

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: 12 (1956)

Heft: 5

Artikel: Les radiations ionisantes et la production des mutations

Autor: Guyénot, E.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-307264>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. 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. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

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. [Voir Informations légales.](#)

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. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 30.01.2025

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

Das Antiproton

Von P. Scherrer, Zürich

Manuskript nicht eingegangen.

C.D.: 612.014.48:575.2

Les radiations ionisantes et la production des mutations

Par E. Guyénot, Genève

Etablie chez *Drosophila melanogaster* par H. J. Muller en 1927, l'action mutagène des rayonnements ionisants a été vérifiée chez d'autres espèces de Drosophiles, chez plusieurs ordres d'insectes, chez des crustacés, des infusoires. Elle a été retrouvée chez des mammifères (souris, lapin, cobaye, mouton). Des résultats similaires ont été obtenus sur des champignons, des fougères, plusieurs dizaines d'espèces de phanérogames. Il s'agit donc d'une propriété biologique universelle des radiations ionisantes.

L'application de rayonnements ionisants ne fait qu'accroître la fréquence des mutations dites *spontanées*, qui se produisent dans les conditions naturelles. On a surtout déterminé, chez la Drosophile, la fréquence des *mutations létales liées au sexe*, c'est-à-dire, portant sur des gènes localisés dans le chromosome X. Les mâles qui n'ont qu'un chromosome X meurent, ce qui est facile à constater, si ce chromosome contient un gène léthal. Les femelles, qui ont un chromosome X léthal, en possèdent un autre normal, qui est dominant; la mise en évidence de la mutation est alors plus laborieuse. C'est pourquoi, en utilisant certaines méthodes génétiques (race à X soudés; race C 1 B), on a, chez les mâles, des résultats très rapides.

En ce qui concerne la fréquence des mutations létales liées au sexe spontanées, on trouve qu'un chromosome X sur 600 (0,16%) contient un gène léthal. Après traitement par une dose de 5000 r, 14% des chromosomes X renferment un gène léthal, soit 85 fois le taux des mutations spontanées. On peut calculer qu'il faudrait 60 r à 70 r pour produire une fréquence égale à celle des mutations spontanées. Celles-ci devant être ajoutées aux mutations induites, ce traitement suffirait à doubler le nombre des létaux spontanés.

Les mutations létales, qui tuent régulièrement, ne sont qu'une partie des mutations spontanées. Il y a 3 à 4 fois plus de mutations liées au

sexe, qui sont visibles ou qui exercent une simple action de détérioration. Il faut aussi tenir compte des mutations qui se produisent dans les autres chromosomes et qui sont 4 à 5 fois plus fréquentes que celles qui affectent le chromosome X. Si l'on considère la *totalité* des mutations, la fréquence globale est 20 à 30 fois celle des létaux liés au sexe.

En définitive, il apparaît spontanément, et à chaque génération, environ 1 mutation sur 20 cellules germinales. Après traitement par une dose de 5000 r, il y aura 4 mutations dans chaque cellule germinale. Si l'on admet qu'une série haploïde de chromosomes (1 génome), chez la *Drosophile*, renferme de 5000 à 10 000 gènes, on peut dire que la fréquence de mutations *par gène* est de 1 pour 100 000 à 1 pour 200 000 pour les mutations spontanées et qu'après traitement par une dose de 5000 r, elle passe à 1 p. 1250 et 1 p. 2500.

D'après les calculs de Muller (1955), dans une *population* de 100 millions d'individus, il apparaît au moins 8 millions de mutations spontanées de tous les types à chaque génération. En tenant compte de celles qui se sont produites antérieurement et qui sont transmises par hérédité et de celles qui sont éliminées, il y aurait 300 millions de mutations dans la population, soit trois par individu.

La fréquence des mutations spontanées est plus élevée chez la souris que chez la *Drosophile*, ainsi que l'a montré *Russell*. Chez l'homme, dont la durée de vie féconde est 150 fois plus longue que celle d'une mouche, qui possède un nombre plus grand de gènes, la fréquence des mutations naturelles doit être deux fois, peut-être quatre fois, plus élevée que chez la *Drosophile*.

Les mutations spontanées et celles qui sont produites par irradiation ne présentent aucune différence essentielle. Beaucoup des mutations induites étaient déjà connues en tant que mutations naturelles. Les unes sont des *génomutations*, affectant un point strictement localisé d'un chromosome et représentent vraisemblablement un changement de constitution d'un gène. Les autres sont des *aberrations chromosomiques*, liées à une ou à plusieurs ruptures d'un chromosome et à des réarrangements subséquents. La fréquence de ces mutations chromosomiques paraît plus grande après les irradiations à haut pouvoir d'ionisation. Dans cet exposé, je ne puis songer à traiter séparément ces deux aspects de la mutabilité.

Toutes ces mutations représentent des perturbations dans un patrimoine héréditaire équilibré et convenant à la vie et à la reproduction de l'espèce. Dans les formes sauvages, les gènes qui sont conservés par la sélection constituent, dans l'ensemble, des conditions génétiques favorables. Aussi, la quasi-totalité des mutations, si elles ne causent pas la

mort, entraînent-elles une diminution de la vitalité et de la fertilité; elles sont, à quelque point de vue, nocives ou franchement néfastes.

Dans la nature, elles se trouvent éliminées. Mais chez l'homme, la sélection est, à chaque instant, faussée. Aussi, l'homme civilisé porte-t-il, par le seul jeu des mutations spontanées, un «*fardeau génétique*» (Muller) si considérable qu'il ne pourrait guère être accru, sans qu'il en résultât un danger certain de dégénérescence et d'extinction. C'est pourquoi, il est si important de le protéger contre les causes capables d'élever le taux de mutabilité spontanée, en particulier, contre certains facteurs chimiques et, avant tout, contre les rayonnements mutagènes.

Lois d'action des radiations mutagènes

Je laisse de côté le cas des rayons ultraviolets, qui sont aussi producteurs de mutations, pour n'envisager que l'action des radiations ionisantes (rayons X de toute longueur d'onde, rayons γ du radium, rayons β du radium ou sous forme de rayons cathodiques, rayonnement α et neutrons).

1re loi: *Le pourcentage des mutations produites est directement proportionnel à la dose de rayonnement, exprimée en unités röntgen r*

Les résultats obtenus par les divers auteurs montrent, de façon concordante, cette proportionnalité linéaire. La fréquence suit la courbe théorique pour les doses de 25 r à 2500 r. Pour les doses supérieures (2500 r à 7000 r), la courbe de fréquence présente un fléchissement léger, mais graduel.

Le fait tient à la méthode utilisée pour détecter les mutations, en se limitant aux mutations létales, liées au sexe, qui se traduisent directement par l'absence, dans la descendance, des mâles qui ont reçu un chromosome X, affecté d'une mutation létale. Or, avec l'élévation de la dose, les ionisations deviennent si denses qu'elles peuvent produire plusieurs mutations dans un même chromosome. Comme ce chromosome entraîne la mort de l'œuf, de l'embryon ou de l'individu qui le reçoit, les deux ou trois mutations dont il peut être porteur ne seront comptées que pour une seule.

Cette loi a été vérifiée chez divers animaux et chez les plantes par plusieurs expérimentateurs. Elle indique que la production des mutations doit être liée, de quelque manière, aux ionisations engendrées par le rayonnement.

2e loi: *L'action mutagène est indépendante de la qualité du rayonnement*

Le fait est valable pour les rayons X limites, les rayons X mous ou durs, pour les rayons γ du radium, le rayonnement β . Le pourcentage de mutations dépend uniquement de la dose exprimée en r.

Pour les rayonnements qui ont un haut pouvoir d'ionisation spécifique, c'est-à-dire, qui produisent un nombre élevé d'ionisations dans le volume critique d'un gène (environ 10^3 atomes), il y a des ionisations superflues que la méthode de comptage des mutations ne permet pas de déceler. C'est sans doute pourquoi, après l'emploi de rayonnement α , de neutrons, le taux des mutations létales dénombrées est proportionnel à la dose, mais est environ les $\frac{2}{3}$ de celui qui serait obtenu avec une même dose de rayons X ou γ .

3e loi: *L'action mutagène est indépendante de la distribution de la dose dans le temps*

Une dose de 3600 r peut être donnée, de façon continue, concentrée (en 15 minutes) ou diluée (en 6 heures); cette dose peut être fractionnée, répartie, par exemple, en 6 expositions de 5 minutes, à 24 heures d'intervalle. Dans les trois cas, la fréquence totale de mutations est la même.

A ces trois lois, solidement établies, j'ajouterai deux propositions, dont le degré de certitude est un peu moindre.

Proposition 1: La mutation résulte d'une action locale, limitée dans le temps et dans l'espace, exercée par les rayonnements sur le matériel héréditaire

Les expériences ont établi qu'il n'y a pas d'action mutagène cumulative ou à retardement; si un chromosome n'a pas subi de mutations pendant l'irradiation, il ne s'en produit pas de façon tardive, ni dans ce chromosome, ni dans la descendance (hors les mutations spontanées possibles).

L'action doit s'exercer directement sur le germe. L'irradiation d'ovules, avant la fécondation, n'augmente en rien la fréquence de mutations dans le spermatozoïde non irradié, qui fécondera cet ovule. L'irradiation du protoplasme de l'œuf de *Drosophile* avant la segmentation, le pôle postérieur qui représente le futur germe étant protégé, n'augmente pas la fréquence de mutations dans la lignée germinale. L'irradiation de parties du corps autres que le germe n'a pas d'action sur la descendance. L'emploi de rayons X mous, ayant une longueur d'onde de 5 Å et qui sont arrêtés à la surface du corps, sans pouvoir atteindre les glandes génitales, reste inefficace.

Le caractère strictement localisé des facteurs mutagènes (ionisations dans le voisinage immédiat d'un gène) ressort du fait qu'une géomutation est toujours hétérozygote: des deux exemplaires du gène, qui sont généralement très proches l'un de l'autre, un seul est affecté par la mutation. Cependant, si les bouquets d'ionisations sont très denses, le long de trajets relativement considérables (rayons X de 4, 1 Å; neutrons), il arrive assez fréquemment que les deux chromatides d'un chromosome, éloignées de $\frac{1}{4}$ de μ environ, soient rompues simultanément.

L'effet mutagène se produit à une distance ultramicroscopique du point d'où naissent les ionisations.

2e proposition: Il est très probable qu'il n'y a pas de seuil à l'action mutagène et que les plus petites doses sont encore efficaces.

L'extrapolation de la courbe de proportionnalité linéaire vers la gauche, à partir des valeurs les plus basses effectivement constatées, passe par le point où la fréquence de mutations est nulle à la dose zéro. L'emploi de doses fractionnées montre, d'autre part, que des doses relativement faibles sont efficaces. La fréquence de mutations ne dépend que de la dose totale d'irradiation.

Il est tentant de conclure de ces constatations que les plus petites doses sont encore mutagènes. Ce corollaire, dont l'importance est énorme, a besoin de vérifications, mais celles-ci sont difficiles.

Les généticiens ont d'abord utilisé des doses fortes (750 à 6000 r), de façon à avoir des résultats indiscutables en ce qui concerne l'augmentation de fréquence des mutations. Dans la suite, ils ont employé des doses plus faibles (25 à 500 r), dont l'action mutagène est nette et s'intègre dans la courbe de proportionnalité.

Il est évident que l'augmentation de fréquence est de plus en plus difficile à établir, à mesure que la dose diminue. Il faut tenir compte des fluctuations du taux des mutations spontanées qui peuvent masquer le résultat. La méthode la meilleure consiste, en s'appuyant sur la loi 3, à utiliser une dose totale encore forte, mais en la fractionnant en doses beaucoup plus petites. *Muller et Ray-Chaudhuri* (1940) ont obtenu des résultats positifs au moyen d'une dose totale de 400 r donnés par doses fractionnées de 13 r. *Spencer et Stern* (1948) ont utilisé une dose totale de 25 r, répartie en dix doses de 2,5 r. *Uphoff et Stern* (1949) ont employé une dose de 50 r de rayons γ , en la fractionnant en vingt expositions quotidiennes de 2,5 r chacune. Dans ces essais, l'effet a été du même ordre de grandeur que si on avait donné la dose totale en une fois.

Si l'on considère l'intensité (dose en r par minute), on voit qu'elle fut réduite, dans ces essais, à 0,01 r/minute et même à 0,001 r/minute, sans perte d'efficacité. Si l'on admet que l'action mutagène doit être à peu près instantanée, on voit que des doses extrêmement faibles, pendant un temps très court, sont capables d'induire des mutations.

Effets somatiques et effets génétiques

L'affirmation des généticiens que même des doses faibles peuvent produire des mutations est souvent accueillie avec scepticisme par les médecins, qui savent que certains effets biologiques des radiations, tels que l'érythème, ne se produisent qu'au-dessus d'un certain seuil.

C'est pour se protéger contre des troubles pathologiques plus ou moins tardifs que les radiologues ont cherché à définir une « dose permise » qui, fixée primitivement à 1 r par semaine, a dû être réduite à 0,7 r, puis à 0,3 r par semaine.

Il n'est pas sûr qu'il s'agisse du même problème, les troubles pathologiques (dermatites, cancers, altérations du sang, etc.) pouvant se produire après des expositions faibles longtemps répétées tandis que les mutations germinales ne résultent jamais d'une action cumulative.

Cela ne veut pas dire que ces troubles ne soient pas dus, pour une part au moins, à des mutations produites dans des cellules somatiques. Ces cellules possèdent, en effet, les mêmes chromosomes et les mêmes gènes que les éléments germinaux et sont également capables de mutations. Mais ces dernières ne sont le plus souvent pas reconnues, ce qui résulte d'une différence de destinée.

Les cellules reproductrices s'unissent pour former un œuf, qui doit construire un organisme nouveau. C'est au cours de cette construction que se manifesteront les effets de leurs mutations, soit dès la première génération, soit dans les générations ultérieures.

La production de mutations dans les cellules somatiques d'un embryon pourrait avoir des conséquences graves, en donnant naissance à des lignées cellulaires anormales conduisant à la mort ou à des anomalies de développement.

Par contre, les mutations somatiques survenant dans les cellules du foie, de la glande thyroïde ou de l'intestin, chez un animal ayant achevé son développement, produiront dans le pire des cas (mutation létale dominante) la mort de cette cellule; les éléments voisins prendront sa place, il n'en résultera pas plus de trouble que de la desquamation d'une cellule dans un épithélium. Les autres mutations sont compensées par la présence du gène allèle normal. Si la dominance est incomplète, la moindre vitalité des cellules mutées pourrait conduire à de petits foyers nécrotiques. Dans l'ensemble, les mutations somatiques isolées restent ignorées.

Danger des mutations induites

On se fait une idée assez fautive des dommages que causerait à l'humanité une augmentation éventuelle de la radioactivité naturelle. Certes, il est des mutations spectaculaires qui entraînent la perte de la vue, la perte de membres, la réduction des doigts, de nombreuses dysostoses graves ou des troubles psychiques. La plupart de ces mutations sont dominantes, apparaissent dès la première génération et frappent d'autant plus. Il y a d'autres mutations qui sont létales et entraînent la mort précoce ou la stérilité et qui se trouvent tout de suite éliminées. Par

contre, innombrables sont les mutations qui se traduisent par de faibles anomalies morphologiques ou des troubles en apparence insignifiants du fonctionnement des organes. Dans ce dernier cas, elles déterminent une moindre résistance à certaines conditions, une vitalité un peu diminuée, des susceptibilités de certaines parties du corps.

Un nombre immense de mutations ne peuvent être dénommées parce qu'elles n'entraînent pas par elles-mêmes de caractères nouveaux manifestes et qu'elles n'interviennent que par leurs interactions avec les autres gènes. C'est ce que montre le rôle du *milieu génotypique* dans la manifestation (pénétrance) et le degré d'expression (expressivité) de mutations naturellement faibles. On a étudié, chez *D. funebris*, une combinaison de deux mutations, qui réduit une nervure longitudinale et supprime plus ou moins une nervure transversale des ailes. Or, si on introduit cette combinaison dans des souches sauvages de diverses origines et par ailleurs normales, on voit que chaque souche conditionne de façon spécifique une pénétrance, allant de 40% à 100% et une expressivité dont les degrés varient de 12% à 100%.

Ces variations, caractéristiques de chaque souche, sont dues à l'action complémentaire d'une foule de gènes, n'ayant par eux-mêmes pas grande action mais qui interviennent quelque peu dans la réalisation d'une particularité. Ces faits permettent de comprendre que certaines maladies ou malformations humaines, conditionnées par la mutation d'un gène principal, puissent présenter de grandes variations dans leur fréquence d'apparition et leur degré de réalisation. Chacun de nous possède une masse de gènes mutés secondaires, constituant notre milieu génotypique, qui peuvent renforcer ou diminuer l'effet d'autres mutations.

Cette situation est tolérable tant qu'il y a équilibre entre ces gènes perturbateurs et leur élimination. Mais si cette élimination diminue, surtout si de nouvelles mutations surviennent, cet événement peut constituer la goutte d'eau qui fait déborder le vase et augmenter brusquement la charge de mutations qui pèse sur chacun de nous. C'est là qu'est le danger principal qu'il faudrait envisager d'une façon statistique et rapporter à l'ensemble de la population.

On a calculé qu'une irradiation de 70 à 80 r pendant une génération, suffirait à doubler la fréquence des mutations spontanées chez l'homme et créerait une situation exceptionnellement grave. Une exposition à 37 r pendant quelques générations aboutirait au même résultat. En somme, ce qui est à redouter, c'est moins l'apparition de monstruosité ou anomalies graves, qui se produiraient mais avec une faible fréquence, qu'un accroissement de mutations banales, conduisant à une diminution constante et progressive de la vitalité et de la fertilité.

Résumé

L'action mutagène des rayonnements ionisants est universelle; elle est régie par trois lois: 1. proportionnalité linéaire du pourcentage de mutations à la dose exprimée en r ; 2. action indépendante de la qualité du rayonnement; 3. action indépendante de la distribution de la dose dans le temps. La mutation résulte d'une action directe, limitée dans l'espace et le temps, du rayonnement sur le matériel héréditaire. On ne connaît pas de seuil à l'action mutagène; il y a efficacité probable des plus petites doses. Il se produit aussi des mutations dans les cellules somatiques, mais elles restent généralement ignorées. Les mutations spontanées sont létales ou nocives; quelques-unes seulement produisent des anomalies graves. La majorité d'entre elles perturbent légèrement des processus physiologiques, mais, par leurs interactions, constituent, chez l'homme, un fardeau génétique, qui ne pourrait être dépassé sans un danger grave.

Zusammenfassung

Die mutagene Wirkung der ionisierenden Strahlen ist universell. Sie wird von 3 Gesetzen beherrscht:

1. Lineares Verhalten des Prozentsatzes der Mutation zu der in r ausgedrückten Dosis.
2. Unabhängigkeit der Wirkung von der Strahlenqualität.
3. Unabhängigkeit der Wirkung von der Verteilung der Dosierung in der Zeit.

Die Mutation ist das Ergebnis der direkten Einwirkung der in Raum und Zeit begrenzten Strahlung auf die Erbmasse. Man kennt die Schwelle der mutagenen Wirkung nicht. Wahrscheinlich sind schon sehr kleine Dosen wirksam. Auch in somatischen Zellen entstehen Mutationen, aber sie bleiben meist unerkant.

Spontanmutationen sind letal oder schädlich, nur wenige entwickeln schwerwiegende Anomalien. Die Mehrzahl verursacht kleine Störungen physiologischer Vorgänge; durch ihre Wechselwirkungen bilden sie beim Menschen aber eine genetische Belastung, die nicht ohne Gefahr erhöht werden kann.

Riassunto

L'azione produttrice di mutazioni delle radiazioni ionizzanti è universale: essa è retta da tre leggi:

1. Proporzionalità lineare tra percentuale delle mutazioni e dose espressa in r .
2. Azione indipendente dalla qualità della radiazione.
3. Azione indipendente dalla distribuzione della dose nel tempo.

La mutazione è il risultato di un'azione diretta, limitata nello spazio e nel tempo, della radiazione sul materiale ereditario. Non è nota una soglia produttrice di mutazioni: una efficacia probabile è da ascrivere alle più piccole dosi. Delle mutazioni si verificano anche nelle cellule somatiche, ma queste passano generalmente inosservate. Le mutazioni spontanee sono letali o nocive; soltanto alcune generano gravi anomalie. Nella loro maggioranza perturbano in grado lieve dei processi fisiologici, ma a causa delle loro interazioni costituiscono un fardello genetico che l'uomo non potrebbe sopportare senza grave pericolo.

Summary

The mutagenic action of ionising radiations is universal. It is regulated by 3 laws:

1. Linear proportionality of the percentage of mutations to the dose expressed by r .

2. Action independent of the quality of the radiation.

3. Action independent of the distribution of the dose in terms of time.

The mutation results from a direct action, limited in space and time, of radiation on the hereditary material. The threshold of the mutagenic action is unknown; it is probably efficacious in the smallest doses. Mutation also occurs in somatic cellules, but they are generally unnoticed. The spontaneous mutations are lethal or injurious; some only produce severe anomalies. The majority slightly disturb the physiological process but their interactions in man represent a genetic burden which cannot be increased without grave danger.