

# Le problème de l'activité biologique des faibles doses de radiations ionisantes

Autor(en): **Marcovich, H.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **14 (1958)**

Heft 5-6: **Symposium sur les effets nocifs de faibles doses de radiation : éléments physiques et aspects biologiques = Symposium über schädliche Wirkungen schwacher Strahlendosen : physikalische Grundlagen und biologische Aspekte = Symposium on noxious effects of low level radiation : physical elements and biological aspects**

PDF erstellt am: **20.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307387>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Laboratoire Pasteur, Institut du Radium, Paris

## Le problème de l'activité biologique des faibles doses de radiations ionisantes

*Par le Dr. H. Marcovich*

L'action des faibles doses de radiations ionisantes peut être considérée de deux manières, soit que l'on envisage des irradiations de courte durée, soit que l'on étudie des irradiations continues. Ces deux aspects seront esquissés ici.

La notion de faibles doses est toute relative. Elle se trouve étroitement liée au système biologique considéré et à la propriété du système choisi comme objet d'étude. En fait, quand on parle de faibles doses, on pense implicitement aux doses qui produisent de faibles effets. La délimitation entre effets faibles et moyens est évidemment artificielle. On peut cependant proposer une définition basée uniquement sur la loi même qui relie la dose à un effet donné.

On sait que les événements élémentaires liés à l'absorption de l'énergie radiante surviennent au hasard dans un milieu homogène et sont discontinus, soit à l'échelle des trajectoires particulières, soit à l'échelle de l'ionisation. La probabilité de produire un effet donné peut se ramener à une série de relations exponentielles plus ou moins complexes. Prenons le cas le plus simple, par exemple, celui de l'action léthale des rayons X ou  $\gamma$  sur les bactériophages ou les bactéries.

La fraction  $N/N_0$  des organismes qui sont inactivés par une dose  $D$  est :

$$N/N_0 = 1 - e^{-\alpha D} \quad [1]$$

où  $\alpha$  est l'inverse de la dose qui affecte 63% de la population. Si  $\alpha D$  est suffisamment petit, cette relation est pratiquement confondue avec une fonction du premier degré, soit

$$N/N_0 \approx \alpha D \quad [2]$$

On peut d'une manière conventionnelle admettre comme « faibles doses » toutes celles pour lesquelles l'approximation [2] est possible. Dans ce cas particulier,  $N/N_0$  est de l'ordre de 10%.

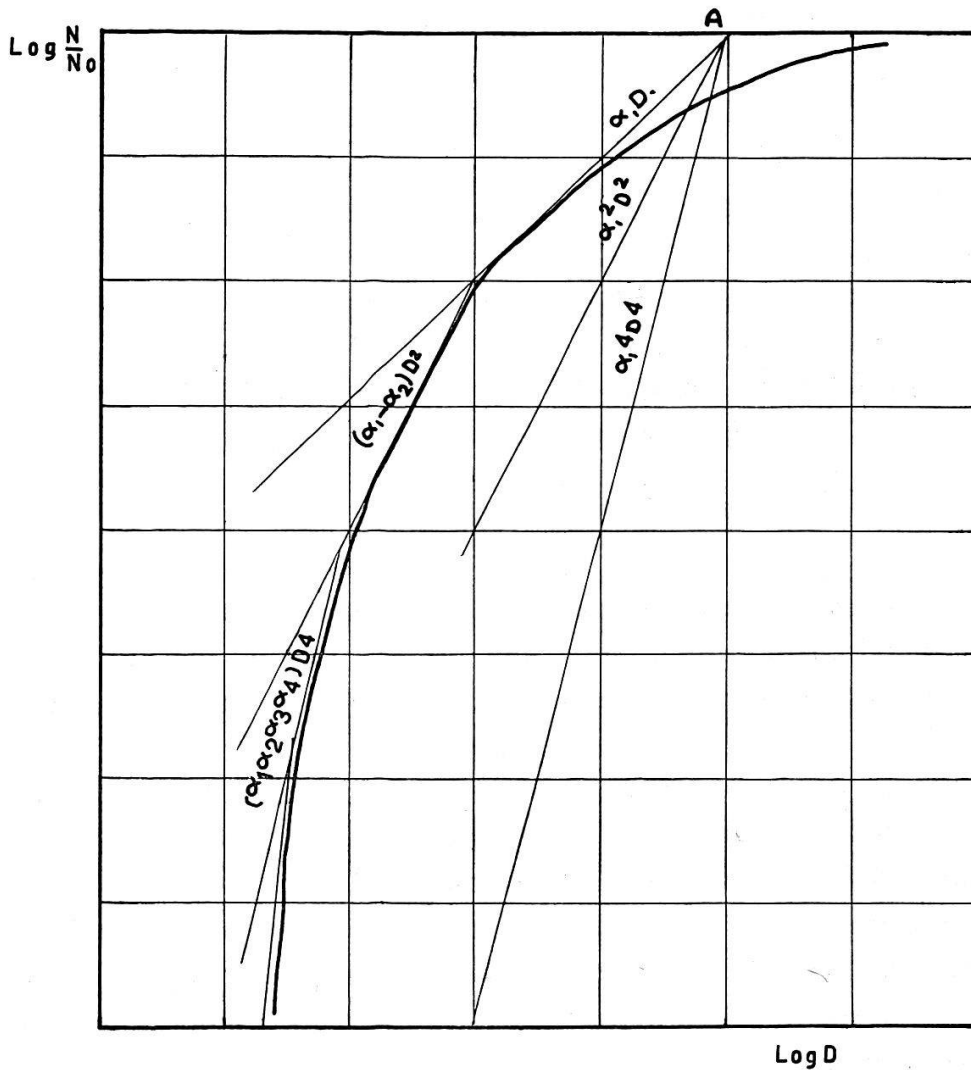


Fig. 1.

Si l'on considère des relations dose/effet plus complexes, on peut toujours les ramener à un produit d'exponentielles soit

$$N/N_0 = (1 - e^{-\alpha D})^n \cdot (1 - e^{-\beta D})^m \cdot (\dots) \quad [3]$$

ou

$$N/N_0 = \left( e^{-\alpha D} \left[ \frac{(\alpha D)^n}{n!} + \frac{(\alpha D)^{n+1}}{(n+1)!} + \dots \right] \right) \left( e^{-\beta D} \left[ \frac{(\beta D)^m}{m!} + \frac{(\beta D)^{m+1}}{(m+1)!} + \dots \right] \right) \dots \quad [3 \text{ bis}]$$

ces relations peuvent se réduire, pour les exposants de  $e$  suffisamment petits, à :

$$N/N_0 \approx (\alpha^n + \beta^m + \dots) D^{n+m+\dots} \quad [4]$$

Dans la fig. 1, on a représenté en coordonnées log/log les courbes représentatives de telles fonctions. On voit que, quelle que soit la complexité de relations du type [4], elles se ramènent à une succession de segments de droite; leur pente croît à mesure que les doses sont plus petites jusqu'à un maximum, qui correspond à la simplification du type de la relation [2] de tous les exposants de  $e$ .

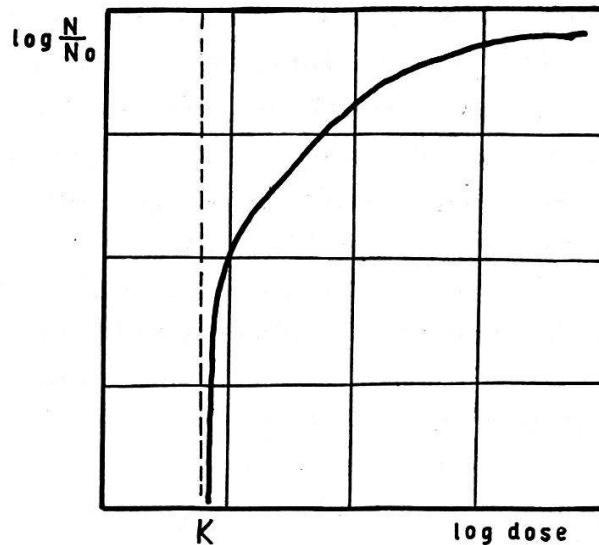


Fig. 2.

On voit que cette pente ne peut jamais devenir infinie, c'est à dire, qu'il ne saurait exister de seuil théorique à des effets biologiques qui obéissent à des relations du type [4].

En toute rigueur, une relation dose/effet comportant un seuil peut s'écrire :

$$N/N_0 = f(D) - k \geq 0 \quad [5]$$

où  $f(D)$  est une fonction quelconque de la dose et  $k$  une constante positive (fig. 2). Une telle relation suppose, par exemple, qu'il existerait dans le système irradié une substance (exprimée par  $K$ ) qui pourrait neutraliser jusqu'à saturation et de manière non compétitive les produits et les effets de l'irradiation. On ne connaît pas d'exemples indiscutables de relations à seuil radiobiologique.

#### *Application à quelques exemples de relation dose/effet*

Parmi les expériences effectuées dans la région des très faibles doses, il convient de citer celles de *Spencer* et *Stern* (1948) sur l'induction de radiomutations chez la *Drosophile*. Ces auteurs ont pu montrer que la relation de proportionnalité observée était valable de moins de 50 r à plusieurs milliers de r. S'il fallait admettre, dans ce cas, une relation du type [4] avec un changement de pente au-dessous de 50 r, on peut démontrer qu'il faudrait la participation d'une portion très importante du noyau cellulaire dans le déterminisme de ces mutations.

L'action létale des radiations ionisantes chez les mammifères de laboratoire a les apparences d'un phénomène comportant un seuil vers la région des faibles doses. En effet, la dose létale à 50% est de l'ordre de 200-800 r selon les espèces (*Patt* et *Brues* [1954]). Or, il suffit d'aug-

menter très légèrement ces valeurs (une centaine de r environ) pour se trouver à la dose 100% létale. Inversement, en la diminuant d'une quantité équivalente, la mortalité devient négligeable. Or, la mort d'un animal par suite de l'action des rayons ionisants peut être la résultante de facteurs multiples; celui qui paraît entrer le premier en ligne de compte est l'arrêt des mitoses du tissu le plus radiosensible de l'espèce, tel le système hématopoïétique ou la muqueuse intestinale. Chez le lapin, par exemple, la dose L.D. 50 est de 750-825 r; elle suffit à arrêter les mitoses des cellules de la moelle osseuse sans avoir une influence marquée sur les épithéliums (*Bloom et Bloom [1954]*).

### *Le cas des microorganismes*

Les microorganismes sont très radiorésistants. Les doses les plus faibles avec lesquelles on peut déceler un effet léthal sur les bactéries sont de plusieurs centaines de röntgens et chez les bactériophages de plusieurs milliers. Il existe cependant un système qui permet de mettre en évidence l'action de quelques röntgens: c'est celui des bactéries lysogènes.

On sait que ces bactéries possèdent dans leur trame héréditaire la propriété de produire des bactériophages. Cette propriété a été rattachée par *Lwoff et Gutmann (1950)* à un provirus qui se perpétue à travers les divisions cellulaires avec la même stabilité que les constituants normaux du patrimoine génétique. Sous certaines influences, ces bactéries sont le siège de synthèses de virus qui aboutissent à la lyse bactérienne avec libération des particules virales dans le milieu de culture. Il est possible alors de les titrer au moyen de souches bactériennes sensibles. Ce phénomène de production de virus se produit spontanément dans une culture avec une fréquence très faible, de l'ordre de  $10^{-5}$ . Sous certaines influences, cette fréquence peut augmenter considérablement et atteindre, dans certains cas, près de 100% de la population bactérienne. C'est le phénomène de l'induction lysogénique découvert par *Lwoff* et ses collaborateurs (1950) avec les rayons ultraviolets et retrouvé par *Latarjet (1951)* avec les rayons X.

La notion de probactériophage et celle plus générale de l'intégration d'une particule virale dans le patrimoine héréditaire d'une cellule constituent une des acquisitions les plus remarquables de la biologie moderne. Le phénomène de l'induction lysogénique a permis l'étude de cette question avec une précision considérable (*Jacob [1954]*).

L'induction des bactéries lysogènes par les rayons X est un phénomène très favorable à l'étude du problème de la relation entre la dose et l'effet pour des doses de l'ordre du röntgen.

Cette investigation a été effectuée sur le système lysogène d'Esche-

*richia coli* K 12 (*Marcovich* [1954–1956]). Elle a abouti aux résultats suivants :

1. La fréquence des bactéries induites est proportionnelle à la dose, pour des valeurs de l'ordre de 10 % ou inférieure à elle, jusqu'à des doses de l'ordre du röntgen.

2. La grande sensibilité de ce système est due au fait que l'on peut éliminer, au moyen d'un sérum spécifique actif sur le bactériophage, la presque totalité des virus préexistants dans le milieu de culture par suite des lyses spontanées.

Cette technique permet de mesurer des taux d'induction de l'ordre de  $10^{-1}$  avec la plus grande facilité. Il est possible d'atteindre la valeur de  $10^{-2}$ , en multipliant les mesures et en évaluant la sécurité statistique des résultats obtenus. Dans la fig. 3, a été tracée la courbe représentative de la fréquence des bactéries induites en fonction de la dose. On peut montrer d'après les points expérimentaux de cette figure que l'action inductrice des rayons X ne comporte ni seuil ni déviation par rapport à la relation de proportionnalité aussi faible que soit la dose. En effet, le volume moyen des bactéries de la souche K 12 est au maximum de  $0,5 \mu^3$ . Avec les doses de l'ordre d'une dizaine de röntgens, il est très peu probable que deux électrons issus de l'absorption de deux photons différents (quand il s'agit de rayons X mous) traversent la même cellule. Cette probabilité est d'autant plus faible que la dose est plus petite. Or, on constate que la relation de proportionnalité se maintient aussi loin que les mesures peuvent être effectuées, c'est à dire, jusque vers 1 r. S'il fallait les événements initiés par deux trajectoires différentes pour produire le phénomène de l'induction lysogénique, on aurait une courbe très nettement différente de celle de la fig. 3. Ceci permet donc de conclure que le phénomène de l'induction ne saurait comporter de seuil, si faible que puissent être les doses.

La même conclusion peut être faite pour les rayons  $\gamma$  du radiocobalt.

L'efficacité inductrice du rayonnement est indépendante de la durée de l'irradiation, à la condition d'opérer sur des suspensions bactériennes maintenues dans la glace fondante. Il a été possible de faire varier dans des proportions de 1 à  $10^6$  le débit d'une dose de 10 r sans en modifier l'activité inductrice. L'absence d'un seuil, telle qu'on l'a démontrée plus haut, entraîne obligatoirement la conclusion que l'efficacité d'une dose donnée est indépendante du débit, si faible soit-il. Cela n'est pas vrai en théorie pour les débits très élevés, car la probabilité de recombinaison des radicaux devient alors non négligeable.

Il serait hasardeux d'extrapoler de la lysogénie aux radiomutations, bien que, du point de vue formel, l'induction lysogénique puisse être consi-

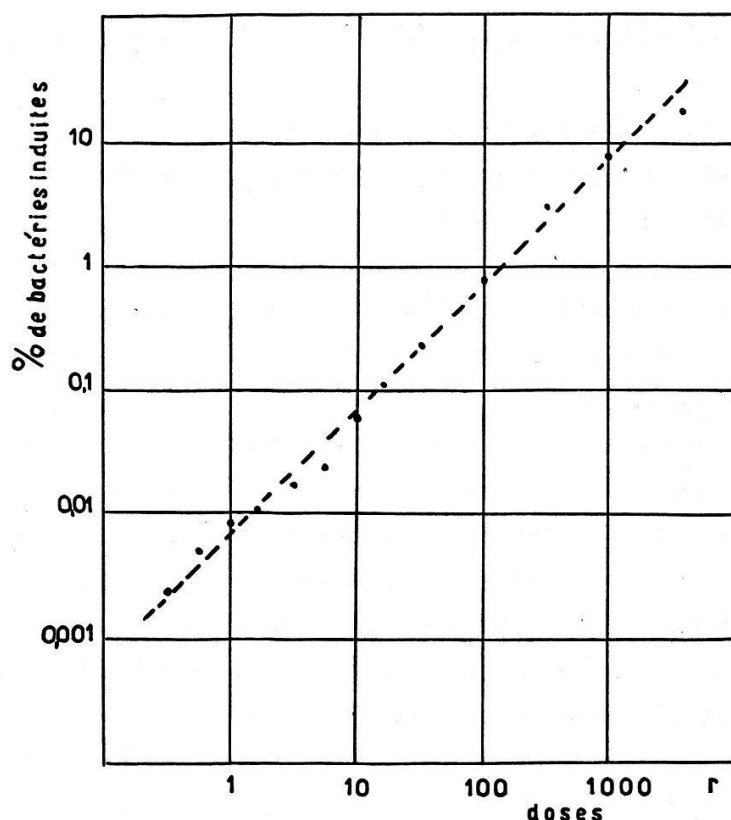


Fig. 3.

dérée comme une mutation. Il n'en reste pas moins significatif que le premier système qui ait permis une analyse quantitative précise vers la région des très faibles doses, conduit à la démonstration d'une absence de seuil.

Il est intéressant de mentionner que, si l'on conserve des bactéries lysogènes à la température de  $-25^{\circ}\text{C}$ , elles sont capables d'accumuler les effets des irradiations  $\gamma$  pendant au moins 3 mois (*Marcovich et Latarjet* [1956]).

*Etude d'une population de bactéries lysogènes en division dans un champ de rayons  $\gamma$  (Marcovich, 1956-1957)*

La radiosensibilité des bactéries lysogènes ainsi que la facilité avec laquelle il est possible de déceler des inductions productrices de bactériophages en font un matériel particulièrement adapté pour l'étude des effets d'un rayonnement ionisant sur une population cellulaire en division. En outre, l'induction étant létale pour la bactérie, le phénomène étudié ne comporte pas les incertitudes liées à l'expression phénotypique du caractère analysé ou à l'existence de facteurs de sélection.

Les expériences ont été effectuées dans un appareil à culture continue, dérivé de celui de *Novick et Szilard* (1949).

On enseme les bactéries lysogènes dans un récipient dont le milieu se renouvelle à un rythme inférieur à celui de la division bactérienne



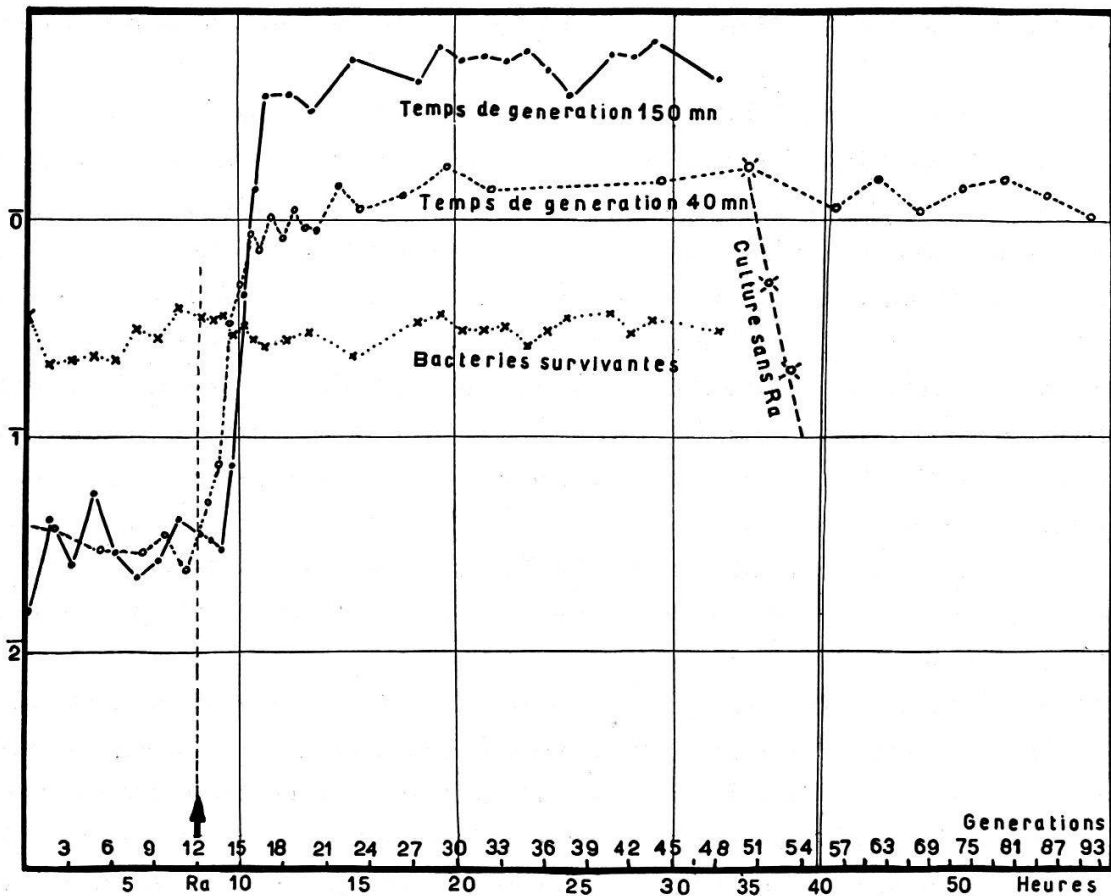


Fig. 4.

à son taux maximum. Le temps de génération de la population se trouve alors déterminé par la vitesse de ce renouvellement. Normalement, il existe dans le milieu de culture un taux  $p/b$  de 1 phage pour 50 bactéries, proportion qui résulte d'un équilibre entre la dilution des particules virales et la production de nouveaux phages par suite des lyses spontanées.

Le vase de culture étantensemencé, on laisse la culture atteindre son équilibre, puis on met en place la source de radium. La dose reçue par l'ensemble de la population bactérienne est de 14 r/mn. On constate, dans ces conditions, qu'après une période de latence qui correspond à la maturation des phages dans les premières cellules induites, le taux de virus libres dans le milieu s'élève et atteint un plateau. On peut montrer que ce plateau reste horizontal aussi longtemps que dure l'irradiation, et que sitôt la source de rayons  $\gamma$  enlevée, le rapport  $p/b$  revient à sa valeur initiale. Tout se passe comme si le radium avait accru d'une quantité constante la probabilité des bactéries de se lyser, et cela, de façon réversible.

Si l'irradiation est poursuivie pendant des générations aussi nombreuses que possible (près de 70 dans l'expérience de la fig. 4), on constate que ce plateau reste parfaitement horizontal. La culture ne mani-



festes donc aucune tendance à «s'adapter» dans les limites de nos expériences.

Si, pour un même débit de rayons  $\gamma$ , on modifie la vitesse de multiplication des bactéries, on change le niveau du plateau, lequel est d'autant plus élevé que la vitesse de multiplication est plus petite, c'est à dire, que la dose reçue par génération est plus grande. Malgré la sécurité que l'on a quant aux mutations réverses et aux facteurs de sélection, l'analyse quantitative précise du phénomène présente certaines difficultés. La carence relative, grâce à laquelle on peut modifier la vitesse de multiplication de la suspension bactérienne, modifie d'une manière difficile à évaluer l'aptitude à l'induction. Ce phénomène tend en fait à faire sous-estimer l'action inductrice aux vitesses lentes et, par conséquent, ne saurait altérer la conclusion que le facteur important dans ces expériences, en ce qui concerne la fréquence des inductions, est la dose reçue par génération.

Il peut paraître hasardeux de vouloir extrapoler à partir de cette observation vers des systèmes plus vastes. Cependant, il est tentant d'évoquer la question de la relation entre la radiosensibilité des êtres vivants et le taux des ionisations naturelles. La biosphère s'est entièrement développée dans un champ de radiations analogue à celui que nous pouvons connaître aujourd'hui. Or, on sait que les effets de ces ionisations sont essentiellement défavorables, de sorte que l'on peut se demander si la biosphère, au cours de son évolution, n'a pas subi une «adaptation» (ce terme étant pris avec sa signification la plus générale).

L'exemple des bactéries lysogènes montre que l'effet d'ionisations survenant à taux constant est d'autant plus grand que le système se divise plus lentement. Ainsi, il paraît concevable que les espèces à rythme de reproduction lent aient pu donner prise à l'action des ionisations naturelles. Celles-ci pourraient constituer une sorte de barrière au-delà de laquelle les espèces à temps de génération trop long pourraient subir une élévation de leur taux d'évolution. Ceci aboutirait à faire disparaître l'espèce en cause, soit par apparition d'une espèce nouvelle, soit par extinction.

### *Résumé*

Les systèmes biologiques sont inégalement sensibles aux radiations ionisantes. Les faibles doses doivent être définies, non par leurs valeurs absolues, mais par la grandeur des effets qu'elles déterminent.

Parmi les systèmes biologiques les plus radiosensibles, les bactéries lysogènes occupent une place privilégiée. Elles permettent la détection et la mesure de doses de rayons X ou  $\gamma$  de l'ordre du röntgen. Au

moyen de ces bactéries, il est possible de démontrer, en toute rigueur, l'absence d'un seuil ou d'une déviation à la relation entre la fréquence des inductions lysogéniques et la dose. De plus, la relation de réciprocité est expérimentalement validée pour une variation de débit d'un million de fois.

Les bactéries lysogènes constituent un matériel biologique particulièrement favorable pour étudier l'action de radiations ionisantes agissant à débit constant sur une population cellulaire en division. Les expériences ont été effectuées à l'aide d'un appareil à culture continue. Leurs résultats sont discutés.

### *Zusammenfassung*

Die biologischen Systeme zeigen gegenüber den ionisierenden Strahlen verschiedene Grade der Sensibilität. Die schwachen Dosen sollen nicht nach ihrem absoluten Wert, sondern nach der Größe der Wirkungen, die sie hervorrufen, definiert werden. Unter den strahlenempfindlichsten biologischen Systemen nehmen die lysogenen Bakterien eine bevorzugte Stellung ein. Sie erlauben die Ermittlung und die Messung der X- oder  $\gamma$ -Strahlen in der Größenordnung einer Röntgeneinheit. Mittels dieser Bakterien ist es möglich, das Fehlen eines Schwellenwertes oder einer Abweichung in der Beziehung zwischen dem Ausmaß der induzierten Lyso-genität und der Dosis überzeugend zu beweisen. Außerdem läßt sich in einem Ausmaß von 1:1 000 000 experimentell die Unabhängigkeit des Effektes von der Intensität nachweisen. Lysogene Bakterien stellen ein biologisches Material dar, das für das Studium des Effektes ionisierender Strahlen, die ständig auf eine in Teilung begriffene Zellpopulation einwirken, besonders günstig ist. Die Experimente wurden an Hand eines Systems fortdauernder Kulturen ausgeführt. Die Resultate werden diskutiert.

### *Summary*

Biological systems are unequally sensitive to ionising radiations. Weak doses can be defined not by their absolute value but by the degree of effect which they determine.

Amongst the biological systems which are most radio-sensitive, lysogenic bacteria take a special place. They make it possible to detect and measure doses of X- and  $\gamma$ -rays of the order of Roentgen. By means of these bacteria, it is possible to demonstrate the absence of a threshold or of a deviation in the relation between the frequency of lysogenic inductions and the dose. Furthermore, the relation of reciprocity is experimentally valid for a variation of debit of a million times.

Lysogenic bacteria provide a biological material which is particularly favourable for studying the action of ionising radiations acting constantly on a population of cells in division. The experiments were made by means of an apparatus of continuous culture. The results are discussed.

*Bloom, W., et Bloom, M. A.*: Radiation Biology. McGraw-Hill, 1954, p. 1091.

*Jacob, F.*: Recherches sur la lysogénie. Thèse, Paris 1954.

*Latarjet, R.*: Ann. Inst. Pasteur **81**, 389 (1951).

*Lwoff, A., et Gutmann, A.*: Ann. Inst. Pasteur **78**, 711 (1950).

*Lwoff, A., Siminovitch, L., et Kjeldgaard, N.*: Ann. Inst. Pasteur **79**, 815 (1950).

*Marcovich, H.*: Nature **174**, 796 (1954); Ann. Inst. Pasteur **90**, 458 (1956); Progress in Radiobiology. The Kynoch Press, Birmingham 1956, p. 236.

*Marcovich, H., et Latarjet, R.*: Advances in Radiobiology. Oliver and Boyd, Ltd., Edinburgh 1957, p. 281.

*Patt, H., et Brues, A. M.*: Radiation Biology. McGraw-Hill, 1954, p. 919.

*Spencer, W. P., et Stern, C.*: Genetics **33**, 43 (1948).

*Wollman, S. H.*: J. nat. Cancer Inst. **16**, 195 (1955).