D'après un texte sur les Mécanismes des lésions cérébrales radio-induites de

Jules Gueguen, Lucie Ancel, Guillaume Thoer, Mohamed Amine Benadjaoud, Stéphane Flamant* et Maâmar Souidi

De l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire – IRSN, PSE-SANTE/SERAMED, Fontenay-aux-Roses, France 2025 :

Au cours des 20 dernières années, les recherches sur les effets tardifs des radiations ont révélé qu'ils résultent d'interactions dynamiques entre de multiples types cellulaires et non d'une simple mort mitotique différée des cellules vasculaires et parenchymateuses de l'organe cible.
On sait désormais que la réponse cellulaire aux lésions cérébrales radio-induites implique de nombreux types cellulaires, notamment les astrocytes, la microglie, les oligodendrocytes, les cellules endothéliales et les neurones, qui initient et répondent à des cascades inflammatoires et contribuent à la progression des lésions neurologiques.
Les modèles animaux ont grandement contribué à la recherche sur le mécanisme potentiel des lésions cérébrales radio-induites et ont mis en lumière le rôle de la neuroinflammation. Concernant les facteurs conduisant à une cascade neuro-inflammatoire, plusieurs processus se produiraient simultanément, notamment des lésions de l'unité neurovasculaire entraînant une altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE), la mort des cellules pro génitrices neurales (CPN), l'inhibition de la neurogenèse dans l'hippocampe et l'activation directe des cellules gliales aboutissant au phénotype sécrétoire associé à la sénescence (SASP) (Les preuves relatives à chacun de ces mécanismes sont détaillées dans les sections ci-dessous.)

Perturbation de la barrière hémato encéphalique

La barrière hémato-encéphalique (BHE) a pour fonction de limiter le passage de la plupart des molécules solubles présentes dans la circulation systémique vers le système nerveux central (SNC).
Par conséquent, une altération de la BHE ouvre la voie à l'infiltration de cellules immunitaires et inflammatoires systémiques dans le cerveau, favorisant ainsi la neuroinflammation.
La BHE est composée de cellules endothéliales, de péricytes et de pieds astrocytaires qui forment des jonctions serrées et contribuent au transport vésiculaire endothélial. En phase aiguë, l'irradiation entraîne la déstabilisation de la membrane plasmique des cellules endothéliales vasculaires de la BHE et des modifications de la morphologie endothéliale sont observées, notamment un épaississement de la lame basale, une vacuolisation cytoplasmique et un gonflement cellulaire.
De plus, une diminution de la densité des cellules endothéliales est constatée, les cellules subissant une apoptose dans les 24 heures suivant l'irradiation.
Enfin, des études ont démontré un lien direct entre l'apoptose des cellules endothéliales et une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-

encéphalique, qui est significativement réduite chez les souris déficientes en sphingomyélinase acide (ASMase), suggérant que l'apoptose des cellules endothéliales est médiée par la voie de l'ASMase.
Concernant les mécanismes des lésions endothéliales tardives, la réparation insuffisante des cellules endothéliales endommagées et la rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) contribuent à l'hypoxie tissulaire et à la surexpression de gènes sensibles à l'hypoxie.
Parmi les modifications de l'expression génique persistantes pendant plusieurs semaines après l'irradiation, on observe l'induction du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), probablement déclenchée par l'hypoxie, entraînant une augmentation supplémentaire de la perméabilité de la BHE.
La surexpression du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α), de l'IL-1β et du NF-κB contribue à un microenvironnement inflammatoire et, par conséquent, à la surexpression de la molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1). L'augmentation de l'ICAM-1 est associée à la rupture de la BHE dans de nombreux modèles de lésions et de maladies 32,33 ICAM-1 soit principalement exprimée par l'endothélium vasculaire après irradiation, les astrocytes expriment également cette protéine, et l'on suppose qu'elle intervient dans la libération de cytokines pro-inflammatoires par les cellules gliales, contribuant ainsi au microenvironnement toxique du système nerveux central irradié

Perte de la neurogenèse hippocampique
L'hippocampe est essentiel aux fonctions d'apprentissage et de mémoire. La neurogenèse adulte se produit principalement dans le gyrus denté et la zone sous-granulaire (SGZ) de l'hippocampe, ainsi que dans la zone sous-ventriculaire (SVZ) des ventricules latéraux. Les radiations altèrent la neurogenèse dans ces régions et inhibent la différenciation des progéniteurs neuronaux (PNN) en neurones matures chez les modèles animaux. Dans une étude, des souris présentant une neurogenèse réduite après une irradiation intracrânienne de 10 Gray (Gy) ont également montré une diminution de leurs performances cognitives au test du labyrinthe.
D'autres études, montrant que la fonction cognitive peut être partiellement restaurée par une transplantation de cellules souches neurales pour remplacer les PNN hippocampiques perdus après une irradiation cérébrale totale chez la souris, apportent des preuves supplémentaires du rôle de la perte de PNN dans les troubles cognitifs consécutifs à l'irradiation

Ce qu'il faut retenir : Le cerveau, un écosystème fragile

On a longtemps cru que les radiations abîmaient le cerveau simplement en "tuant" les cellules au moment où elles essayaient de se diviser. En réalité, c’est beaucoup plus complexe : c’est une **réaction en chaîne** qui implique tous les types de cellules cérébrales (neurones, mais aussi les cellules de soutien et les vaisseaux sanguins).

Voici les trois grands mécanismes qui expliquent les séquelles neurologiques :

1. La "muraille" du cerveau devient passoire

Le cerveau est normalement protégé par la **barrière hémato-encéphalique (BHE)**. C'est une sorte de filtre étanche qui empêche les substances toxiques du sang d'entrer dans le tissu cérébral.

- **L'attaque immédiate :** Dès les premières 24 heures après l'irradiation, les cellules des vaisseaux sanguins s'abîment et meurent. La barrière devient poreuse.
- **L'infiltration :** À cause de ces brèches, des cellules inflammatoires du reste du corps s'infiltrent dans le cerveau, créant une inflammation chronique.
- **Le cercle vicieux :** Le manque d'oxygène dans les tissus (causé par les vaisseaux abîmés) force le cerveau à produire des molécules (comme le VEGF ou le TNF-alpha) qui, au lieu d'aider, augmentent encore plus la perméabilité de la muraille et entretiennent un environnement toxique.

2. La panne de "l'usine à neurones"

Une zone précise du cerveau, l'**hippocampe**, est responsable de la mémoire et de l'apprentissage. C'est l'un des rares endroits capables de fabriquer de nouveaux neurones, même à l'âge adulte.

- **L'arrêt de production :** Les radiations tuent les "cellules souches" (les bébés neurones).
- **Le déclin cognitif :** Sans ces nouveaux neurones, le cerveau ne peut plus se régénérer correctement. Cela explique pourquoi on observe des pertes de mémoire ou des difficultés à apprendre après un traitement par rayons. *Des tests ont montré que si l'on remplace ces cellules perdues, on peut restaurer une partie des capacités intellectuelles.*

3. L'inflammation généralisée (Neuroinflammation)

L'irradiation réveille et "excite" les cellules immunitaires du cerveau (la glie). Au lieu de protéger les neurones, ces cellules se mettent à sécréter des substances inflammatoires en permanence.

- C'est ce qu'on appelle le **phénotype de sénescence** : les cellules ne meurent pas forcément, mais elles deviennent "vieilles" prématurément et polluent leur environnement, ce qui aggrave les lésions au fil du temps.

En résumé : Les séquelles cérébrales ne sont pas seulement dues à la mort directe des cellules, mais à une **inflammation chronique** et à une **perte d'étanchéité** des vaisseaux qui empêchent le cerveau de fabriquer de nouveaux neurones.

CONCLUSION de l'Association des Médecins (AMFPGN) :

Cela fait des années qu'avec l'AVEN nous agissons pour faire reconnaître les lésions cérébrales en particulier vasculaires, radios induites.

Cela fait des années que la recherche scientifique démontre la réalité de ces lésions, avec en particulier, les destructions des capillaires cérébraux, par l'irradiation et tout particulièrement, par les isotopes radio actifs.

Voici une preuve de plus… Notre espoir et notre opiniâtreté résident dans l'accumulation des données de la recherche… jusqu' à quand ?

Nous ne lâcherons jamais ce juste combat.