l'observation d'une résistance se manifestant en radiothérapie dans les 5 à 6 heures qui suivent une pré-exposition, phénomène qui persiste jusqu'à trois cycles cellulaires.

Actuellement un nombre croissant d'observations *in vivo* corroborent les résultats *in vitro* comme l'évaluation du nombre d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes des individus exposés par leur profession à des rayonnements, qui montrent que les processus de réparation sont beaucoup plus élevés que chez les sujets témoins.

### 2.2. Autres aspects

De nombreuses études sur les bactéries ont montré que certains processus de réparation sont induits par bien des agents susceptibles de causer des altérations de l'ADN. Ceci est dû à l'augmentation de l'expression de l'activité de certaines enzymes de réparation. Ces processus de réparation font en fait partie d'un ensemble de mécanismes mis en jeu par les cellules pour s'adapter au stress environnemental, de mieux en mieux cernés chez les procaryotes mais plus fragmentaires et controversés chez les eucaryotes.

Comme pour la plupart des toxiques, la réaction adaptative à l'irradiation se présente comme une réaction au stress oxydant comparable aux mécanismes d'adaptation qui accompagnent la privation de nutriments, le choc thermique ou l'excès d'espèces radicalaires dérivées de l'oxygène moléculaire. Ces phénomènes d'adaptation ont été décrits chez les végétaux et chez certains unicellulaires exposés à de très faibles doses (Planel 1987). Chez les bactéries, ils sont à l'origine de résistance accrue dans des conditions inhabituelles pour la souche. L'ensemble des phénomènes d'adaptation, focalisés sur le stress oxydant, a fait l'objet d'une synthèse récente (Farr et Togoma, 1991).

Chez les Procaryotes, une remarque générale s'impose d'abord : c'est la large communauté des mécanismes généraux mis en jeu, en réponse à la chaleur, aux radiations, à l'eau oxygénée ou à l'ion superoxyde.

Par contre, une spécificité nette différencie la régulation des protéines néosynthétisées; l'activation de loci, OxyR, SoxR, RecA, SogA, KatF est différente selon la nature de l'agresseur ; il existe de bonnes raisons de penser que le signal activant, le Regulon OxyR est H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Les réactions peuvent néanmoins être complexes ; par exemple les protéines induites par l'ion superoxyde renferment MnSOD dont l'activité va conduire à la formation accrue de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> tandis que la réponse à l'eau oxygénée entraîne la mise en jeu des mécanismes de défense SOS, dont l'activation de RecA, comme dans le choc thermique.

Après irradiation, la mise en oeuvre des mécanismes adaptatifs s'explique soit comme la conséquence de la radiolyse de l'eau, soit par l'induction de protéines nucléaires associées à la réparation des dommages génotoxiques. L'étude des mutants bactériens déficients en certaines enzymes montre que les effets létaux des radicaux sont dus aux cassures de brins alors que les altérations des bases sont des lésions pré-mutagènes (Levin et al, 1982).

La réponse au stress oxydant aboutit à une production accrue de plusieurs dizaines de protéines faiblement ou non exprimées naturellement ; la synthèse de ces protéines peut être mise en évidence par électrophorèse bi-dimensionnelle après incubation avec de la méthionine <sup>35</sup>S

(O'Farrel PM, 1975). Ces protéines qui sont des enzymes ou des molécules chaperonnes ont deux fonctions essentielles : limiter les effets ou le temps d'action des espèces radicalaires toxiques et réparer les dommages qu'elles ont créés.

Les mécanismes précis de l'adaptation aux lésions de l'ADN demeurent mal compris (Farr et Taguma, 1991). Bien que soient impliqués de nombreux enzymes du métabolisme des acides nucléiques et des facteurs de régulation polyphosphatés que l'on observe aussi bien dans le cas de l'adaptation à la privation à H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et au choc thermique.

Chez les eucaryotes, la réaction au stress est beaucoup moins bien connue que celle des procaryotes à cause de la plus grande complexité et de la diversité des régulations. Les résultats montrent toutefois que la réparation de l'ADN lésé ne peut se réduire à un mécanisme prédéterminé et invariant. La cellule irradiée est modifiée par les lésions induites. La réponse est régulée par l'accumulation des dommages et la production de médiateurs particulièrement efficaces comme les cytokines TNF $\alpha$  et IL1 (Marklund 1990, Wong et al 1988). L'ion superoxyde est un facteur d'activation important de facteurs de transcription comme C-fos, également induit par d'autres voies ainsi que c-jun, c-myc, qui régulent une large batterie de gènes (Cerutti et al 1990) ; par ailleurs la peroxydation des lipides membranaires, au travers d'une augmentation du flux de calcium, va aboutir à l'activation de la phosphokinase C dont l'une des conséquences est l'activation de la topoisomérase I (Pommier et al 1990). La création de ruptures de chaîne induit la poly (ADP - ribose) polymérase, aboutissant à une polyADP ribosylation dont l'action va être déterminante sur l'activation des protéines Fos, Jun et Topo I.

Bien que la synthèse protéique soit une étape importante dans cette adaptation, certains arguments tendent à établir que des protéines induites, se liant à l'ADN, sont activées par un mécanisme post-transcriptionnel, ne nécessitant pas de synthèse de novo (Glazer et al 1989). Une augmentation significative de protéines non exprimées précédemment est observée dans les lymphocytes humains irradiés, pour des expositions faibles, de l'ordre de 10 mGy (Wolff 1988) ; certaines de ces protéines semblent être des protéines impliquées dans la réparation des lésions chromosomiques, en liaison avec les lésions potentiellement létales (Boothman et al 1989). L'une des protéines nucléaires activées par irradiation est une protéine cytoplasmique transférée au noyau dans l'heure qui suit l'exposition, disparaissant après 9 heures ; la séquence impliquée dans la liaison aux ADN a été récemment identifiée (Singh et al 1990). De nombreuses protéines néosynthétisées sous irradiation sont en cours d'identification dans le modèle du mélanome humain (Ohnishi et al 1992).

Parmi de nombreux gènes inductibles, une classe importante de gènes (gadd genes : "growth arrest and ADN damage inducible genes") est activée par irradiation (Papathanasiou et al 1991), permettant l'arrêt du cycle cellulaire et la réparation ; la nature de l'agent génotoxique confère une certaine spécificité aux gènes induits, (gadd 45 dans le cas de l'irradiation). Certains oncogènes comme vmos et c-cot, codant pour des sérine/thréonine kinases transférés in vitro sont capables d'induire une résistance à l'effet léthal des rayonnements gamma (Suzuki 1992), leur activation par de faibles doses n'a pas été établie, toutefois ce résultat suggère que l'activation des sérine/thréonine kinases peut être impliquée dans l'acquisition de la résistance à l'irradiation dans les cellules de mammi-fères.

La plupart de ces gènes codent pour des protéines impliqués dans une variété très importante de processus moléculaires. Ainsi, on retrouve un certain nombre d'oncogènes qui représentent en fait des facteurs de transcriptase tels c-jun, c-fos, interleukine I, egr 1 mais aussi des protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire tel que P53, les cyclines A et B, des facteurs de croissance et enfin des protéines agissant directement sur l'ADN, tel que le PCNA et la b-polymérase. Il existe un certain nombre d'autres gènes dont les fonctions restent toujours inconnues. On peut citer le gène récemment isolé de l'ataxie télangiectasie, responsable des cassures double brin sans être directement impliqué dans leur réparation ainsi que le gène très récemment cloné du syndrome NDS1, lui aussi vraisemblablement impliqué dans la réparation des cassures double brin.

Il ressort de tous ces travaux que l'anomalie biologique principale après irradiation des cellules eucaryotes est la cassure double brin.

### **3. Conséquences cellulaires de la réponse adaptative**

Les conséquences à l'échelon cellulaire de la réponse adaptative en ont été observées avec de nombreux alkylants (Samson et Schwartz, 1980): en bref, après une première exposition à faible niveau, les conséquences d'une exposition à fort niveau sont minimisées. Ce phénomène a été confirmé par Olivieri et al (1984) dans le cas de lymphocytes humains pré-exposés à la thymidine tritiée puis irradiés avec des X, après dénombrement des aberrations chromosomiques. Le même phénomène a déjà été observé sur des lymphocytes pré-irradiés par de faibles doses de RX (Shadley et Wolff, 1987), ou prétraités avec un radio-mimétique comme la bléomycine (Vijalayaxmi et Burkhart 1989). Il a été décelé, après un stress oxydant de courte durée (Cortès et al 1990). Ainsi l'existence de mécanismes adap-

tés à la réparation de l'ADN est d'une grande importance théorique pour la prévision des relations dose-effet, en matière de mutagenèse et de cancérogenèse. Toutefois des variations inter-individuelles existent et les lymphocytes de certains individus ne montrent pas de réaction adaptative. Dans une évaluation de ce paramètre, 4 sur 18 des patients testés ne révélaient aucune protection après prétraitement par la thymidine tritiée ou préirradiation X par 0,01 Gy (Bosi et Olivieri, 1989). Les mécanismes mis en jeu par la réponse adaptative sur la production de mutants HPRT, dans une lignée lymphoblastoïde (O. Rigaud et E. Moustacchi 1993), suggèrent l'induction d'un système de réparation "error free", spécifiquement dirigé contre les lésions prémutagènes. En effet, dans cette expérimentation, une diminution significative de la production de mutants induits à 4 Gy est observée après pré-irradiation à 0,02 Gy, sans modification de la courbe de survie. Des résultats récents ont établi que cet effet pouvait être corrélé avec une diminution des délétions radio-induites (Rigaud et Moustacchi 1994).

Le phénomène adaptatif a été mis en évidence après exposition in vivo : Tuschl et al avaient observé (1980) que des sujets faiblement irradiés avaient une capacité plus grande de réparer les lésions de l'ADN induites par les UV ou la mitomycine ; ce phénomène a été confirmé expérimentalement chez la souris (Liu et al 1987). L'état de résistance peut être durable : après une exposition pendant 4 jours consécutifs à 0,05 Gy il a été mis en évidence une augmentation de l'aptitude à la synthèse non programmée et une diminution des échanges de chromatides soeurs après exposition aux UV ou à la mitomycine pendant plus de 12 jours, pour une fraction des sujets préexposés (Wojcik et Tuschl 1990). Une explication à la réponse adaptative des cellules médullaires, mesurée par l'activité thymidine kinase chez la souris peut être trouvée dans l'induction des mécanismes de détoxification radicalaire dépendant du glutathion (Feinendegen et al 1988) ; il semble que dans ce cas, la membrane cellulaire est la cible probable de la réponse adaptative (Feinendegen et Mühlensiepen, 1988).

#### **4. Réflexions sur les bases expérimentales de l'Hormesis**

De nombreux effets sur la croissance, l'immunité, la reproduction sont susceptibles d'avoir été favorablement influencés par une exposition à des doses moyennes ou faibles de radiations (Luckey 1991).

La littérature abonde d'observations tendant à établir qu'une exposition à dose faible ou moyenne se traduit par une diminution apparente du nombre de cancers observés dans les groupes ultérieurement exposés par rapport aux

groupes témoins (Luckey 1991) mais il n'existe pratiquement pas d'expérience conçue pour mettre spécifiquement en évidence l'hormesis, à l'exception de quelques études destinées à soutenir les vertus curatives générales de l'irradiation. La fiabilité de ces observations sera toujours mise en doute tant que l'expérimentation n'aura pas été conçue dans la perspective d'une recherche de la radiotolérance (UNSCEAR 1994, annexe B).

C'est probablement dans les expériences de cancérogenèse conduites au cours d'expositions chroniques que la chance de voir apparaître cet effet est la plus grande. Certaines données récentes semblent indiquer que, même pour des expositions aux rayonnements de fort TLE, comme les alpha du radon, un effet d'atténuation de l'effet cancérogène dû au débit est possible (Morlier et al 1992), dans le domaine des faibles doses, dans des conditions où seule une faible fraction de la population cellulaire reçoit un impact. L'explication de ce phénomène est délicate du point de vue de la radiobiologie, si on ne fait pas appel à un mécanisme adaptatif, ou éventuellement à une théorie de la cancérisation basée sur la coopération cellulaire que ne semble pas soutenir l'origine monoclonale des cancers, en général. D'autres effets, mis en évidence chez l'animal et discutés par L. Einhorn (1991) peuvent conduire à une atténuation des tumeurs spontanées ou des tumeurs induites par des cancérogènes chimiques. Ils peuvent inclure la disparition de clones particulièrement sensibles. Ces phénomènes pourraient être à l'origine d'un déficit de tumeurs du jeune observé chez les enfants irradiés in utero (Yoshimoto 1988).

#### **5. Conclusion**

Les effets bénéfiques ou maléfiques de radiations à faibles doses restent encore mal connus. Malgré la puissance informatique des moyens mis en jeu, l'épidémiologie s'est avérée impuissante à donner une réponse claire tant les facteurs en cause sont polymorphes et variés, rendant difficile l'extraction d'un signal dans un bruit de fond aussi diversifié. Pourtant au cours des dernières décennies, un faisceau de présomptions s'est échafaudé démontrant que tout se passe comme si les organismes et les cellules arrivaient à s'adapter, les petites doses de radiations leur conférant un véritable pouvoir de défense qu'elles transmettent à trois générations de cellules au moins. Sur ces données expérimentales, se sont élaborées d'après E. Moustacchi, plusieurs hypothèses pour expliquer ce phénomène. La première repose sur des constatations concernant l'action des faibles doses d'agents chimiques ou radioactifs, de petites quantités de produits toxiques pouvant activer des gènes normalement muets qui deviennent alors capables de produire des enzymes spécialisés dans

la réparation des altérations de matériel génétique, y compris des mutations.

La deuxième hypothèse s'appuie sur le fait que les radiations ionisantes permettent la synthèse d'enzymes aptes à éliminer les agents toxiques qui endommagent la cellule lorsqu'elle reçoit une certaine dose de radiations. Dans cette hypothèse, la protection des cellules se produisait avant même que les chromosomes ne soient atteints. Les enzymes nettoyeuses, dès lors qu'elles ont été synthétisées, capturent les déchets tels que l'eau oxygénée ou les radicaux libres, évitant alors une partie des lésions génétiques.

Ce faisceau de présomptions de plus en plus serré et étoffé montre qu'aujourd'hui, compte tenu des données épidémiologiques et des conditions expérimentales objectives, il est nécessaire d'informer la société afin de tenter de dramatiser les dangers d'exposition aux faibles doses. C'est le rôle de la communauté scientifique internationale compétente. Il paraît en effet plus pertinent d'inciter à la poursuite de recherches expérimentales rigoureuses sur l'effet des faibles doses des radiations, sur l'animal et sur l'homme, que de dépenser, comme le souligne Wolff S. (1992) des sommes colossales, dans une recherche d'exposition 0, compte tenu des enjeux socio-économiques.

### **Bibliographie générale**

Problems associated with the effects of low doses of ionising radiations. Rapport Académie des Sciences n° 38, 1997, Appendic 5, p.67-76, TEC DOC.  
UNSCEAR - Report A/AC 82/R 584. Influence of repair on radiations responses - Vienne 1998? P. 33-37 et bibliographie DNA repair and mutagenesis p. 63-81.

Wolff S. Are Radiation. Inducet effects hormetic. *Science*, August 1989, 245-575 et 621.  
Revue du Praticien - Le médecin et le risque nucléaire. Sup n° 6 du 15 Mars 1995.  
Sagan L.A. On radiation, paradigms and Hormesis. *Science*, August 1989, 245-574 et 621.

### **Bibliographie particulière**

Académie des Sciences - Risque des rayonnements ionisants et normes de radioprotection - Paris - *Académie des Sciences*, 1989, (rapport n° 23).  
Feinendegen LE, Bond VP, Booz J., Mühlensiepen H. Biochemical and cellular mechanisms of low dose irradiation effects. *Int. J. Radiat. Biol.*, 53, 23-27, 1988.  
Kato I, Cardis E. A review of cohort studies of nuclear workers. *Radioprotection*, 29, sup 3, 79-87, 1994.  
Luckey T.D. Radiation hormesis. CRC Press Boca Raton Florida 1991  
Planel H., Soleilhavoup JP, Tixador R. et al. Influence on cell proliferation of background radiation or exposure to very low, chronic g irradiation. *Health Phys.* 52, 571, 1987.  
Rigaud O, Papadopoulo D., Moustacchi E. Decreased deletion mutation in radioadapted human lymphoblasts. *Radiat. Res.*, 133, 94-101, 1993.  
Rigaud O, Moustacchi E. Radioadaptation to the mutagenic effect of ionizing radiation in human lymphoblasts : molecular analysis of HPRT mutants. *Cancer Res.* 1994 in press  
Wolff S., Afzal V., Weincke J.K., Olivieri G., Michaeli A. Human lymphocytes exposed to low doses of ionizing radiation became refractory to high doses of radiation as well as to chemical mutagen s. *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.*, 53, 39-48, 1988.  
Wolff S. Falla Memorial lecture. Is radiation all bad. The search for adaptation. *Radiation Reseach* 131-117-123 1992.  
Wolff S., Justes R., Cross F.T., Hui T.E., Vafzal and Wiencke J.K. - Adaptive reponse of human lymphocytes for the repair of radon induced chromosomal damage. *Mutation Reseach*, 250(1991) - 299-306.