

MALADIES CEREBROVASCULAIRES RADIO INDUITES

A.BEHAR

[AVERTISSEMENT : Cet article est le premier d'une série consacrée aux maladies radio induites non reconnues par le CIVEN. Ceci, à la demande de l'OBSIVEN (observatoire des dispositifs de reconnaissance et d'indemnisation des victimes des essais nucléaires) dirigée par notre ami J.L. Sans.

Cette question est centrale, pour le comprendre, voici l'exemple de la prise en charge des cancers broncho pulmonaires radio-induits par le CIVEN :

- 1^{ère} étape : la prévalence de ce cancer dans la population des survivants d'Hiroshima et Nagasaki, prévalence retrouvée dans toutes les études épidémiologiques faites pour des sujets exposés aux rayonnements ionisants.

- 2^{ème} étape : Le tabac est reconnu comme cause principale cancérigène pour cette tumeur. Mais le radon, même pour de faibles doses chroniques, est retenu, (c'est la deuxième cause des cancers du poumon radio- induits en France)

*- 3^{ème} étape, le tabagisme omni présent chez les vétérans victimes de ce cancer est-il sa cause unique malgré les effets des rayons ? Alors, les études scientifiques démontrent **un effet de promotion** pour ce cancer pulmonaire, une sorte de courte échelle entre les 2 toxiques. Conséquence,... La tutelle du CIVEN, c'est à dire l'état, inscrit les cancers broncho-pulmonaires dans la liste des maladies donnant droit à indemnisation pour les vétérans, in fine.*

C'est ce long cheminement des faits scientifiques vers la décision politique d'indemnisation que MEDECINE ET GUERRE NUCLÉAIRE, inaugure, par cette rubrique]

Les maladies cerebrovasculaires, comme le “ramollissement“ les infarctus cérébraux, radio-induites.

1- Les faits épidémiologiques :

Ils sont parfaitement résumés par M. Gillies (1) dans le prestigieux Journal of Radiological Protection:

« Il y a, et c'est un fait scientifique, un risque élevé lié aux rayonnements ionisants, pour ces maladies cerebrovasculaires : dans l'étude 1999-2017 avec un ERR= 1,18 (90% CI : 0,9/1,31), déjà identifié par MOD avec un ERR (risque d'erreur relative) de 1,24 à 1,28.

Ceci est conforme aux constatations de l'étude LSS des survivants de la bombe A (2).

C'est aussi compatible avec l'étude sur les 300 000 travailleurs du nucléaire de France, Mais il faut tenir compte du tabagisme qui est aussi une cause des lésions cerebrovasculaires. USA et UK (1) et à bien d'autres étude (3, 4, 5). Notre étude pose la possibilité d'un risque à long terme de maladies

cerebrovasculaires **pour les participants aux tests nucléaires**. Cette étude ne permet pas, pour autant, de trancher la question ».

La grande étude canadienne sur les travailleurs exposés (6) regroupe dans un groupe unique la totalité des maladies cardiovasculaires avec des chiffres très élevés de l'ERR : 2,3 (0,9 à 3,7) pour les hommes et 12,1 (0,4 à 24,6) pour les femmes.

L'étude de Leuraud (7) faite en France, divise cette rubrique en 3, et fait tomber l'ERR par Sv à 0,31, 0,65, et dans le groupe proche de notre définition, 1,06, donc légèrement supérieur au seuil de 1, pour la significativité en faveur de l'origine radio induite.

2- Quel mécanisme pour expliquer cette prévalence ?

Dès 2007, nous avons soulevé l'hypothèse du rôle radiotoxique des radicaux libres les "ROS" (réactive oxygen species) pour le cerveau, spécifiquement, pour l'endothélium des capillaires sanguins cérébraux. C'est ce que l'on appelle "le stress oxydatif"

Pourquoi ?

C. Carvalho, en 2018, affirme (8) « 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 »

Chaque radionucléide qui transite par le cerveau, en cas de radio contamination interne, entraîne une salve continue de "ROS", Il s'agit pour l'essentiel, des "radicaux libres" dans le domaine de la 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. Parmi eux, un radical libre oxygène comme le radical hydroxyle: OH• ou peroxyde O₂• 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 délétères 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.

- 3 Le rôle des rayonnements ionisants dans la genèse des radicaux libres :

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* (9) 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 radiobiologie, les radicaux libres sont revenus à l'ordre du jour.

LES RADICAUX LIBRES ET L'ENDOTHELIUM VASCULAIRE

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". (10)

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, tout particulièrement dans le cerveau.

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 $\text{OH}\cdot$ $\text{O}_2\cdot$ $\text{H}_2\text{O}_2\cdot$ chimiquement très actifs que l'endothélium doit neutraliser en permanence.

Dans les faits, ces espèces actives et agressives sur la paroi des vaisseaux sont délétère 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 aminohydase".

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.

Effets de l'irradiation sur l'endothélium vasculaire, du cerveau:

la conviction actuelle est que l'augmentation des ROS radio-induites entraîne nécessairement un détriment pour la fonction vasculaire cérébrale. Mais c'est le cas aussi pour la création des ROS de la circulation cérébrale, d'origine différente, par exemple par toxicité chimique. D'où l'appel actuel à de nouveaux travaux pour discriminer ces différentes sources de radicaux libres.

On retrouve ici, comme pour les cancers radio induits, le même dilemme : comment discerner dans ces différentes étiologies, la responsabilité (dominante ?) de la contamination interne par les radionucléides, liés ici au séjour prolongé des individus dans des zones radio contaminées ?

Nous en sommes là, depuis 2007, tous les travaux convergent pour fortifier cette hypothèse, mais cela ne suffit pas encore, L'appel de Tamara M Paravicini (11) Pour poursuivre, l'effort de recherche scientifique prend ici tout son sens.

Nous avons donc franchi un nouveau pas dans la reconnaissance d'un facteur de radio induction des lésions hémato-encéphaliques, mais le chemin est encore long pour conclure sur le plan administratif.

Avec les travaux récents nous savons maintenant que la contamination radioactive interne est un facteur décisif pour la genèse des ROS et donc pour la fragilisation excessive des petits vaisseaux sanguins de cerveau, et donc pour l'apparition d'infarctus ou autre intra crânien.

Reste à en convaincre la tutelle !

Amis vétérans des essais nucléaires français, c'est promis, on continuera à prouver, encore et encore, la réalité des pathologies des micro-vaisseaux du cerveau radio-induites. Jusqu'à sa prise en compte par le CIVEN.

BIBLIOGRAPHIE

1- Gillies M Mortality from circulatory diseases and other non-cancer outcomes among nuclear workers in France

United Kingdom and the United States (INWORKS) *Radiat. Res.* 2017, 188 276–90

2- - 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

3- Zhang W, Haylock R G E, Gillies M and Hunter , Mortality from heart diseases following occupational radiation exposure, analysis of the National Registry for Radiation Workers (NRRW) in the United Kingdom *J. Radiol. Prot.* 2019, 39 327–53

4- Little M P Radiation and circulatory disease *Mutat. Res* 2016. 770, 299–318

5- Little M P, Azizova T V and Hamada N Low- and moderate-dose non-cancer effects of ionizing radiation in directly exposed individuals, especially

circulatory and ocular diseases: a review of the epidemiology *Int. J. Radiat. Biol.* 1921, 97, 782–803

6- 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

7- 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

8-C.Carvalho et al, Oxidative Stress: A major player in cerebrovascular alterations associated to neurodegenerative events, *Front. Physiol.*, 03 July 2018 <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00806>

9- Y Ogawa et al, Radiation induced reactive oxygen species formation prior to oxidative DNA damage in human peripheral T cells, *Int. J. Mol. Med.* 2003, 11, 149-152

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

11- Tamara M Paravicini, et al, Reactive oxygen species in the cerebral circulation: physiological roles and therapeutic implications for hypertension and stroke, *Drugs* 2004 64, 2143-2157