

LA PILULE QUI RECULE L'HEURE DE LA MORT

Aux Etats-Unis comme en France, des laboratoires militaires mettent au point des drogues antiradiations. Il s'agit non seulement de protéger les troupes qui combattent en ambiance nucléaire, mais de prolonger, autant que faire se peut, le rendement opérationnel des hommes irradiés ! La guerre a ses raisons que la raison accepte difficilement.

● Aux commandes de son F 105, le capitaine Edward G. Miller, parti de la base de B... située à 200 km à l'arrière du front, se dirige à basse altitude et à plus de 900 km/h vers W... à une centaine de kilomètres à l'intérieur du territoire ennemi. Sa mission : détruire une importante base radar camouflée au centre d'un petit massif forestier. Pour cela, il transporte sous ses ailes deux missiles air-sol *Shrike*, qu'il larguera à 10 kilomètres de l'objectif et qui se dirigeront d'eux-mêmes vers le radar. Le ciel est assez couvert, mais la visibilité à proximité du sol reste bonne.

12 h 17 : le capitaine Miller approche de la ligne du front. Attentif, il scrute le sol par l'avant de son cockpit : dans une vingtaine de secondes, il devrait apercevoir une division blindée US largement déployée sur le terrain. Comme elle est stationnée en avant-poste, elle lui servira de repère : au-delà, il sera en pays hostile et devra redoubler de vigilance. Tandis que ses yeux fouillent les chemins creux et les bosquets, soudain un formidable éclair déchire le ciel devant lui. Tout de suite, il comprend : c'est un engin atomique, probablement un missile à tête nucléaire, qui vient d'exploser au-dessus des chars, à quelques dizaines de mètres d'altitude et à environ 2 km devant le nez de son appareil.

Bien que totalement aveuglé, le capitaine Miller demeure pleinement conscient : il sait qu'il serait vain de tenter une manœuvre de fuite, soit en cabrant son appareil pour prendre de l'altitude, soit en virant brutalement sur la droite. Dans les deux cas, le F 105 exposerait toute sa surface à l'onde thermique et à l'onde de choc provoquées par l'explosion, et n'y résisterait sûrement pas. Sa seule chance de s'en tirer, c'est de continuer tout droit et d'affronter de face la zone de la déflagration.

Mais si cette solution laisse un espoir de sauver l'avion, en revanche le pilote est condamné. Celui-

ci en effet, en traversant le nuage contaminé, sera mortellement irradié. Le capitaine Miller n'ignore rien du sort qui l'attend. La seule chose qui le préoccupe, c'est la quantité de rayonnements qu'il va recevoir et, partant, le temps qu'il lui restera à vivre. Théoriquement, en plongeant ainsi au cœur de la zone radioactive, il risque d'encaisser une dose de rayons gamma et de neutrons telle qu'il n'y survivra pas, ou à peine quelques minutes. Or, pour terminer sa mission, il lui faut impérativement "tenir" encore huit minutes.

Ce matin, une heure avant de décoller, il a pris, comme à l'accoutumée, trois comprimés de "radioprotecteur". Tout dépend désormais de l'efficacité de ce médicament : lui seul peut lui accorder le sur-sis dont il a besoin.

Bien sûr, cette histoire est entièrement imaginaire : seul le "médicament" de radioprotection n'est pas inventé. Car, aujourd'hui, on ne se contente plus de "durcir" les matériels, c'est-à-dire de les rendre moins vulnérables aux effets de la radiations (1), on cherche également à "blinder" les hommes. Non point avec de lourdes carapaces protectrices, mais simplement de l'intérieur, en rendant leurs cellules plus aptes à supporter les rayonnements issus d'une source radioactive.

Ce "blindage", même s'il concerne au premier chef les militaires appelés à combattre en ambiance nucléaire, peut également rendre des services aux civils. Dans l'industrie nucléaire, par exemple, la radioprotection peut aider des hommes à affronter des situations critiques (fuites dans une centrale ou dans une unité de retraitement de combustibles irradiés) et leur donner la possibilité d'effectuer des réparations jusqu'ici impossibles. Dans le domaine de la santé aussi, le "durcissement" de certaines cellu-

(1) Voir *Science & Vie* n° 788, page 66.

les peut permettre une radiothérapie plus sélective, et par conséquent plus efficace.

C'est dès 1945 que les biochimistes ont commencé à s'enquérir de l'existence de radioprotecteurs chimiques, c'est-à-dire de substances qui, absorbées avant l'irradiation, seraient capables d'en diminuer les effets nocifs, ou tout au moins d'en limiter les ravages. Des milliers de composés furent

relativement plus réduits que ceux du grand laboratoire militaire américain.

Toute la difficulté de la radioprotection provient du fait que l'on connaît encore mal les mécanismes par lesquels certains produits rendent les cellules moins vulnérables aux radiations. On se borne souvent à constater sans pouvoir totalement expliquer. Toutefois un certain nombre d'hypothèses ont été



Dans une zone irradiée, les soldats devront porter ces combinaisons, même après avoir avalé leurs pilules radioprotectrices.

testés en laboratoire sur des animaux, avec des résultats souvent décevants, soit par manque d'efficacité, soit par excès de toxicité. Car, s'il est souhaitable d'obtenir une protection maximale, encore faut-il ne pas empoisonner l'organisme avec des produits qui n'agissent qu'à doses très élevées.

Aujourd'hui, ces longues et patientes recherches ont abouti à la découverte d'une molécule de synthèse capable de multiplier par trois la résistance de l'être vivant aux rayons gamma. De plus, et ce n'est pas son moindre intérêt, cette substance pourrait avoir des applications en radiothérapie antitumorale, car elle préserve les cellules saines, mais ne protège pas les cellules cancéreuses.

Baptisée WR 2721, cette drogue emprunte ses initiales au Walter Reed Army Institute (Washington DC) qui l'a mise au point et qui prépare d'ores et déjà un radioprotecteur encore plus prometteur. En France, des travaux similaires sont menés au Centre de recherches du Service de santé des armées (CRSSA), à Clamart, mais avec des moyens

émises qui constituent une approche du phénomène et permettent d'entrevoir quelques aspects de ces mécanismes.

Voyons d'abord quelle est l'action biologique des rayonnements "durs" tels que les rayons X ou les rayons gamma. D'une manière générale, tout rayonnement interagit avec la matière qu'il rencontre, mais les effets de cette interaction varient selon la nature du rayonnement et celle de la matière touchée. Prenons un exemple. Lorsqu'un photon, c'est-à-dire un "grain" de rayonnement (lumière, rayon X, rayon gamma, etc.), rencontre un atome, c'est-à-dire un noyau autour duquel gravitent des électrons, trois types d'événement peuvent se produire :

- Si l'énergie transportée par le photon est inférieure à un certain seuil, qui dépend de la nature de l'atome rencontré, il ne se passe rien. Ainsi, la lumière visible traverse les vitres sans leur causer le moindre dommage, parce que les photons "lumineux" ne sont pas assez énergétiques pour perturber

l'arrangement atomique du verre.

● Si, en revanche, l'énergie du photon dépasse le seuil limite dont nous venons de parler, le photon en question, en rencontrant un électron, lui communique cette énergie et le porte dans un "état excité", c'est-à-dire le fait passer sur une orbite plus éloignée (il faut savoir, en effet, que tous les électrons d'un atome ne tournent pas sur une même orbite, mais sont disposés en plusieurs couches superposées autour du noyau).

● Si, enfin, l'énergie du photon est supérieure à celle qui lie l'électron à son noyau, l'électron heurté sera purement et simplement éjecté de son atome, et ce dernier deviendra "ionisé", c'est-à-dire possèdera une charge électrique (normalement, un atome est électriquement neutre, les charges négatives des électrons étant contrebalancées par les charges positives des protons du noyau ; mais si un électron est éjecté, l'équilibre est rompu : ayant perdu une charge élémentaire négative, l'atome devient légèrement positif et se transforme en ion positif).

Les électrons, ainsi que nous venons de le dire, étant répartis en couches concentriques autour du noyau, l'énergie qui lie chacun d'eux à ce noyau est d'autant plus grande que la distance entre l'électron et le noyau est plus faible. Habituellement, cette énergie de liaison atteint plusieurs dizaines d'électrons-volts (eV) dans les couches les plus internes des atomes lourds, mais ne dépasse pas quelques électrons-volts dans la couche de valence (la plus externe). Pour qu'un rayonnement soit capable d'arracher des électrons à un atome, il faut donc que son énergie soit supérieure aux valeurs susmentionnées. C'est le cas notamment de l'ultraviolet lointain (longueur d'onde inférieure à 200 nanomètres), des rayons X et des rayons gamma.

Les rayons gamma, qui transportent des énergies dépassant parfois le million d'eV, sont non seulement capables d'ioniser toute une série d'atomes, mais l'énergie qu'ils communiquent aux électrons arrachés est telle que ces électrons peuvent à leur tour ioniser d'autres atomes.

Ces ionisations en cascade sont redoutables, car elles sont à même de provoquer des changements de structure au niveau moléculaire. Les molécules, en effet, sont faites d'atomes maintenus ensemble grâce à l'attraction électrostatique entre les charges positives des noyaux et les charges négatives des électrons. Dans la molécule d'eau (H₂O), par exemple, l'unique électron négatif de chaque atome d'hydrogène est attiré par les huit protons positifs du noyau d'oxygène. Ceci étant, il est facile de comprendre que le déplacement d'un ou de plusieurs électrons peut entraîner un réarrangement des atomes.

Prenez le cas d'une liaison fréquente dans les molécules de petites dimensions : la covalence, ou la mise en commun par deux atomes d'un ou de plusieurs électrons. Si, par exemple, la molécule de

chlore (Cl₂) est formée de deux atomes de chlore, c'est parce que ces deux atomes mettent chacun en commun un électron de leur couche périphérique ; chaque atome possède alors sur sa couche externe non plus sept, mais huit électrons, et cette disposition, dénommée "octet", représente la structure la plus stable. Supposons maintenant qu'un photon X ou gamma vienne briser une telle liaison (ce qui, pour eux, est un jeu d'enfant puisqu'elle ne fait qu'environ 5 eV) : nous aurons deux radicaux libres, c'est-à-dire deux atomes ou deux groupes d'atomes ayant un "manque" d'électrons, et cherchant à toute force à en attirer d'autres pour former une nouvelle liaison. Voilà pourquoi l'on dit que les radicaux libres sont extrêmement "réactifs" : ayant besoin de retrouver leur équilibre électronique, ils déclenchent toutes sortes de réactions chimiques pour y parvenir.

C'est très exactement ce genre de phénomènes qui risque de se produire dans une cellule lorsqu'elle est soumise à des radiations très énergétiques. Les protéines qui la constituent peuvent être dissociées, des radicaux libres peuvent être dégagés, qui susciteront des réactions indésirables et des recombinaisons anormales. Résultat : la cellule mourra. De même, dans le noyau cellulaire, la longue molécule d'ADN qui contient tout le programme de la cellule peut être désorganisée. Au moment de la mitose, c'est-à-dire au moment où la cellule se divise, et où la molécule d'ADN se fragmente et se condense en chromosomes, ces derniers s'en trouveront modifiés : certains auront perdu une partie d'eux-mêmes (délétion) ; d'autres auront récupéré un morceau qui ne leur appartient pas (translocation). Quelles qu'elles soient, ces aberrations chromosomiques engendreront des troubles graves qui seront souvent fatals à la cellule.

Au niveau des tissus, les choses sont moins simples, car toutes les cellules qui les composent ne sont pas forcément touchées de la même façon. Les dommages n'étant donc pas uniformes, leurs conséquences sont difficilement prévisibles. D'autant que, dans certains cas, l'organisme est capable de réparer de lui-même les dégâts. Tout ce que l'on peut dire, c'est que, les cellules les plus radiosensibles étant celles qui se divisent le plus, les tissus les plus menacés sont les muqueuses de l'appareil digestif, le tissu hématopoïétique (la moëlle osseuse) et le tissu germinifère (les cellules reproductrices).

Enfin, au niveau de l'organisme tout entier, les effets des rayonnements dépendent de l'ampleur de l'irradiation et de sa répétition. Des doses moyennes mais répétées peuvent être aussi funestes qu'une dose massive unique.

Pour simplifier, prenons le cas d'une irradiation unique. Si celle-ci ne dépasse pas 100 rads (3), ses effets sont pratiquement nuls. Si elle se situe entre

(3) Rad : sigle de "Röntgen absorbed dose". C'est l'unité qui sert à mesurer les doses radioactives reçues dans n'importe quel matériau, donc la dose de rayonnement absorbée par un corps (1 rad = une énergie de 100 ergs absorbée par gramme de substance irradiée). Mais, les effets biologiques d'un rayonnement dépendent de la nature de ce rayonnement et de la sensibilité de l'organe touché, la dose de radiation reçue, évaluée en rads, est corrigée par un coefficient qui est fonction de la nature de la radiation et de celle de l'organe atteint.

(2) L'électron-volt est l'énergie acquise par un électron accéléré sous une différence de potentiel de 1 volt. Il équivaut à $1,6 \cdot 10^{-19}$ joules. Le photon lumineux (grain de lumière visible) a une énergie d'environ 1 eV.

100 et 200 rads, elle peut provoquer des vomissements, mais elle n'aura pas de suites fâcheuses à court ni à moyen terme. Entre 200 et 600 rads, elle risque d'entraîner la mort si aucune thérapie n'est engagée dans les plus brefs délais. Entre 600 et 1000 rads, la mort survient dans 90 % des cas, au bout d'une à six semaines. Enfin, au-dessus de 1000 rads, la mort est certaine et intervient quelques minutes, quelques heures ou quelques jours après l'irradiation, selon l'importance de celle-ci.

Pour fixer les idées, précisons que, si un engin nucléaire tactique (obus, bombe, missile) de 20 kilotonnes explose au niveau du sol, la dose de rayons gamma reçue par un homme sera de 100 rads à 1,7 km du point d'impact, de 600 rads à 1,4 km, de 1000 rads à 1,2 km et de plus de 10 000 rads à 650 m. Sur un champ de bataille, les combattants ont donc à se protéger non seulement des effets du souffle et de la chaleur, mais aussi des effets des rayonnements. Contre les premiers, il existe diverses parades généralement efficaces (abris souterrains, blindages isolants, béton, etc.), à condition de ne pas être trop près du point d'explosion. Contre les seconds, en revanche, les techniques de sauvegarde sont beaucoup plus aléatoires, et tout procédé susceptible d'assurer une meilleure

fatigue, contre les armes chimiques, etc.).

● Enfin, il faut qu'il puisse être fabriqué industriellement.

De toutes ces caractéristiques, c'est, bien entendu, le facteur de réduction de dose qui est la plus importante. Les Américains, dont le pragmatisme est légendaire, ont effectué à ce sujet diverses simulations afin de chiffrer — en survies humaines ! — les résultats obtenus avec des facteurs de réduction de dose de différentes valeurs : d'abord, avec un FRD égal à 1,5 ; ensuite, avec un FRD égal à 3 ; enfin, avec un FRD égal à 5.

L'hypothèse de départ est celle d'une division (environ 15 000 hommes) soumise au feu nucléaire d'armes atomiques tactiques. On considère qu'elle n'a subi aucune perte due aux effets de souffle ou de chaleur, mais que, par contre, ses éléments ont été diversement irradiés. Le tableau ci-dessous résume les gains en personnel efficace obtenus par l'utilisation de drogues radioprotectrices ayant pour FRD l'une des trois valeurs que nous venons d'indiquer.

Si macabre et, pour tout dire, si choquante que soit une telle évaluation, elle n'en est pas moins significative. Dans la première colonne (0 à 150 rads), figurent les hommes (supplémentaires) qui,

VALEUR DU FACTEUR DE RÉDUCTION DE DOSE	GAIN EN PERSONNEL EFFICACE			
	Hommes ayant été soumis à une irradiation de 0 à 150 rads, mais n'ayant subi aucun effet néfaste	Hommes ayant été soumis à une irradiation de 150 à 600 rads, mais n'ayant subi aucun effet mortel	Hommes ayant été soumis à une irradiation de 600 à 1 000 rads, mais demeurant efficaces pendant quelques minutes	Hommes ayant été soumis à une irradiation de 1 000 à 3 000 rads, mais demeurant efficaces pendant quelques minutes
1,5	+ 504	+ 578	+ 589	+ 540
3,0	+ 1 442	+ 1 608	+ 1 806	+ 1 578
5,0	+ 2 175	+ 2 304	+ 2 286	+ 1 985

protection est le bienvenu. D'où les recherches sur la radioprotection chimique, méthode d'autant plus intéressante que, dans une guerre de mouvement, les troupes ne peuvent pas rester calfeutrées dans des abris à attendre que les radiations se dissipent, mais doivent être en mesure de traverser sans trop de risques des zones contaminées.

Cela dit, sur quels critères se fonde-t-on pour juger de la valeur radioprotectrice d'un produit ? Idéalement, un "bon" radioprotecteur chimique doit posséder les qualités suivantes :

- Il doit avoir un facteur de réduction de dose (FRD) supérieur à 2 : autrement dit, il doit diviser au moins par deux les effets d'une dose donnée de radiations (une dose de 400 rads, par exemple, ne provoquera pas plus de troubles qu'une dose de 200 rads).
- Il doit demeurer efficace pendant plus de quatre heures.
- Il doit pouvoir être pris de façon répétée pendant au moins deux semaines.
- Il doit être administrable par voie orale (la plus commode pour des militaires en campagne).
- Il ne doit pas être toxique et doit être compatible avec d'autres médicaments (drogues contre la

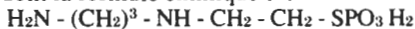
du fait de la radioprotection, n'ont subi aucune diminution de leurs capacités physiques. Dans la deuxième colonne (150 à 600 rads), la radioprotection n'a pas empêché les lésions, mais les hommes demeurent "opérationnels" pendant encore deux semaines après leur irradiation, et un fort pourcentage d'entre eux survivra à moyen terme. Dans la troisième (600 à 1 000 rads) et la quatrième (1 000 à 3 000 rads) colonnes, le radioprotecteur a surtout préservé le système nerveux central, si bien que les combattants, au lieu d'être pris immédiatement de nausées, de vomissements et de pertes de connaissance, conservent leur efficacité pendant quelques heures ou quelques minutes. De toute façon, ils sont condamnés, mais ils gardent la possibilité de mener à bien leur mission (comme ce pilote dont nous avons évoqué le cas au début de cet article) ou, par exemple, d'informer l'état-major de l'étendue des destructions.

Cette analyse, toutefois, ne tient pas compte d'un facteur capital, à savoir l'état d'esprit d'un soldat irradié : choqué par l'explosion, tourmenté jusqu'à l'angoisse par l'ignorance dans laquelle il se trouve de la dose exacte qu'il a reçue, aura-t-il encore envie d'être "efficace" ?

(suite du texte page 180)

Mais revenons aux radioprotecteurs chimiques et aux mécanismes de leur action. De tout ce qui précède, il ressort que les propriétés radioprotectrices d'une substance dépendent essentiellement de sa capacité à former des liaisons avec les radicaux libres issus de l'action des radiations sur les protéines cellulaires. Car moins ces radicaux libres seront nombreux, moins ils perturberont le métabolisme de la cellule, et plus celle-ci aura de chances de réparer d'elle-même les dégâts qu'elle aura subis.

Prenons le cas du WR 2721, dont le facteur de réduction de dose est tout à fait remarquable puisqu'il approche de trois (4). Il s'agit d'un thiophosphate dont la formule chimique est :



L'élément clé du pouvoir radioprotecteur de cette molécule se trouve dans son groupement terminal comprenant un atome de phosphore, un atome de soufre, trois atomes d'oxygène et deux atomes d'hydrogène. En effet, ce groupement va être dissocié par les enzymes de la cellule et va libérer des molécules SH, très instables, qui captureront et "cadenasseront" tous les radicaux libres possédant un atome de soufre, avec lequel elles formeront des "ponts" disulfures.

En plus de son facteur de réduction de dose supérieur à 2, le WR 2721 présente plusieurs des qualités indispensables à un "bon" radioprotecteur : il a une durée d'action qui dépasse 4 heures, et il reste efficace à dose infratoxique (contrairement à d'autres substances pour lesquelles la marge est très faible entre la dose radioprotectrice et la dose toxique, et qui perdent leur pouvoir radioprotecteur dès que, par précaution, on diminue la dose administrée). Il comporte néanmoins deux aspects négatifs. D'une part, il ne peut pas être pris par voie orale, car il est dissous par les sucs gastriques. Or, nous l'avons dit, pour un usage militaire, une drogue de ce type doit pouvoir être avalée ou, à la rigueur, être prise par injection intramusculaire. L'administration par voie intraveineuse, la seule qui, pour le moment, n'altère pas les vertus du WR 2721, est incompatible avec les conditions du champ de bataille.

D'autre part, il ne semble pas que le WR 2721 assure une protection suffisante du système nerveux central. Or, vu le rôle joué par le système nerveux central dans les grandes régulations de l'organisme, il est clair qu'il doit être protégé en priorité. Mais comment ? Toute la difficulté réside dans le fait que les produits chimiques ne pénètrent pas facilement dans le cerveau, arrêtés qu'ils sont par la barrière hémato-méningée. Il faudra sans doute encore bien des recherches avant de trouver la solution adéquate.

En attendant, les problèmes posés par l'administration du WR 2721 sont en passe d'être résolus. Pour éviter que les molécules radioprotectrices ne soient dégradées ou éliminées durant leur transit dans l'appareil digestif (après ingestion orale, s'entend), on expérimente différents procédés de "blin-

dage", telle l'inclusion dans des liposomes, minuscules vésicules lipidiques qui ne libèrent leur contenu que dans les sites à protéger. Les premiers essais de cette forme d'administration se sont révélés encourageants, et les chercheurs du Walter Reed pensent pouvoir livrer dans un avenir proche du WR 2721 encapsulé de cette façon et ayant une durée d'action encore plus longue (5).

Parallèlement, ils testent un produit nouveau qui ne pose aucun problème d'ingestion et dont le pouvoir radioprotecteur serait deux fois plus grand que celui du WR 2721. Impossible pour le moment d'en savoir davantage, car, les vérifications ne faisant que commencer, les chercheurs du laboratoire américain observent la plus grande discrétion.

Mais, quels que soient les résultats de ces tests, le WR 2721 ne sera pas abandonné. Ses qualités sont unanimement reconnues, aussi bien par les civils que par les militaires. Ainsi, le National Cancer Institute s'intéresse de très près à ce produit, qui a la particularité, nous l'avons dit, d'accroître fortement la résistance aux radiations des cellules saines, et très peu celle des cellules tumorales. Ce phénomène résulterait de l'hydrophilie du WR 2721, c'est-à-dire de sa grande affinité pour l'eau. Or, sans que l'on puisse encore expliquer pourquoi, il semble que les membranes des cellules cancéreuses soient moins perméables aux substances hydrophiles (qui gonflent en retenant l'eau) que les membranes des cellules saines. Il s'ensuit que le WR 2721 pénètre moins facilement dans les premières que dans les secondes, et donc protège mieux celles-ci que celles-là. D'où l'intérêt de ce radioprotecteur en radiothérapie : administré à un patient, il permettrait d'augmenter la dose de rayonnements sur les tissus pathologiques, sans léser les tissus sains avoisinants.

D'autre part, ce manque de perméabilité des cellules cancéreuses à l'égard des composés hydrophiles ouvre de nouvelles perspectives à la chimiothérapie. Il est très difficile en effet, sinon quasi impossible, de trouver un agent chimique qui agisse sélectivement sur les seules cellules tumorales. C'est pourquoi l'on pourrait recourir à une astuce suggérée par le comportement des cellules malignes : on administrerait d'abord la substance chimique la plus efficace qui soit, sans se préoccuper de son action sur les cellules non cancéreuses, puis on la ferait suivre immédiatement d'un antidote hydrophile, qui, par conséquent, ne serait absorbé que par les cellules saines, où il neutraliserait aussitôt la drogue inopportune.

Ainsi, progressivement, la radioprotection élargit son champ d'action : de technique militaire de "durcissement" organique, elle devient auxiliaire de thérapeutique. Et ce n'est pas plus mal...

Sven ORTOLI ■

(4) Il est très exactement de 2,70 à l'égard des rayons gamma. Contre les neutrons, son pouvoir radioprotecteur est un peu plus faible, de l'ordre de 1,60. Cela s'explique par la puissance beaucoup plus grande des radiations neutroniques.

(5) En France aussi, au Centre de recherche du Service de santé des armées, on étudie actuellement différentes méthodes permettant l'administration du WR 2721 par voie orale.