

Effets des faibles doses de rayonnements ionisants

Roland Masse, Président honoraire de l'OPRI.

Résumé :

Tout homme est soumis à une exposition aux rayonnements ionisants. Cette exposition est variable et l'origine naturelle des expositions est de loin le facteur essentiel de cette variabilité. Mondialement la moyenne des expositions est de l'ordre de 3,5 mSv par an mais certains sites, impliquant des villes entières, atteignent ou dépassent 100 mSv/an pour la seule exposition externe aux rayonnements gamma. En milieu professionnel l'exposition ne dépasse qu'exceptionnellement la valeur limite de 20 mSv/an et l'exposition environnementale ajoutée par les activités humaines ne dépasse pas 0,1 mSv en dehors des accidents majeurs. Parmi les 116.000 personnes qui furent évacuées de Tchernobyl moins de 5% reçurent des doses supérieures à 100 mSv/an.

Plusieurs groupes humains ont été soumis à des expositions accidentelles ou médicales et, si aucune tare génétique n'est actuellement associée à ces expositions, des cancers radio-induits intéressant plusieurs organes sont observés chez ceux exposés au dessus de 100 à 200 mSv délivrés à fort débit de dose. L'évaluation résultante du risque sert de base à la réglementation internationale, par extrapolation, au travers d'une modélisation linéaire. En ce qui concerne les expositions naturelles externes délivrées à faible débit il n'est établi ni excès de tares génétiques ni de cancers imputables. Certaines enquêtes établissent un excès de cancers du poumon imputables à la contamination interne par le radon inhalé dans les habitations.

La compréhension des mécanismes qui conduisent à la cancérisation des tissus a considérablement bénéficié des apports de la génétique moléculaire. De nombreuses étapes sont maintenant identifiées entre le dépôt initial d'énergie dans les tissus et les dérèglements de la biologie cellulaire qui conduisent à la prolifération anarchique tumorale ; néanmoins la séquence exacte des évènements et le caractère spécifique et limitant de certains d'entre eux demeure l'objet de controverses. L'enjeu de ces controverses est l'évaluation de risque. A partir d'une hypothèse prudente, dite linéaire sans seuil, destinée à la simplification de la réglementation, s'est développée une approche dogmatique postulant qu'à toute dose, même infime est associé un risque de cancer. Partant de là, le calcul de doses collectives aboutit par la magie des grands nombres à des milliers de cancers prédits sans réel fondement scientifique.

En fait la nature et l'intensité des effets biologiques dépendent de la quantité d'énergie absorbée par les tissus et des modalités de sa répartition dans l'espace et le temps. La *probabilité d'atteindre* une cible spécifique (un gène) associée à la cancérisation des tissus est directement proportionnelle à la dose, sans autre seuil envisageable que la quantité d'énergie nécessaire à l'effet, sa *probabilité d'effet* peut être une fonction plus complexe et dépend de la qualité de la lésion produite ainsi que de la capacité de la cellule à réparer le dommage. Ces deux paramètres sont influencés par la "concentration" des lésions initiales dans la cible donc par la qualité du rayonnement et par le débit de dose. Les données les plus récentes montrent que

si le seuil en énergie nécessaire pour une rupture des 2 brins de l'ADN est très faible (quelques eV), rendant peu probable l'existence théorique d'un seuil, les conséquences qui résultent de ces lésions sont largement dépendantes de mécanismes de défense inductibles communs à de multiples agresseurs cellulaires dont les plus courants sont ceux résultant des espèces radicalaires dérivées de l'oxygène moléculaire. Ce caractère explique la très faible efficacité des rayonnements en tant que cancérigène environnemental et professionnel en raison des faibles débits mis en jeu. Partant, la linéarité des effets dans le domaine des faibles doses est vraisemblablement l'hypothèse scientifique la moins défendable pour la prédiction des risques.

1 - GRANDEURS ET UNITES

Parler des faibles doses chez l'homme suppose que soit éclairci ce que les biologistes entendent par le concept de dose. Dans la très grande majorité des situations ce ne sont pas des concepts physiques simples qui sont employés mais des approximations destinées à caractériser d'une manière jugée cohérente l'intensité des effets consécutifs aux expositions de l'homme.

1 - 1 La dose efficace

La valeur physique de la dose absorbée est une quantité d'énergie absorbée par unité de masse et son unité est le gray, Gy, qui exprime le résultat de l'absorption de 1 Joule par kilogramme. Les conséquences biologiques du Gy dépendent de la qualité du rayonnement, c'est à dire de la manière dont il perd son énergie dans les microvolumes le long de sa trajectoire, éventuellement des caractéristiques du débit de dose, de l'organe ou du tissu dans lequel s'effectue le dépôt d'énergie. L'objectif de la radioprotection est la gestion de l'ensemble des doses reçues et nécessite l'utilisation d'équivalences de dose. Le choix fait depuis 1990 par la Commission Internationale de Radioprotection (CIPR) est d'exprimer les doses par la dose efficace, résultat d'une équivalence calculée, en termes de risques tardifs, sur l'induction de cancers fatals et de conséquences génétiques graves. La dose efficace résulte donc d'une double pondération multipliant la dose absorbée par le facteur tenant compte de la qualité du rayonnement (facteur de pondération W_r) et du facteur décrivant l'importance relative des tissus dans lesquels est répartie la dose absorbée, en termes de risques génétique et cancérigène (Facteur de pondération W_t). Elle est donc déjà le résultat d'une modélisation du risque. Les valeurs de W_r et de W_t apparaissent dans les tableaux 1 et 2 :

Tableau 1 : Valeurs du facteur de pondération W_r applicables aux différents rayonnements

Type et gamme d'énergie	W_r
Photons toutes énergies	1
Electrons et muons toutes énergies	1
Neutrons de moins de 10 Kev	5
Neutrons de 10 à 100 Kev	10
Neutrons de 100 Kev à 2 Mev	20
Neutrons de 2Mev à 20 Mev	10

Neutrons de plus de 20 Mev	5
Protons de plus de 2 Mev	5
Particules alpha	20

Pour les types de rayonnements qui ne figurent pas dans le tableau, une approximation de W_r est obtenue à partir du facteur de qualité moyen de l'ICRU (Directive 96/29)

Tableau 2 : Valeurs du facteur W_t applicables aux différents tissus

Tissu ou organe	W_t
Gonades	0,2
Moelle rouge	0,12
Colon	0,12
Poumons	0,12
Estomac	0,12
Vessie	0,05
Seins	0,05
Œsophage	0,05
Thyroïde	0,05
Foie	0,05
Peau	0,01
Surface des os (endoste)	0,01
Autres	0,05

Pour les calculs, les organes "autres" sont ceux dans lesquels peut intervenir une irradiation sélective par contamination interne. Lorsque un seul de ces organes concentre la majorité des radio nucléides, un W_t de 0,025 est applicable, les 0,025 restant sont alors affectés aux "autres organes".

La somme des différents W_t est égale à 1, ce qui correspond à une irradiation homogène du corps entier. Les W_t sont adaptés à la contamination interne. Dans le cas d'irradiation partielle du corps une pondération devrait également être appliquée, tenant compte de la fraction de l'organe ou du tissu considéré. Cet aspect est du domaine de l'expertise et n'est pas introduit dans la réglementation.

L'unité choisie pour caractériser la dose efficace est le sievert, Sv. La dose équivalente définie dans un organe par le produit de la dose absorbée par le seul facteur de pondération dû au rayonnement s'exprime également en Sv ce qui est source de confusion.

La dose n'est pas directement mesurable. Dans le cas des expositions externes des grandeurs opérationnelles mesurables sont définies (équivalent de dose ambiant, équivalent de dose directionnel ...) qui serviront au calcul de dose dans des volumes

variables selon le caractère pénétrant ou non du rayonnement et selon les effets (dose à l'œil, dose à la peau). Le facteur de pondération tissulaire à utiliser pour caractériser le risque d'effets tardifs peut poser de réels problèmes d'interprétation, en raison des gradients de dose résultants et de l'imprécision des facteurs de pondération à prendre en compte.

Dans le cas de contamination interne on utilise encore le concept de dose engagée (dose équivalente engagée ou dose efficace engagée) exprimant, au moment de la contamination, l'intégration de l'ensemble des doses aux tissus pendant 50 ans chez le travailleur et 70 ans chez l'enfant. Le calcul des doses efficaces engagées est préparé dans la directive 96/29 par des tables donnant isotope par isotope la dose engagée par unité d'incorporation exprimée en becquerel, Bq. Il faut noter que la directive a introduit les données récentes concernant les différences de métabolisme en fonction de l'âge du sujet. Cette disposition s'oppose à la définition de limite annuelle d'incorporation (LAI) unique, telle qu'elle est appliquée dans la réglementation française actuelle.

1 - 2 Incertitudes

Les valeurs qui ont été reconnues pour les différents W_r et W_t ont fait l'objet d'un choix dans une plage de valeurs assez larges. Il s'agit d'approximations destinées à donner un outil pour la gestion des risques.

Les W_r sont issus des mesures physiques décrivant la densité d'ionisation par unité de volume, grandeur variant avec l'énergie résiduelle au cours de la trajectoire. Sont donc prises en considération, pour le choix d'une seule valeur pour un rayonnement donné, les observations biologiques directes comparant les effets de ce rayonnement avec ceux d'un rayonnement de référence, les X de 250 KV en général. Or, selon le niveau de dose et les effets biologiques considérés, l'efficacité biologique relative (EBR) peut varier dans de grandes proportions. Dans le cas des rayonnements alpha il est rare que des valeurs d'EBR de 20 soient atteintes par comparaison avec une exposition brève aux rayonnements de référence, quel que soit le critère biologique. Par contre lorsque sont comparés expérimentalement les effets cancérogènes d'un émetteur interne bêta et ceux d'un émetteur alpha de même localisation, des valeurs supérieures à 20 sont très fréquentes. La raison essentielle en est toutefois l'effondrement de l'efficacité des émetteurs bêta dans les plages de doses inférieures au Sv. Par souci de simplification également des données consensuelles sur l'EBR de certains rayonnements sont ignorées : par exemple les rayonnements gamma sont globalement 2 fois moins efficaces que les X alors que les électrons de quelques Kev le sont 2 fois plus.

Les W_t ont été également choisis dans un souci de compromis et de simplification. Quelques valeurs numériques seulement les caractérisent. Certaines ont une légitimité douteuse, par exemple

- La valeur de 0,2 pour les gonades suppose l'existence d'effets génétiques qui n'ont pas été observés chez l'homme et les données de l'expérimentation animale utilisées sont sans très surévaluées.
- La valeur de 0,1 pour l'endoste (les cellules des surfaces osseuses) conduit à une surestimation du risque de cancer des os d'un facteur 10 pour les émetteurs alpha.

- La répartition du risque entre les différents organes résulte essentiellement des observations épidémiologiques de Hiroshima et Nagasaki et on ne sait pas exactement sur quelle base il convient de transposer ces risques dans un groupe humain dont la structure démographique et les habitudes de vie diffèrent notablement. Par contre l'intérêt de la cohorte Japonaise est d'être assez complète, comportant hommes et femmes, jeunes et vieux ce qui est sans doute son intérêt majeur.

Le modèle choisi pour évaluer le risque dans la plage des expositions environnementales (et diagnostiques dans la majorité des cas) est la relation linéaire sans seuil. On considère donc que le coefficient de risque par unité de dose est constant depuis la plage d'exposition correspondant aux expositions accidentelles aiguës jusqu'à celle des expositions environnementales. Un facteur d'atténuation des effets (DDREF) est cependant pris en compte pour décrire les effets résultant de l'exposition aux photons à faible dose et faible débit de dose. Il n'y a pas d'unanimité sur la validité de ce concept, ni à l'UNSCEAR, ni à la CIPR au sein du Comité 1 chargé d'évaluer les risques. En France l'Académie des sciences et l'Académie nationale de médecine ont très vivement critiqué les fondements scientifiques de ce choix qui doit donc être interprété comme un instrument pratique et prudent de gestion du risque (la relation linéaire sans seuil est d'application simple, elle permet aisément le cumul des doses) et non comme la reconnaissance d'effets néfastes de l'exposition aux rayonnements quelle que soit la dose reçue. Par ailleurs le choix d'un DDREF de 2 est assez arbitraire, l'UNSCEAR avait proposé une plage allant de 2 à 10 pour rendre compte des données expérimentales.

L'ensemble de ces incertitudes interdit donc que l'on considère les évaluations de risque qui résultent de simples règles de 3 appliquées à la dose collective, à partir d'un coefficient de risque nominal corrigé de la structure démographique et de la mortalité intercurrente dans la population concernée comme une vérité scientifique, ce n'est qu'un outil de gestion. Dans toutes les réunions de l'UNSCEAR de 1990 (date de la parution de la CIPR 60) à 1999, l'Assemblée s'est toujours opposée à ce que l'on utilise le produit des doses collectives environnementales et du coefficient de risque nominal pour définir un nombre de cancers attribuables à l'exposition des populations humaines. Partant les valeurs de risque prises en compte par la CIPR dans les tableaux 3 et 4 ne peuvent être considérés que comme des hypothèses, quel que soit le niveau de précision apparent des chiffres retenus.

Tableau 3 : Probabilité de décès par cancer imputable en fonction de la dose reçue et évaluation pondérée du détriment résultant d'effets génétiques et de tumeurs non fatales

Population exposée	Probabilité de cancer fatal par Sv en %	Détriment supplémentaire		
		Cancer non fatal	Effets génétiques sévères	Détriment total
Travailleurs	4	0.8	0.8	5.6

Population totale	5	1	1.3	7.3
-------------------	---	---	-----	-----

Tableau 4 Détriment attribuable à l'exposition des travailleurs selon la CIPR 60, comparaison avec les données de 1977 de la CIPR 26 servant de base à la réglementation avant transposition de la directive 96/29 (CIPR 60 de 1990) pour différents niveaux de doses cumulées pendant la vie professionnelle

Dose efficace/an : mSv Dose vie mSv	10 500	20 1000	30 1400	50 2400		CIPR 1977 2400
Probabilité de décès : %	1,8	3,6	5,3	8,6		2,9
Contribution pondérée due aux cancers non fatals %	0,4	0,7	1,1	1,7		/
Contribution pondérée due aux effets génétiques %	0,4	0,7	1,1	1,7		1,2
Détriment agrégé	2,5	5	7,5	12		J
Perte de vie si la mort attribuable intervient (ans)	13	13	13	13		10-15
Perte de vie moyenne à l'âge de 18 ans	0,2	0,5	0,7	1,1		0,3-0,5

En dehors des incertitudes sur le risque il existe des difficultés à caractériser les doses. C'est en particulier le cas pour la définition de la dose absorbée en contamination interne, lorsque la perte d'énergie dans les tissus est très hétérogène, dans le cas des émetteurs alpha et des émetteurs d'électrons de faible énergie notamment. Le problème se pose en effet de définir la dose significative dans les seuls tissus ou groupes de cellules qui sont impliqués dans les effets cancérogènes, c'est à dire dans des cellules aptes à se diviser. Une fraction majeure de l'énergie du Radium 226 par exemple est perdue, dans la matrice osseuse et les cellules qui la maintiennent sans se diviser (ostéocytes), et n'a aucune signification pour ce type d'effet. La CIPR cherche donc à préciser les doses aux tissus dits à risque, dans le cas du radium ce sont essentiellement les cellules à l'origine des ostéocytes, situées dans la moelle (préostéoblastes de l'endoste).

Jusqu'à présent toutefois cette tentative n'a pas abouti à des résultats cohérents. On pourrait penser que l'os est un cas difficile mais c'est également le cas avec le radon où le calcul rigoureux des doses efficaces aux cellules bronchiques cancérisables

aboutit à une incohérence par rapport au risque réel mesuré. Ceci a conduit la publication 65 de la CIPR à l'utilisation d'une unité d'exposition nouvelle, l'Energie Potentielle Alpha cumulée, exposition à une concentration donnée mesurable pendant un temps donné exprimée en J.h.m-3. Cette grandeur est affectée d'une équivalence en Sv par comparaison directe de l'excès de cancers (du poumon) induits au niveau d'énergie potentielle cumulé considéré, par rapport à l'excès de cancers induits (tous tissus et organes) par une exposition externe instantanée aux rayonnements pénétrants. Compte tenu des différences de volumes courants et de débits respiratoires entre les travailleurs et le public résidant à domicile, l'équivalence est différente pour ces deux populations : 1,1 Sv par J.h.m-3, pour le radon à domicile, 1,4 Sv par J.h.m-3 pour les travailleurs. Cette convention évite de faire apparaître l'incohérence de l'approche dosimétrique résultant de la conversion de l'énergie en Gy puis en Sv dans les cellules bronchiques cancérisables, approche qui fait apparaître un risque beaucoup plus grand que le risque réel mesuré en milieu professionnel. Le radon se présente en réalité comme un casse-tête dosimétrique en raison de la complexité de son état physique résultant de l'état d'équilibre du gaz et des produits de filiation solides de faible période qui contribuent seuls à la dose délivrée dans les bronches, de la faible pénétration des émissions alpha et de l'incertitude sur la localisation exacte des cellules cancérisables dans la muqueuse bronchique.

2 - Niveaux d'exposition

En France l'exposition individuelle naturelle moyenne se situe à environ 2,5 mSv par an auxquels il faut ajouter environ 1,5 mSv dus à l'exposition médicale diagnostique. La somme des doses, dite dose collective, dépasse donc 200.000 Homme.Sieverts . Cette exposition est variable en fonction des régions, influencée par la richesse du sol en radioéléments naturels, par l'altitude exposant aux rayons cosmiques et surtout par l'exposition au radon, puisque 1,5% de l'habitat est soumis à des expositions plus de 10 fois supérieures à la valeur moyenne. Ces variations sont encore plus fortes à l'échelle mondiale : des millions de personnes sont exposées à une dizaine de mSv par an et dans une ville comme Ramsar en Iran l'exposition au rayonnement gamma ambiant atteint 100 mSv par an sans que cette situation séculaire ne justifie d'intervention sanitaire fondée sur la mise en évidence d'atteinte à la santé.

L'exposition ajoutée par les activités humaines, y compris les retombées de l'accident de Tchernobyl n'ajoutent que quelques % à l'irradiation naturelle alors que les expositions professionnelles, en diminution constante, ne représentent qu'un millième de la dose collective. Les conséquences sanitaires du Césium 137 contaminant les Vosges ou les conséquences des rejets de la Hague s'évaluent en centième de mSv. Les dispositions réglementaires qui prévoient de limiter l'exposition individuelle ajoutée à 1mSv par an pour le public et 20 mSv par an, en moyenne, pour les professionnels sont déjà largement respectées à l'échelle de la collectivité. Certaines situations individuelles peuvent être améliorées en milieu professionnel mais dans l'ensemble le bénéfice sanitaire attendu d'une réduction de la limite légale d'exposition ne peut qu'être imperceptible.

Les accidents aigus d'irradiation, entraînant des conséquences médicales graves se situent dans la gamme de 2.000 à 10.000 mSv, les valeurs de doses mortelles varient en fonction de la susceptibilité individuelle et des soins médicaux offerts.

Les populations de Hiroshima et Nagasaki (HN) servant de référence pour l'étude des cancers radioinduits ont été exposés en moyenne à 300 mSv. Les populations riveraines de la Techa, exposées de manière chronique aux radiations des déchets militaires du programme soviétique se situent également dans cette plage de dose ce qui permettra une comparaison très utile pour la compréhension des effets des faibles débits de dose. La limite à partir de laquelle on observe un effet cancérigène détectable à HN est de 100 mSv.

Il faut par ailleurs noter que l'absence d'effets sanitaires perceptibles pour des niveaux d'exposition 100 fois supérieurs à la limite de 1mSv par an, a conduit l'Agence Internationale de l'Energie Atomique (AIEA) à ne recommander de prendre des mesures systématiques de réduction des expositions durables pour les populations qu'au delà de cette valeur de 100 mSv par an, position retenue en 1999 par la CIPR. Parmi les 116.000 personnes qui furent évacuées dans la région de Tchernobyl moins de 5% d'entre elles dépassaient cette limite de 100 mSv par an.

De nombreux groupes exposés aux rayonnements X d'origine médicale font l'objet de surveillance épidémiologique. Le groupe des enfants irradiés in utero en Grande Bretagne est caractérisé par une augmentation des leucémies et cancers de l'enfance pour des niveaux supposés de l'ordre de 10 mSv. Cette observation n'est pas confirmée dans les autres groupes exposés, notamment à Hiroshima et Tchernobyl.

Ces données permettent de comprendre pourquoi il n'existe pas de définition consensuelle des faibles doses. L'interprétation est variable selon le point de vue où l'on se place : pour un médecin, il s'agit le plus souvent de 1000 mSv, pour un journaliste une dose de 0,01 mSv peut paraître considérable, pour un radiobiologiste biochimiste de l'ADN des doses de 1.000.000 de mSv apparaissent faibles. Dans cet exposé nous considérerons que les doses faibles sont les doses inférieures à l'irradiation naturelle annuelle. G. Charpak propose d'utiliser comme référentiel la dose efficace délivrée annuellement par le potassium 40 au corps humain (elle est inévitable et invariable), c'est le DARI qui situe donc la dose faible au niveau de 0,1 mSv

3- Effets biologiques des rayonnements ionisants

3-1 Evénements initiaux

On admet généralement que la majeure partie des conséquences biologiques (y compris les effets tardifs manifestés plusieurs dizaines d'années après l'exposition) résultent du dépôt d'énergie dans la molécule d'ADN de cellules proliférantes, exprimé en multiples de l'électronvolt (keV, MeV). Le dépôt d'énergie intervient à la fois par excitation et impacts ionisants directs dans la molécule d'ADN, et indirects au travers des interactions des rayonnements avec les molécules voisines de l'ADN, en particulier avec l'eau, aboutissant à la formation de radicaux libres, notamment OH° et H°. Cette interaction indirecte est limitée à une distance de quelques nanomètres

en raison de la forte réactivité des espèces radicalaires créées. Dans le cas des rayonnements à fort transfert linéique d'énergie (TLE), comme les alphas et les protons, la densité des événements est telle que la probabilité d'interaction entre elles des espèces radicalaires créées dans la trajectoire elle-même est élevée et en limite l'action.

Classiquement on considère que le dépôt d'énergie se produit de manière aléatoire le long du fragment d'ADN, et peut être caractérisé par - des dépôts diffus de quelques dizaines d'électronvolts avec une fréquence moyenne de 1.000 par cellule et par gray - des grappes d'ionisations (clusters) de # 100 eV à la fréquence de 20 à 100 par cellule et par Gy, - de larges clusters de l'ordre de 400 eV, affectant le nucléosome (la molécule d'ADN repliée en peloton avec les protéines qui l'entourent), fréquents avec les rayonnements à fort transfert d'énergie linéique : TEL (100 par Gy et par cellule), mais présents également avec les rayonnements bêta, gammas et X (4 par Gy et par cellule), - et de très larges clusters de plus de 800 eV spécifiques des fort TEL. Une importance particulière est accordée à l'existence des foyers où de multiples lésions sont créées par les grappes, en raison des difficultés inhérentes à la réparation des dommages qui en résultent. Plus récemment une importance croissante est accordée à 2 phénomènes négligés : l'ionisation en couche K des atomes constitutifs de l'ADN dont A. Chetioui a montré qu'elle permet d'expliquer la variation de l'efficacité biologique en fonction du TEL et l'induction de phénomènes de résonance induits par dans la molécule d'ADN par des énergies de quelques ev dont Boudaïffa a montré qu'ils aboutissent à la production de lésions moléculaires du même type que celles dues à l'ionisation.

Globalement les conséquences de l'interaction des rayonnements avec l'ADN sont multiples. Une dose de 1Gy délivrée par des rayonnements de faible TLE aboutit à environ 100.000 ionisations et excitations dans un noyau cellulaire, à 1.000 ruptures simple brin de l'ADN, à 1.000 lésions des bases, à 150 pontages et à 40 ruptures double brin. La contribution de cette exposition aux lésions est faible par rapport aux événements qui modifient en permanence notre ADN, conséquence de l'hydrolyse spontanée de la molécule et des interactions avec les espèces radicalaires dérivées du métabolisme oxydatif source majeure de l'énergie cellulaire. Bien qu'il y ait des différences notables d'appréciation de cette contribution un bilan de 10.000 lésions de l'ADN par jour et par cellule paraît vraisemblable. Ceci a conduit à accorder aux lésions les plus complexes de l'interaction des rayonnements avec l'ADN un rôle spécifique dans la genèse des lésions tardives. Les lésions complexes incluant au même site ruptures double-brin, pontages et dommages de bases, sont supposées être en effet les moins réparables et de ce fait les plus impliquées dans les phénomènes de mortalité cellulaire et de mutations dont certaines peuvent conduire au cancer. Cette relative spécificité d'action pourrait conduire à une signature génétique durable à l'échelle cellulaire dont nous verrons qu'il n'existe pas vraiment de preuve actuellement.

3-2 Réparation des lésions

La nature des dommages créés dans l'ADN influence leur réparabilité. Une distinction simple peut être proposée selon que les enzymes de réparation peuvent ou non bénéficier de la complémentarité offerte par le brin d'ADN non lésé. Dans le cas des dommages de bases, de sucres et dans le cas d'une rupture d'un seul brin

de la chaîne ADN, cette réparation est facile, complète et sans erreur, donc sans mutation. Dans le cas des lésions par rupture double brin et dans le cas des lésions complexes cette possibilité n'existe pas conduisant au travers de plusieurs étapes enzymatiques à des erreurs ou à la perte d'information génétique.

3-3 Conséquences du défaut de réparation

Les aberrations chromosomiques sont des témoins précoces des lésions de l'ADN qui peuvent être mises en évidence au cours de la division cellulaire quand les chromosomes sont partagés entre les cellules filles. Les formations de chromosomes soudés par leurs 2 bras (dicentriques) sont assez spécifiques de l'irradiation pour permettre une dosimétrie biologique. Il y a généralement consensus pour impliquer les ruptures double brin et les lésions complexes à leur origine. Il existe une relation quantifiée bien connue entre le niveau d'exposition et la fréquence de ces aberrations chromosomiques des lymphocytes circulants. En pratique cette relation peut être utilisée dans la plage de doses supérieures à 100 mGy. Pour les expositions inférieures la fiabilité des observations est très faible.

Au niveau moléculaire les rayonnements ionisants peuvent induire une grande variété de mutations. Cependant ce sont les délétions et les réarrangements importants qui constituent la majeure partie des lésions observées. Toutes les régions du génome ne tolèrent pas ces lésions qui peuvent affecter des gènes indispensables à la survie cellulaire. Ainsi, bien que les lésions initiales apparaissent au hasard, il y a de grandes différences dans la fréquence des mutations induites dans certains gènes par rapport à d'autres en raison de la proximité ou non de gènes indispensables à la survie cellulaire sur le fragment concerné. Bien que le spectre des mutations radio-induites soit quelque peu différent de celui des mutations spontanées, il n'y a pas de signature permettant de reconnaître l'origine des mutations radio-induites dans les cellules après plusieurs cycles de division.

3-4 Oncogènes, gènes suppresseurs, contrôle du cycle cellulaire, instabilité génomique

Les modifications atteignant les gènes directement impliqués dans la cancérisation des tissus chez l'homme sont considérées comme particulièrement significatives, très schématiquement on peut distinguer 2 familles importantes de ces gènes : les gènes dont l'augmentation de l'expression conduisent directement à une prolifération cellulaire ou oncogènes, ceux qui exercent un contrôle négatif sur la prolifération cellulaire : les gènes suppresseurs de tumeur. Le gène *p53* est le plus étudié de cette famille, il est au carrefour de multiples fonctions concernant le devenir cellulaire impliquant notamment la réparation de l'ADN, la mutagenèse, la mort programmée ou apoptose après irradiation.

Quelques données expérimentales établissent l'activation radioinduite des oncogènes par mutation ponctuelle (cas de Ras) ou par translocation (réarrangements Ret/PTC), néanmoins en raison de la nature particulière des lésions initiales de l'ADN irradié, conduisant de manière préférentielle à la perte partielle ou fonctionnelle de matériel génétique, l'intérêt s'est focalisé sur le rôle potentiel majeur imputable aux lésions affectant les gènes suppresseurs de tumeurs. La perte fonctionnelle de ces gènes requiert l'inactivation des 2 copies (héritage des 2 parents), les conséquences qui en découlent ont donc un caractère globalement

récessif. Ceci est important à plusieurs points de vue, expliquant notamment de longs temps de latence des cancers, qui reflètent éventuellement les délais nécessaires à la perte accidentelle de la 2^{ème} copie due à un autre événement toxique ou au simple vieillissement.

Il n'existe que très peu de données permettant d'impliquer des modifications précoces de gènes à l'origine des cancers humains, il existe cependant quelque raison de penser que ces mêmes gènes qui sont à l'origine des très rares maladies caractérisées par des prédispositions génétiques élevées (Ataxie-télangiectasie, Rétinoblastome, Syndrome de Li-Fraumeni...) sont les premiers impliqués dans les étapes initiales de cancérisation.

Dans l'ensemble (à l'exception des gènes de susceptibilité au cancer du sein) ce sont des gènes spécifiques du tissu (qui ont assuré le développement embryonnaire) dont la fonction est celle de réguler la prolifération et la survie cellulaire (gènes dit "gate-keepers"). L'altération de ces gènes pourrait conduire à l'expansion d'un clone de cellules mutées sur ce gène, préalable à l'acquisition des autres mutations indispensables à la malignité. La séquence d'événements serait donc la suivante : Mutation d'un gate-keeper, prolifération clonale, accélération des mutations spontanées, autres mutations des oncogènes associés au cancer (ras, Rb, p53...), invasion et métastase.

Dans le modèle de leucémie myéloïde aiguë de la souris, la perte caractéristique d'un fragment du chromosome 2, identifiée tardivement dans la majorité des cellules tumorales (clone), est observée dans les premiers jours suivant l'exposition aux rayonnements de l'animal dans quelques cellules de la moelle .

Une autre hypothèse est cependant proposée qui implique une accélération du processus de mutations connue sous le nom d'instabilité génétique induite. Paradoxalement, en effet, la cancérisation peut être démontrée impossible (du fait de la rareté des mutations et du jeu des probabilités combinées) si on n'admet pas à un certain moment du phénomène une accélération du taux de mutations, ce qui conduit à la notion de *phénotype mutateur* conféré **précocement** à la cellule précancéreuse. Cette hypothèse s'appuie en particulier sur l'analyse des irradiations cellulaires in vitro et prend une importance déterminante pour la compréhension des effets des faibles doses.

3-5 Survie cellulaire, réaction d'adaptation, instabilité génétique et effet de voisinage (bystander) : apport des études in vitro.

Il est possible de reproduire un certain nombre des étapes conduisant les cellules normales à la prolifération non contrôlée caractérisant les tumeurs. Plusieurs voies sont intriquées dans cette évolution comportant également l'évolution vers la sénescence et la mort. Pendant longtemps il a été impossible de cancériser "in vitro" les cellules humaines. On y est arrivé maintenant (Hahn 1999) à partir de 3 étapes : échapper à la sénescence (en activant la télomérase qui répare l'extrémité des chromosomes) est la priorité 1, désorganiser le contrôle des divisions cellulaires est l'étape 2, échapper à la mort suicide ou apoptose est la 3^{ème} condition. Ces données nouvelles ont relancé l'intérêt de la radiobiologie cellulaire.

L'une des lacunes les plus durables de la radiobiologie est d'avoir négligé les aspects fonctionnels de l'irradiation des cellules. Les mécanismes initiaux ont fait l'objet d'études poussées depuis des décennies ; on a rapidement identifié les relations quantitatives macroscopiques entre le dépôt d'énergie et la mortalité cellulaire d'une part et la mutagenèse d'autre part, mais ce n'est que récemment que l'on s'est posé le problème des mécanismes intermédiaires.

L'expérimentation suscitait cependant des interrogations importantes puisqu'on connaissait l'existence de lésions cellulaires sub-létales in vitro (c'est à dire réparables dans la mesure où un peu de temps était accordé aux cellules irradiées) et que l'on savait, qu'in vivo, un certain nombre de radioprotecteurs avaient une efficacité **après** l'exposition aux rayonnements ce qui éliminait le rôle attribué traditionnellement à un effet de *radical scavenger*, éliminant les radicaux de très courte durée nés de l'action indirecte des rayonnements.

L'existence de ces phénomènes supposait que tout n'était pas joué aussi simplement qu'un tir à la cible. La cible se défend !

Le problème avait néanmoins été traité comme si ces possibilités de défense étaient constitutives, c'est çà dire maintenues à un niveau globalement constant que la cellule soit ou non irradiée.

On avait remarqué que la forme des relations dose-effet pour la mort cellulaire et la mutagenèse (détectée par des aberrations de chromosomes ou des modifications de fonctions des cellules transmissibles dans la descendance cellulaire) obéissait à une relation plus complexe qu'une simple proportionnalité. Après quelques tâtonnements on en avait déduit que les mécanismes de défense étaient saturables, ce qui expliquait l'ensemble du phénomène, décrit par la fameuse relation linéaire quadratique.

Le départ de la relation dose effet est le résultat des lésions non réparables ; les lésions potentiellement réparables sont prises en compte par les enzymes de réparation. Progressivement les enzymes sont saturées par l'accumulation de lésions nouvelles et les lésions potentiellement réparables sont traitées comme des lésions non réparables. Cette vision était compatible avec l'observation que la réparabilité dépend nettement du débit de dose donc du temps donné à la machinerie cellulaire pour échapper à la saturation.

Les données récentes ont introduit des notions beaucoup plus complexes.

La première notion est celle **d'inductibilité**. On s'est aperçu que le fait d'irradier préalablement des cellules humaines dans la gamme de dose de 10 mGy aboutissait, à des doses de l'ordre de 1Gy, à une augmentation de la résistance des cellules préirradiées par rapport aux cellules naïves, en particulier pour ce qui concerne les mutations induites. Donc les mécanismes de défense sont inductibles. Le phénomène se manifeste dans une plage de dose relativement réduite entre 0 et 500 mGy. Il disparaît aux doses supérieures.

La deuxième notion est celle de **non spécificité**. Les mêmes mécanismes de réparation sont activés en présence d'eau oxygénée et de divers toxiques. Il y a interaction et les effets de l'irradiation, dans la plage de dose de 10mGy du moins, modifient la manière dont sont traitées les mutations spontanées dues au métabolisme cellulaire. Cette notion autorise la non monotonie des relations dose-effet pour la mutagenèse. Certains y voient la justification à d'éventuels effets bénéfiques qui demandent cependant à être établis par une observation épidémiologique rigoureuse.

La troisième notion est celle **d'hypersensibilité cellulaire aux faibles doses** pour les effets létaux. Lorsqu'on a eu la possibilité de suivre le devenir individuel des cellules irradiées on s'est aperçu que la pente décrivant la mortalité cellulaire en fonction de la dose était maximale à l'origine de la courbe puis passait par un épaulement dans la gamme de 100 à 200 mGy et augmentait par la suite dans la gamme du Gy mais sans atteindre les valeurs initiales. Ce phénomène n'est pas accompagné par une augmentation relative des mutations dans la partie initiale de la relation dose-effet. Il y a donc soustraction d'une fraction importante des cellules initialement lésées pour la manifestation des mutations viables éventuelles dans la gamme des faibles doses.

La quatrième notion est celle **d'instabilité génétique radioinduite** aux faibles doses. Les seules mutations que l'on peut mettre en évidence in vitro dans les cellules irradiées dans la plage de 10 mGy sont des mutations qui conduisent à la mort peu retardée par instabilité génétique. Et enfin la cinquième notion est que l'instabilité génétique induite dépend considérablement des relations établies avec les cellules voisines aux faibles doses, il a pu être démontré qu'avec les rayonnements de faible TEL dans la gamme du mGy, les seules conséquences cellulaires identifiables étaient induites dans des cellules qui n'étaient pas irradiées, au travers de messages chimiques libérés dans le milieu. Cette caractéristique explique l'expérience déjà ancienne qui montrait que si 3% des cellules in vitro étaient irradiées par des alphas, il était possible de détecter des modifications génétiques dans plus de 70% des cellules du milieu. C'est l'effet **bystander**.

Ceci conduit à une interprétation finaliste qui peut être résumée de la manière suivante :

Essai d'interprétation finaliste

Avec des rayonnements de faible TLE la cellule développe 3 stratégies, selon la concentration des lésions instantanées :

- de 0 à < 100mSv la réponse favorisée est la mort cellulaire (apoptose, mort différée...)

le tissu a suffisamment de réserves cellulaires pour compenser l'agression : un mécanisme d'amplification est mis en place par signalisation à distance (bystander effect)

- De quelques mSv à 500 mSv est activée une synthèse de protéines qui minimisent la mutagenèse dans les cellules survivantes avec une efficacité maximale au débit du cGy/mn

la régénération tissulaire atteint ses limites, il y a recherche de "compromis" vis à vis des cellules lésées

- Au delà de 100mSv la réparation fautive est majoritaire

La priorité devient la sauvegarde du tissu assurant tant bien que mal les fonctions physiologiques

En conclusion l'hypothèse qui résume les conséquences de l'irradiation en une manifestation tardive d'une mutation aléatoire dont la probabilité peut être décrite par un coefficient de risque unique par unité de dose apparaît peu vraisemblable. Qu'en est-il des données épidémiologiques et des données de l'expérimentation animale ?

3-6 Conséquences de l'exposition à de faibles doses : données épidémiologiques

Les données pertinentes utilisées pour l'évaluation des risques proviennent de différentes cohortes choisies en fonction de la qualité des données acquises, tant en ce qui concerne les paramètres physiques d'exposition, que la fiabilité du recueil des données pathologiques et la durée du suivi épidémiologique. Dans cette perspective la cohorte de référence, malgré certaines réserves, est celle des survivants du bombardement de Hiroshima et Nagasaki dont actuellement, 50 ans après l'explosion du 6 août 1945, 86.572 patients ont pu faire l'objet d'une reconstitution dosimétrique individuelle. Cette cohorte est essentiellement composée de patients faiblement exposés, 0,4 Gy en moyenne délivrés en une fraction de seconde, et l'excès de cancers est très faible par rapport aux conséquences immédiates des armes qui ont dévasté les deux cités japonaises. Aucun excès de cancer ne peut être mis en évidence au dessous de 100 mSv. Aucun effet génétique n'est mis en évidence, quelle que soit la dose reçue par les parents. Sur 52.235 sujets inclus dans la cohorte dite LSS (Life Span Study), dont près de 50% sont encore en vie, un excès de 341 cancers et 86 leucémies est observé. Sur l'ensemble des cancers observés 49% des leucémies sont attribuables aux rayonnements contre seulement 7% des cancers dits solides affectant les organes et les tissus. Les leucémies sont apparues en excès dès 1948, l'excès de cancers solides n'est perceptible que 5 à 10 ans après le bombardement. Parmi les facteurs modifiant la sensibilité apparaissent l'âge, le sexe et le temps écoulé depuis l'exposition. Chez les sujets jeunes particulièrement sensibles au

développement des leucémies et des rares cancers de l'enfance le risque relatif est élevé mais diminue régulièrement avec le délai écoulé depuis l'exposition, pour tendre, après la cinquantaine, vers le risque relatif reconnu pour les adultes. L'importance de ce phénomène n'a été que récemment reconnue et, en général, les extrapolations faites à partir de groupes jeunes ont surestimé le risque absolu, fixé actuellement à environ 10 cancers en excès chez 100 personnes exposées à 1 Sv. Cette évaluation suppose une relation linéaire sans seuil (LNT) qui est compatible avec les données épidémiologiques et dosimétriques actuelles pour les tumeurs dites solides ; ce n'est pas le cas pour les leucémies.

De très nombreuses observations médicales diagnostiques ou thérapeutiques permettent d'établir qu'aucun tissu ni organe n'échappe au risque cancérogène radio-induit. Les coefficients de risque qui peuvent être déduits de ces études sont globalement moins sévères que ceux dérivés des cohortes japonaises, y compris pour les tissus faiblement exposés. Certains groupes humains sont toutefois identifiés comme particulièrement sensibles : les fœtus, les enfants pour les tumeurs de la thyroïde, du pancréas et du système nerveux central et enfin des sous groupes génétiquement déficients en matière de réparation de l'ADN.

Les expositions professionnelles apportent des informations complémentaires en particulier sur les risques de cancer imputables à l'exposition interne : radon, radium, plutonium, thorium notamment. Les relations exposition-effet posent le problème de l'équivalence des doses étalées dans le temps et réparties de manière très hétérogène par rapport à une irradiation homogène instantanée intéressant le corps entier. En général, lorsque, dans la gamme des faibles expositions, on peut confronter au risque réel le risque potentiel calculé proportionnellement à la dose efficace, on s'aperçoit qu'il y a fréquemment surévaluation du risque extrapolé : avec le radium 226 un seuil paraît évident chez les miniaturistes exposés ; avec le plutonium 239 la relation exposition-effet chez les ouvriers de la Mayak pourrait être très curvilinéaire, avec le radon il y a sur-évaluation d'un facteur 3. En ce qui concerne le suivi global des travailleurs du nucléaire conduit par le Centre International de Recherches sur le Cancer, les données acquises depuis 1997, les résultats encore incomplets sur environ 400.000 travailleurs suivis ne permettent pas globalement de distinguer un risque relié à l'exposition aux rayonnements, à l'exception de la sous-cohorte anglaise pour laquelle demeure un excès de leucémies demeure perceptible, essentiellement imputable à de fortes expositions (>400mSv). Très récemment les résultats de 50 ans de suivi des radiologues britanniques (Berrington et al 2001), indiquent un déficit global de mortalité par cancer chez les praticiens exposés par rapports aux autres médecins non exposés aux rayonnements ionisants.

Les expositions environnementales enfin, par l'étude des conséquences locales et régionales de Tchernobyl et par l'étude les cohortes contaminées de l'Oural, ont complété les connaissances dans deux domaines importants, soulignés par le Rapport de l'Académie des Sciences dans sa révision de 1997 : la susceptibilité de l'enfant à l'induction de tumeurs de la thyroïde par les iodes radioactifs, l'importance des leucémies en tant que signe d'alerte pour les populations exposées de manière chronique à un mélange de radionucléides comparable à celui des déchets radioactifs. Si l'excès de tumeurs (rarement fatales) de la thyroïde chez l'enfant a surpris les experts par son ampleur et par sa soudaineté en Biélorussie, il n'y a pas d'excès de leucémies décelable dans les régions affectées. Les observations de la vallée de la Tetcha indiquent nettement moins de leucémies que l'on en attendait et on ne distingue

pas l'excès d'ostéosarcomes que laissait redouter l'importance de la contamination du milieu par le strontium 90, les terres rares se fixant dans l'os. En général, à l'exception des cancers de la thyroïde de l'enfant, les expositions environnementales paraissent donc témoigner d'un déficit significatif de tumeurs radio-induites par rapport à ce que l'on pouvait attendre des coefficients de risque retenu par la réglementation internationale.

Avec les progrès de la biologie moléculaire il est devenu possible d'identifier des lésions moléculaires de caractère spécifique caractérisant la signature d'un agent cancérigène dans les tumeurs qu'il induit. C'est le cas des tumeurs de la peau induites par les ultraviolets, des cancers du foie induits par l'aflatoxine, des tumeurs du poumon induites par le tabac. Cette possibilité a été utilisée pour l'identification des tumeurs radioinduites chez l'homme ; elle était particulièrement attendue du fait que les lésions initiales complexes induites dans l'ADN sont spécifiques. Les résultats ont été globalement négatifs, les tumeurs induites par les rayonnements ne peuvent pas être distinguées des tumeurs dites spontanées (les mêmes résultats sont observés chez l'animal), malgré quelques signes faibles concernant les tumeurs thyroïdiennes de l'enfant ou les sarcomes des tissus mous induits par la radiothérapie. Cette particularité s'explique si le point de départ est l'instabilité génétique induite : les mutations interviennent au hasard, spontanément et sont sélectionnées au sens darwinien par le milieu tissulaire irradié. Ainsi s'explique aussi la monoclonalité des tumeurs qui est interprétée à tort comme prouvant le concept qu'une seule cellule irradiée, un seul gène muté sont à l'origine des cancers radioinduits.

3-6 Expérimentation animale

L'expérimentation animale ne peut pas être directement utilisée pour déterminer des coefficients de risque chez l'homme, la démonstration peut aisément en être faite à partir des effets génétiques, bien mis en évidence chez la souris, mais actuellement totalement absents de l'épidémiologie des groupes humains. Pour ce qui concerne la cancérogenèse toutes les formes de relation dose-effet existent chez l'animal, à l'exception probable de la relation linéaire sans seuil (mise à part l'exposition aux neutrons de fission)!

L'expérimentation animale est particulièrement utile pour la compréhension des étapes conduisant à la production de cancers. L'hypothèse privilégiée était que les ruptures double brin mal réparées conduisaient à des mutations **stables** dont, au hasard, l'une d'entre elles entraînait une séquence fatale d'événements. Récemment toutefois de nouvelles données sont apparues qui compliquent l'interprétation des faits : Streffer tout d'abord en 1984 avait établi que les mutations retrouvées tardivement dans les tissus de l'embryon irradié, avant l'implantation dans l'utérus, n'étaient pas les mutations initialement induites ; par la suite il devait conclure que les lésions responsables correspondaient à une forme d'instabilité génétique, influencée par une prédisposition, non liée à la production de doubles cassures. La conséquence de l'acquisition de l'instabilité génétique est la production de mutations très variées et notamment de mutations ponctuelles que l'irradiation ne produit pas initialement. Cette donnée est importante car les tumeurs sont caractérisées par de multiples mutations ponctuelles par rapport aux cellules dont elles dérivent.

Il devient donc imaginable de considérer que l'instabilité génétique induite est un événement initial antérieur à la prolifération clonale. Toutefois jusqu'à présent ce caractère n'a pas été observé dans les proliférations considérées comme précancéreuses, ce qui a limité la portée du concept. La démonstration récente de l'expression transitoire du phénomène : c'est uniquement pendant les phases où la cellule ne se divise pas que s'accumulent les mutations, autorise à penser qu'il s'agit là de la phase décisive qui va permettre à la cellule précancéreuse de vaincre les multiples obstacles qui s'opposent à son expansion (contrôle par l'immunité, contrôle par les hormones tissulaires, contrôle par les communications intercellulaires). Il existe une corrélation si forte entre la susceptibilité d'une souche animale à développer des tumeurs radio-induites et la susceptibilité à développer une instabilité génétique radioinduite que les auteurs de l'observation (Ponaiya et al 1998) concluent que la distinction des 2 souches par ces deux caractères liés (propension à faire des tumeurs radioinduites et à développer précocement une instabilité induite) est aussi simple que celle entre le blanc et le noir.

On ne connaît pas le mécanisme d'induction de l'instabilité génétique mais ses caractéristiques distinguent nettement le processus d'une atteinte au hasard d'un gène donné de l'ADN cible.

A l'échelle cellulaire, la taille de la cible nécessaire pour acquérir l'instabilité est incompatible avec la taille d'un gène. Dans certains modèles, comme les cellules hybrides résultant de la fusion partielle de matériel génétique de hamster et d'homme, c'est l'ensemble du noyau cellulaire, à l'exclusion du cytoplasme, qui peut être considéré comme la cible unique. Dans d'autres modèles, en particulier après irradiation alpha, un effet déstabilisant du génome peut être observé à distance, dans les cellules voisines non irradiées. Ce phénomène pourrait être expliqué par la production de facteurs solubles dans le milieu de culture stabilisant la production de radicaux dérivés de l'oxygène moléculaire ; la production permanente de radicaux de ce type a été décrite dans les lignées de cellules de moelle osseuse de souris montrant une instabilité chromosomique après exposition aux rayons.

Le niveau auquel se situe la lésion initiale, importante pour le devenir des proliférations cellulaires, est donc celui d'une masse cellulaire mal définie, **influencée par les réactions de type toxique** et non uniquement celui d'un gène dans une unique cellule. Cette caractéristique est importante pour la modélisation du risque dans des gammes d'exposition (inférieures à 200 mSv) où l'épidémiologie est muette, ce qui est largement le cas dans les groupes de travailleurs exposés dans les pays occidentaux. L'importance des relations intercellulaires dans les mécanismes initiaux n'est pas un facteur favorable à l'extrapolation linéaire du risque, chaque interaction étant dépendante de la dose.

Il existe une vérification expérimentale directe du rôle "bystander" en matière d'induction de cancers. Les cancers de la peau peuvent être induits par irradiation localisée chez le rat. La relation LNT implique que les deux paramètres déterminants de la relation soient uniquement la dose absorbée et le nombre de cellules potentiellement cancérisables atteintes. L'expérience déterminante a consisté à irradier la peau au travers ou non d'une grille écran de sorte que la dose soit la même dans deux expositions, que le nombre de cellules cancérisables soit le même mais qu'il existe ou non une fraction de cellules non irradiées dans la masse du tissu.

Les résultats sont clairs : les tumeurs disparaissent lorsque un groupe de cellules non irradiées participe à la réaction. La généralisation du modèle LNT est invalidée, comme l'invalident toutes les expérimentations qui établissent nettement l'effondrement de l'efficacité des rayonnements de faible TEL à faible dose et faible débit.

4- Modélisation de l'effet des faibles doses

Pour des **besoins de gestion du risque** la réglementation internationale considère que l'extrapolation linéaire est suffisamment probable pour servir de base à la fixation des limites d'exposition autorisées. Plusieurs arguments sont avancés pour soutenir ce point de vue :

On observe des cancers en excès chez l'homme à partir d'une exposition de 10 mSv chez le fœtus, c'est une faible dose.

La meilleure source de renseignements épidémiologiques est la cohorte des survivants de HN et la relation dose-effet pour les tumeurs des tissus et organes ne se distingue pas d'une relation linéaire.

Le cancer résulte de la prolifération de cellules ayant subi des mutations, on admet que ces mutations sont le résultat direct des lésions aléatoires induites proportionnellement à la dose absorbée.

Les cancers sont des proliférations clonales : une seule cellule suffit à la production du cancer.

La relation linéaire sans seuil est donc plausible et légitime, en outre elle facilite grandement le cumul des doses et la gestion du risque.

Le critère de commodité en matière de gestion des risques est tout à fait recevable et à ce titre on peut comprendre la position des "regulators", parfaitement exposée par l'Agence de Vienne et assortie de la conviction que les risques environnementaux sont si faibles au dessous de 10 mSv par an qu'ils ne justifient aucune contre-mesure. Dans le même temps, comme je le rappelais au chapitre 1-2, les corps scientifiques compétents se sont toujours opposés jusqu'en 1999 à ce que l'on extrapole à 0 des coefficients de risque résultant d'observations faites à des niveaux de dose et surtout de débit de dose différant de plusieurs ordres de grandeur. Ce n'est malheureusement pas ce que retient l'opinion qui réclame le risque 0 et ceci doit amener à poser le problème avec plus de rigueur dans l'expression du "vrai du faux et de l'incertain"

La nature et l'intensité des effets biologiques dépendent de la quantité d'énergie absorbée par les tissus et des modalités de sa répartition dans l'espace et le temps.

La *probabilité d'atteindre* une cible spécifique associée à la cancérisation des tissus est directement proportionnelle à la dose, sans seuil envisageable autre que la quantité d'énergie nécessaire à l'effet,

sa *probabilité d'effet* est une fonction plus complexe et dépend de la qualité de la lésion produite ainsi que de la capacité de la cellule à réparer le dommage.

Ces deux paramètres sont influencés par la "concentration" des lésions initiales dans la cible donc par la qualité du rayonnement et par le débit de dose.

Ces aspects particulièrement étudiés dans le Rapport de l'Académie des Sciences ont fait l'objet en 1998 d'un colloque spécialement consacré à la réparation de l'ADN et aux implications de la radiosensibilité des multiples étapes conduisant au cancer. Ces données ne soutiennent pas la légitimité de la relation linéaire sans seuil, comme le rappelle en 1999 l'Académie de médecine.

Compte tenu de l'importance de la cohorte de Hiroshima et Nagasaki pour la modélisation du risque cancérogène radio-induit il est important de juger de la robustesse de la relation linéaire, qui décrit les observations de manière satisfaisante pour la majorité des tumeurs solides, à partir de 200 mSv du moins, dans la perspective où une extrapolation à 0 ne serait pas justifiée pour des raisons biologiques ou physiques. La première observation est que la linéarité de la relation à Hiroshima n'impose pas une extrapolation linéaire à 0 qui ne résulte que d'un choix délibéré, destiné à la simplification de la gestion éventuelle du risque. De multiples fonctions peuvent décrire les données de H.N. et introduire un seuil améliore la nature de la relation dose-effet pour l'incidence des cancers solides et des leucémies. Le choix de l'hypothèse de linéarité résulte d'incertitudes dosimétriques et d'une interprétation mécanistique contestée de l'origine des cancers : 1 photon, 1 gène, 1 lésion non réparée suffisent à l'hypothèse dite LNT. Parmi les incertitudes dosimétriques la contribution de la composante neutronique à plus de 1.000 m de l'hypocentre est sans doute la plus troublante. Les dernières données conduisent à une révision dosimétrique qui diminue la contribution des rayonnements de faible TEL pour l'induction de cancers dans la plage de dose au dessous du Sv. Après soustraction de cette contribution, la part résiduelle pour les photons gamma n'obéit plus à une loi linéaire. Il existe de nombreuses données en outre, issues de l'exposition médicale ou professionnelle qui établissent pour certains organes comme le poumon (travailleurs du plutonium, travailleurs de la monazite) l'os (ouvrières des cadrans lumineux au radium), et le foie (patients ayant reçu du thorotrast) notamment que la relation linéaire est rejetée.

En conclusion il est donc difficile d'accepter pour plausible et légitime la relation linéaire sans seuil et on doit constater sa faillite en tant qu'instrument de gestion consensuelle du risque pour la société. Comme le dit Roger Clarke, Président de la Commission Principale de l'ICRP "It is time for a change".

Références :

In "Rayonnements ionisants" R. Masse CR Acad. Sci. Sciences de la Vie, 323, (2000), 633-640

In "Rayonnements ionisants", R. Masse et M. Bourguignon : Les cancers professionnels, Tome 1 : Pairon, Brochard, Le Bourgeois et Ruffié éditeurs, Margaux Orange 2000, pages 53-64.

In The effects of low and very low doses of ionizing radiation on human health Proceedings of WONUC Symposium, Versailles 17-18th June 1999, Wonuc ed, Elsevier 2000, Amsterdam, Lausanne, New-York, 539 pages.