Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 14 (1958)

Heft: 5-6: Symposium sur les effets nocifs de faibles doses de radiation : éléments physiques et aspectes 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

Artikel: Les effets génétique chez l'homme des radiations ionisantes

Autor: Turpin, Raymond / Lejeune, Jérome / Rethoré, M.O.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307391

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 04.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

C.D. 616.056.7–001.27:539.17:[633.2]

Hôpital Trousseau, Paris

Les effets génétiques chez l'homme des radiations ionisantes

Par Raymond Turpin, Jérome Lejeune et M. O. Rethoré

D'après les expériences réalisées sur de nombreux organismes vivants, il n'est pas douteux que les radiations ionisantes puissent induire dans les cellules reproductrices humaines des mutations transmissibles à la descendance.

L'analyse des conditions d'apparition des mutations radio-induites a permis de dégager les faits suivants:

1. L'action mutagène des radiations ne connaît pas de seuil. C'est ainsi qu'un seul photon de rayons X serait capable de provoquer un changement héréditaire dans les bactéries lysogènes (*Marcovich*, 1).

Dans les limites des doses usuelles, la probabilité d'apparition d'une mutation est directement proportionnelle à la quantité d'énergie ionisante libérée au niveau des cellules irradiées.

Bien que cette relation linéaire entre la fréquence des mutations et la dose de rayonnement qui les provoque ne soit pas expérimentalement démontrée pour des doses très faibles (de l'ordre d'un rœntgen), une extrapolation jusqu'aux doses les plus faibles semble légitime.

2. Les effets de petites doses répétées sont additifs, et le nombre total de mutations dépend de la somme des doses reçues, quel qu'ait été leur mode d'administration.

Bien que la période de 30 ans correspondant à une génération humaine soit de très loin supérieure aux intervalles de temps utilisés en génétique expérimentale, il est raisonnable d'admettre, pour notre espèce, cette additivité des effets d'irradiations successives. Par exemple, une irradiation chronique des ovaires de 35 mr par 24 heures pendant 30 ans, quoique parfaitement tolérée en apparence, doit être considérée comme génétiquement aussi dangereuse qu'une irradiation brutale de 330 r.

3. Un troisième fait à souligner est l'absence d'accoutumance des gènes à l'irradiation. On aurait pu supposer, en effet, qu'une sélection de gènes radio-résistants pouvait conférer une certaine protection à une popula-

tion irradiée chroniquement. En fait, l'étude d'une souche de drosophiles irradiées pendant plus de 60 générations n'a pas permis à *K. G. Luning* et *Sten Johnson* (1956) de mettre en évidence une radio-résistance acquise des gènes.

4. Enfin, l'on peut considérer que l'immense majorité des mutations sont défavorables, c'est à dire, qu'elles infligent au sujet qui les porte un désavantage quelconque, morphologique ou physiologique.

Cette constatation n'exclut pas l'existence de très rares mutations favorables; elle s'explique simplement par le fait que le changement fortuit d'un caractère héréditaire sélectionné depuis de nombreuses générations a fort peu de chances de réaliser une meilleure adaptation biologique.

Pour apprécier les risques génétiques que les radiations ionisantes peuvent faire courir à notre descendance, la méthode qui consiste à comparer les effets des mutations naturelles à ceux des mutations radio-induites a été généralement adoptée, en raison de sa simplicité relative.

Il convient alors de rechercher quelle dose d'énergie ionisante serait capable de produire autant de mutations qu'il s'en produit spontanément dans l'intervalle de temps qui sépare deux générations.

Le risque mutagène étant directement proportionnel à la dose, la connaissance de ce paramètre moyen permet, théoriquement du moins, de mesurer les dangers d'une irradiation donnée.

Pour estimer cette «dose doublante», qui doit représenter un chiffre moyen valable pour l'ensemble des gènes humains, nous avons considéré un facteur susceptible d'être modifié par une seule mutation dans l'un quelconque des très nombreux loci. La variation de la masculinité dans la descendance d'individus irradiés et non irradiés semble correspondre à cette définition.

On peut estimer, en effet, d'après les observations faites sur la drosophile que l'irradiation des ovaires doit provoquer des mutations léthales pour le sexe mâle et, par conséquent, diminuer le nombre relatif des garçons dans la descendance de femmes irradiées.

Dans le but d'obtenir une estimée de cette dose doublante à partir de données purement humaines, nous avons donc comparé les variations de la masculinité à l'intérieur de deux groupes:

– l'un composé de sujets exposés à des risques de mutations radio-induites (irradiation thérapeutique ou par fait de guerre);

– l'autre composé de sujets exposés à des risques mutagènes du simple fait de leur vieillissement, en dehors de toute irradiation artificielle.

I. Variations de la masculinité après irradiation de la mère

L'étude de la descendance des femmes exposées aux radiations, lors des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki, a révélé une diminution de la masculinité en fonction de l'irradiation.

La régression estimée par les auteurs de ces travaux s'établissait pour 1 r frappant les ovaires à — 0,000 081 (*Neel* et *Schull* 1953, 3) – pour une première série de données – et à — 0,000 055 (*Neel* et *Schull* 1956, 4) pour l'ensemble des données disponibles: le premier coefficient étant statistiquement significatif et le deuxième ne l'étant plus, quoique portant sur des observations plus nombreuses.

Il n'est pas exclu d'ailleurs qu'un biais d'échantillonnage en fonction du temps écoulé puisse rendre compte de ces différences (*Lejeune* 1956, 5).

En France, l'étude (*Turpin*, *Lejeune* et *Rethoré* 1956, 6) des femmes traitées par radiothérapie pelvienne pour des affections variées mais non cancéreuses, nous a permis d'estimer le coefficient de régression de la masculinité pour 1 r frappant les ovaires à — 0,000 069 (*Lejeune* et *Turpin* 1957, 7), en admettant que la moitié de la dose à la peau ait atteint les ovaires. En fait, cette dose-ovaire étant certainement surestimée et le nombre d'enfants sur lequel porte la statistique étant très restreint, le chiffre précédent ne peut être considéré comme significatif, mais simplement comme concordant avec les estimations de *Neel* et *Schull* (1953, 3) et (1956, 4).

Par ailleurs, les observations de *I. I. Kaplan* (1957, 8) sur les enfants nés de mères traitées par radiothérapie des ovaires révèlent le même phénomène: le nombre relatif des garçons est très nettement inférieur au nombre attendu.

En résumé, ces observations indépendantes et convergentes permettent de penser que la masculinité régresse en fonction de l'irradiation maternelle. Cette régression pour 1 r frappant les ovaires serait de l'ordre de -6×10^{-5} au moins.

2. Variations de la masculinité en fonction du vieillissement

Les résultats précédents étant acquis, il devenait indispensable d'étudier l'influence intrinsèque du vieillissement des procréateurs, puisque ce vieillissement entraîne une plus longue exposition aux risques mutagènes naturels.

Nous avons effectué cette analyse à l'aide de statistiques américaines, car elles nous fournissaient un nombre de naissances beaucoup plus considérable que celui que nous pouvions trouver en France ou dans un pays européen.

Sur les 28 295 125 naissances vivantes enregistrées aux Etats Unis

durant les années 1946 à 1954 inclus, le calcul a montré que la régression de la masculinité apparaissait aussi en fonction de l'âge des parents, et que cette régression de la masculinité était hautement significative.

A âge constant du père, la masculinité décroît en fonction du vieillissement maternel. Cette régression de la masculinité, bien qu'elle soit moindre que pour le vieillissement paternel, est significative.

L'analyse de ce phénomène nous a permis de calculer un coefficient de régression partiel de la masculinité dans la descendance féminine en fonction de l'âge de la mère seule:

$$bm = -0{,}000\,336 \pm 0{,}000\,125$$

(*J. Lejeune* et *R. Turpin* 1957, 9) pour un vieillissement de 5 ans.

3. *Calcul de la dose doublante*

En admettant que la diminution de la masculinité en fonction de l'âge de la mère, d'une part, et en fonction de l'irradiation des ovaires, d'autre part, soit le reflet de l'apparition de mutations léthales pour le sexe mâle, et en supposant que pour une même valeur numérique ces deux déviations correspondent respectivement à l'apparition d'un nombre identique de mutations, on peut calculer que pour un vieillissement de 30 ans, la régression naturelle est de

$$-3{,}36 \times 10^{-4} \times 6 = -2 \times 10^{-3}$$

Pour obtenir une régression équivalente par irradiation d'une génération, il faudrait utiliser une dose X telle que

$$X \times -6 \times 10^{-5} = -2 \times 10^{-3},$$

soit environ 30 r.

Cette valeur de 30 r/30 ans représenterait alors l'ordre de grandeur de la dose doublante pour notre espèce.

4. *Discussion*

Nous avons choisi avec intention pour calculer cette dose de doublement les données recueillies après irradiation maternelle. L'interprétation des variations de la masculinité après irradiation paternelle soulève, en effet, des difficultés qui ne sont pas encore totalement résolues.

De fait, la masculinité diminue en fonction du vieillissement paternel, mais semble augmenter dans la descendance d'hommes fortement irradiés (*R. Turpin*, *J. Lejeune*, *M. O. Rethoré*, 6).

Ce dernier phénomène résultant peut-être de grands remaniements du chromosome X, on peut attendre d'importantes variations suivant les modalités de l'irradiation.

L'hypothèse d'une diminution de la masculinité dans la descendance de mâles faiblement irradiés, quoique non définitivement établie à l'heure actuelle, est fondée sur l'interprétation des résultats expérimentaux de *Hertwig* (1938, 10) sur la souris et des observations de *Macht* et *Lawrence* (1955, 11) sur les enfants de radiologistes.

Si ce phénomène était observé chez l'homme, le calcul précédent prendrait une valeur beaucoup plus grande.

Tout récemment, *T. C. Carter* (communication personnelle, 1957) a observé, chez la souris, cette diminution en fonction de l'âge du père et, indépendamment, en fonction de son irradiation. D'après les données actuellement disponibles qui sont à la limite de la signification statistique, un calcul identique au calcul précédent conduirait à une dose doublante de 60 r environ, chiffre en bon accord avec les estimations déjà obtenues pour cet animal par des méthodes différentes.

De toutes façons, même si le chiffre de 30 r qui est proposé ici ne peut être considéré comme une valeur expérimentale, il est peu probable que la «dose doublante» réelle de l'homme soit très différente de ce chiffre. En tous cas, elle ne peut être inférieure à 3 ou 5 r, limite imposée par l'existence de la radioactivité naturelle, et ne peut guère dépasser 100 r, eu égard aux données expérimentales obtenues chez l'animal.

La fréquence des mutations étant directement proportionnelle à la quantité moyenne d'irradiation reçue par les gonades d'une population, on peut tenter de mesurer les risques génétiques de l'application d'une dose doublante pour notre espèce.

Le moyen le plus simple de mesurer ce risque consiste à estimer le nombre de maladies héréditaires nouvelles qui vont apparaître dans la population du fait d'un doublement du taux des mutations.

Il est important de remarquer à ce sujet que, d'une part, les maladies héréditaires proprement dites ne constituent qu'une fraction, peut-être faible, du fardeau génétique dû aux mutations, et que, d'autre part, ces maladies n'apparaîtront pas toutes dès la première génération suivant l'irradiation, mais seront réparties dans le temps en fonction du mode héréditaire de la maladie envisagée.

Les *mutations dominantes autosomiques*, c'est-à-dire, indépendantes des chromosomes sexuels et produisant un caractère très défavorable, et *les mutations liées au sexe* appellent une réponse simple: un doublement du taux de ces mutations entraînerait pratiquement le doublement du nombre des malades en un siècle.

On sait, par exemple, que 8 sur 10 des cas de nanisme achondroplasique sont dus à une mutation nouvellement apparue. Sur 10 achondroplases,

2 ont hérité de leurs parents le gène responsable et 8 doivent leur maladie à une mutation.

Si le taux des mutations responsables de l'achondroplasie venait à être doublé du fait des radiations, le nombre des achondroplases serait multiplié par 1,8, soit presque doublé, dès la première génération.

Pour donner un exemple, une dose de 30 r répartie sur 30 ans, donnerait entre autres, dès la première génération, un accroissement de plus de 50 % du nombre des nains achondroplasiques, du nombre des aveugles par aniridie ou par rétinoblastome, des idiots par sclérose tubéreuse de Bourneville, des infirmes par myopathie type Déjérine, ou par amyotrophie Charcot-Marie, et un accroissement d'environ 30% du nombre des hémophiles.

En fait, le nombre de ces tarés est relativement faible, et fut-il doublé en moins d'un siècle, il n'influencerait pas de manière catastrophique la morbidité moyenne de la population.

Les *mutations récessives sub-léthales*, affligeant le porteur homozygote d'une tare importante mais compatible, cette fois, avec la vie, font courir à l'espèce un péril d'autant plus redouté que la mutation peut demeurer longtemps latente, à l'état hétérozygote.

Les équations permettant de prévoir l'évolution au cours des générations successives d'anomalies récessives telles que l'albinisme ou l'oligophrénie phénylpyruvique, ainsi induites par radiation, font appel à trop de paramètres mal connus pour que leur solution ne soit pas hasardeuse.

Sans risque de se tromper beaucoup, on peut estimer que l'augmentation de ces tares récessives, à la première génération suivant l'irradiation avec une dose doublante, serait de l'ordre de 1 % de la fréquence actuelle de ces tares.

Enfin, les *mutations récessives léthales*, interdisant tout développement à l'état homozygote conduisent à envisager l'éventualité souvent discutée d'une stérilisation progressive de l'espèce.

En principe, du moins aux doses envisagées, ce risque à notre avis peut être définitivement écarté (*R. Turpin* et *J. Lejeune* 1955, 12). En effet, deux parents hétérozygotes, pour un même gène récessif léthal, ont une chance sur quatre de procréer un fœtus non viable, c'est-à-dire, de voir leur fertilité réduite aux trois quarts de la normale.

Or, la fertilité potentielle de l'homme, telle qu'elle peut être évaluée par l'observation de populations non malthusiennes et jouissant d'une bonne hygiène, est de l'ordre de 12 enfants. Même réduite aux trois quarts pour tous les couples d'une population (et au taux envisagé, il faudrait de très nombreux siècles pour y parvenir), la fertilité potentielle de ces couples, resterait encore de 9 enfants, c'est-à-dire. très supérieure

à la dimension moyenne des familles modernes qui comptent 2–3 enfants seulement.

Un autre risque, impossible encore à mesurer mais qui inspire aux médecins généticiens de justes craintes, est celui de l'accroissement des *petites tares plus communes*. Il est possible, en effet, que la transmission selon le mode dominant (ou intermédiaire) ne soit pas l'apanage seulement des seules tares très graves et très rares. De nombreuses prédispositions morbides, affections constitutionnelles dont nous sommes tous plus ou moins affligés, sont probablement elles aussi sous la dépendance de mutations désavantageuses à l'état hétérozygote.

Cette supposition n'est pas purement hypothétique; elle est fondée sur l'observation des mutations dites nuisibles de la drosophile, qui semblent présenter de grandes analogies avec la pathologie constitutionnelle humaine.

Enfin, l'effet d'un doublement du taux des mutations sur les caractères quantitatifs tels que l'intelligence ne peut être évalué. Il s'agit là cependant d'un caractère si essentiel pour notre espèce, qu'une simple augmentation de la variabilité de ce caractère (c'est-à-dire une augmentation de la fréquence des individus s'écartant de la moyenne) pourrait être extrêmement grave, même si la moyenne elle-même n'était que peu influencée.

En conclusion, les prévisions chiffrées des généticiens ne peuvent guère s'appliquer qu'aux quelques tares dominantes ou liées au sexe, très graves et très rares, et dont le déterminisme héréditaire est bien connu.

Il faut bien préciser toutefois que cette augmentation des tares dominantes que nous sommes en droit de redouter en cas d'une augmentation de la fréquence des mutations, indiquerait alors l'existence d'un dommage génétique beaucoup plus étendu, dont les conséquences se manifesteraient au cours de nombreuses générations ultérieures.

Ces risques nous paraissent d'autant plus graves que les progrès de la médecine travaillant à contre-sélection, les détériorations génétiques s'accumuleront presque indéfiniment dans notre patrimoine. Cette accumulation pourrait présenter un danger redoutable pour notre espèce, même si l'augmentation de la fréquence des mutations restait relativement modérée.

Résumé

Avec l'intention d'apprécier les risques génétiques que les radiations ionisantes font courir à la descendance de l'homme, la méthode qui consiste à comparer les effets des mutations naturelles à ceux des mutations artificielles, radio- induites, a été choisie en raison de sa simplicité

relative. Cette comparaison revient à rechercher la dose de radiations ionisantes, capable de produire en une génération autant de mutations qu'il en apparaît naturellement.

Pour estimer cette «dose doublante» nous avons choisi un facteur susceptible d'être modifié par une seule mutation dans l'un quelconque de nombreux loci. Les variations de la masculinité dans la descendance d'individus irradiés et non irradiés ont été utilisées dans ce but. Sous réserve de vérification ultérieure des hypothèses sur lesquelles elle est fondée, cette méthode conduit à estimer la dose de doublement à 30 r environ.

L'appréciation de l'influence des mutations radio-induites sur la proportion des maladies héréditaires humaines échappe encore à une estimation directe. Ces conséquences dépendent, en effet, du type de la radio-mutation induite, de la structure génique de la population et des possibilités de la sélection naturelle plus ou moins contrecarrée par les progrès de la médecine.

Zusammenfassung

In der Absicht, die genetischen Schäden, welche die ionisierenden Strahlen der menschlichen Nachkommenschaft zuzufügen imstande sind, abzuschätzen, wurde für den Vergleich der Wirkungen natürlicher Mutationen mit den Wirkungen künstlicher strahleninduzierter Mutationen eine verhältnismäßig einfache Methode gewählt. Durch diesen Vergleich soll die Dosis ionisierender Strahlen ermittelt werden, welche fähig ist, innerhalb einer Generation so viele Mutationen hervorzubringen, als natürlicherweise vorkommen. Um diese «verdoppelnde Dosis» abzuschätzen, wurde ein Faktor gewählt, der durch eine einzige Mutation in irgendeinem der zahlreichen Orte modifiziert werden kann. So sind die Unterschiede der Maskulinität in der Nachkommenschaft bestrahlter und unbestrahlter Individuen zu diesem Zwecke verwendet worden: Wenn sich die Hypothesen, auf denen diese Methode beruht, bewahrheiten, darf die verdoppelnde Dosis auf etwa 30 r geschätzt werden. Die Bewertung des Einflusses strahleninduzierter Mutationen auf das Verhältnis der menschlichen Erbkrankheiten entzieht sich vorläufig einer direkten Schätzung. Diese Folgerungen sind abhängig von der Art der radioinduzierten Mutation, der Genstruktur der Bevölkerung und von den Möglichkeiten der natürlichen Selektion, welcher durch die Fortschritte der Medizin mehr oder weniger entgegengearbeitet wird.

Summary

With the intention of estimating the genetic risks of ionising irradiation in man, the method was chosen on account of its relative simplicity,

which consists of comparing the effects of natural mutations with those of artificial mutations induced by irradiation. This comparison consists of discovering the dose of ionising radiation capable of producing in one generation as much mutation as would appear naturally.

To estimate this "doubling dose", we have chosen a factor which can be modified by a single mutation in one of the numerous loci. The variations in masculinity in the descendants of a radiated individual and a non-radiated individual have been used for this object. With reservations as to the ultimate verification of the hypothesis on which it is based, this method makes it possible to estimate the doubling dose to about 30 r.

The appreciation of the influence of radio-induced mutations on the proportion of heredity illnesses in humans still eludes a direct estimation. The consequences depend on the type of radio-mutation induced, the genetic structure of the population and the possibilities of natural selection more or less counteracted by the progress of medicine.

1. *Marcovich, H.:* Etude radiologique du système lysogène d'Escherichia Coli K_{12}. Thèse de Sciences. Paris (1956.)
2. *Luning, K. G.*, et *Sten Johnson:* Does there exist mutational adaptation to chronic irradiation? Comité Scientifique des Nations Unies, Document A/AC 82/G/R69 (1957).
3. *Neel, J. V.*, *Schull, W. J.*, et collab.: Effects of exposure to atomic bombs on pregnancy termination in Hiroshima and Nagasaki. Preliminary report. Science **118**, 537 (1953).
4. *Neel, J. V.*, et *Schull, W. S.*, et collab.: Effects of exposure to atomic bombs on pregnancy termination in Hiroshima and Nagasaki. Nat. Acad. Sci. U.S.A. National Research Council. Publ. 461 (1956).
5. *Lejeune, J.:* Détection des mutations induites dans la descendance de parents irradiés. – Effets génétiques des radiations chez l'homme. O.M.S., Genève 1957, p. 97.
6. *Turpin, R.*, *Lejeune, J.*, et *Rethoré, M. O.:* Etude de la descendance de sujets traités par radiothérapie pelvienne. Acta genet. (Basel) **6**, 204 (1956).
7. *Lejeune, J.*, et *Turpin, R.:* Mutations radio-induites chez l'homme et dose de doublement. Sur la validité d'une estimation directe. C.R. Acad. Sci. (Paris) 6 mai 1957.
8. *Kaplan, I. I.:* J. Canad. med. Ass. **76**, 43 (1957).
9. *Lejeune, J.*, et *Turpin, R.:* Influence de l'âge des parents sur la masculinité des naissances vivantes. C.R. Acad. Sci. (Paris) 25 mars 1957.
10. *Hertwig, P.:* Unterschiede in der Entwicklungsfähigkeit von F_1–Mäusen nach Röntgenbestrahlung von Spermatogonien, fertigen und unfertigen Spermatozoen. Biol. Zbl. **58**, 273 (1958).
11. *Macht, S. H.*, et *Lawrence, P. S.:* National survey of congenital malformations resulting from exposure to roentgen radiation. Amer. J. Roentgenol. **73**, 442 (1955).
12. *Turpin, R.*, et *Lejeune, J.:* Influence possible sur la stabilité du patrimoine héréditaire humain de l'utilisation industrielle de l'énergie atomique. Bull. Acad. nat. Méd. (Paris), p. 104 (1955).