

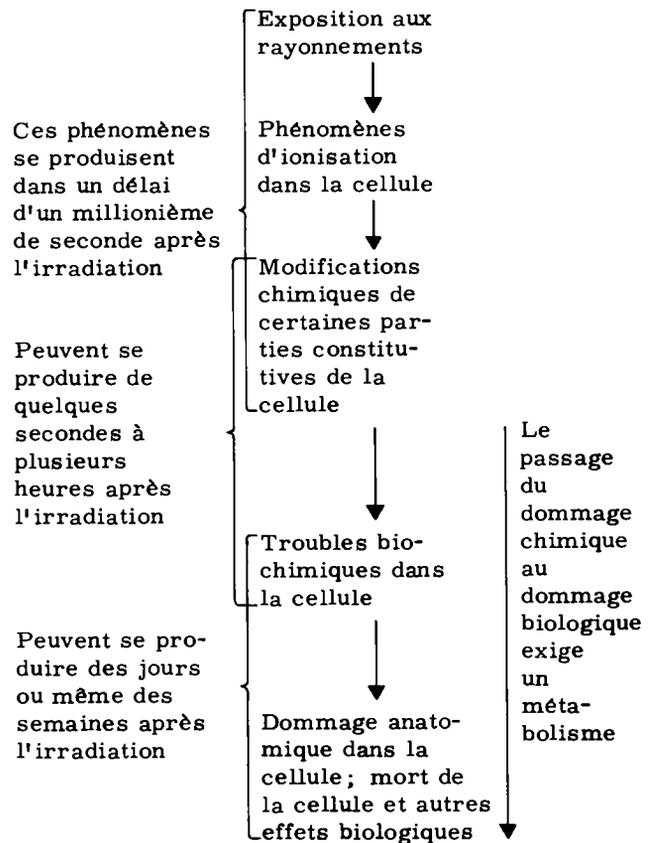
RADIOSENSIBILITE DES CELLULES

par Peter Alexander

(M. Peter Alexander, qui est chef de la section de radiobiologie de l'Institut de recherche Chester Beatty de l'Hôpital royal du cancer de Londres, fait, au titre d'un contrat de recherche passé avec l'AIEA, une étude sur les causes des variations de la radiosensibilité de différents microorganismes)

Les rayonnements atomiques forment un groupe très diversifié d'agents physiques mais tous causent des dommages aux cellules vivantes. La propriété qu'ils ont en commun est de pouvoir chasser par percussion des électrons des atomes et molécules qu'ils traversent. Ce phénomène, connu sous le nom d'ionisation, est le point de départ des radiolésions. Les cellules des mammifères sont parmi les plus sensibles de toutes les substances vivantes; c'est pourquoi il faut prendre des mesures de sécurité si rigoureuses lorsqu'on travaille avec des matières radioactives ou des machines produisant des rayonnements ionisants comme les rayons X. Et pourtant, c'est paradoxalement la radiorésistance élevée de certains microorganismes qui a jusqu'ici empêché la stérilisation par irradiation de devenir une méthode courante de conservation des aliments. Si nous connaissions le mécanisme par lequel les rayonnements tuent les cellules, il pourrait être possible de trouver des moyens de modifier la radiosensibilité des cellules et de mettre au service de l'homme de nouvelles applications de l'énergie atomique.

Pour tuer à l'aide d'une dose de rayons X une cellule humaine se développant librement dans une culture de tissus la quantité d'énergie à dépenser ne suffirait à élever la température de la cellule que de 1/2000 °C. Comment une dose aussi infime (en unités radiologiques, 200 rads) peut tuer les cellules, nous l'ignorons; en revanche nous savons que toute l'énergie n'est pas transformée en chaleur et qu'une partie de cette énergie (de l'ordre de 25 %) sert à provoquer des réactions chimiques à l'intérieur de la cellule. La plupart de ces réactions n'ont pas grande importance, mais quelques-unes affectent des parties vitales de la cellule et déclenchent la série de phénomènes présentée schématiquement ci-dessous, qui se termine par la mort de la cellule.



Le cliché de la figure 1 montre une des manières dont les cellules irradiées peuvent mourir. Il représente des cellules dans une culture de tissus, mais la situation se présente de la même façon dans certains organes particulièrement radiosensibles tels que la moelle des os, qui a un taux de

caryocinèse élevé. Après l'irradiation, le volume de la cellule continue à augmenter, c'est-à-dire que les éléments constitutifs de la cellule continuent à se former mais la cellule cesse de se diviser et devient de plus en plus volumineuse. Ces cellules dites géantes sont fragiles et ne survivent pas longtemps.

Ce n'est là qu'un des divers processus biologiques par lequel les rayonnements tuent les cellules; il existe d'autres types de dommages qui, sans entraîner la formation de cellules géantes, aboutissent néanmoins à la mort de la cellule. Le même principe est à la base du développement de toute lésion de cellule. Un très petit nombre de réactions chimiques déclanchées par la quantité infime d'énergie nécessaire pour tuer une cellule provoquent des réactions en chaîne qui se terminent par la mort.

Doses pour différents organismes

Dans les conditions où les cellules se développent rapidement, comme dans des cultures de tissus, la plupart des cellules de mammifères ont des radiosensibilités analogues. Tel n'est pas le cas des microorganismes, et la dose de rayons X et de rayons gamma* nécessaire pour les tuer (ou les stériliser en empêchant la caryocinèse) va de quelque 1 900 rads pour le bacille *pseudomonas fluorescens* à 40 000 rads pour certains micrococci. Pour certaines spores, la dose est encore plus élevée. C'est là la dose moyenne; pour assurer une stérilité acceptable, la quantité de rayonnement nécessaire sera de 10 à 100 fois plus élevée. Mais les doses de l'ordre d'un million de rads ont des effets secondaires néfastes sur les aliments irradiés. Ils en altèrent fréquemment la saveur et, de surcroît, le danger est réel que certaines des modifications chimiques radioinduites puissent aboutir à la formation dans les aliments de substances qui pourraient constituer un risque pour la santé. Le type d'effet néfaste le plus à craindre - et le plus difficile à déceler - n'est pas de ceux qui se révèlent par une toxicité immédiate; c'est celui qui provoque des maladies à retardement pouvant n'apparaître que des années après l'ingestion des aliments irradiés. Pour ces raisons, et aussi pour d'autres raisons, il n'est pas pratique d'irradier des aliments avec les doses nécessaires pour tuer une proportion élevée de microorganismes radiorésistants qui peuvent s'y trouver. L'objet de notre recherche, qui est faite sous les auspices de l'AIEA, est d'essayer de déterminer les raisons de la variation de sensibilité des différentes cellules.

* Ces chiffres se rapportent à la dose létale soixante-trois pour cent (DL 63), c'est-à-dire à la dose qui provoque la mort, dans un délai déterminé, de 63 % des organismes exposés au rayonnement. Cette valeur est choisie pour la raison suivante: statistiquement, la dose moyenne nécessaire pour tuer une cellule est égale à DL 63 lorsque la relation pourcentage-dose est exponentielle, ce qui est fréquemment le cas avec les microorganismes. Pour la stérilisation des aliments, il faut que pratiquement tous les organismes soient éliminés, ce qui fait que la dose à employer est d'autant plus élevée. Si la courbe des survivants est une exponentielle, la dose de rayonnements nécessaire pour réduire le nombre d'organismes à un millionième est égale à 16 fois DL 63.

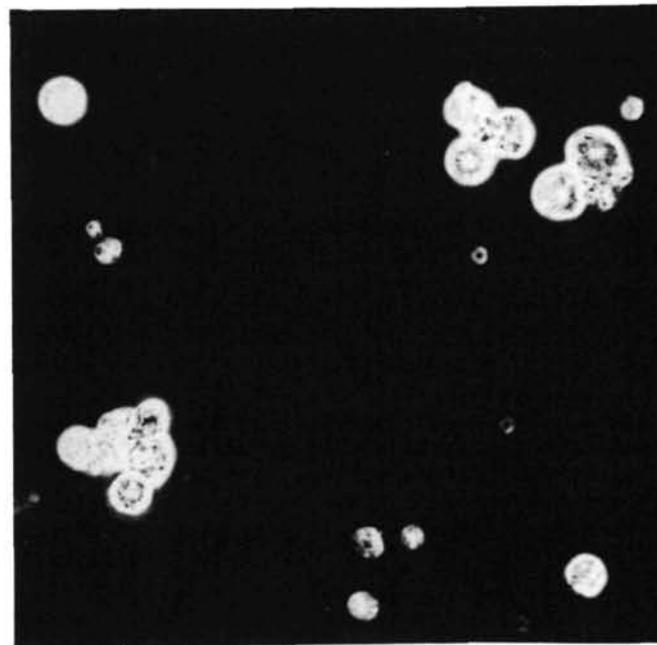
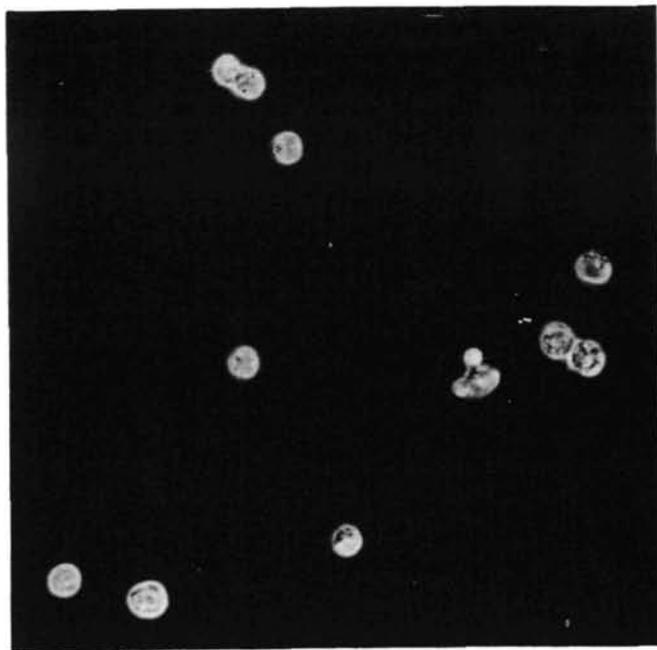


Fig. 1. Cellules de souris leucémiques développées en culture de tissus. Sur le cliché supérieur, à l'état normal lorsqu'elles ne sont pas irradiées; sur le cliché inférieur, leur état deux jours après avoir reçu une dose de 300 roentgens de rayons X

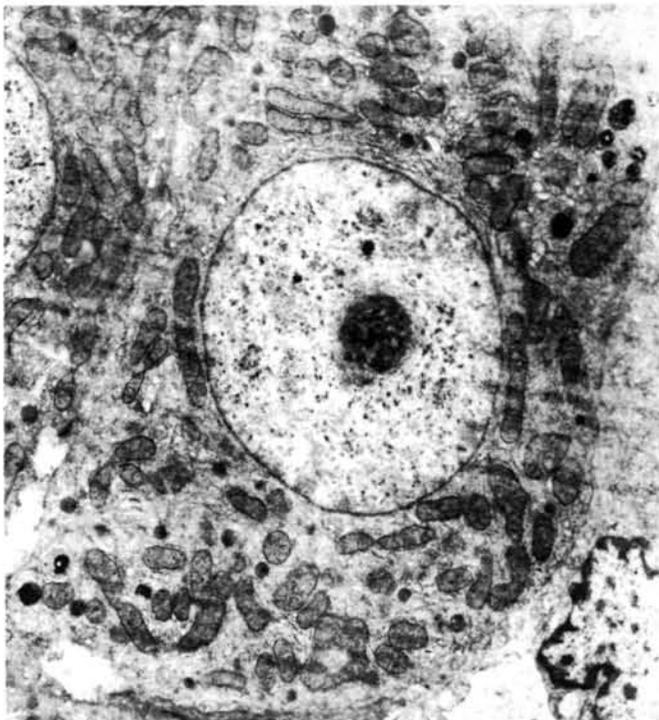


Fig.2. Electron-micrographie d'une cellule de foie: section transversale faisant ressortir le réseau complexe de membranes qui existent à l'intérieur de la cellule

En principe, les différences de comportement entre bactéries sensibles et résistantes pourraient être dues à l'un des deux facteurs suivants : ou bien les organismes résistants possèdent naturellement un mécanisme de protection qui réduit l'ampleur des dommages chimiques causés par l'irradiation, ou bien les phénomènes qui se produisent entre le dommage chimique initial et l'effet biologique terminal (c'est-à-dire la mort) sont différents. De longues années de recherche de radiobiologie nous ont appris beaucoup sur les effets des rayonnements et aussi sur les stades intermédiaires. Mais nous ignorons tout de la nature des réactions chimiques initiales intervenant immédiatement après l'exposition aux rayonnements qui déclenche la série de phénomènes. Une comparaison avec la photographie est ici tout à fait indiquée. Lorsque nous exposons la plaque pendant une fraction de seconde, nous savons qu'il y a une image latente sur l'émulsion, mais nous ne pouvons pas la déceler avant que les changements produits par la lumière sur la plaque n'aient été multipliés des centaines de fois par le révélateur. L'importance des modifications subies par la plaque avant le développement est trop faible pour être décelée par des moyens analytiques. Il en va de même pour les radiolésions.

Des expériences effectuées avec des produits chimiques purs nous ont appris que les rayonnements sont capables de modifier la plupart des éléments constitutifs des cellules et de leur faire perdre toute utilité biologique. Mais la quantité de rayonnements nécessaire pour tuer une cellule est si faible que le rayonnement n'affecte au total qu'une

fraction infime d'un type quelconque d'éléments constitutifs des cellules. Pour cette raison, la plupart des réactions chimiques qui se produisent n'ont aucun effet pratique, puisque la cellule peut survivre à la perte. Actuellement, aucune expérience n'indique nettement laquelle des nombreuses réactions qui interviennent présente une importance biologique.

Une complexité extraordinaire

Une hypothèse que nous avons envisagée est que les modifications chimiques radioinduites endommagent les barrières qui existent à l'intérieur de la cellule. De cette manière, des substances normalement confinées aux structures intracellulaires dans certaines parties de la cellule pourraient être libérées et gagner des points de la cellule où ils pourraient causer des dommages. La caractéristique la plus remarquable des cellules vivantes est peut-être leur extraordinaire complexité. La myriade de phénomènes qui se produisent dans la cellule ont chacun besoin de leur emplacement propre. Une cellule comporte maints éléments incompatibles, et pour qu'elle fonctionne efficacement il est essentiel que ces éléments soient tenus à l'écart les uns des autres par un réseau complexe de membranes internes que le microscope électronique a révélées (voir cliché). Par exemple, les cellules de la pomme de terre contiennent la matière nécessaire à la formation d'un pigment brun, connu sous le nom de mélanine, et aussi le catalyseur ou enzyme qui assure la cohésion de ces molécules pour la production de mélanine. Toutefois, le pigment brun n'apparaît pas normalement parce que les deux éléments cellulaires nécessaires à sa formation restent séparés. Lorsque la pomme de terre est coupée avec un couteau, certaines des barrières internes sont rompues; les deux éléments viennent en contact et la pomme de terre change de couleur en raison de la formation de mélanine. Si notre hypothèse était exacte, les différences de radiosensibilité pourraient être dues à la protection assurée par les barrières intracellulaires contre les dommages causés par les rayonnements ou à la présence de quantités différentes de la substance ou des substances nuisibles qui sont libérées.

Les dommages causés aux délicates structures cellulaires ne sont nullement le seul mécanisme auquel on a songé pour expliquer la mort des cellules. Il a été fréquemment suggéré que ce sont les dommages causés à l'acide désoxyribonucléique, connu sous l'abréviation ADN, élément constitutif essentiel de la cellule, qui déclenchent la série des phénomènes aboutissant à la mort des cellules. Les molécules d'ADN sont très grosses et ont pour rôle de transmettre le code génétique qui indique à la cellule ce qu'elle doit faire et produire. L'ionisation d'une molécule d'ADN peut détruire un élément du code se rapportant à une tâche essentielle qui dès lors ne sera plus exécutée. Il se peut que, dans les cellules radiorésistantes, l'ADN soit plus difficile à endommager ou que les cellules les plus résistantes puissent mieux supporter une perte d'ADN. Toutes ces possibilités sont à vérifier.

Comment accroître la réponse des cellules

Lorsque nous saurons pourquoi différents microorganismes n'ont pas la même radiosensibilité, nous pourrions commencer à rechercher d'une manière rationnelle les moyens d'accroître la réponse aux rayonnements chez les organismes les plus sensibles. Ce genre de recherches a des incidences qui vont bien au-delà de la stérilisation des aliments, car il fournira certainement des indications fondamentales sur les radiolésions des cellules en général. Les cancérologues ont cherché pendant des années des moyens de sensibiliser les cellules cancéreuses. D'une façon générale, on peut dire que les cellules cancéreuses ne sont pas, en elles-mêmes, plus radiosensibles que les cellules des tissus normaux; c'est cela même qui limite l'emploi de la radiothérapie. Il est souvent impossible d'administrer une dose suffisante pour assurer la stérilisation complète (c'est-à-dire pour tuer toutes les cellules constituant la tumeur), car les rayonnements endommageraient par trop les tissus entourant la région atteinte. Si l'on savait mieux sensibiliser les cellules aux rayonnements, on pourrait produire un effet différentiel entre les cellules normales et les cellules cancéreuses et étendre ainsi la portée de la radiothérapie.

Notre ignorance de la lésion chimique initiale est aussi la raison principale pour laquelle nous n'avons pas jusqu'ici mis au point de traitement postérieur à l'irradiation pour empêcher les radiolésions de se manifester. On connaît bien des substances qui, absorbées avant l'irradiation, rendent l'exposition moins nuisible. Mais aucune de ces substances n'est efficace si elle est absorbée immé-

diatement après l'irradiation (même dans un délai de quelques secondes) et leur action consiste probablement à limiter les dommages chimiques qui se produisent au cours d'une microseconde d'exposition. Tant que nous ignorerons la nature des lésions initiales, nous n'aurons aucun moyen rationnel de rechercher les traitements à faire subir après l'irradiation, et les mesures de santé et de sécurité souffriront gravement de l'absence d'antidote aux rayonnements. Les agents protecteurs peuvent être très utiles pour les personnes qui doivent pénétrer dans des zones fortement contaminées, mais ils ne sont d'aucun secours aux victimes des accidents. On ne pourra découvrir d'antidotes que lorsqu'on aura déterminé à quel endroit se situe le dommage initial et la nature de celui-ci. Un bon exemple est ici l'antilewisite, produit britannique qui a été mis au point pour traiter les lésions causées par le gaz de combat appelé lewisite. Une fois connues les réactions chimiques par lesquelles ce poison agit sur les cellules, on a pu découvrir un antidote qui annule ces réactions et empêche l'apparition de troubles biologiques. Dans les radiolésions affectant l'homme, la seule chose que nous puissions faire après l'irradiation est de prendre des mesures pour aider l'organisme à remplacer les cellules atteintes. L'une des méthodes qui semblent donner de bons résultats consiste à apporter des cellules de moelle pour aider à reconstituer la moelle gravement lésée; mais une telle méthode ne peut pas encore être recommandée pour l'usage courant. Ce greffage de nouvelles cellules soulèvera certainement de grandes difficultés. Il serait bien préférable de posséder un véritable antidote qui réparerait les dommages causés aux cellules irradiées et les empêcherait de mourir.

LA FABRICATION DE CARTOUCHES DE COMBUSTIBLE

Les perspectives d'emploi économique de l'énergie d'origine nucléaire dépendent dans une grande mesure de la réduction du prix de revient du combustible, qui sera réalisée en obtenant au stade de la fabrication le plus possible de cartouches utilisables et en assurant une meilleure utilisation du combustible dans les réacteurs. En fait, le rendement d'un réacteur en service est pour une bonne part fonction de la technologie du combustible et dépend des formes et de la disposition des cartouches de combustible qu'il contient.

Bien entendu, l'essentiel est d'obtenir une réaction de fission contrôlée en chaîne; les cartouches doivent contenir les quantités exactes de combustible et être disposées à l'intérieur du réacteur d'une manière qui facilite la réaction. En général, les cartouches sont en forme de barres, de plaques ou d'autres assemblages de produits fissiles "chemisés", c'est-à-dire soigneusement gainés dans des enveloppes métalliques. Le revêtement métallique ou gainage protège la cartouche de combustible des

détériorations que pourraient lui causer d'autres substances à l'intérieur du réacteur; il empêche le combustible d'entrer en contact avec l'eau ou les autres éléments modérateurs avec lesquels il réagit fortement lorsqu'une rupture de gaine se produit. Dans ce cas, il faut le plus souvent arrêter le réacteur pour enlever la cartouche défectueuse. Le gainage sert également à contenir les produits de fission et facilite la manutention des cartouches irradiées lors du traitement chimique.

A ces fins, il importe d'utiliser des techniques de fabrication et de gainage complexes; des recherches très importantes sont en cours dans plusieurs pays en vue d'améliorer ces techniques. Un bon nombre d'entre elles ont été examinées en détail lors d'un colloque international organisé par l'AIEA à Vienne, en mai dernier. Deux cents experts, venus de 23 pays différents, ont pris part à ce colloque, qui s'est tenu du 10 au 13 mai 1960. Des représentants de l'OECE et de l'EURATOM étaient également présents.