

42<sup>ÈME</sup> SÉMINAIRE RADIOPROTECTION DU RÉSEAU GRAND-OUEST, 11/06/2025

# **RISQUES HÉRÉDITAIRES DES RAYONNEMENTS IONISANTS POUR LA DESCENDANCE**

**UNE PROBLÉMATIQUE PERSISTANTE EN RADIOPROTECTION**

# 1

## HISTORIQUE



# EFFETS HÉRÉDITAIRES DES RI



**1903** Démonstration que **les rayons X peuvent endommager les testicules de lapin** (Albers-Schönberg, Hambourg)



**1907** Malformations congénitales chez les crapauds après irradiation du sperme, **Hypothèse de dommages génétiques transmissibles** (Prof. Bardeen, Université du Wisconsin)



**1927 : Découverte des effets mutagènes des rayons X chez les mouches** (H. J. Muller, Université du Texas, Prix Nobel de Médecine (1946))



**1945** Prise de conscience du risque d'effets génétiques (Bombardements atomiques sur Hiroshima et Nagasaki)

**1950 - 1960** Inquiétude croissante au sujet des retombées radioactives (Essais nucléaires atmosphériques (Bikini dans les îles Marshall, code 'BRAVO'))



**1956 (PREMIÈRE RECOMMANDATION DE LA CIPR) : LIMITER LA DOSE DE RADIATION REÇUE PAR LES GAMÈTES.**

**1958 : Relation dose-effet des effets génétiques observés chez les souris (Russel et al.)**

*Les taux de mutation obtenus par irradiation gamma (6Gy~0,9GY/min) des spermatogonies de souris sont inférieurs à ceux obtenus avec des rayons X aigus.*



**1977 (CIPR 26) : INTRODUCTION DES DOMMAGES RADIOLOGIQUES (ET DÉTRIMENT RADIOLOGIQUE) DANS LE SYSTÈME DE PROTECTION CONTRE LES RADIATIONS.**  
(QUANTIFICATION DU RISQUE D'EFFETS STOCHASTIQUES ET D'EFFETS HÉRÉDITAIRES)

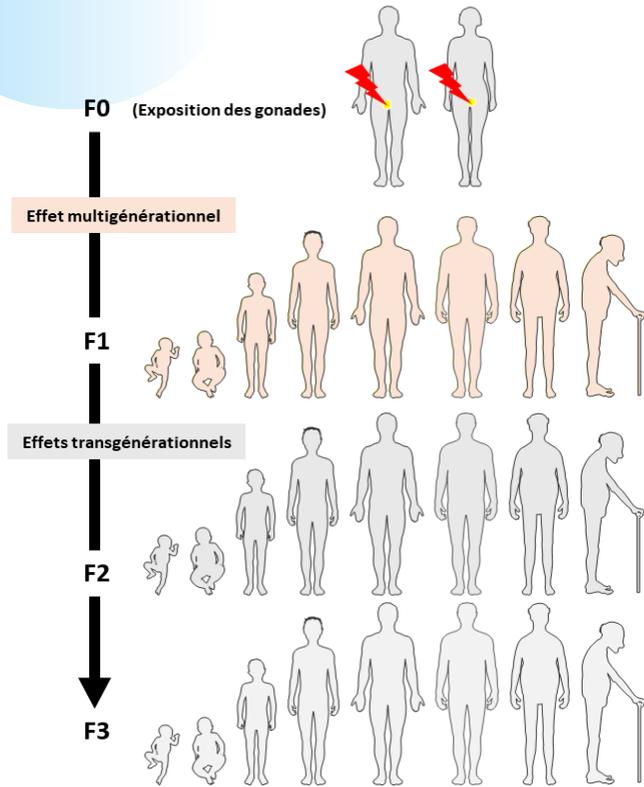
**2001 (UNSCEAR, YEAGER ET AL.): AUCUNE MALADIE GÉNÉTIQUE HUMAINE N'A ÉTÉ DÉMONTRÉE DE MANIÈRE FIABLE CHEZ LES ENFANTS DE PARENTS EXPOSÉS À HIROSHIMA ET NAGASAKI**  
(RADIATION EFFECTS RESEARCH FOUNDATION (RERF))

**2007 (CIPR 103): LES EFFETS HÉRÉDITAIRES SONT TOUJOURS PRIS EN COMPTE DANS LE CALCUL DES DOMMAGES RADIOLOGIQUES.**

# 2

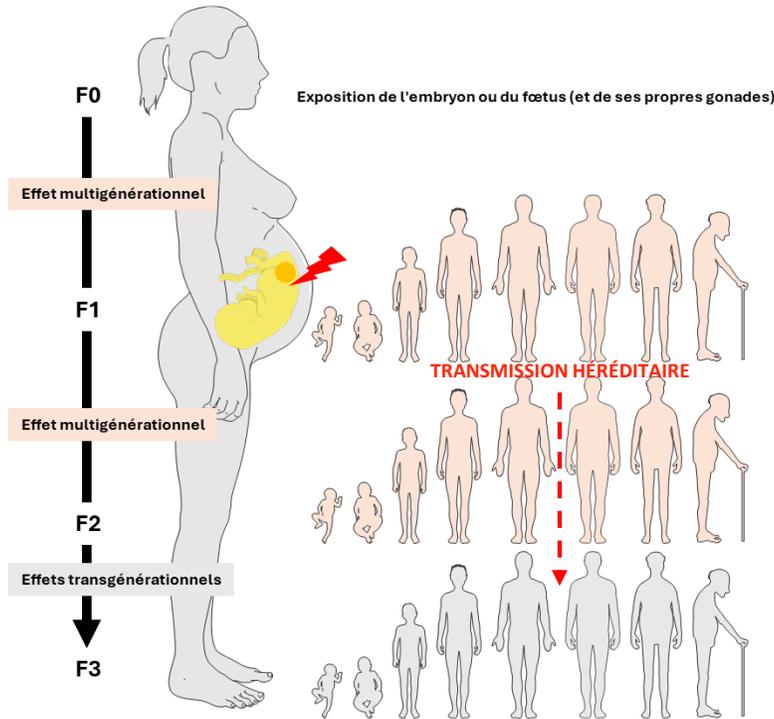
## EFFETS HÉRÉDITAIRES

# ETIOLOGIE DES EFFETS HEREDITAIRES



**EXPOSITION DES GONADES**

**EFFETS HÉRÉDITAIRES**



**EXPOSITION DE L'EMBRYON/FCETUS-GONADES**

**EFFETS TISSULAIRES ET HÉRÉDITAIRES**

**MALADIES MENDÉLIENNES**

Autosomales dominantes/récessives

Liées au chromosome X

**MALADIES CHROMOSOMIQUES**

Changement numérique des chromosomes

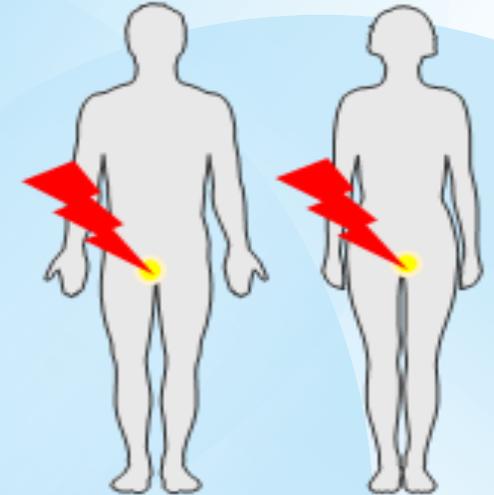
Changement structural des chromosomes

**MALADIES MULTIFACTORIELLES**

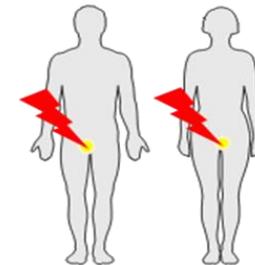
Interactions complexes entre les facteurs génétiques et facteurs environnementaux (maladies congénitales et maladies chroniques)

# 3

## EXPOSITION PRÉCONCEPTIONNELLE



# EPIDÉMIOLOGIE



INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION BIOLOGY  
<https://doi.org/10.1080/09553002.2024.2306328>



REVIEW

OPEN ACCESS

## A systematic review of human evidence for the intergenerational effects of exposure to ionizing radiation

Jade Stephens<sup>a</sup>, Alexander J. Moorhouse<sup>a,b,c\*</sup>, Kai Craenen<sup>a</sup>, Ewald Schroeder<sup>a</sup>, Fotios Drenos<sup>a</sup>, and Rhona Anderson<sup>a</sup>

Période : 1988 – 2018

2441 publications > 127 retenues

INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION BIOLOGY  
<https://doi.org/10.1080/09553002.2024.2309917>



REVIEW

OPEN ACCESS

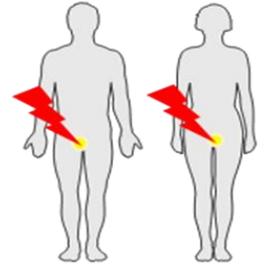
## Intergenerational effects of ionizing radiation: review of recent studies from human data (2018–2021)

A. Amrenova<sup>a</sup>, C. Baudin<sup>a</sup> , E. Ostroumova<sup>b</sup> , J. Stephens<sup>c</sup>, R. Anderson<sup>c</sup> , and D. Laurier<sup>a</sup>

Période : 2018 – 2022

807 publications > 9 retenues

# POINTS FOCUS 1



## Yamada et al. (2021) : Exposition environnementale, aiguë, externe

**Population** : enfants Japonais de survivants de la bombe atomique (**N = 71 603**)

**Doses** : dose moyenne de **0,02 et 0,03 Gy aux gonades** paternelles et maternelles, respectivement (basées sur le système d'estimation dosimétrique de 2002)

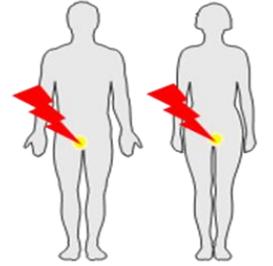
**Méthode** : **malformations congénitales et décès périnataux** (régression binomiale ajustée sur l'âge maternel et paternel à la naissance, parité maternelle, consanguinité, année de naissance de l'enfant, sexe de l'enfant et ville d'enregistrement)

**Résultats** : **Risque accru de décès périnatal dans les 14 jours** par rapport à la dose gonadique parentale totale (ERR/Gy=0,21, IC 95% : 0,00-0,42). Absence d'association statistiquement entre les malformations et doses gonadiques

**Conclusion** : la plupart des estimations n'étaient **pas statistiquement significatives**

**Limites** : manque d'informations sur le mode de vie et les facteurs socio-économiques des parents

## POINTS FOCUS 2



### Boice et al. (2020) : Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)

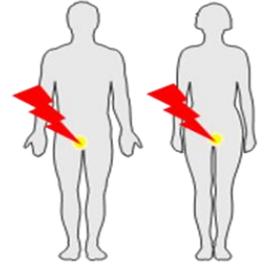
**Population** : 35 800 enfants de 21 205 parents survivants d'un cancer diagnostiqué entre 1970-1986 (USA, Canada, Finlande, Danemark) nés de parents traités pour un cancer

**Doses** : doses moyennes de **500 mGy** et **1 200 mGy** paternelles et maternelles, respectivement (basées sur le système d'estimation dosimétrique de 2002)

**Méthode** : malformations congénitales, sex-ratio, marqueurs moléculaires

**Résultats** : **Aucune association n'a été trouvée** entre la dose gonadique et les paramètres mesurés

## POINTS FOCUS 3



Yeager et al. (2021) : Exposition professionnelles/environnementale, chronique, externe/interne

**Population** : enfants Ukrainiens de couples mère-père (**N=105**) nettoyeurs ou évacués après l'accident de Tchernobyl (**N = 130**)

**Doses** : dose moyenne de **365 mGy [0-4 080]** et **19 mGy [0-550]** aux **gonades** paternelles et maternelles, respectivement (basées sur le système d'estimation dosimétrique de 2002)

**Méthode** : **mutations de novo (DNM)** (Régression multiple ajustée pour le lot de séquençage, l'âge maternel et paternel, et le tabagisme maternel et paternel).

**Résultats** : **Aucune association n'a été trouvée entre la dose parentale le nombre de DNMs dans la descendance.**  
*Associations avec l'âge parental (corrélation positive) et les antécédents de tabagisme parental (corrélation négative).*

**Conclusion** : Rien ne permet d'affirmer que les RI ont un effet intergénérationnel sur l'ADN germinale chez l'homme.

# GLOBALEMENT

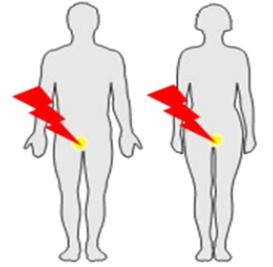
## DES OBSERVATIONS DIVERSES, SELON LES ÉTUDES

- Augmentation du nombre de mutations
- Risque accru de décès périnatal ( $\leq 14$  jours)
- Risque accru de malformations congénitales (stochastique)
- Faible poids à la naissance
- Cancers infantiles

Pas de relation avec la dose

## CONCLUSIONS DES REVUES SYSTÉMATIQUES

- Grande hétérogénéité** des critères d'évaluation
- Limites méthodologiques** des études épidémiologiques
- Aucune preuve cohérente** d'effets sur les descendants des populations humaines exposées

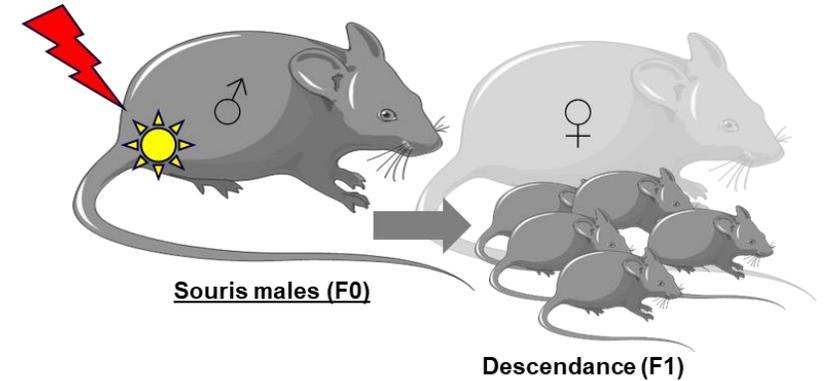


**Preuves incohérentes,  
résultats mitigés**

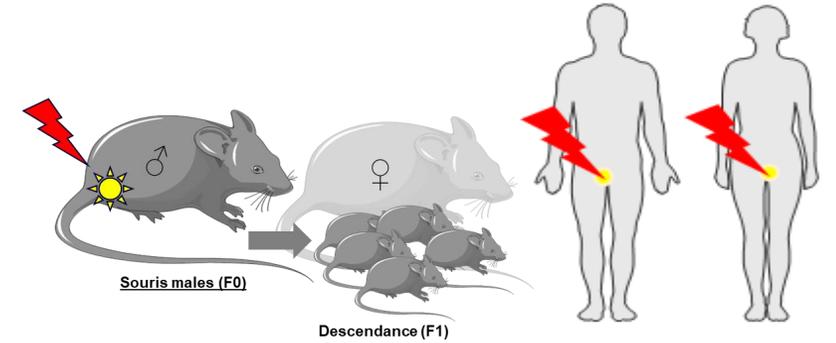
« Les **preuves** sont **insuffisantes** pour déterminer si l'effet est associé à l'exposition préconceptionnelle des parents ».

« Si des effets néfastes apparaissent, ces **effets** sont **faibles et difficiles à mesurer** de manière reproductible ».

# EXPERIMENTALE



- Fréquence des mutations élevées dans les spermatozoïdes et le cerveau des F1 (0,5 et 1 Gy) (Mughal et coll., 2012)
- Prolifération cellulaires accrue (instabilité génique) dans le cerveau des néonats F1 (3Gy) (Soňa Báľentová et al., 2007)
- Instabilité génomique accrue dans les cellules somatiques de la descendance F1 de souris femelles F0 exposées à une irradiation aiguë aux rayons X (M G Lomaeva et al., 2011)
- Durée de vie des F1 mâles raccourcie de 43 jours après irradiation des F0 (20 mGy/jour/400 jours) (Tanaka et al., 2018)
- Taille des portées diminuées (20 mGy/jour) (Tanaka et al., 2022)



## ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES :

**Aucune preuve évidente d'effet chez les humains (UNSCEAR, 2001)**

## ÉTUDES EXPÉRIMENTALES :

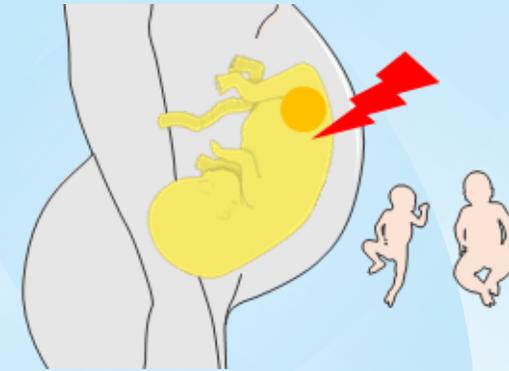
Les rayonnements ionisants (RI) provoquent des **effets intergénérationnels chez les animaux de laboratoire** exposés à des doses modérées à élevées (UNSCEAR, 2001).

- Démontrés pour des doses moyennes à fortes
- Uniquement chez les souris mâles !

**Les risques de dommages génétiques** dus aux RI, introduits dans les recommandations de la CIPR depuis 1956 **sont considérés comme des effets stochastiques** (CIPR 26, 1977)

# 4

## EXPOSITION PRÉNATALE



# EPIDÉMIOLOGIE

## SENSIBILITÉ MAXIMALE (8-25<sup>ÈME</sup> SEMAINE)

### Anomalies développementales

- **Malformations**  
Risque estimé > 100 mGy sur la base des expérimentations animales (CIPR 90, 2003)
- **Retards mentaux sévères**  
500 mGy (8-15s, Hiroshima / Nagasaki); seuil extrapolé à 300 mGy à partir d'expérimentations animales
- **Baisse QI**  
Dose dépendant (1 point de QI par environ 30 mGy, Hiroshima-Nagasaki)  
Liée à l'augmentation de T3 (<sup>131</sup>I, 391 mGy) et (11-13 ans à Pripjat)
- **Anomalies neurologiques et neurophysiologiques**  
Anomalies neurologiques et neurophysiologiques à Pripjat  
Acuité visuelle diminuée chez les enfants d'Hiroshima-Nagasaki (500 mGy)

### Cancers solides (incertitudes)

**Risque accru** (+40%) chez les enfants (15276 cas-témoins) de l'Oxford Survey of Childhood Cancer (6 %/Gy pour les cancers infantiles et 2,5 %/Gy pour la leucémie infantile après examens radiologiques pelviens des mères, 1953-1981)

**Association non significative** chez les enfants d'Hiroshima/Nagasaki car peu d'individus (2452 enfants)

### Maladies non cancéreuses

**Risque accru** de mortalité chez les enfants d'Hiroshima-Nagasaki

**Ratios plus élevés de cataractes** et tronc artériel congénitales aux îles Îles Marshall



**Données insuffisantes**  
La question reste ouverte

# EXPÉRIMENTALE

## EXPOSITION AIGUE (E0 - E21)

### Organogénèse (souris, E7,5) : réactions tissulaires (>100 mSv)

- Retard de croissance
- Exencéphalie (défaut tube neural) ,
- Malformations oculaires et crâniennes,
- Développement anormal de la tête
- Diminution de la taille du cerveau (Microcéphalie, 300 mGy), augmentation de la taille des ventricules (40% à 1Gy), diminution du cortex frontal et postérieur, l'hippocampe
- Migration cellulaire altérée au niveau du développement cérébrale (50 mGy)
- Modification d'expression des gènes impliqués dans le développement oculaire et la différenciation neuronale (1 Gy). Diminution de la longueur axiale de l'œil (500 mGy)

### Développement fœtal (E11)

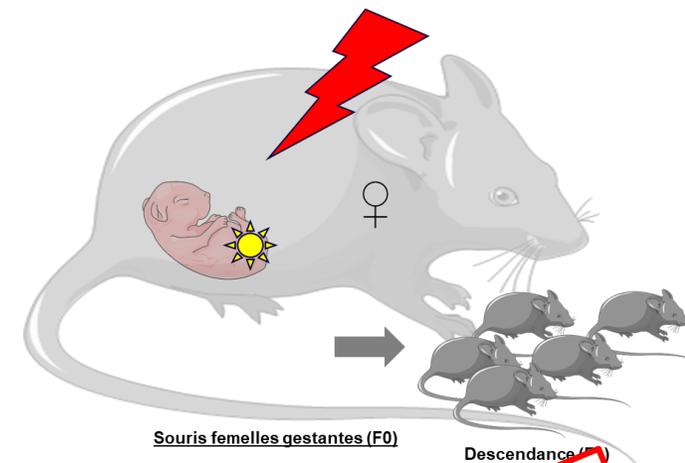
- Diminution du poids corporel (10%) et de la taille (1 Gy)
- Dommages à l'ADN, arrêt du cycle cellulaire, apoptose, perturbation de la distribution des cellules différenciantes
- Déficit de coordination motrice (1 Gy)
- Diminution du volume de l'hippocampe et augmentation des problèmes cognitifs chez les jeunes adultes
- Déficits cognitifs (mémoire spatiale chez les jeunes) /et de plasticité synaptique (500 mGy)
- Diminution de l'anxiété chez les jeunes adultes (100 mGy)

### Fin du développement fœtal (E18) : effets stochastiques

- Cancers solides : sensibilité supérieure en fin de développement fœtal et pendant l'enfance. Les femelles semblent plus sensibles que les mâles (ovaires utérus, glandes mammaires)

## EXPOSITION CONTINUE (E0 - E18)

- Diminution de la taille des portées (400 mGy/j)
- Augmentation des de la fréquence tumorale (glande pituitaire, ovaires, foie, prostate, thyroïde, tumeurs lymphomateuses) et de la fréquence des lymphomes (400 mGy/j)
- Sensibilité accrue, en particulier chez les femelles : ovaires, utérus, glandes mammaires



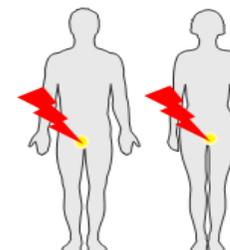
**Effets dépendent du jour de gestation!**  
**Dose > 100 mGy**  
**Sensibilité développementale maximale (7-11<sup>ème</sup> jour)**  
**Sensibilité au cancer solides (18<sup>ème</sup> jour et après naissance)**

# EFFETS HÉRÉDITAIRES : QUELQUES ELEMENTS CLES

## EXPOSITION PRÉCONCEPTIONNELLE

ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES : preuves incohérentes

ÉTUDES EXPÉRIMENTALES (uniquement chez les souris mâles) : effets héréditaires démontrés



## EXPOSITION PRÉNATALE

ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES : résultats confus et variables selon les études.

ÉTUDES EXPÉRIMENTALES (EXPOSITIONS AIGUËS CHEZ LA SOURIS) : observation d'effets indésirables.



## LES EFFETS IN UTERO DÉPENDENT DE LA DOSE ET DE LA PÉRIODE D'EXPOSITION

ORGANOGENÈSE : réactions tissulaires (exposition > 100 mSv)

DÉBUT DU DÉVELOPPEMENT FŒTAL : défauts fonctionnels du SNC (>300 mSv)

FIN DU DÉVELOPPEMENT FŒTAL ET PÉRIODE NÉONATALE : risque accru au cancers solides

Malformations  
congénitales

Cancers solides

# 5

## POINTS LIMITES A L'INTERPRÉTATION

# SENSIBILITÉS SPÉCIFIQUES AUX ÉTUDES

- **COHORTES**

Petite taille

Populations hétérogènes

- **ESTIMATION DE LA DOSE**

Les études (1950 à 1980) manquent de descriptions sur la dosimétrie et la relation dose-effet.

**Pas d'évaluation dosimétrique individuelles**

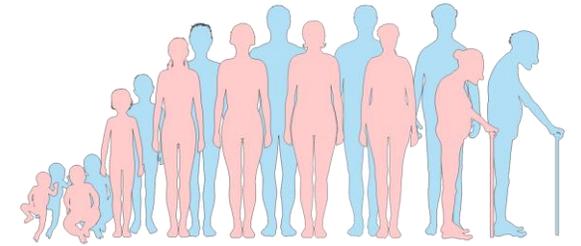
Pas de seuil de dose prénatale pour les défauts développementaux

- **PÉRIODE D'EXPOSITION**

Manque de dissociation entre périodes pré et post-conceptionnelles

- **FIABILITÉ DES DONNÉES**

Défaillance de mémoire pour remplir les questionnaires



*Études épidémiologiques*

# SENSIBILITÉS SPÉCIFIQUES À L'ENVIRONNEMENT

- **PRÉCONCEPTIONNELLE**

## Variations liées au sexe

**Les cellules germinales sont femelles mieux protégés que celles des mâles**

*Environnement hypoxique des ovocytes immatures (résistance aux RI ?)*

*Taux de mutation extrêmement faible dans la descendance d'ovocytes immatures irradiés*

*Sensibilité accrue à l'apoptose chez la souris et élimination des cellules immatures lésées? (Russell, 1972, 1977)*

*Absence de complexe mitochondrial fonctionnel chez les humains (faibles niveaux de ROS)*

**Résistance similaire entre humains et souris**

- **PRÉNATALE**

## Variations des effets tissulaires et stochastiques liées au jour de gestation:

*Règle du "tout ou rien" pendant la période pré-implantatoire (Russell, 1956).*

*Le développement du fœtus est le plus sensible aux radiations pendant les premières semaines après la conception.*

*Le risque de développer un cancer solide augmente en fin de période gestation et après la naissance*

- **TEMPORELLE**

## Variations selon le temps entre l'exposition et la conception

**Effets héréditaires limités à des périodes courtes après l'exposition et chez l'homme.**

*Or, une conception à de courtes périodes après l'exposition est probablement rare (Little MP, 2013).*

- **CADRE DE VIE (PROBLÉMATIQUE DES MALADIES MULTIFACTORIELLES)**

**Effets confondants des retards mentaux** avec des facteurs psychosociaux et la malnutrition

# SENSIBILITÉS SPÉCIFIQUES À L'ESPÈCE

## DOSE LÉTALE (DL50/30)

Humain : 4-5 Gy ; souris C57BL/6J : 6,5-8 Gy ; souris BALB/c : 5,5-6,5 Gy

## RÉSISTANCE À LA MUTATION CHEZ LES HUMAINS

**Epidémiologiques** (descendance de survivants de tumeurs de Wilms et d'autres cancers infantiles (Green et al., 2010, Green et al., 2009)  
Pas d'augmentation des malformations congénitales, d'aberrations chromosomiques ou de maladies mendéliennes (même après des doses fractionnées relativement élevées aux gonades.

**Facteurs biologiques : rendent difficile la transmission d'anomalies génétiques à la descendance.**

**Absence des gènes hypermutables** utilisés dans les tests de locus spécifique (SLT) chez la souris et **taux de mutation très faible** chez les humains ( $\sim 10^{-6}/\text{Gy}$  < à la souris  $\sim 1\%/\text{Gy}$ ).

**Détection de mutations dominantes difficile** dans la descendance des hommes mâles (mutations dominantes de spermatogonies humaines exposées  $\sim 0,1$  à  $0,4\%/\text{Gy}$ ; Lüning et Searle, 1971 ; UNSCEAR, 2001).

## FAUSSES COUCHES

**Très élevées chez les humains** (contrairement aux souris qui ont des portées multiples et ne peuvent pas avorter sélectivement les fœtus anormaux ).

*Même si la composante génétique était doublée par une exposition aux radiations, l'augmentation totale de la fréquence des malformations pourrait être faible et difficile à détecter par rapport à la fréquence spontanée.*

## SPERMATOGÉNÈSE

**Sensibilité à la stérilisation masculine** et temps de récupération supérieures chez les humains



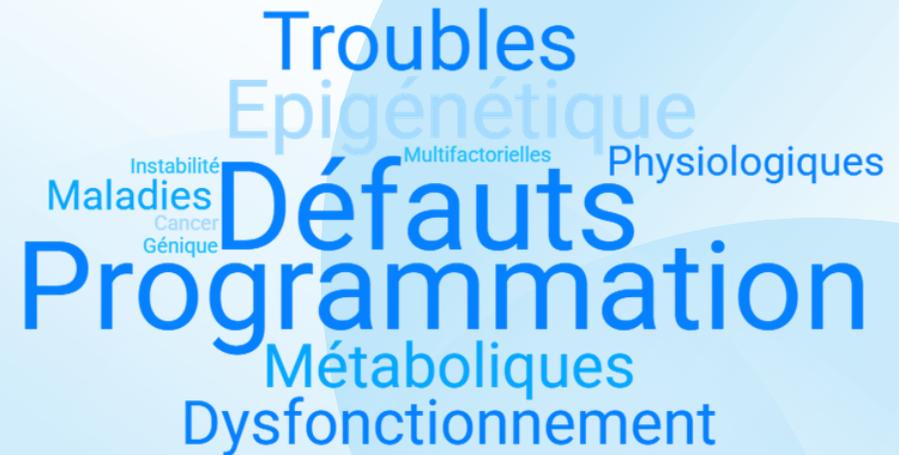
Nakamura et al., 2024

# 6

## PERSPECTIVES D'ÉTUDES

**Publication 103 de la CIPR : fortement influencée par la vision génétique conventionnelle du XXe siècle.**  
Le modèle linéaire sans seuil n'a pas encore été confirmée pour les effets héréditaires.

**Depuis le début du XXIe siècle : nouvelles données issues de la recherche en épigénomique.**



Word cloud containing the following terms: Troubles, Epigénétique, Défauts, Programmation, Métaboliques, Dysfonctionnement, Physiologiques, Multifactorielles, Instabilité, Maladies, Cancer, Génique.

# ÉPIGÉNÉTIQUE

## DÉFINITION :

Mécanismes de **régulation des gènes** sans modification la séquence ADN.

## MÉCANISME MAJEUR :

Méthylation de l'ADN pour inhiber l'expression des gènes.

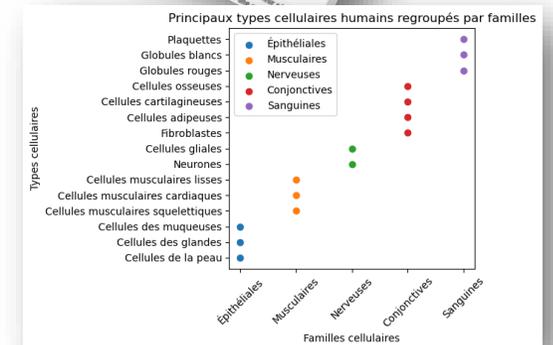
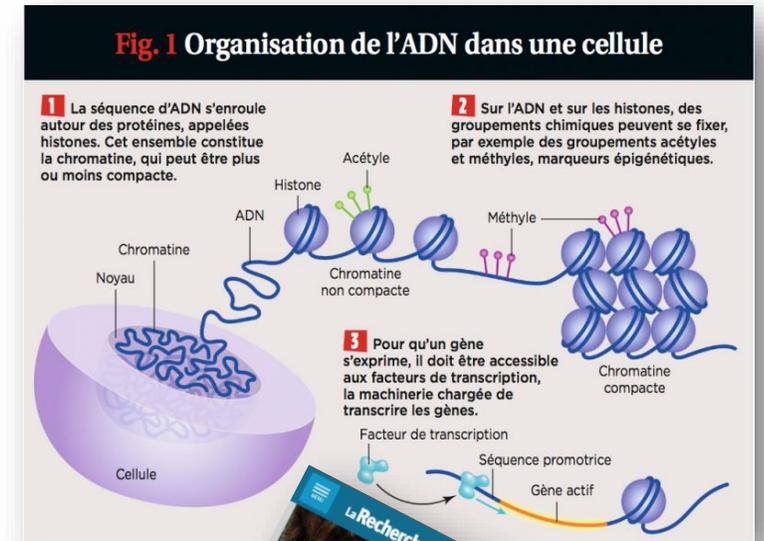
- ▶ Les processus de méthylation de l'ADN sont intenses et cruciaux pendant au début de l'organogénèse et au niveau des gonades durant le développement fœtal.

## RÔLES :

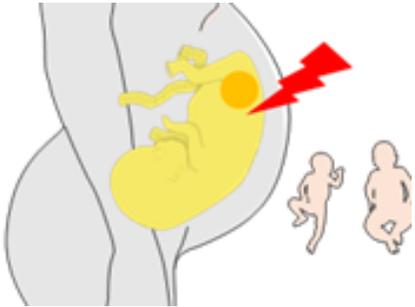
### Contribuer à l'établissement d'un organisme normal

Différentiation fonctionnelle et adaptation cellulaire à l'environnement (**rapide et réversible**).

- ▶ 37 000 milliards de cellules dans le corps humain avec un ADN identique (en l'absence de mutations), réparties en 250 types cellulaires différents.
- ▶ Des cellules cancéreuses avec des ADN identiques à celui des cellules non cancéreuses (Giacomo Cavalli-2025)



# PERSPECTIVES



## EXPOSITION PRÉNATALE Effets complexes et multifactoriels

(Période d'exposition, santé maternelle, expositions environnementales, prédispositions génétiques,..)



### ➤ MÉTHYLATION DE L'ADN INTENSIF PENDANT AU DÉBUT DE L'ORGANOGENÈSE !

Origines Développementales de la Santé et des Maladies  
Concept de DohaD

**MALADIES  
MULTIFACTORIELLES**

- Aucun facteur d'effet héréditaire cohérent ou identifiable
- Mécanisme inconnu et développement incertain
- Lié à la susceptibilité génétique et aux facteurs de risque

**EFFETS HÉRÉDITAIRES**

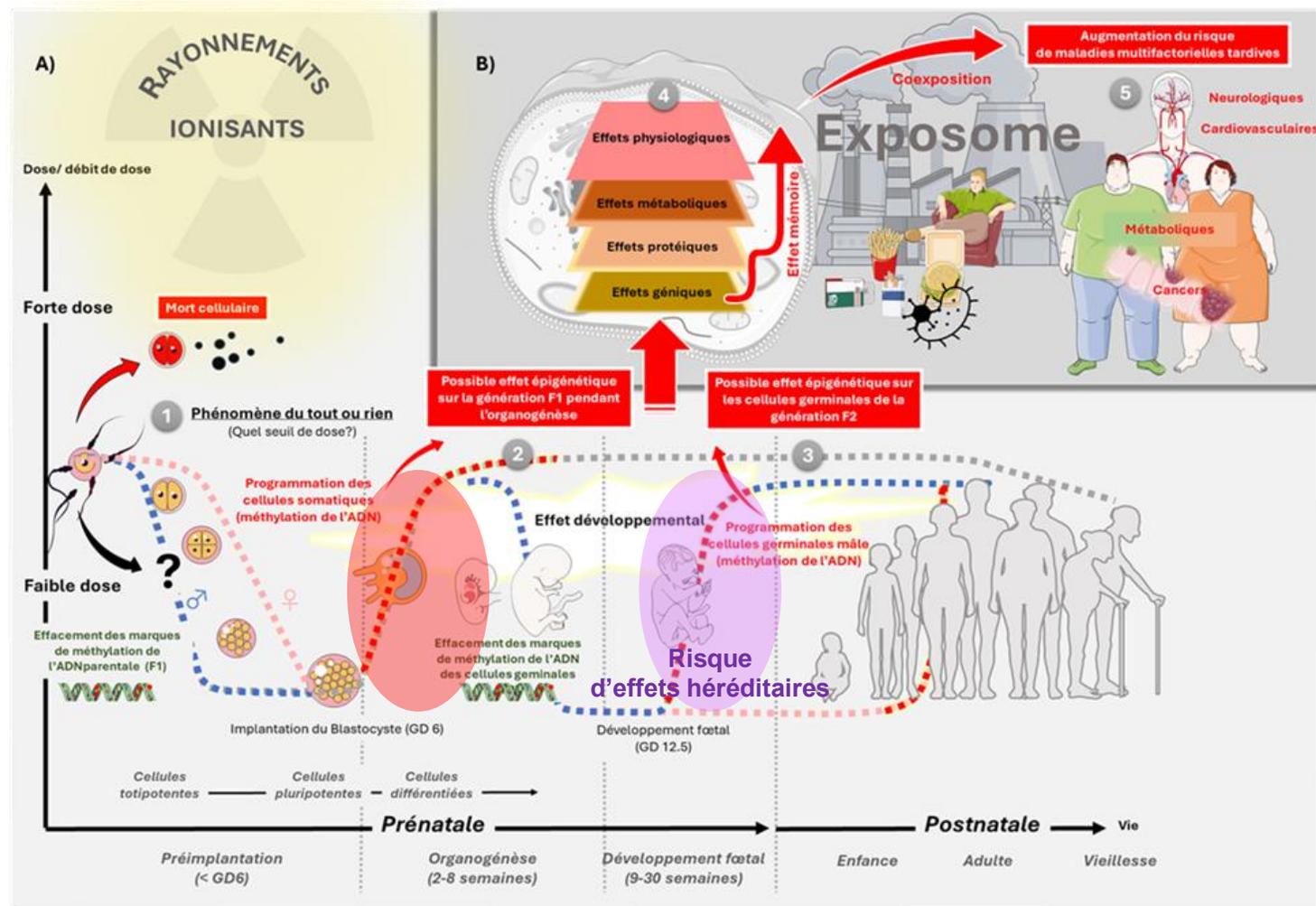
- Exposition des gonades fœtales : impacts épigénétiques et héréditaires porté par les cellules germinales ?

# MALADIES MULTIFACTORIELLES : NOUVELLES PISTES DE RECHERCHE

Les conditions environnementales supportées pendant les périodes prénatales et périnatales peuvent affecter la santé et augmenter le risque de maladies chroniques à l'âge adulte.

*L'altération du processus normal de méthylation de l'ADN, crée des défauts d'expression des gènes.*

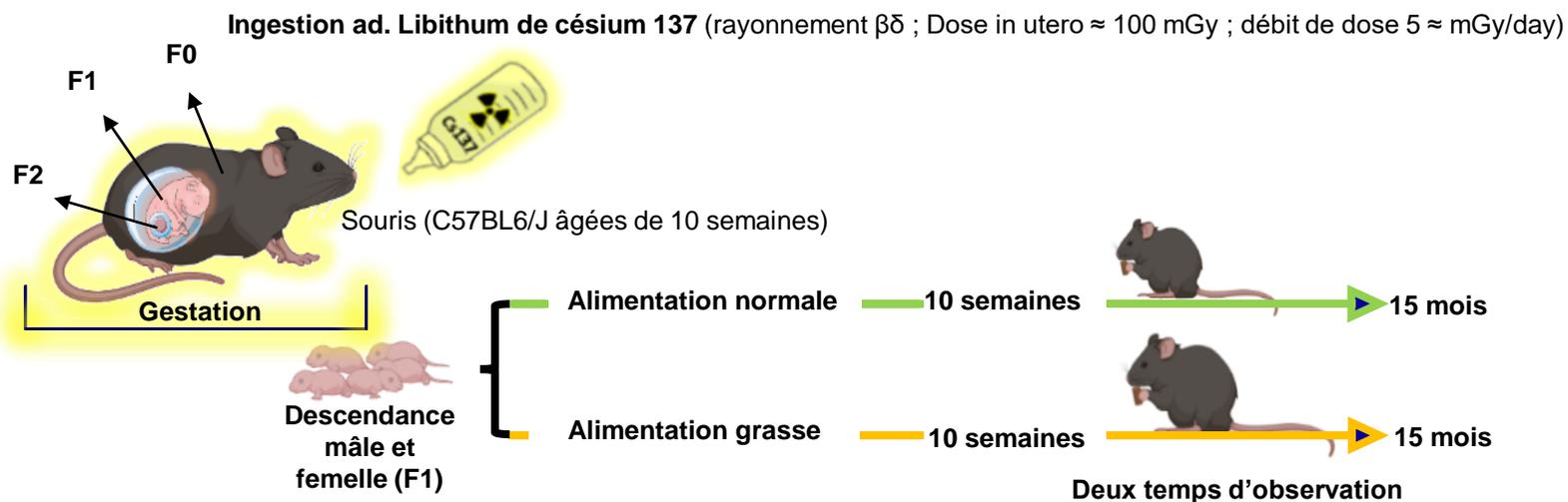
*Ces défauts peuvent persister à long terme (voire sur plusieurs générations dans certains cas).*



# PROJET EXPERIMENTAL EN COURS

**Contexte post-accidentel** : exposition environnementale par contamination interne in utero au césium 137

## Modèle expérimental



## Questions scientifiques

- Effets moléculaires, cellulaires, physiologiques voire physiopathologiques ?
- Effet du régime alimentaire gras, est-ce un facteur de risque ?
- Vulnérabilités (jeunes adultes, adultes âgés, en surpoids, mâles ou femelles?)

# 7

## INTÉRÊTS

# INTÉRÊT

## COMPLEXITÉ DES RELATIONS DOSE-RISQUE.

**Effets non-cancer** : quid des maladie multifactorielles (obésité, hypertension, diabète)

**Energie des rayonnements/ débit de dose sur les mutations germinales** : l'irradiation gamma chronique est significativement moins efficace pour induire des mutations aux locus spécifiques dans les spermatogonies que l'irradiation aiguë par rayons X chez la souris

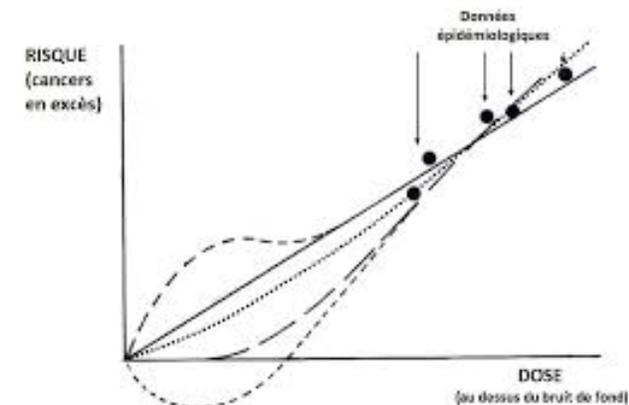
**Doses seuils** : les résultats chez les souris ne permettent pas de conclure avec certitude à une dose seuil pour toutes les mutations dans les spermatogonies et les ovocytes.

**Période d'exposition** : les effets observables dépendent de la période d'exposition

**Effets distincts selon les doses** : les effets biologiques peuvent varier, voire s'opposer, en fonction de la plage de doses, ce qui pourrait indiquer des relations dose-réponse non linéaires, particulièrement pour les effets épigénétiques et immunitaires.

**Mécanismes moléculaires et épigénétiques** : réponses cellulaires transitoires et spécifiques des tissus qui peuvent persister et être héréditaires. **L'impact biologique des effets épigénétiques peut être supérieur à celui des mutations**

**NÉCESSITÉ DE RECONSIDÉRER L'ÉVALUATION DES PRÉJUDICES HÉRÉDITAIRES** » (FUKUNAGA, 2024)



# LITTÉRATURE



**International Journal of Radiation Biology:**

**Vol 100, No 9**

Mughal, Myazin et al. 2012, Grison, Braga et al. 2024,  
Braga-Tanaka, Tanaka et al. 2018, Liutsko, Igumnov et al. 2024,  
Yamada, Furukawa et al. 2021, Nakamura, Yoshida et al. 2024,  
Amrenova, Baudin et al. 2024, Stephens, Moorhouse et al. 2024,  
Benotmane and Trott 2024, Streffer and Hande 2024  
Degenhardt, Dumit et al. 2024,