

## **PLAIDOYER POUR LE POSSIBLE CARACTÈRE RADIO INDUIT DES MALADIES VASCULAIRES (singulièrement micro vasculaires\*), des victimes des essais nucléaires**

**A.BEHAR**

**POSITION DU PROBLÈME :** Pourquoi les maladies cardio vasculaires (et aussi les maladies circulatoires du cerveau) ne sont pas reconnues comme *possiblement* radio induites par le CIVEN ? (Comité d'indemnisation des victimes des essais nucléaires) ?

**LE POINT DE DÉPART :** l'enquête épidémiologique de l'AVEN en 2007, sur 1600 questionnaires dirigée par le Dr VALATX, et qui montre une incidence des maladies cardio vasculaires de 38%, et du cerveau (hors tumeurs, surtout vasculaires) de 22% Avec un total écrasant de 60%, loin devant l'incidence des cancers, avec un âge moyen de 56,6 ans  $\pm$ 10,3 ans. Ces fréquences sont nettement plus élevées que dans la population française de même âge, et de même sexe.

Cette constatation n'est pas une exception française, elle se retrouve dans toutes les études épidémiologiques faites sur notre planète.

### **LES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES :**

1- La dernière étude sur vie entière (LSS 13) des survivants d'Hiroshima et Nagasaki par Preston et al (1) en 2003 montre un excès significatif de maladies cardiovasculaires

2-L'étude britannique sur les vétérans des essais atomiques (2) relève 15% de pathologies vasculaires (+ 3% pour le cerveau), versus 7 % pour les cancers

3-La très grande enquête sur la totalité des personnes exposées, *militaires compris*, du Canada, montre un excès significatif des maladies vasculaires avec un ERR\*\* pour 10 mSv de 2,3 pour les hommes, et de 12,1 pour les femmes ! (3)

4- Dans l'étude française sur les travailleurs exposés (militaires exclus), on a dispatché en 3 rubriques l'incidence de cette pathologie, avec des ERR par Sv de 0,31, 0,65, et tout de même dans la zone positive, **1,06**, pour des effectifs importants (de 338 à 1483) (4)

5- Dans la dernière étude de 2022, de C. HINKSMAN *et al*, (5) toujours à partir de la cohorte des travailleurs britanniques exposés, elle pointe l'excès de lésions vasculaires du cerveau, avec un ERR échelonné de 0,57 à **1,31** pour une irradiation *en dessous* de 10 mSv. (6)

Cette avalanche de données ne change rien sur le refus des autorités de la prise en charge de **cette** réalité de radio induction

Pourquoi un tel déni ?

### **PREMIÈRE RAISON : LES MALADIES RADIO INDUITES DE LA PAROI VASCULAIRE N'ONT SUR AUCUN POINT LES MÊMES ORIGINES QUE LES CANCERS :**

1- Les premières lésions radio induites historiquement sont les effets **sur le contenu** des vaisseaux sanguins (globules blancs, rouges et plaquettes), avec une destruction proportionnelle au degré d'irradiation, et avec un seuil.

De même, les premières maladies radio induites constatées sont les leucémies, la famille Curie a payé un lourd tribut dans ce domaine. Mais à ce stade, rien ne fût détecté **sur le contenant** c'est à dire sur la paroi des vaisseaux, y compris des plus petits, "les capillaires".

2- La radiobiologie est née autour du constat des dégâts occasionnés par les rayonnements ionisants sur les noyaux des cellules (en particulier sur le fameux ADN),

très vite impliqué dans le devenir des cellules qui échappaient à l'apoptose \*\*\*, les fameuses cellules "fautives" incriminées dans la genèse des cancers radio induits. Plus tard, on s'est intéressé aux autres fonctions de la cellule, le fameux ARN messager, c'est ainsi que "l'épigénétique" est née, mais toujours rien sur la paroi des vaisseaux, la fameuse fonction endothéliale. Devant cette terrible solution de continuité, très logiquement, les instances internationales ne pouvaient que conclure à la non existence des effets des rayons sur la circulation sanguine.

## **DEUXIÈME RAISON : LE MÉCANISME INVOQUÉ EST UN OVNI EN RADIOPROTECTION ; LES ÉNIGMATIQUES RADICAUX LIBRES.**

1- LES RADICAUX LIBRES, C'EST QUOI AU JUSTE ? À chaque fois qu'un rayonnement ionisant externe comme les rayons X ou GAMMA traverse notre corps et interagi avec lui, à chaque fois qu'un produit radioactif nous pénètre, c'est la contamination interne, *il y a toujours une émission dans nos vaisseaux de radicaux libres.*

**LES DERIVÉS ACTIFS DE L'OXYGENE (Réactive oxygène species, ROS)** Il s'agit pour l'essentiel, *des radicaux libres* en biologie. On en parle beaucoup, la littérature "people" est pleine de publicité pour des produits efficaces contre le vieillissement parce qu'ils sont "anti radicaux libres" ce qui est hélas inexact.

Mais de quoi s'agit-il? Un radical libre est une entité chimique, molécule ou atome, possédant à sa périphérie un ou plusieurs électrons (particule électriquement négative) non apparié avec les charges positives (protons) du noyau. Ces électrons célibataires sont très instables et très réactifs dans leur recherche de l'âme sœur positive, d'où leur agressivité sur toute molécule ou atome à leur portée. PARMIS EUX, UN RADICAL LIBRE OXYGENE, comme le radical hydroxyle: OH• ou peroxyde O<sub>2</sub>• sont des oxydants redoutables capable d'attaquer de nombreuses molécules comme les acides gras ou les protéines. S'ils se forment dans la cellule, ils sont vite neutralisés dans le cytoplasme, ils peuvent rarement interagir avec l'ADN, par contre ils peuvent être délétère pour la membrane des mitochondries. Cela peut entraîner des dysfonctionnements de ces organites intracellulaires dans leur fonction principale qui est de fournir de l'énergie à la cellule.

**LES RADICAUX LIBRES CONTRE LA PAROIS DES VAISSEAUX,** et les effets sur la "fonction endothéliale"

La fonction endothéliale est aussi une barrière sélective pour la traversée de différentes substances de la lumière des vaisseaux vers l'espace interstitiel. Cette perméabilité contrôlée par l'endothélium est fondamentale dans la microcirculation: tester la perméabilité capillaire c'est tester la barrière endothéliale : La dysfonction endothéliale est d'abord un trouble de l'équilibre entre la production de radicaux libres inévitable en biochimie du sang et les moyens de défense de l'endothélium, principalement l'oxyde d'azote (NO). Il s'agit par exemple de radicaux libres comme OH• O<sub>2</sub>•, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>• chimiquement très actifs que l'endothélium doit neutraliser en permanence. Dans les faits, ces espèces actives et agressives sur la paroi des vaisseaux sont délétères surtout s'il existe une diminution de la production de protecteurs. Les mécanismes qui conduisent à l'inhibition de la production de NO sont multiples, par exemple les radicaux libres vont réagir avec un enzyme de la paroi vasculaire au nom barbare: " la diméthylarginine diméthyle aminohydrase". La diminution ainsi induite de la réactivité de cette enzyme va augmenter la concentration sanguine de la " diméthylarginine asymétrique" (ADMA) avec pour conséquence une forte diminution de la protection

anti-stress, le dysfonctionnement endothélial s'installe plus ou moins vite, avec ses conséquences pathologiques.

LES EFFETS DE L'IRRADIATION OU DE LA CONTAMINATION INTERNE SUR L'ENDOTHÉLIUM VASCULAIRE : LES FAITS EXPÉRIMENTAUX :

MENANDEZ *et al* (6) se basent sur une fonction endothéliale particulière, la motilité, et observe les effets de l'irradiation d'un segment d'aorte : C'est après 3 jours, jusqu'à 6 mois après que les troubles de la motilité apparaissent.

SOUCY *et al* (7) irradie à dose croissante des cobayes puis prélève ensuite l'aorte. Il y a, 2 semaines après l'irradiation, les mêmes anomalies et les mêmes effets enzymatiques liés aux radicaux libres.

TRIBBLE *et al* (8) ajoute une touche supplémentaire, il faut aussi un régime riche en graisse pour développer les lésions de type "artériosclérose"

COLLINS-UNTERWORD (9) utilise un modèle plus convaincant : il utilise une culture de cellules capillaires cérébrales pour une irradiation, **et développe ainsi directement le fameux stress oxydatif\*\*\*\*, confortant ainsi le lien direct entre cette production de radicaux libres et cette lésion micro vasculaire.**

Enfin dans mon laboratoire, nous avons utilisé une technique de mesure de la traversée de la paroi capillaire par de l'albumine marquée avec une molécule *radio active*, présente dans le sang, après refroidissement /réchauffement (les radicaux libres apparaissent dans ce deuxième temps) chez des rats diabétiques, avec une aggravation significative de la fuite d'albumine, liée aux salves de radicaux libres (10)

LE CAS PARTICULIER DES LÉSIONS VASCULAIRES DU CERVEAU :

Pourquoi étudier cette situation particulière ? La raison en est simple :

”, Le cerveau reçoit 15% du débit sanguin cardiaque, et 20% de la totalité de l'oxygène absorbé. Il est de plus bien établi que la barrière hémato-encéphalique est gravement atteinte par le stress oxydatif. De fait la production excessive des ROS contribue à la dysfonction endothéliale et augmente la perméabilité de cette barrière hémato-encéphalique “

On connaît depuis 60 ans la capacité d'induction de radicaux libres par irradiation du cytoplasme, en fait de tout liquide y compris l'eau, même si les lésions secondaires sur l'ADN sont rares eu égard à la vie ultra brève de ce type de radicaux (milliardième de millisecondes)

Cette action particulière est restée une curiosité physique pendant longtemps.

Ogawa *et al* (10) en 2003 va réfuter cette hypothèse en montrant le caractère prolongé de la création des radicaux libres au pourtour du noyau cellulaire jusqu'à dix heures après l'irradiation. Il a la surprise de constater qu'en outre il n'y a pas de corrélation avec la dose radioactive utilisée.

En 2020, [Karima Ait-aissa](#) affirme de façon péremptoire ce que nous avons émis comme hypothèse en 2007 : "L'excès de ROS mitochondrial après l'irradiation du cerveau induit des lésions mitochondriales, et altère la fonction endothéliale". (11) C'est cette altération qui est à la base des ramollissements, et aussi de certaines hémorragies cérébrales.

-Peut on dire pour autant que la cause est entendue, et que l'on doit intégrer les maladies cardio vasculaires et les maladies circulatoires du cerveau, *ipso facto* dans les liste des maladies possiblement radio induites du CIVEN ?

Le soir de la pâque juive, les enfants posent immédiatement cette question :

"En quoi cette nuit est *différente* des autres nuits ? Les parents, pendant 2 heures, vont essayer d'expliquer pourquoi, en général hélas sans convaincre.

EN QUOI LES RADICAUX LIBRES, EN QUOI CE STRESS OXYDATIF TOUJOURS PRÉSENT APRÈS INTERRACTION DES RAYONNEMENTS IONISANTS OU DE LA RADIO ACTIVITÉ, SONT DIFFÉRENTS DES AUTRES RADICAUX LIBRES PRODUITS DANS NOTRE CORPS ?  
**LÀ EST LA QUESTION.**

Nous n'avons pas convaincu suffisamment les instances internationales, l'heure est donc à plus de recherches scientifiques.

Il y a là un devoir de justice envers les vétérans des essais nucléaires, nous ne nous déroberons pas !

**GLOSSAIRE :** éléments de réponse à la question : "c'est quoi au juste cette notion ?"

**MICROCIRCULATION \***: La **microcirculation**, se situe à la fin du système artériel et au début du système veineux. Elle désigne le sous-ensemble du système circulatoire où s'effectuent les échanges gazeux et liquidiens extracellulaires. Elle s'effectue dans un réseau dont les éléments ont des dimensions et diamètres le plus souvent micrométrique à nanométrique. (D'où le nom de capillaire ... cheveu)

**ERR\*\*** : Le **risque relatif (RR)** est le rapport du risque de survenue du critère de jugement dans le groupe intervention (Ri) sur le risque de survenue de même critère dans le groupe contrôle (Rc).  $RR = (a/a+b)/(c/c+d) = Ri/Rc$ . Si le risque relatif est supérieur à 1, il y a une différence significative entre les témoins et les irradiés

L'Excès de Risque Relatif  $ERR = RR - 1$ . Simplifie le calcul, on compte ainsi à partir de 0

**APOPTOSE\*\*\*** : **Apoptose ou mort cellulaire programmée**. C'est un mécanisme cellulaire, normal, intrinsèquement programmé, par lequel des cellules s'autodétruisent en réponse à un signal interne.

Ce phénomène aboutit à la mort de cellules individuelles, à certains endroits, à un moment précis. L'apoptose est le mécanisme auquel recourt l'organisme pour se débarrasser de cellules inutilisables, indésirables ou potentiellement nocives.

**STRESS OXYDATIF\*\*\*\*** : Le stress oxydatif correspond à une **situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de molécules toxiques, issues principalement de la respiration cellulaire, CE SONT LES RADICAUX LIBRES**. Ils peuvent endommager les cellules et l'ADN.

**BIBLIOGRAPHIE**

- 1- Preston et al, Study of mortality of atomic bomb survivors report 13 solid cancer and non-cancer disease mortality 1950-1997 Radiat. Res. 2003, 160,4, 381/407
- 2-- Michael Gillies and Richard G E Haylock : Mortality and cancer incidence 1952–2017 in United Kingdom participants in the United Kingdom's atmospheric nuclear weapon tests and experimental programmes, J. Radiol. Prot. 42 (2022) 021507
- 3- J. P. Ashmore,1 D. Krewski,2-3 J. M. Zielinski,2 H. Jiang,4 R. Semenciw,2 and P. R. Band2, First Analysis of Mortality and Occupational Radiation Exposure based on the National Dose Registry of Canada, *Am J Epidemiol* 1998, Vol. 148, 564-574
- 4- - K. Leuraud\*, L. Fournier, E. Samson, S. Caer-Lorho and D. Laurier, Mortality in the French cohort of nuclear workers, *Radioprotection* 2017 , 52(3), 199-210
- 5- C.HINKSMAN, Cerebral diseases mortality after radiation exposure among the UK national registry for radiation workers cohort, 2022, radiation res. Soc.
- 6- - J Menendez et al, Effects of radiation on endothelial function, In. J. Rad. Onc. 2009, 41,4, 905/913.
- 7- Kevin G Soucy et al, Single exposure gamma irradiation amplifies xanthine oxydase activity and induces endothelial dysfunction in rat aorta, *Rad. Env. Bioph.* 2007, 45, 179/186
- 8- - Diane L Tribble et al, Ionizing radiation accelerates aortic lesion formation in fat fed mice via SOD inhabitable processes, *Art. Throm. Vasc. Biol.* 1999, 19, 1387/1392

9- J Raquel Collins-Underwood et al, NADPH oxidase mediates radiation induced oxidative stress in rat brain microvascular endothelial cells, *Free Rad. Biol. Med.* 2008, 45,6, 929/938.

10- - Cosson E, Cohen-Boulakia F, Tarhzaoui K, Dabiré H, Léger G, Charnaux N, Lestrade, **Behar A**, Valensi P. Capillary endothelial but not lymphatic function is restored under rosiglitazone in Zucker diabetic fatty rats *Microvasc Res.* 2009 Mar;77(2):220-5

11- Karima Ait-aissa *et al*, *Radiation induced endothelial damage is mitigated by scavenging mitochondrial reactive oxygen species*, *Parvicini reactive oxygen Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2020; 40:A462