

Effets des faibles doses des rayonnements ionisants

B. Le Guen, R. Masse

Les rayonnements ionisants font partie de l'environnement. Leur cancérogénicité, décrite dès le début du XX^e siècle, a été depuis largement documentée. En revanche, les effets héréditaires de l'irradiation n'ont jamais été mis en évidence chez l'Homme. Les textes réglementaires sur les expositions aux rayonnements ionisants à faibles doses et débits de dose font l'hypothèse implicite de la persistance d'un risque résiduel pour l'homme quel que soit le niveau d'exposition. Ces réglementations se basent sur les études épidémiologiques des survivants de Hiroshima et de Nagasaki. Les résultats de ces études sont compatibles avec une relation linéaire entre l'exposition aux radiations et l'excès de tumeurs solides à partir d'une exposition correspondant à environ 200 mSv. Les études épidémiologiques rétrospectives en milieu professionnel permettent d'estimer directement le risque de cancer chez des travailleurs exposés à de faibles doses de rayonnement. Actuellement, bien que commode pour la gestion des risques, l'hypothèse de linéarité de la relation dose-effet n'est pas vérifiée pour tous les modèles. En particulier, dans le domaine des faibles débits de doses, cette hypothèse est très controversée à la lumière des observations récentes. Le rayonnement ionisant peut altérer n'importe quelle molécule de la cellule, mais l'ADN est la cible biologique la plus critique à cause de la redondance limitée de l'information génétique qu'il contient. En cas d'altération de l'ADN, certains défauts de la signalisation cellulaire, de la réparation et du contrôle du cycle augmentent la probabilité d'apparition de mutations et de cancer. Les phénomènes mis en évidence depuis une décennie de variation de la radiosensibilité à faible dose et à dose élevée ne peuvent s'expliquer que par des différences d'efficacité des systèmes de réparation ou de défense en fonction de la dose. Les données récentes de la radiobiologie indiquent que les mécanismes de défense de l'organisme à faible et forte dose sont très différents. On sait aujourd'hui que lors d'une irradiation, si les phénomènes physiques initiaux sont effectivement proportionnels à la dose, la nature et l'efficacité des mécanismes de défense qu'ils déclenchent varient selon la dose et le débit de dose. Toutes ces données remettent en cause la validité de l'extrapolation des effets des fortes doses aux faibles doses.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Faibles doses ; Rayonnements ionisants ; Travailleurs ; Population ; Cancer ; Effets héréditaires

Plan

■ Introduction	1	Risque cancérogène des rayonnements ionisants	6
■ Historique	2	Cancer de la thyroïde	7
■ Protection contre les rayonnements ionisants	2	Cancérogenèse et radon	7
■ Effets des expositions à forte dose et à faible dose	3	Mécanismes de cancérogenèse	7
■ Études épidémiologiques sur les expositions aux faibles doses de rayonnements ionisants	3	Données animales	7
Premières études	3		
Leucémies autour des sites nucléaires	4		
Étude sur les travailleurs du nucléaire	4		
Utilisation de la relation linéaire sans seuil pour prédire des morts par cancer	5		
■ Nature des effets biologiques	5		
Effets sur l'ADN	5		
Effets sur les gènes	6		
Effets sur les chromosomes	6		
Effets sur la survie des cellules	6		
Effets sur les tissus	6		
		■ Effets héréditaires	9
		Données disponibles	9
		Estimation du risque	9
		■ Autres pathologies	9
		■ Aspects juridiques	10
		■ Conclusion	11

■ Introduction

Quels que soient le lieu et le mode de vie, nul ne peut échapper tout au long de son existence à une radioactivité ambiante variable (Tableau 1). Elle participe à notre environnement depuis sa création. L'organisme entretient en permanence une radioactivité interne naturelle. Son origine peut être cosmique ou terrestre, témoignage de la création de l'univers et

Tableau 1.

Exemples d'irradiation naturelle.

Rayons cosmiques		
niveau de la mer	0,25 mSv/an	
Mexico (2240 m)	0,80 mSv/an	
Exposition externe aux rayonnements terrestres		
moyenne	0,9 mSv/an	
Espirito Santo (Brésil)	35 mSv/an	
Limousin	1,20 mSv/an	
Exposition interne liée aux eaux de boisson		
eau de St-Alban	1,25 mSv/an	

Tableau 2.

Exemples d'exposition lors des examens radiologiques.

Organe	Dose peau (mGy)	Dose efficace (mSv)
Thorax face	0,2 - 0,5	0,015 - 0,15
Rachis lombaire	4 - 28	1,5
UIV	40 - 60	3
Scanner corps	30 - 60	4 - 10
Mammographie	7 - 25	0,5 - 1

UIV : urographie intraveineuse.

de la persistance des radioéléments à très longue période, essentiellement le potassium 40 et les chaînes radioactives de l'uranium et du thorium. Ces radioéléments atteignent l'homme par la chaîne alimentaire et par l'atmosphère, où le radon d'origine tellurique est un constituant majeur. Les radioisotopes naturels sont présents dans tous les tissus vivants et toutes les espèces de la planète ont évolué en présence de rayonnements ionisants. Au cours des 3,5 milliards d'années d'évolution des espèces vivantes, et plus particulièrement des 600 millions d'années pour les êtres pluricellulaires, des systèmes efficaces de défense se sont adaptés aux rayonnements ionisants et aux autres principaux agents génotoxiques de l'environnement, à savoir les espèces radicalaires dérivées de l'oxygène moléculaire et les rayonnements ultraviolets du soleil.

À cette radioactivité naturelle, s'ajoute la radioactivité artificielle (médicale [Tableau 2], industrielle, retombées radioactives ...). Cette exposition de la population correspond au domaine des faibles doses de rayonnements ionisants.

■ Historique

Les dernières années du XIX^e et début du XX^e siècle ont été marqués par la découverte des rayons X (RX) et de la radioactivité. Très rapidement on reconnaît aussi les effets délétères des rayonnements. Thomson décrit les premières brûlures aux RX en 1896 et l'Amérique inaugure le premier procès pour faute professionnelle en 1899. Rollins en 1901 montre les effets letaux des RX sur les mammifères et les effets sur le fœtus en 1902.

L'histoire des cancers radio-induits est liée aux expositions professionnelles, car leur mise en évidence incontestable n'a suivi de guère plus de 5 ans la découverte des rayons X et de la radioactivité, Frieben décrivant en 1902 la survenue de cancers de la peau sur radiodermite. La découverte des effets tissulaires de la radioactivité suivra de peu le prix Nobel attribué en 1903 à Henri Becquerel, Pierre et Marie Curie. En 1904, le premier décès suivant une surexposition aux RX est annoncé, peu de temps après qu'on ait découvert leur intérêt pour le traitement du cancer.

Deux décennies plus tard, les leucémies des radiologues étaient un souci évident, justifiant que soient édictées, par la Commission internationale de Radioprotection, issue en 1928 de la Société internationale de Radiologie, les recommandations concernant les premières limites professionnelles d'exposition. Jusqu'en 1939, l'incidence des leucémies chez les

radiologues reste 10 fois supérieure à celle des autres médecins, pour revenir au même niveau à partir de 1950. Par ailleurs, c'est dès 1929 que les premiers sarcomes osseux imputables au radium 226 sont mis en évidence chez les miniaturistes de cadrafs lumineux, et si la « maladie de la montagne » était connue depuis Paracelse, c'est en 1924 que le lien entre radon et cancer bronchique des mineurs peut être considéré comme établi.

■ Protection contre les rayonnements ionisants

Le développement des activités humaines utilisant les rayonnements ionisants et, parallèlement, la mise en évidence de leurs effets sur l'organisme humain ont amené la création d'un système de radioprotection [1]. L'objectif est de protéger l'homme contre les effets des rayonnements ionisants. La radioprotection est définie comme « l'ensemble des règles, des procédures et des moyens de prévention et de surveillance visant à empêcher ou à réduire les effets nocifs des rayonnements ionisants produits sur les personnes directement ou indirectement exposées ». Elle est basée sur les recommandations de la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) [2] et vise à encadrer l'utilisation des rayonnements ionisants [3], exclure les effets déterministes et limiter les effets stochastiques (Cf. infra).

Pour aboutir à ce résultat, la radioprotection s'appuie sur trois principes : celui de justification qui impose de démontrer le bénéfice de l'utilisation des rayonnements par rapport à d'autres pratiques ; celui d'optimisation qui impose que les doses encourues soit limitées au niveau le plus bas tenant compte de contraintes médicales, pratiques et sociales ; celui de limitation des doses individuelles au-dessous de valeurs réglementairement fixées.

La notion de dose est capitale pour la radioprotection. Elle est déclinée en de multiples variantes dont les principales pour l'homme exposé sont : la dose absorbée, la dose équivalente et la dose efficace.

La dose absorbée, exprimée en gray (Gy), 1 Gy représente l'absorption d'une énergie de 1 joule par kilogramme.

La dose équivalente est la dose tissulaire absorbée pondérée en fonction de la qualité du rayonnement. Prenant en compte le risque stochastique, elle est exprimée en sievert (Sv) : une dose de 1 Gy délivré par des gammas vaut 1 Sv, 10 Sv quand elle est délivrée par des neutrons de fission, 20 Sv quand elle délivrée par des alphas.

La dose efficace représente à l'échelle individuelle la somme pondérée des doses équivalentes, en affectant à chaque tissu et organe un coefficient inférieur à 1. Ce coefficient caractérise de manière approchée la contribution relative de chacun des tissus à l'ensemble du risque stochastique dans le cas d'une irradiation homogène du corps entier. La plupart des doses exprimées en Sv sont des doses efficaces individuelles. Cependant, les doses aux organes peuvent également être exprimées en dose efficace, c'est une source de confusion avec la dose équivalente exprimée dans la même unité le Sv. Par exemple, une irradiation de la thyroïde par l'iode 131 aboutissant à une dose absorbée de 100 mGy, correspond à 100 mSv en dose équivalente mais à 5 mSv en dose efficace. La somme des doses efficaces individuelles est appelée dose collective, elle s'exprime en homme.Sv ou personne.Sv.

Pour la plupart des nuisances chimiques, les normes ont été définies en fonction des effets tissulaires immédiats, ne prenant que récemment en compte les effets tardifs, cancérogènes ou mutagènes. Dans le cas de la radioprotection, ce sont au contraire les risques d'effets lointains qui, dès l'origine, ont inspiré les recommandations.

Cette évolution des concepts fondateurs de la radioprotection a conduit au fil des recommandations de la CIPR à un abaissement progressif des normes annuelles d'exposition. Celles-ci sont passées de 600 mSv dans les années 1930 à aujourd'hui 20 mSv pour le travailleur et 1 mSv pour la population générale [3].

■ Effets des expositions à forte dose et à faible dose

Les effets des rayonnements ionisants englobent une vaste gamme de réactions très différentes les unes des autres dans leur relation dose-effet. Il en va ainsi des manifestations cliniques, de leur succession dans le temps et des pronostics correspondants. Par souci de commodité, on subdivise souvent les effets en deux grandes catégories : déterministes et stochastiques.

Les effets dits déterministes résultent de la mort cellulaire et perturbent l'homéostasie tissulaire. Ils ne se manifestent qu'au-delà d'un seuil de dose où le renouvellement cellulaire local et le recrutement de cellules souches ne peut compenser immédiatement les pertes subies. Nous ne les développons pas ici.

Tout autre sont les effets qui résultent de l'altération du génome cellulaire et amènent à l'accumulation de mutations dans les cellules somatiques, conduisant éventuellement au cancer, ou dans les cellules germinales, contribuant éventuellement à l'apparition d'effets pathologiques dans la descendance. Ces effets sont dits stochastiques, terme qui reflète le caractère aléatoire que l'on accorde aux impacts entre les rayonnements et les cibles que constituent les gènes répartis sur les chromosomes.

La gravité des effets déterministes dépend directement de la dose reçue. Ils contribuent aux syndromes aigus et chroniques de l'irradiation. Aux faibles doses dans la gamme des doses environnementales, couvrant une variation extrême de 1 à 100 et moyenne de 1 à 10, ces effets sont inapparents : la mort cellulaire induite par les rayonnements est totalement compensée par le renouvellement cellulaire.

La gravité des effets stochastiques est indépendante de la dose. C'est la probabilité d'apparition de ces effets qui en est dépendante. On doit donc envisager qu'à dose faible une faible proportion de cancers et d'effets héréditaires de même nature que ceux observés à dose forte puisse se manifester.

Dans cette typologie sommaire, les effets « fonctionnels » de l'irradiation, qui ne résultent ni de la mort cellulaire, ni de mutations, ne sont pas pris en compte. C'est un domaine en pleine évolution, particulièrement important dans le domaine des faibles doses où est mise en œuvre toute une machinerie de communication inter- et intracellulaire, essentiellement modulée par les espèces radicalaires de l'oxygène. Ces effets aboutissent à des effets paradoxaux : amplification de la mort cellulaire et de la mutagenèse à distance des cellules irradiées et renforcement des mécanismes de détoxication. L'importance de ces effets à dose plus forte est incertaine.

■ Études épidémiologiques sur les expositions aux faibles doses de rayonnements ionisants

Premières études

Les études épidémiologiques sur des cohortes irradiées à fortes doses et/ou à fort débit de dose ont mis en évidence l'induction de cancers, aussi bien pour les leucémies que pour les tumeurs solides. Citons les études sur les survivants d'Hiroshima et Nagasaki [4-6], l'irradiation médicale thérapeutique [7, 8] (radiothérapie pour cancer ou irradiations anciennes pour traitement de maladies bénignes comme la spondylarthrite ankylosante, la teigne du cuir chevelu), les irradiations professionnelles chez les premiers radiologues [9] ou les mineurs d'uranium [10]. Les normes actuelles de radioprotection et de limites de doses ont été établies à partir des données recueillies chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki. Il s'agissait des premières données à partir d'une vaste population soumise à une irradiation aiguë et dont les doses individuelles ont été estimées par de multiples études à partir d'indicateurs physiques et biologiques. La plupart de ces personnes ont reçu des doses faibles, mais à très fort débit de dose, ce qui est différent des conditions habituelles d'irradiation des travailleurs qui reçoivent de faibles doses à très faible débit tout au long de leur carrière professionnelle.

L'analyse de l'incidence des cancers chez les survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki suggère que les doses inférieures à 150 mSv ne conduisent pas à une augmentation du risque de leucémies radio-induites. Un tel seuil n'a pas été mis en évidence pour les cancers solides, mais il ne peut être exclu au-dessous de 60 mSv [11].

De nombreuses études épidémiologiques, dès 1970, ont été réalisées parmi les travailleurs de l'industrie nucléaire, mais le nombre de travailleurs étudiés était initialement trop faible pour pouvoir en tirer des conclusions précises.

Afin de prédire le risque associé à une exposition aux faibles doses, les épidémiologistes ont établi des relations dose-effet à partir d'études incluant des sujets qui ont reçu des doses variables, mais souvent bien supérieures à 100 mSv. Les recommandations internationales ont par conséquent été élaborées extrapolant pour les faibles doses ce qui était observé aux fortes doses et en utilisant principalement une relation dose-effet linéaire. Dans le domaine des faibles doses, la puissance des tests utilisés pour comparer différents modèles de relation dose-effet alternatifs au modèle linéaire, est très faible. Ces doses n'ont que peu d'influence sur l'estimation de la forme de la relation dose-effet, qui est largement déterminée par les effets des doses nettement supérieures.

Deux rapports d'académies nationales (le BEIR VII [12] aux États-Unis et le rapport conjoint des Académies de médecine et des sciences [13] en France) estiment qu'il n'existe aucune preuve épidémiologique d'un effet cancérogène chez l'enfant ou l'adulte pour des doses inférieures à 100 mSv. Il y a débat pour ce qui concerne l'exposition du fœtus. Le Comité scientifique des Nations-Unies pour l'Étude des effets des rayonnements ionisants (UNSCEAR) et le BEIR VII considèrent qu'un excès de leucémies et éventuellement des autres cancers de l'enfant est établi à partir d'exposition de 10 à 20 mSv in utero. En revanche, le Centre international de recherche sur le Cancer (CIRC) et le rapport des académies émettent des réserves sur la validité des conclusions et de toute manière considèrent que les résultats ne peuvent en être extrapolés à l'enfant.

Bien que la démarche d'extrapolation linéaire soit acceptable d'un point de vue statistique, et qu'elle corresponde à des impératifs de prudence en radioprotection, elle conduit à penser que l'exposition à toute dose de rayonnements ionisants, quelle que soit cette dose, entraîne une augmentation de l'incidence des cancers.

Un des enjeux actuels est par conséquent l'évaluation des effets des faibles doses de rayonnements ionisants, inférieures par exemple à 100 mSv, correspondant à environ 40 fois l'irradiation annuelle d'origine naturelle reçue en moyenne par les habitants d'un pays comme la France. Le rapport de l'Académie de Médecine et de l'Académie des Sciences (2005) souligne que les données récentes de la radiobiologie indiquent que les mécanismes de défense de l'organisme vis-à-vis de faibles et fortes doses sont très différents, et par conséquent remettent en cause la validité d'une extrapolation des effets des fortes doses aux faibles doses. On sait aujourd'hui que lors d'une irradiation, si les phénomènes physiques initiaux sont effectivement proportionnels à la dose, la nature et l'efficacité des mécanismes de défense qu'ils déclenchent varient selon la dose et le débit de dose, induisant dans la relation dose-effet de fortes non-linéarités.

Les études concernant spécifiquement le radiodiagnostic ne montrent pas d'effet significatif des doses inférieures à quelques centaines de mSv mais elles mettent en évidence le risque de la répétition massive des examens. Par exemple, dans une étude [14, 15] portant sur 32 000 femmes canadiennes, suivies par radioscopies itératives pour tuberculose pulmonaire, avec une dose moyenne cumulée pour le sein de 900 mSv, il a été dénombré un total de 688 cancers du sein entre 1950 et 1987. Ceci représente un excès de risque de décès par cancer du sein de 60 % avec une relation dose-effet linéaire à partir de plusieurs centaines de mSv. Cet effet cancérogène n'a pas été retrouvé pour le poumon irradié ; en dehors du sein, aucune étude n'a mis en évidence de risque de cancérogenèse secondaire à des examens radiodiagnostiques itératifs (UNSCEAR 2000) [16].

Dans la synthèse réalisée par De Vathaire pour le rapport des deux académies [13], les études de cohorte sur les effets des doses inférieures à 100 mSv chez l'adulte ont été regroupées sous forme de méta-analyse. Elle porte sur plus de 415 000 sujets suivis pendant 17 ans en moyenne, et ne montre pas d'excès de risque relatif significatif (ERR), ni pour les tumeurs solides (ERR = -0,012 ; IC 95 % =]-0,041 ; +0,017]), ni pour les leucémies (ERR = 0,032 ; IC 95 % =]-0,11 ; 0,19]). Ces données doivent encore être confirmées.

Leucémies autour des sites nucléaires

La leucémie de l'enfant est une pathologie rare. On en dénombre 430 cas par an en France avec un taux de rémission à 5 ans de 75 %. Les facteurs de risque connus de leucémie sont l'exposition aux rayonnements ionisants (cohorte Hiroshima/Nagasaki), la trisomie 21, certains médicaments, le niveau socio-économique élevé. Cependant la plupart des cas sont d'origine inconnue.

La première étude épidémiologique descriptive autour d'une centrale de retraitement de combustibles nucléaires au Royaume-Uni a été publiée en 1982 [17] et montrait un excès de leucémies (7 cas observés au lieu de 1 attendu) dans le village de Seascale situé à 3 km du site nucléaire de Sellafield. Ultérieurement, une étude cas-témoin n'a trouvé de lien, ni avec l'exposition professionnelle des parents, ni avec le niveau d'exposition environnemental [18]. Un autre cluster (ou agrégat) de leucémies de l'enfant a été publié autour de la centrale de retraitement de Dounreay, avec 5 cas retrouvés contre 1 attendu et la persistance du risque au cours du temps [19].

Les autres études portant sur des cas groupés de leucémie n'ont pas montré leur persistance dans le temps. Il s'agit d'études descriptives qui mesurent la fréquence des leucémies et réalisent une cartographie autour du site à risque, en comparant le nombre de cas à celui attendu dans la population générale. Il n'y a pas, dans ces études, d'information individuelle sur les enfants (par exemple, on ne différencie pas un enfant nouvellement arrivé par rapport à un enfant vivant dans la région depuis sa naissance). Les épidémiologistes ont recherché une explication à ces clusters.

La deuxième approche pour augmenter l'effectif consiste à réunir toutes ces cohortes. Il s'agit alors d'études descriptives multisites utilisant la même méthodologie. À ce jour, aucune d'elles n'a mis en évidence d'augmentation du risque de leucémies.

Etudes autour des sites nucléaires en France

En France, les premières publications ont porté sur le site de La Hague car les premiers excès de leucémies rapportés au Royaume-Uni entre 1984 et 1988 concernaient des usines de retraitement de combustible nucléaire. Les études initiales de mortalité n'ont pas trouvé d'excès de leucémie ni de cancer [20]. Les études ultérieures d'incidence [21-23] n'ont pas trouvé d'augmentation des leucémies dans l'ensemble de la population de moins de 25 ans, mais seulement un discret excès chez les enfants jeunes (de 5 à 9 ans) du canton de Beaumont-Hague.

L'étude du Groupe Radioécologie Nord Cotentin (initiée en 1997 et publiée en 2000) a rejeté la possibilité d'un excès de leucémies en rapport avec les doses liées aux rejets des installations nucléaires de la région. L'augmentation observée du nombre de cas dans certaines études pourrait être en liaison avec les importants brassages de population survenus au moment de la construction d'une nouvelle usine à La Hague (Cf. infra) [24, 25].

Les études épidémiologiques de mortalité autour de 13 sites nucléaires français [26], complétées par des études d'incidence de la leucémie de l'enfant autour de 29 sites [27], n'ont trouvé aucun excès de cancer ou de leucémie.

Etudes radioécologiques et analytiques

L'objectif de ce type d'étude est la reconstruction de dose pour les populations habitant autour des sites. Que ce soit à Sellafield, à Dounreay, ou à La Hague, les doses ont été plus faibles que les doses d'irradiation naturelle et ne peuvent donc expliquer les clusters observés.

Des études cas-témoins réalisées par questionnaire sur l'exposition des parents, le déroulement de la grossesse, les examens radiologiques subis, les épisodes infectieux, le comportement alimentaire, les modes de vie ont été entreprises depuis 1980. Le risque infectieux, à la différence du risque radiologique, paraît prédominant.

Une publication récente [28] reprend l'hypothèse d'une étiologie infectieuse pour la leucémie de l'enfant, confortant l'hypothèse émise dans les années 1980 par Kinlen [29] pour expliquer les agrégats de leucémies à proximité de Sellafield. Cette nouvelle étude a testé l'hypothèse selon laquelle la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) du jeune enfant pourrait être une conséquence rare d'une infection virale spécifique favorisée par des brassages de populations. D'après Kinlen, l'augmentation des leucémies de l'enfant surviendrait dans des régions isolées où une proportion importante d'enfants ne sont pas immunisés contre un hypothétique virus leucémogène, apporté par une population migrante dont certains sujets pourraient être porteurs sains. La densité de population, qui apparaît comme un indicateur de la possibilité de contacts entre habitants, devrait par conséquent être prise en compte lors des investigations ultérieures.

Étude sur les travailleurs du nucléaire

Les études épidémiologiques sur les travailleurs peuvent être de type externe ou interne.

Une analyse externe compare les taux de cancer de la cohorte de travailleurs à ceux de la population générale de leur pays. Dans l'ensemble, on trouve des taux de cancer abaissés chez les travailleurs en comparaison de ceux de la population générale. C'est le cas de la population des travailleurs du nucléaire d'EDF chez laquelle on enregistre moitié moins de décès toutes causes confondues que dans la population générale de même âge, mais également 40 % de moins de décès par cancer. L'une des explications envisagées est l'aptitude d'origine au poste de travail et la surveillance spéciale régulière de cette population.

Une analyse interne s'intéresse à la seule cohorte des travailleurs concernés. Au cours de ces dernières années, des études regroupant tous les travailleurs du nucléaire d'un pays (Royaume-Uni, Canada, États-Unis, Japon, France, Finlande, ...) ou même les travailleurs de plusieurs pays ont permis d'obtenir une cohorte de taille suffisante pour aboutir à une interprétation statistique acceptable des résultats.

Le CIRC a publié, en 1994 et 1995, les résultats d'une étude internationale sur 95 000 travailleurs [30] qui n'a pas trouvé d'excès de mortalité par cancer mais un léger excès pour la leucémie.

Une étude plus récente du CIRC [31] portant sur la mortalité par cancer de 400 000 travailleurs de 15 pays a recherché une relation entre la dose reçue en irradiation externe et le risque de cancer. L'excès de risque relatif par Sievert (EER) est calculé en rapportant le risque observé pour les travailleurs ayant reçu une dose connue à celui des travailleurs ayant été exposés à une dose nulle. Il n'a pas été trouvé d'excès de leucémies, mais sous l'hypothèse de la relation dose-effet linéaire sans seuil, un faible excès de cancers pourrait être attribuable aux rayonnements ionisants. Les résultats des études du CIRC sont compatibles à ceux rapportés chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki et ne remettent pas en cause les normes de radioprotection. Dans cette étude [32] on a comptabilisé 196 décès par leucémie (en dehors de la leucémie lymphoïde chronique), soit un EER/Sv de 1,93, mais ce chiffre n'est pas statistiquement significatif car il existe une fourchette d'incertitude importante, incluant la possibilité d'un risque nul. Dans la même étude, il a été identifié 5024 décès par cancer (en dehors de la leucémie) et l'excès de risque pour 1 Sv a été estimé à 0,97. Ceci signifie que, pour un individu recevant 100 mSv, le risque de décès par cancer serait multiplié par 1,10 par rapport à un individu non exposé. Les auteurs concluent que 1 à 2 % des décès par cancer dans la cohorte de travailleurs seraient attribuables aux rayonnements ionisants. Cette nouvelle étude ne change pas fondamentalement les données par rapport à la précédente (1995) dans la mesure où les doses cumulées reçues par les travailleurs sont en moyenne plus faibles (19 mSv dans l'étude actuelle

contre 40 mSv dans la première étude). Ceci entraîne des incertitudes plus importantes, éloignant l'une de l'autre les bornes supérieures et inférieures des calculs de risque (intervalles de confiance à 95 %). La légère augmentation de la mortalité par cancer rapportée dans l'étude récente pourrait facilement être expliquée par des facteurs de confusion (comme par exemple le tabagisme), en raison de l'hétérogénéité des cohortes et de la précision insuffisante de l'étude. L'excès de risque semble en effet très lié au cancer du poumon, puisqu'il n'y a plus d'excès de risque significatif quand on exclut les cancers bronchopulmonaires. Il est possible que le tabac intervienne comme facteur de confusion, mais le tabagisme n'a pas pu être évalué dans cette étude.

Utilisation de la relation linéaire sans seuil pour prédire des morts par cancer

Pour une dose de 50 mSv, les excès de risque de cancer prédis par les modèles actuels sont très faibles, de l'ordre de quelques pour cent, en plus du risque spontané de cancer. Cependant, si on les applique à de grandes populations, ces prédictions conduisent à conclure qu'un grand nombre de cancers peuvent être dus à l'exposition à de très faibles doses de rayonnements ionisants, reçues par des populations de grande taille [13]. Des articles récents, fondés sur l'utilisation d'une relation linéaire sans seuil, n'hésitent pas à faire état de milliers de morts provoquées par les examens radiologiques ou l'accident de Tchernobyl. La relation linéaire sans seuil est une hypothèse utilisée pour des calculs de risque à finalité de radioprotection et sa validité à très faible dose n'a pas été démontrée. Comme le souligne la CIPR dans un rapport en cours de publication, son utilisation pour prédire des décès virtuels, non vérifiable, est abusive.

Nature des effets biologiques

Effets sur l'ADN

Le rayonnement peut altérer n'importe quelle molécule de la cellule, mais l'ADN est la cible biologique la plus critique à cause de la redondance limitée de l'information génétique qu'il contient. En effet, un endommagement de l'ADN déclenche non seulement des effets à court terme tels qu'une mortalité cellulaire et tissulaire mais également des effets à long terme comme les mutations, l'instabilité génétique et le cancer. Les effets des rayonnements ionisants à forte dose sont bien connus mais il s'avère beaucoup plus difficile de discerner les effets des faibles doses et d'évaluer les risques associés.

Les rayonnements ionisants, par l'intermédiaire de la « radiolyse de l'eau », provoquent la formation de radicaux fortement oxydants, à l'origine du « stress oxydatif ». Ces radicaux entraînent l'endommagement de certains constituants cellulaires, et en particulier de l'ADN, sur lequel ils induisent, de manière aléatoire, des cassures simple (CSB) et double-brin (CDB).

Le nombre de CDB causées par une dose de 1 Gy a été estimé entre 30 et 40. En comparaison, le nombre de CDB d'origine endogène, causées dans chaque cellule par le métabolisme, reste discuté ; il a été estimé à 8 par jour et à 50 par cycle cellulaire, en considérant qu'environ 1 % des 3 000 CSB formées par jour pourraient se transformer en CDB.

Dans cette toute première étape de l'action des rayonnements ionisants, le nombre de lésions de l'ADN est proportionnel à la dose.

La plupart de ces lésions sont réversibles, mais celles qui résultent d'un rayonnement ionisant dense (proton ou particule alpha, par exemple) sont en général plus difficilement réparables que celles d'un rayonnement moins ionisant (rayons X ou gamma, par exemple) [32]. Par conséquent, les rayonnements à forte densité d'ionisation (c'est-à-dire à transfert d'énergie linéaire [TEL] élevé) ont ordinairement une efficacité biologique relative (EBR) supérieure à celle des rayonnements à faible densité d'ionisation (à TEL peu élevé) pour la plupart des

lésions [2, 33]. Les dommages non réversibles subis par l'ADN peuvent donner lieu à des mutations, dont la fréquence est d'environ 10^{-5} à 10^{-6} par locus et par Gy.

Il apparaît de plus en plus vraisemblable que certaines formes d'inactivation cellulaire et d'aberrations chromosomiques radio-induites soient engendrées par une catégorie spécifique d'événements physiques primaires, dits événements critiques. Ces derniers seraient responsables de CDB d'ADN complexes, difficilement réparables par la cellule. À l'échelle de l'ADN, le dépôt d'énergie des rayonnements est très inhomogène et fait apparaître des « grappes » d'ionisation intense. Dans les années 1990, on a cru pouvoir identifier comme événements critiques les grappes d'ionisation produites en fin de traces des électrons secondaires issus des particules primaires. Les prédictions de ce modèle n'ont cependant pas été validées par l'expérience.

Une nouvelle catégorie d'événements intenses potentiellement critiques est maintenant examinée : les ionisations en couches internes (dites ionisations « K ») des atomes de l'ADN : ionisations K des atomes de carbone, azote, oxygène, ionisations K et L des atomes de phosphore.

La contribution de l'ionisation de la couche interne K est modeste pour un rayonnement de faible TEL (10 %) mais peut atteindre près de 100 % avec un rayonnement de fort TEL (particules et ions lourds) [34].

Le modèle « K » conduit à prédire un accroissement brutal de l'EBR des rayons X au-delà de l'énergie d'ionisation K du carbone, élément très abondant dans l'ADN.

Il apparaît que les CDB d'ADN induites par événements « K » sont difficilement réparables et que ces derniers événements sont capables d'engendrer des aberrations chromosomiques très complexes. Sur un plan quantitatif, les simulations selon le modèle de Monte Carlo indiquent que les ionisations en couches internes de l'ADN pourraient être responsables de 50 à 100 % de l'inactivation cellulaire induite par les rayonnements γ alors qu'elles ne représentent que quelque 0,1 % des interactions avec l'ADN et ne contribuent qu'à environ 10 % du transfert d'énergie linéique [35].

Les expériences menées en présence de capteurs de radicaux libres ont montré que ces derniers jouent un rôle essentiel dans l'efficacité biologique des événements « K ». Les radicaux libres sont des espèces chimiques générées lors des premières étapes qui suivent les phénomènes d'ionisation. La présence d'un électron célibataire sur la couche externe de ces espèces, leur confère une réactivité très importante tant au point de vue thermodynamique (pouvoir oxydoréducteur élevé) que cinétique (grande vitesse).

La chimie bioradicalaire se développe sur toutes les cibles biologiques (ADN, protéines, lipides, ...), y compris sur l'eau (constituant majeur des mammifères). La décomposition des molécules d'eau par radiolyse conduit, en particulier, à la formation de radicaux hydroxyles OH. Ces derniers ont un pouvoir oxydant puissant qui se traduit par l'attaque de quasiment tous les matériaux biologiques (bases et groupes sucre-phosphates de l'ADN, acides aminés de peptides et de protéines, constituants lipidiques, lipoprotéines, ...). De nombreux travaux ont permis de caractériser à la fois les radicaux libres formés transitoirement sur les cibles biologiques et les produits issus de leur stabilisation.

Si les dommages radio-induits de l'ADN sont ceux qui ont été les plus étudiés, en raison principalement de leur rôle délétère au niveau des mutations génétiques et de la mort cellulaire, les lésions des protéines - moins cruciales pour la survie cellulaire - font actuellement l'objet de travaux accrus. L'établissement des mécanismes réactionnels ayant donné naissance à ces lésions reste un défi pour la recherche en protéomique et devrait permettre de mieux comprendre l'impact de l'oxydation des protéines sur les phénomènes de signalisation cellulaire.

La recherche a porté ces dernières années essentiellement sur les cassures simple et double brin, et à un degré moindre sur les dommages de base. Cependant, le niveau d'induction de ces lésions ne permet pas d'expliquer les effets létaux plus importants générés par les particules à fort potentiel ionisant (protons, neutrons, particules accélérées), comparés aux radiations à ionisation dispersée (rayons γ ou X). Cette observation a amené

Ward et Goodhead à prédire en microdosimétrie, à partir de la modélisation de traces de particules, la formation de sites multilésés de l'ADN : les lésions multiples localisées (ou LMDS) [32, 36]. Ces lésions ont été définies comme une accumulation de dommages de bases, et de cassures de brin, distribués sur les deux brins d'ADN, sur un ou deux tours d'hélice d'ADN. Elles seraient aussi formées à degré moindre par les radiations γ , en fin de parcours des électrons. Ces lésions de l'ADN sont à ce jour considérées comme étant parmi les plus délétères ; elles représentent un véritable défi pour la cellule, car la réparation de chacun des dommages fait intervenir généralement des protéines différentes, voire des mécanismes différents, et de plus, leur proximité pourrait compromettre l'efficacité des mécanismes de réparation. La réparation de la plupart des dommages composant les sites multilésés analysés est plus lente, moins efficace, voire quasi inexiste, suivant leur distribution les uns par rapport aux autres.

À faible dose, plutôt que la formation de CDB associée à une létalité cellulaire, on observe un défaut de réparation au niveau des sites multilésés de l'ADN et une augmentation de la mutagenèse ponctuelle. On ne connaît pas actuellement la proportion de telles lésions au niveau cellulaire. Les chiffres rapportés faisant état de la présence de 3 à 4 fois plus de ces sites multilésés formés par Gy par rapport aux CDB, sont très discutés : c'est l'un des axes de recherche actuels [37]. De même, il reste à déterminer à faible dose plus précisément la proportion des sites lésés qui, dans une cellule, pourraient être réparés fidèlement ou éliminés par apoptose, et de ceux qui, à l'inverse, pourraient avoir des effets délétères à long terme.

Effets sur les gènes

Les dommages non réversibles subis par l'ADN peuvent donner lieu à des mutations dont la fréquence est d'environ 10^{-5} à 10^{-6} par locus, dans le cas d'irradiation à fort débit et pour des gammes de doses de l'ordre du Gy.

Effets sur les chromosomes

Les dommages causés par les rayonnements ionisants sur l'ADN peuvent également provoquer des modifications du nombre et de la structure des chromosomes, dont on a observé que la fréquence augmentait avec la dose au-dessus de 20 mSv [16] chez les travailleurs sous rayonnement [38], les survivants de la bombe atomique et d'autres personnes exposées à des rayonnements ionisants. La relation dose-effet correspondant aux aberrations chromosomiques des lymphocytes sanguins humains a été caractérisée pour constituer un moyen utile de dosimétrie biologique au-dessus de 100 mSv.

Effets sur la survie des cellules

La cellule se défend. Le stress oxydatif déclenche la synthèse de molécules antioxydantes et d'enzymes inactivant ces radicaux et provoque en outre la transcription de nombreux gènes impliqués dans la signalisation cellulaire.

Dans les cellules, différents systèmes de signalisation sont activés après la traversée d'un électron. Les recherches poursuivies depuis 20 ans sur la réparation de l'ADN ont montré que des systèmes de détection cheminent constamment le long des molécules d'ADN et alertent, en cas de lésion, des mécanismes de réparation. Les lésions de l'ADN ou les modifications de la conformation de la chromatine sont détectées par des protéines de signalisation dont l'activité est modulée par le nombre de lésions en fonction de la dose, du débit de dose et du TEL. Ces protéines activent des transmetteurs qui sont des phosphokinases, lesquelles modulent, à leur tour, l'action de protéines intervenant :

- soit dans le contrôle du cycle cellulaire (dont l'arrêt favorise la réparation) ;
- soit dans la réparation de l'ADN ;
- soit dans le déclenchement de l'apoptose.

Certaines CSB sont rapidement réparées avec une demi-vie d'environ 5 minutes ; les CDB le sont plus lentement et parfois imparfaitement.

L'efficacité de l'élimination par la mort des cellules potentiellement mutantes varie avec la dose et le débit de dose. Elle est maximale pour les très faibles doses puisque dans ce cas, le système intracellulaire de signalisation (ATM-ATR) n'est pas activé et par conséquent la réparation de l'ADN n'est pas stimulée, aussi les cellules dont l'ADN a été sérieusement lésé meurent. Ce fait capital a été établi par deux séries d'expériences. La première [39] a montré que les doses aussi faibles que 1,2 mGy provoquent des CDB mais qu'après ces très faibles doses, on ne trouve aucun indice de réparation de ces lésions : les cellules lésées disparaissent vraisemblablement parce qu'elles meurent. La seconde [40] a fait le même constat dans d'autres conditions expérimentales.

L'apoptose joue un rôle important pour éliminer les cellules lésées, or elle est inducible mais son efficacité devient très faible pour des doses supérieures à environ 200 mSv.

En résumé, on peut retenir que le stress oxydatif provoqué par l'irradiation à faible dose induit des mécanismes de défense contre les agents d'oxydation. L'efficacité de ces mécanismes varie avec la dose. La probabilité de mutation varie avec le débit de dose [41]. L'influence du débit de dose sur la mutagénèse ou l'effet létal disparaît si les systèmes enzymatiques de réparation sont inhibés ou défaillants. Les phénomènes mis en évidence depuis une décennie (hyperradiosensibilité à faible dose, variations brutales de la radiosensibilité après une irradiation aiguë à dose élevée, diminution de la radiosensibilité après une irradiation à faible dose et faible débit) ne peuvent s'expliquer que par des variations de l'efficacité des systèmes de réparation ou de défense. La présence simultanée dans une cellule de nombreuses lésions de l'ADN rend la réparation moins efficace et les erreurs plus fréquentes [42], l'efficacité de la réparation varie donc avec la dose et le débit de dose.

Effets sur les tissus

Les cellules matures qui ne sont pas en voie de division sont relativement radiorésistantes, contrairement aux cellules en cours de division, qui sont radiosensibles et peuvent être détruites en nombre suffisant pour que le tissu s'atrophie. Il convient de noter en outre que si le volume de tissu irradié est assez petit ou que la dose est accumulée d'une manière assez progressive, la prolifération compensatoire des cellules survivantes peut considérablement réduire la gravité de la lésion.

À l'échelle du tissu, il faut souligner le rôle des contrôles par les cellules voisines (inhibition de la prolifération, échange de molécules de signalisation et de régulation par les canaux de jonctions intercellulaires, effet « bystander », sécrétion par les cellules voisines et le stroma de facteurs de régulation). Ces interactions entre cellules sont permanentes et jouent un rôle crucial dans la construction des tissus pendant l'embryogenèse, la croissance, le renouvellement de certains tissus à l'âge adulte et la réparation des tissus lésés. Dans le processus de癌érogénèse, il existe des interactions multiples entre la cellule siège d'un événement génétique potentiellement oncogène, les cellules voisines de même nature, et les divers éléments qui constituent le microenvironnement en particulier les cytokines, (notamment le *transforming growth factor* (TGF)- β qui joue un rôle capital dans la régulation de la prolifération cellulaire) qui peuvent, selon le contexte, ralentir ou accélérer cette transformation. Le microenvironnement peut arrêter ou stimuler la prolifération des clones de cellules en voie de癌érisation et agir sur l'instabilité génétique.

■ Risque癌érogène des rayonnements ionisants

La癌érogénicité des rayonnements ionisants, décrite dès le début du xx^e siècle du fait de l'observation de cancers de la peau et de leucémies chez les pionniers des radiations, a été depuis largement documentée suite à l'augmentation de différents types de cancers, chez les travailleurs ayant manipulé des peintures luminescentes au radium, les mineurs de roche, les

survivants de la bombe atomique, les malades soumis à des traitements de radiothérapie. Les expérimentations d'irradiation sur l'animal ont permis également d'obtenir des données complémentaires.

Cancer de la thyroïde

Depuis plus de 20 ans, l'incidence enregistrée du cancer de la thyroïde en France augmente en moyenne de 6,2 % chez les hommes et de 8,1 % chez les femmes. Bien qu'antérieure à la survenue de l'accident de Tchernobyl, cette augmentation est souvent perçue par le public comme une conséquence de cet accident. Le diagnostic à un stade précoce des cancers de la thyroïde a tendance à se généraliser. Sachant que l'observation de séries d'autopsies a montré qu'environ 15 % des personnes âgées de plus de 65 ans avaient un cancer différencié de la thyroïde (jamais diagnostiqué car n'entraînant pas de pathologies particulières), on peut comprendre que cette augmentation des dépistages explique l'augmentation d'incidence observée.

Dans ce contexte, la recherche des marqueurs [43] permettant de signer la nature radio-induite ou non d'une tumeur est particulièrement utile. Les tumeurs bénignes et malignes induites par irradiation mettent le plus souvent des années sinon des décennies à se développer et ne se distinguent en rien des tumeurs attribuables à d'autres causes. Jusqu'à présent, ni l'examen anatomopathologique, ni la recherche de mutations spécifiques dans des gènes connus comme étant impliqués et mutés dans la carcinogénèse (thyroïdienne par exemple), n'ont permis de différencier une tumeur radio-induite d'une tumeur sporadique. Toutefois, les nouveaux outils de la biologie moléculaire semblent très prometteurs.

Cancérogenèse et radon

Une controverse concerne le radon et les cancers du poumon chez l'homme. Certaines données épidémiologiques de type cas-témoin [44-46] suggèrent qu'un effet cancérogène caractérisé par un excès de risque relatif compris entre 0,08 et 0,16 par 100 Bq/m³, peut être observé pour une exposition résidentielle à un niveau de radon de 200 Bq/m³, ce qui correspond à une dose équivalente aux tissus bronchiques comprise entre 25 mSv et 75 mSv par an (625 à 1 875 mSv en 25 ans), selon les estimations des publications 65 et 66 de la CIPR. Ces études qui regroupent plus de 10 000 cancers du poumon ont une bonne puissance statistique. Toutefois, bien qu'il n'ait pas été observé dans ces études d'interaction significative entre exposition au radon et tabagisme (le risque est simplement multiplicatif), la démonstration d'un effet cancérogène du radon pour les faibles expositions nécessite à la fois la modélisation linéaire et la stratification sur le tabagisme, ce qui laisse une importante incertitude compte tenu de l'effet majeur du tabac. Il aurait fallu en particulier corriger les données pour tenir compte du tabagisme passif chez le non-fumeur. Par ailleurs, comme l'admettent les auteurs [44] un effet-seuil n'est pas exclu pour les expositions inférieures à 150 Bq/m³. On peut en outre rappeler ici quelques données expérimentales mettant en évidence l'extrême complexité de la relation dose-effet. Chez le rat de laboratoire très sensible à l'effet cancérogène du radon pour des expositions cumulées à fort débit, une relation complexe lie l'efficacité du radon à la dose et au débit [47]. Aux doses cumulées les plus faibles (équivalentes à moins de 100 mSv en dose efficace chez l'homme) seuls les forts débits (liés aux concentrations de plusieurs milliers de Bq/m³ de radon dans l'air inhalé) sont associés au cancer. Aux doses cumulées moyennes et fortes, l'efficacité cancérogène du radon croît en fonction inverse du débit, comme cela a été décrit pour les mineurs d'uranium fortement exposés. Il serait dès lors important que les épidémiologistes tiennent compte des paramètres de débit, que le simple enregistrement passif des produits de filiation du radon en un point de l'habitat ne peut évidemment modéliser.

Il demeure que l'exposition au radon à 200 Bq/m³ contribue à une exposition tissulaire cumulée de plusieurs centaines de mSv en dose équivalente. Ce n'est pas à proprement parler une faible dose. On peut donc se préoccuper légitimement

d'en prévenir les conséquences, d'autant que les interactions de signalisation cellulaire par effet *bystander* entre les agressions cumulées au tabac et au radon peuvent créer les conditions d'un débordement des défenses contre le stress génotoxique [48]. Néanmoins, même si on retient l'hypothèse de linéarité, l'impact sanitaire d'une mesure de prévention visant à réduire l'exposition domestique au-dessous de 200 Bq/m³ serait décevant [49] et ceci pour une raison très simple : selon le rapport de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) de 2000, 91 % des expositions domestiques (sous réserve d'un biais d'échantillonnage des habitations étudiées) sont situées au-dessous de ce niveau. Un tout autre résultat serait acquis si on évitait l'exposition à la fumée de cigarette, cette mesure affecterait l'ensemble des expositions domestiques au radon et ferait chuter le nombre de cancers du poumon, éventuellement imputables au radon, d'un incontestable facteur 10.

Mécanismes de cancérogenèse

Il est établi que les radiations ionisantes, à des doses de quelques centaines de mSv, présentent un risque cancérogène. Cependant, concernant le risque d'induction de tumeur par de très faibles doses, la situation est discutée, tout en représentant un enjeu sociétal important (exposition des travailleurs du nucléaire, exposition de la population au radon, examens diagnostiques en médecine, ...). Les mécanismes moléculaires à l'origine des effets biologiques induits par les radiations ionisantes, comportent encore des questions non résolues. C'est le cas des dommages de l'ADN radio-induits, dont l'induction en absence de réparation non fautive constitue la première étape du processus de cancérogenèse. La cancérogenèse radio-induite n'est pas la suite d'étapes indépendantes que l'on croyait, mais un processus darwinien qui doit, l'une après l'autre, forcer des barrières de défense très efficaces cellulaires, tissulaires et immunologiques auxquelles participent plusieurs centaines de gènes et d'enzymes. En transcrivant des gènes différents selon la dose et le débit de dose (certains pour des doses de l'ordre du mSv), les organismes pluricellulaires ont élaboré contre les rayonnements ionisants une défense au moindre coût. Tout d'abord, la cellule ne subit pas passivement l'accumulation des lésions causées par les rayonnements ionisants. Elle se défend en activant des systèmes enzymatiques qui éliminent les espèces actives de l'oxygène créées par l'irradiation et susceptibles d'endommager l'ADN.

La probabilité de mutation par unité de dose n'est donc pas constante quels que soient la dose et le débit de dose, et le processus de cancérogenèse, une fois initié dans une cellule, n'évolue pas indépendamment des lésions éventuelles des cellules environnantes. Les relations entre la cellule lésée et les cellules environnantes jouent un rôle essentiel. Des systèmes de signalisation intercellulaire informent chaque cellule sur le nombre de cellules environnantes ayant été lésées. Le processus de cancérogenèse se heurte alors à des mécanismes efficaces de défense à l'échelle du tissu. Les mécanismes qui agissent dans l'embryogenèse et pour diriger la réparation tissulaire après une agression semblent intervenir pour contrôler la prolifération d'une cellule, même quand celle-ci est devenue précancéreuse et autonome.

Enfin, les systèmes de surveillance mis en œuvre par les cellules saines de l'organisme sont capables d'éliminer des clones de cellules transformées, comme le montrent les échecs des greffes de cellules tumorales ainsi que la forte augmentation de la fréquence de certains cancers chez les sujets immunodéprimés.

Données animales

Si l'expérimentation animale ne peut se substituer à l'épidémiologie pour dériver des coefficients de risque pour l'homme, elle permet néanmoins de donner des indications générales

“ Point essentiels

Réponse cellulaire et tissulaire en fonction de la dose d'irradiation reçue

Quand la dose ou le débit de dose sont très faibles, les systèmes de détection et de signalisation intracellulaire ne sont pas déclenchés et les cellules s'abstiennent de toute réparation des cassures doubles brins (CDB), ce qui entraîne la mort de la plupart de ces cellules au moment de la mitose. Cette élimination protège l'organisme contre les cellules potentiellement susceptibles de devenir cancéreuses.

Pour des doses un peu plus élevées (quelques mSv et environ 10 mSv), la cellule réagit en stimulant des mécanismes de défense (capteurs de radicaux et antioxydants, déméthylase), des processus de réparation et en déclenchant éventuellement la mort cellulaire programmée (apoptose) de cellules potentiellement mutantes dont l'ADN a été endommagé. Ce phénomène apparaît pour des doses de l'ordre de l'irradiation naturelle, ce qui permet d'en réduire ou d'en supprimer les effets potentiellement nocifs. Il peut avoir pour origine soit la cellule lésée, soit les cellules saines de son environnement. Grâce à des technologies récentes, on peut suivre l'induction de CDB après de telles doses dans les cellules humaines : en dessous de 1 à 2 mGy les systèmes de signalisation du dommage et de réparation des CDB ne sont pas encore activés et les cellules endommagées meurent en déclenchant leur mort programmée par apoptose.

Pour des doses et débits de doses plus élevés (au-delà de quelques dizaines de mSv), l'intégrité fonctionnelle du tissu ne permettrait pas d'éliminer les cellules endommagées. Les mutations peuvent s'accumuler à travers le processus d'instabilité génomique. En revanche, le nombre de cellules lésées ne permet plus leur élimination pure et simple. Les mutations peuvent s'accumuler à travers le processus d'instabilité génomique. Les systèmes de réparation sont alors activés pour permettre la survie cellulaire et préserver les fonctions des tissus ce qui aboutit généralement à une réparation fidèle mais expose les cellules à un risque de réparation fautive. Le risque de réparation fautive croît avec la dose et le débit de dose en fonction du nombre de lésions de l'ADN simultanément présentes dans la cellule. À partir de quelques centaines de mGy, une prolifération cellulaire compensatrice est stimulée, ce qui augmente encore le risque de réparation fautive et permet à certaines cellules d'échapper aux processus de maintien de l'intégrité tissulaire et au contrôle de la prolifération. Ces mécanismes d'échappement varient considérablement selon les tissus, la nature des cellules initiées (cellules souches ou progéniteurs) et le type de tumeur. L'inhibition de la division cellulaire se manifeste rapidement après l'exposition et varie donc tant avec le niveau de dose qu'avec le débit de dose reçu. Mesurée en fonction de la capacité de prolifération, la survie des cellules en cours de division tend à décroître de façon exponentielle avec l'augmentation de la dose, 1 à 2 Gy suffisant en général pour réduire de moitié le nombre de cellules survivantes.

lesquels on ne disposait pas de données épidémiologiques ont ainsi pu être mis en œuvre éclairant :

- le rôle de la qualité du rayonnement : X, gamma, bêta, alpha, neutrons, protons, fragments de fission [50] ;
- le rôle du débit et du fractionnement de dose et celui de l'hétérogénéité de dose résultant de la contamination interne [51] ;
- le rôle des expositions combinées [16].

Peu d'études néanmoins permettent de mettre en évidence directement le rôle des faibles doses. Ainsi, malgré les conditions potentielles favorables, propres à l'expérimentation animale : maîtrise des conditions d'exposition, homogénéité génétique des espèces de laboratoire, faible durée de vie des rongeurs permettant la duplication des études, analyse histopathologique systématique, le faible nombre relatif de l'ensemble des sujets observés (de quelques dizaines de milliers de rats et souris et quelques milliers de chiens beagle) ne permet pas à l'analyse statistique d'établir ou d'exclure l'existence d'un risque cancérogène pour les doses inférieures à 100 mSv ; en général on n'observe pas d'excès de tumeurs au-dessous de 500 mGy avec les rayonnements de faible TEL [16].

Une large dispersion selon les espèces et selon les tissus considérés caractérise les résultats bruts en matière de relation dose-effet [52] : toutes les formes de relation sont possibles, fortement influencées par les taux spontanés de cancer dans les tissus et organes. Les relations incluent des pentes constamment négatives comme dans le cas des sarcomes histiocytaires de la souris RFM. Certains tissus sont extrêmement radiosensibles à l'induction tumorale, comme la glande mammaire du rat femelle Sprague Dawley exprimant un excès net à partir d'une irradiation par des neutrons de fission dès 10 mGy. Chez la souris, l'induction de leucémies myéloïdes chez la souris RFM, de cancers de l'ovaire chez les souris Balb-c et BC3F1 et de la mamelle dans la lignée Balb-c sont des exemples rares d'induction de tumeurs dans la gamme de 100 à 500 mSv [16].

Bien que le modèle « souris » soit en général compatible avec l'hypothèse d'une relation linéaire sans seuil pour la cancérogenèse concernant l'ensemble des organes [53-57], la très grande majorité des études conduites ne comportent pas d'analyse histopathologique complète des tissus. Dans le meilleur des cas, seules les lésions repérées à l'autopsie font l'objet d'un prélèvement, or bon nombre de lésions tumorales des organes endocrines et du cerveau ne peuvent être discernées macroscopiquement. Dans un certain nombre d'études la mortalité est supposée refléter l'incidence tumorale [58]. Cette conclusion s'applique aussi aux groupes témoins révélant en fait la susceptibilité élevée des souches de souris à des tumeurs fatales dont un grand nombre sont peu extrapolables à l'homme.

Les études d'irradiation externe chez le rat, qui soutiennent une forte atténuation de l'effet cancérogène des rayonnements de faible TEL à faible dose et faible débit [59], sont difficilement compatibles avec l'hypothèse de linéarité dans la gamme des plus faibles expositions. En contamination interne, cette atténuation due au débit est particulièrement évidente, notamment après contamination pulmonaire par les émetteurs bêta et gamma [60] et après exposition au radon [61]. Des relations à seuil sont par ailleurs établies pour les tumeurs pulmonaires induites par les aérosols d'émetteurs alpha chez le rat [62] et pour les tumeurs osseuses du chien induites par le radium et le strontium [63]. Il faut cependant noter que l'atténuation due au débit demeure controversée dans le cas des tumeurs de la thyroïde après exposition à l'iode 131 [64].

La métá-analyse complète des résultats de l'expérimentation animale reste à faire, cependant dans une métá-analyse récente [65] la notion d'un effet non monotone des faibles doses se dégage en expérimentation animale : pour les plus faibles expositions un déficit significatif de tumeurs est observé dans un nombre élevé de séries expérimentales.

Il n'y a pratiquement plus d'expérimentation animale descriptive en radiocancérogenèse depuis le milieu des années 1990. L'époque récente est recentrée sur la génomique fonctionnelle, les expérimentateurs privilégiant l'étude de souches particulières, faisant une large place aux animaux transgéniques

destinées aux extrapolations dans des domaines où l'épidémiologie est muette. De multiples protocoles d'exposition pour

et aux constructions *knock-out* qui permettent d'individualiser les paramètres biologiques (déficit de réparation de l'ADN, instabilité génétique, rôle de l'apoptose...) dans la séquence complexe des événements [66]. Ce type de recherche est régulièrement évalué dans le cadre des programmes européens, notamment par le groupe EULEP (European Late Effects Project : <http://eulep.anat.cam.ac.uk/>).

■ Effets héréditaires

Les effets héréditaires résultent des effets de l'irradiation avant la conception (lésions des chromosomes de la lignée germinale [spermatozoïdes et ovules]). Ces lésions comportent un risque de transmission des anomalies dans la descendance de l'individu exposé.

Données disponibles

Quoique bien documentés pour d'autres organismes vivants, les effets héréditaires de l'irradiation n'ont jamais été observés chez les humains. Les enquêtes épidémiologiques dans les populations humaines irradiées (après irradiation médicale, survivants de la bombe atomique ou travailleurs) n'ont à ce jour pas mis en évidence d'accroissement des pathologies héréditaires pour des doses de rayonnements ionisants compatibles avec la survie et la procréation. En particulier, les études des populations qui vivent dans des zones à « forte » radioactivité ambiante en Chine et en Inde confirment l'absence d'effet observable pour des irradiations de plusieurs dizaines de mSv par an.

Les données d'Hiroshima et de Nagasaki [67] constituent la seule base sur laquelle s'appuyer (70 000 grossesses entre 1948 et 1953). Elles n'ont pas permis la mise en évidence sur deux générations d'effets héréditaires pouvant être en relation avec l'exposition parentale aux rayonnements tels que : grossesses à issue défavorable, décès chez les nouveau-nés, tumeurs malignes, translocations chromosomiques équilibrées, aneuploïdie des chromosomes sexuels, altérations des phénotypes de protéines sériques ou érythrocytaires, changements du sex-ratio ou troubles de la croissance et du développement. Les données de mortalité, de malformations congénitales et de mort précoce ne montrent pas de différence entre parents irradiés et non irradiés.

Les arguments qui mettent en doute la notion d'absence d'effets héréditaires sont les suivants :

- la difficulté de mise en évidence d'effets héréditaires chez l'homme du fait d'une nouvelle génération tous les 20 à 30 ans ;
- le fait que les mutations provoquées par les rayonnements ionisants sont le plus souvent récessives et par conséquent non exprimées dans les premières générations (sauf en cas de consanguinité) ;
- la mise en évidence chez la souris d'une instabilité du génome après une irradiation effectuée avant la conception (effet qui serait transmis par la lignée germinale de parents irradiés à leur descendance). Chez l'être humain cependant, de tels effets transgénérationnels n'ont à ce jour jamais été observés. Les investigations cytogénétiques sur les enfants des survivants d'Hiroshima (personnes exposées à 400 mSv ou moins) ont débuté en 1968 et ne montrent pas de différence (recherche d'aberrations chromosomiques) entre les enfants de parents exposés et non exposés aux rayonnements ionisants [67].

Estimation du risque

Par conséquent, l'estimation des risques d'effets héréditaires des rayonnements dépend dans une grande mesure de l'interpolation des conclusions tirées de l'observation de souris et d'autres animaux de laboratoire. Dans son rapport de 2001, l'UNSCEAR [68] estime sur la base également d'hypothèses de prudence que, pour une irradiation des parents de 100 mGy, on attendrait un excès d'environ 400 maladies à composante

héritaire par million d'habitants, soit une incidence de 0,4 % à la première génération et 0,2 % à la génération suivante. Ceci représenterait moins d'un dixième du risque de cancer mortel pour la même irradiation.

Le risque pour la descendance a été estimé par prudence par la CIPR dès 1977 (Publication 26) [69] à 25 % pour 1 Sv ; ce risque a été diminué depuis en l'absence d'arguments nouveaux, à 20 % ($0,5 \times 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$) dans la CIPR 60 [2] et serait de 5 % dans la future publication et ceci toujours par précaution. Le dernier rapport du BEIR VII de 2005 confirme cette tendance.

Sur la base des informations disponibles, il apparaît que l'homme est remarquablement radiorésistant, à la fois pour les effets sur le phénotype de la descendance et pour la présence d'aberrations chromosomiques. La raison probable de cette résistance réside dans la capacité d'éliminer la majorité des défauts, soit durant la maturation du gamète, soit dans les premiers jours à semaines suivant la fécondation.

■ Autres pathologies

Les maladies radio-induites autres que les cancers affectant les systèmes cardiovasculaire, respiratoire et digestif étaient jusqu'alors considérées comme appartenant à la famille des effets déterministes, avec des seuils de dose relativement élevés estimés entre 4 et 5 Gy (suivant l'affection et l'organe). Il apparaît maintenant que ces maladies peuvent être induites par des doses inférieures avec des seuils assez bas : 250 mGy pour les cataractes par exemple, 500 mGy pour les effets cardiovasculaires [4]. Ce point est particulièrement mis en évidence par le suivi à long terme des survivants d'Hiroshima et Nagasaki (Life Span Study) [70] et de nouvelles études sur des populations exposées à des doses relativement faibles sont en cours. La difficulté est qu'une large proportion (près de 50 %) des études existantes est inexploitable en ce qui concerne les effets autres que les cancers. L'une des difficultés est que la plupart des données proviennent des cohortes de malades irradiés pour des raisons médicales (maladie bénigne ou radiodiagnostic), parmi lesquelles les affections cardiovasculaires prédominent. Par exemple, le risque de maladie coronarienne augmente avec une dose au cœur entre 1,6 et 3,9 Gy. Les effets autres que le cancer sont rendus crédibles par le fait que les résultats provenant des études sur la mortalité sont cohérents avec ceux provenant des études sur la morbidité. Les mécanismes biologiques qui président à l'induction de telles affections demeurent encore inconnus. Des mécanismes impliquant une atteinte primaire des microvaisseaux du péricarde et du myocarde, une origine monoclonale des lésions d'athéromatose ou une origine inflammatoire sont évoqués, sans qu'il soit possible d'en faire une démonstration convaincante. La dernière session de l'UNSCEAR (2006) a conclu sur ce sujet en indiquant que des études complémentaires, épidémiologique et biologique sur les mécanismes induits étaient nécessaires avant de conclure sur ce sujet.

Un très grand nombre de pathologies non spécifiques : asthénie, anémie, infections diverses, troubles cardiovasculaires, pathologies digestives, troubles de la reproduction, troubles du comportement, ont été attribués à l'exposition aux rayonnements dans les pays de l'ex-URSS touchés par Tchernobyl [71]. Dans leur très grande majorité ces symptômes sont retrouvés dans les situations de détresse sociale sans exposition aux rayonnements. Dans le cas des populations de la région il n'existe pas en particulier de relation entre le niveau d'exposition et la manifestation de ces symptômes, l'hypothèse largement prévalente est donc d'en attribuer la cause au stress, à la désorganisation économique et sanitaire et à la perturbation du mode de vie. La situation créée chez les évacués est en ce sens particulièrement démonstrative de la prudence avec laquelle il est nécessaire d'envisager les mesures d'évacuation.

Toutefois dans le contexte actuel de la reconnaissance de pathologies du même type comme le syndrome de fatigue chronique ou celui de la guerre du Golfe, l'implication conjointe de facteurs propres au stress et à la présence de facteurs d'agression dans l'environnement reste une hypothèse à envisager. Le cas des survivants de Hiroshima et Nagasaki pose

un problème à ce titre. On remarque en effet que la mortalité pour causes autres que le cancer est nettement liée à la dose, en particulier pour les effets cardiovasculaires et ceci dès le niveau de dose de 500 mSv [4]. Les mécanismes d'induction de ce type de pathologie ne sont pas identifiés. Une hypothèse qui a récemment été avancée [72] fait jouer à l'irradiation du cerveau un rôle particulier dans la sécrétion de facteurs de nature endocrine, par analogie avec des observations faites sur l'irradiation du bulbe olfactif chez les rongeurs qui conduit à une modulation importante des réactions au stress. Cette hypothèse s'appuie sur une relation entre le niveau d'exposition (entre 30 et 170 mGy) chez les liquidateurs et la survenue de troubles vasculaires, psychiques et endocrines [72, 73]. Bien que l'hypothèse reste fragile et qu'elle ne soit pas vérifiée dans les groupes de patients en radiothérapie, il n'est pas à exclure qu'aux facteurs de stress liés à la situation sociale très perturbée, soit surajoutée, pour quelques groupes exposés dans la gamme de la centaine de mSv, une réaction spécifique à l'irradiation. Cette hypothèse peut trouver des explications dans les réponses cellulaires à l'irradiation, notamment par les réponses de type « bystander » mais elle n'est pas envisageable pour les très faibles débits de dose.

■ Aspects juridiques

La loi du 25 octobre 1919 a étendu aux maladies professionnelles le régime juridique et les prestations instituées par la loi de 1898 pour les accidents du travail. Ces textes qui marquent une évolution importante du droit social par rapport aux notions du Code civil ont été intégrés dans le Code de la Sécurité Sociale (CSS) par la loi du 30 octobre 1946. L'article L 461-1 alinéa 2 stipule qu'« une maladie est d'origine professionnelle si elle est inscrite dans un des tableaux annexés au Code de la Sécurité Sociale. Ceux-ci sont créés et modifiés par décret après avis du Conseil supérieur de prévention des risques professionnels (CSPRP) ».

Depuis 1993 (CSS Art L461-1 alinéa 3 et 4), une voie complémentaire de reconnaissance des maladies professionnelles est ouverte, pour les maladies inscrites dans un tableau mais dont les conditions administratives ne sont pas toutes remplies (alinéa 3), ou pour certaines maladies non inscrites, dans le cas de décès ou d'indemnité partielle permanente d'au moins 25 % lorsque le lien professionnel peut être établi. La Caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) prend en compte ces cas après avis du comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP).

En outre (article D.461-25 du CSS), la surveillance médicale des cancers professionnels a été étendue dans la période post-professionnelle : « La personne qui au cours de son activité salariée a été exposée à des agents cancérogènes (décret n° 95-16 du 4 janvier 1995, art. 6) figurant dans les tableaux visés à l'article L. 461.2 du Code de la Sécurité Sociale ou au sens de l'article R. 231-56 du Code du travail et de l'article 1^{er} du décret n° 86-1103 du 2 octobre 1986, peut demander, si elle est inactive, demandeur d'emploi ou retraitée, à bénéficier d'une surveillance médicale post-professionnelle prise en charge par la Caisse primaire d'assurance maladie ou l'organisation spéciale de sécurité sociale. Les dépenses correspondantes sont imputées sur le fonds d'action sanitaire et social. Cette surveillance post-professionnelle est accordée par l'organisation mentionnée à l'alinéa précédent sur production par l'intéressé d'une attestation d'exposition remplie par l'employeur et le médecin du travail. »

Le tableau définissant les affections imputées aux rayonnements ionisants est le tableau n° 6 des tableaux du régime général créé le 4 janvier 1931 et mis à jour le 22 juin 1984 (Tableau 3).

Ce tableau comporte des affections de caractère déterministe, ne se manifestant qu'au-delà de seuils de doses assez élevés. Leur mise en évidence en milieu professionnel revêt donc un caractère accidentel témoignant du non-respect des prescriptions réglementaires. Cependant, comme pour les trois affections cancéreuses qui y figurent, leur reconnaissance est placée sous le régime de la présomption d'origine professionnelle il n'y a pas à en justifier la relation de causalité à partir du moment où sont remplies les conditions de délai de prise en charge et où les travaux effectués peuvent se rattacher à la liste indicative énumérée en colonne de droite.

En 2001, 2002 et 2003, 25, 27 et 26 maladies professionnelles respectivement ont été reconnues au titre du tableau 6 (Direction des relations du travail, Conditions de travail, bilan 2005, Ministère de l'emploi, du travail et de la cohésion sociale). En 2004, sur un effectif surveillé de 255 321 travailleurs, la dose collective totale était de 63,7 hommes.Sv, la dose individuelle moyenne de 0,25 mSv, et parmi ceux dont la dose enregistrée était non nulle la dose moyenne était de 2,33 mSv. Si l'on appliquait le coefficient nominal de 4 % par Sv recommandé par l'UNSCEAR 2000 [16] pour connaître le risque de cancer fatal sous l'hypothèse de relation linéaire sans seuil, on devrait s'attendre à trois cancers professionnels par an, il est donc très improbable que le nombre de cancers professionnels reconnus actuellement dans le régime du tableau 6 sous-évalue le risque global des faibles doses en milieu professionnel.

Tableau 3.

Tableau n°6 des tableaux du régime général.

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces affections
Anémie, leucopénie, thrombopénie ou syndrome hémorragique consécutifs à une irradiation aiguë	30 jours	Tous travaux exposant à l'action des rayons X ou des substances radioactives naturelles ou artificielles ou à toute autre source d'émission corpusculaire, notamment :
Anémie, leucopénie, thrombopénie ou syndrome hémorragique consécutifs à une irradiation chronique	1 an	- extraction et traitement des minéraux radioactifs ;
Blépharite ou conjonctivite	7 jours	- préparation des substances radioactives ;
Kéatite	1 an	- préparation des produits chimiques et pharmaceutiques radioactifs ;
Cataracte	10 ans	- préparation et application des produits luminescents radifères ;
Radiodermites aiguës	60 jours	- recherches ou mesures sur les substances radioactives et les rayons X dans les laboratoires ;
Radiodermites chroniques	10 jours	- fabrication d'appareils pour radiothérapie et d'appareil à rayons X ;
Radio-épithéliite aiguë des muqueuses	60 jours	- travaux exposant les travailleurs au rayonnement dans les hôpitaux, les sanatoriums, les cliniques, les dispensaires, les cabinets médicaux, les cabinets dentaires et radiologiques, dans les maisons de santé et les centres anticancéreux ;
Radiolésions chroniques des muqueuses	5 ans	- travaux dans toutes les industries ou commerces utilisant les rayons X, les substances radioactives, les substances ou dispositifs émettant les rayonnements indiqués ci-dessus.
Radionécrose osseuse	30 ans	
Leucémies	30 ans	
Cancer bronchopulmonaire primitif par inhalation	30 ans	
Sarcome osseux	50 ans	

Tableau 4.

Maladies provoquées par les radiations ionisantes.

Diagnostic	Pays							
	B	D	EL	E	F	I	S	UK
Allergies (100)	-	-	-	-	-	8	-	-
Cancer (110)	5	365	-	-	14	1	1	-
Cardiovasculaire (120)	-	-	-	-	-	3	-	-
Oculaire (140)	-	-	-	-	3	3	-	-
Hématologique (160)	5	-	-	-	4	-	-	-
Auditif (170)	-	-	-	1	-	2	-	-
Hépatologique (180)	-	-	1	-	-	-	-	-
Cutané (190)	-	1	-	1	1	-	-	-
Pulmonaire (210)	-	3	-	-	-	3	-	-
Autres (998)	-	11	-	1	-	23	-	-
Inconnu (999)	-	-	-	-	-	17	-	5
Total	10	380	1	3	22	60	1	5
Incidence/10 ⁶	3,7	11	0,5	0,3	1,4	3,1	0,2	0,2

B : Belgique ; D : Allemagne ; EL : Grèce ; E : Espagne ; F : France ; I : Italie ; S : Suède ; UK : Royaume-Uni.

La reconnaissance des maladies professionnelles dues aux irradiations n'est pas homogène en Europe. Conformément aux recommandations de la Commission les affections suivantes devraient être reconnues :

- 110 (cancers) ;
- 140 (lésions oculaires) ;
- 190 (effets irritants sur la peau et les muqueuses) ;
- 200 (troubles neurologiques) ;
- 998 (affections non dénommées ailleurs : alopecie, pathologie de la reproduction, troubles du squelette).

La Belgique (B) ne reconnaît que les catégories 110, 140, 190 et 200 ; la France (F) 110, 140 et 190, mais aussi 160 (troubles hématologiques). Le Royaume-Uni ne reconnaît que les catégories 110, 140 et 190.

En 1995, l'enquête EUROSTAT [74] a recensé les données par pays (Tableau 4). Aucun cas n'a été signalé par le Danemark (DK), l'Irlande (I), le Luxembourg (L), les Pays-Bas (NL), l'Autriche (A), le Portugal (P) et la Finlande (FIN).

Il est intéressant de remarquer que la majorité des cancers observés en Allemagne proviennent du secteur minier de l'ex-RDA (266/365) les autres contributions sont celles de la métallurgie, de la construction, du commerce et de l'industrie chimique. L'Italie se caractérise par un nombre important de cas inattendus dont une fraction significative vient du secteur de la santé, ce qui pourrait traduire un contournement des restrictions d'entrée dans les listes reconnues (EUROSTAT).

Conclusion

Un immense travail de recherche reste à faire, en particulier en radiobiologie et en modélisation de la cancérogenèse radio-induite, pour mieux comprendre et quantifier l'effet des faibles et très faibles doses, en prenant en compte en particulier l'effet sur les cellules voisines, l'instabilité génétique, les phénomènes d'adaptation, les expositions chroniques, les différences de sensibilité aux rayonnements et l'exposition à des associations de génotoxiques.

Remerciements : Les auteurs remercient le Dr D. Hubert, le Dr C. Gallin-Martel et Mme F. Mallard pour leur précieuse collaboration.



Références

- [1] Gauron MC, Boulay MH. Radioprotection. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Toxicologie - Pathologie professionnelle, 16-700-A-10, 2006.
- [2] ICRP. Publication 60. Recommendations of the international commission on radiological protection. *Ann ICRP* 1991;**21**:1-3.
- [3] Décret 2003-296 du 31/03/2003 relatif à la protection des travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants. *JO* 2003;5779-87.
- [4] Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: solid cancer and non cancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 2003;**160**:381-407.
- [5] Preston DL, Pierce DA, Shimizu Y, Cullings HM, Fujita S, Funamoto S, et al. Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiat Res* 2004;**162**:377-89.
- [6] Pierce DA. Mechanistic models for radiation carcinogenesis and the atomic bomb survivor data. *Radiat Res* 2003;**160**:718-23.
- [7] Ron E. Cancer risks from medical radiation. *Health Phys* 2003;**85**:47-59.
- [8] Boice JD, Preston D, Davis FG, Monson RR. Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. *Radiat Res* 1991;**125**:214-22.
- [9] Berrington A, Darby SC, Weiss HA, Doll R. 100 years of observation on British Radiologists: mortality from cancer and other causes 1987-1997. *Br J Radiol* 2001;**74**:507-19.
- [10] Hornung RW, Meinhardt TJ. Quantitative risk assessment of lung cancer in US uranium miners. *Health Phys* 1987;**52**:417-30.
- [11] Pierce DA, Preston DL. Radiation-related risk at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2000;**154**:178-86.
- [12] Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. BEIR VII Phase 2 Board on Radiation Effects Research (BRER) 2006. <http://newtonnapedu/books/030909156X/html/>.
- [13] Tubiana M, Aurengo A, Averbeck D, Bonnin A, Le Guen B, Masse R, et al. La relation dose-effet et l'estimation des effets cancérogènes des faibles doses de rayonnements ionisants, rapport commun Académie des Sciences et Académie Nationale de Médecine. Éditions Nucléon, diffusion EDP sciences 2005. http://wwwacademie-medecinefr/upload/base/rapports_228_fichier_liertf. http://wwwacademie-sciencesfr/publications/rapports/pdf/dose_effet_07_04_05pdf.
- [14] Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, Lindsay JP, Yaffe MJ, Dinner PJ, et al. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 1989;**321**:1285-9.
- [15] Howe GR, McLaughlin J. Breast cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with breast cancer mortality in the atomic bomb survivors study. *Radiat Res* 1996;**145**:694-707.
- [16] UNSCEAR. *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources, effects and risks of ionising radiation. Report to the General Assembly, with Annexes*. New York: United Nations; 2000.
- [17] Schofield GB. Epidemiological studies of radiation workers: preliminary communication. *J R Soc Med* 1982;**75**:450-6.
- [18] Wheldon TE, Mairs RJ, Barrett A. Causality of relationship between paternal radiation exposure and leukaemia incidence in the children of Sellafield workers. *Int J Radiat Biol* 1992;**61**:565-6.
- [19] Darby SC, Doll R. Fallout, radiation doses near Dounreay, and childhood leukaemia. *BMJ* 1987;**294**:603-7.
- [20] Viel JF, Richardson ST. Childhood leukaemia around the La Hague nuclear waste reprocessing plant. *BMJ* 1990;**300**:580-1.
- [21] Viel JF, Richardson S, Danel P, Boutard P, Malet M, Barrelier P, et al. Childhood leukemia incidence in the vicinity of La Hague nuclear-waste reprocessing facility (France). *Cancer Causes Control* 1993;**4**:341-3.
- [22] Viel JF, Pobel D, Carre A. Incidence of leukaemia in young people around the La Hague nuclear waste reprocessing plant: a sensitivity analysis. *Stat Med* 1995;**14**:2459-72.
- [23] Guizard AV, Boutou O, Pottier D, Troussard X, Pheby D, Launoy G, et al. The incidence of childhood leukaemia around the La Hague nuclear waste reprocessing plant (France): a survey for the years 1978-1998. *J Epidemiol Community Health* 2001;**55**:469-74.
- [24] Boutou O, Guizard AV, Slama R, Pottier D, Spira A. Population mixing and leukaemia in young people around the La Hague nuclear waste reprocessing plant. *Br J Cancer* 2002;**87**:740-5.

- [25] Boutou O, Spira A. Risk of stillbirths and paternal occupational exposure to ionizing radiation. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2000; **48**: 107-9.
- [26] Hill C, Laplanche A. Overall mortality and cancer mortality around French nuclear sites. *Nature* 1990; **347**: 755-7.
- [27] Evrard AS, Hemon D, Morin A, Laurier D, Tirmarche M, Backe JC, et al. Childhood leukaemia incidence around French nuclear installations using geographic zoning based on gaseous discharge dose estimates. *Br J Cancer* 2006; **94**: 1342-7.
- [28] Rudant J, Baccaini B, Ripert M, Goubin A, Bellec S, Hemon D, et al. Population-mixing at the place of residence at the time of birth and incidence of childhood leukaemia in France. *Eur J Cancer* 2006; **42**: 927-33.
- [29] Kinlen L. Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain. *Lancet* 1988; **2**: 1323-7.
- [30] Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L, Howe G, Kato I, Armstrong BK, et al. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat Res* 1995; **142**: 117-32.
- [31] Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* 2005; **331**: 77.
- [32] Goodhead DT. Spatial and temporal distribution of energy. *Health Phys* 1988; **55**: 231-40.
- [33] NCRP. *National Council on Radiation Protection and Measurements n°64, Influence of dose and its distribution in time on dose response relationships for low LET radiation*. Library of Congress USA; 1980.
- [34] Fayard B, Touati A, Abel F, Herve du Penhoat MA, Despiney-Bailly I, Gobert F, et al. ACell inactivation and double-strand breaks: the role of core ionizations, as probed by ultrasoft X rays. *Radiat Res* 2002; **157**: 128-40.
- [35] Champion C, L'hoir A, Politis MF, Fainstein PD, Rivarola RD, Chetioui A. A Monte Carlo code for the simulation of heavy-ion tracks in water. *Radiat Res* 2005; **163**: 222-31.
- [36] Brenner DJ, Ward JF. Constraints on energy deposition and target size of multiply damaged sites associated with DNA double-strand breaks. *Int J Radiat Biol* 1992; **61**: 737-48.
- [37] Eot-Houllier G, Eon-Marchais S, Gasparutto D, Sage E. Processing of a complex multiply damaged DNA site by human cell extracts and purified repair proteins. *Nucleic Acids Res* 2005; **33**: 260-71.
- [38] Thierens H, Vral A, Barbe M, Meijlaers M, Baeyens A, Ridder LD. Chromosomal radiosensitivity study of temporary nuclear workers and the support of the adaptive response induced by occupational exposure. *Int J Radiat Biol* 2002; **78**: 1117-26.
- [39] Rothkamm K, Löbrich M. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; **100**: 5057-62.
- [40] Collis SJ, Schwaninger JM, Ntambi AJ, Keller TW, Nelson WG, Dillehay LE, et al. Evasion of early cellular response mechanisms following low level radiation induced DNA damage. *J Biol Chem* 2004; **279**: 49624-32.
- [41] Vilenchik MM, Knudson AG. Inverse radiation dose-rate effects on somatic and germ-line mutations and DNA damage rates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; **97**: 5381-6.
- [42] Dikomey E, Brammer I. Relationship between cellular radiosensitivity and non-repaired double-strand breaks studied for different growth states, dose rates and plating conditions in a normal fibroblast line. *Int J Radiat Biol* 2000; **76**: 773-81.
- [43] Chevillard S, Ugolin N, Vielh P, Ory K, Levalois C, Elliott D, et al. Gene expression profiling of differentiated thyroid neoplasms: diagnostic and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 6586-97.
- [44] Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2005; **330**: 223.
- [45] Darby S, Hill D, Deo H, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, et al. Residential radon and lung cancer--detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scand J Work Environ Health* 2006; **32**(suppl 1): 1-83.
- [46] Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Avalania M, Catalan VS, Field RW, et al. Residential radon and risk of lung cancer: a combined analysis of 7 North American case-control studies. *Epidemiology* 2005; **16**: 137-45.
- [47] Monchaux G. Risk of fatal versus incidental lung cancer in radon exposed rats: a reanalysis of French data. *Arch Oncol* 2004; **12**: 7-12.
- [48] Mothersill C, Rea D, Wright EG, Lorimore SA, Murphy D, Seymour CB, et al. Individual variation in the production of a bystander effect by radiation in normal human urothelium. *Carcinogenesis* 2001; **22**: 1465-71.
- [49] Samet J. Indoor exposure. In: Hirsh A, Martin C, Goldberg M, Masse R, editors. *Prevention of respiratory diseases*. New York: Marcel Dekker; 1993.
- [50] NCRP. *National Council on Radiation Protection and Measurements. The relative Biological effectiveness of radiations of different quality*. Library of Congress USA; 1990.
- [51] UNSCEAR. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. *Sources, effects and risks of ionising radiation. Report to the General Assembly, with Annexes*. New York: United Nations; 1993.
- [52] UNSCEAR. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. *Sources, effects and risks of ionising radiation. Report to the General Assembly, with Annexes*. New York: United Nations; 1986.
- [53] Upton AC, Randolph ML, Conklin JW, Kastenbaum MA, Slater M, Melville Jr GS, et al. Late effects of fast neutrons and gamma-rays in mice as influenced by the dose rate of irradiation: induction of neoplasia. *Radiat Res* 1970; **41**: 467-91.
- [54] Ullrich RL, Storer JB. Influence of gamma irradiation on the development of neoplastic disease in mice. Part 1, 2, 3. *Radiat Res* 1979; **80**: 303-42.
- [55] Ullrich RL. Tumor induction in BalbC mice after fission neutrons or gamma irradiation. *Radiat Res* 1983; **93**: 506-15.
- [56] Ullrich RL, Bowles ND, Satterfield LD, Davis CM. Strain dependent susceptibility to radiation induced mammary cancer is a result of differences in epithelial sensitivity to transformation. *Radiat Res* 1996; **146**: 353-5.
- [57] Grahn D, Lombard LS, Carnes BA. The comparative tumorigenic effects of fission neutrons and cobalt 60 gamma rays in the B6CF1 mouse. *Radiat Res* 1992; **129**: 19-36.
- [58] Thomson JF, Grahn D. Life shortening in mice exposed to fission neutrons and gamma rays. VIII Exposure to continuous gamma radiation. *Radiat Res* 1989; **118**: 151-60.
- [59] Morin M, Masse R, Lafuma J. Effets cancérogènes de l'irradiation gamma à faible débit de dose. *CR Acad Sci Paris* 1990; **311**: 459-66.
- [60] Bair WJ. Experimental carcinogenesis in the respiratory tract. In: Upton AC, Albert RE, Borns FJ, Share RE, editors. *Radiation carcinogenesis*. New York: Elsevier Applied Science Publishers; 1986.
- [61] Monchaux G, Morlier JP, Altmeyer S, Debroche M, Morin M. Influence of exposure rate on lung cancer in rats exposed to radon progeny. *Radiat Res* 1999; **152**(suppl 6): S137-S140.
- [62] Sanders CL, McDonald KE, Mahaffey JA. Lung tumor response to inhaled Pu and its implications for radiation protection. *Health Phys* 1988; **55**: 455-62.
- [63] Raabe OG, Rosenblatt LS, Schlenker RA. Interspecies scaling of risk for radiation-induced bone cancer. *Int J Radiat Biol* 1990; **57**: 1047-61.
- [64] NCRP. *National Council on Radiation Protection and Measurements. Induction of thyroid cancer by ionizing radiation*. Library of Congress USA; 1985.
- [65] Duport P. A database of cancer induction by low dose radiation in mammals: overview and initial observations. *Int J Low Radiat* 2003; **1**: 120-31.
- [66] Tuveson DA, Jacks T. Technologically advanced cancer modeling in mice. *Curr Opin Genet Dev* 2002; **12**: 10510.
- [67] Neel JV, Schull WJ, Awa AA, Satoh C, Kato H, Otake M, et al. The children of parents exposed to atomic bombs: estimates of the genetic doubling dose of radiation for humans. *Am J Hum Genet* 1990; **46**: 1053-72.
- [68] UNSCEAR. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. *Sources, effects and risks of ionising radiation. Report to the General Assembly, with Annexes*. New York: United Nations; 2001.
- [69] Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958-1998. *Radiat Res* 2004; **161**: 622-32.
- [70] Bennett B, Repacholi M, Carr Z. *WHO Health effects of the Chernobyl Accident and Special Health Care Programmes*. Geneva. 2006.
- [71] Barnes JG. Sensitivity syndromes related to radiation exposures. *Med Hypotheses* 2001; **57**: 453-8.
- [72] Ivanov VK, Maksioutov MA, Chekin S, Kruglova ZG, Petrov AV, Tsyb AF. Radiation-epidemiological analysis of incidence of non-cancer diseases among the Chernobyl liquidators. *Health Phys* 2000; **78**: 495-501.

[73] Loganovsky KN, Volovik SV, Manton KG, Bazyka DA, Flor-Henry P. Whether ionizing radiation is a risk factor for schizophrenia spectrum disorders? *World J Biol Psychiatry* 2005;6:212-30.

[74] Karjalainen A, Vertanen S. *EUROSTAT. Statistiques européennes sur les maladies professionnelles*. Commission Européenne; 1999.

B. Le Guen, Conseiller médical (bernard.le-guen@edf.fr).

EDF, Direction Production Ingénierie, Division Production Nucléaire, Cap Ampère, 1, place Pleyel, 93282 Saint-Denis cedex, France.

R. Masse, Membre de l'Académie des technologies, Correspondant de l'Académie de médecine.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Le Guen B., Masse R. Effets des faibles doses des rayonnements ionisants. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Toxicologie - Pathologie professionnelle, 16-510-A-10, 2007.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations